

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИКОПРОТЕИНА-P НА ФОНЕ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

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

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

Обоснование. Гликопротеин-P (Pgp) – эффлюксный АТФ-зависимый мембранный белок-транспортер, экскретирующий из клеток во внеклеточное пространство широкий спектр липофильных эндо- и ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов. Активность переносчика может изменяться под влиянием ряда факторов и веществ.

Цель. Изучить функциональную активность Pgp на организменном уровне при перманентной окклюзии общей сонной артерии.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 14 половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла массой 3500-4300 г. Животные были разделены на 2 группы: 1-я группа – изучение функциональной активности Pgp после проведения «ложной» операции (n=5); 2-я группа – исследование активности транспортера на фоне односторонней окклюзии общей сонной артерии (n=9). Оценку функциональной активности Pgp проводили по фармакокинетике маркерного субстрата транспортера – фексофенадина после его однократного перорального введения в дозе 67,5 мг/кг массы за 5 суток до и на 7-е сутки после оперативного вмешательства.

Результаты. Фармакокинетические параметры фексофенадина у кроликов 1-й и 2-й групп до начала эксперимента статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Выполнение как «ложной операции», так и окклюзии общей сонной артерии достоверно не влияло на фармакокинетику маркерного субстрата Pgp, она не изменялась по сравнению с исходным профилем. Также не было выявлено значимых различий между 1-й и 2-й группами на 7-й день исследования после выполнения «ложной» операции и окклюзии общей сонной артерии соответственно

Выводы. Односторонняя окклюзия общей сонной артерии не приводит к изменению функциональной активности Pgp на уровне целостного организма, определяемой по фармакокинетике его маркерного субстрата – фексофенадина.

Ключевые слова: гликопротеин-P, ABCB1-белок, кролики, окклюзия общей сонной артерии, фексофенадин, фармакокинетика, ложная операция.

FUNCTIONAL ACTIVITY OF P-GLYCOPROTEIN WITH UNDERLYING BRAIN ISCHEMIA

I.V. Chernykh, A.V. Shchulkin, M.V. Gatsanoga, N.M. Popova, A.S. Yesenina, M.M. Gradinar, E.N. Yakusheva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation



Background. P-glycoprotein (Pgp) is an efflux ATP-dependent membrane transporter protein that removes a wide range of lipophilic endo- and xenobiotics, including drugs, from the cells into the extracellular space. Its activity can change under the influence of some factors and substances.

Aim. The aim of the experiment was to study functional activity of Pgp at an organism level after the permanent common carotid artery occlusion.

Materials and Methods. The study was performed on 14 mature male chinchilla rabbits (3500-4300 g). The animals were divided into 2 groups: in the 1st group Pgp functional activity was studied after a 'false' operation (n=5); in the 2nd group the transporter activity was studied with the underlying unilateral common carotid artery occlusion (n=9). Pgp functional activity was evaluated by pharmacokinetics of the marker substrate of the transporter – fexofenadine – after its single oral administration at the dose of 67.5 mg/kg b. w 5 days before and 7 days after the surgery.

Results. Before the experiment pharmacokinetic parameters of fexofenadine in rabbits of the 1st and the 2nd groups did not show any statistically significant differences ($p>0.05$). Both 'false' operation and occlusion of the common carotid artery did not produce a reliable effect on the pharmacokinetics of Pgp marker substrate: it did not change in comparison with the initial profile. Besides, no significant differences were revealed between the 1st and 2nd groups on the 7th day of the study after 'false' operation and common carotid artery occlusion, respectively.

Conclusions. Unilateral common carotid artery occlusion did not lead to a change in the functional activity of Pgp at the level of the whole organism, as determined by the pharmacokinetics of its marker substrate – fexofenadine.

Keywords: *P-glycoprotein, ABCB1-protein, rabbits, common carotid artery occlusion, fexofenadine, pharmacokinetics, 'false' operation.*

В настоящее время в структуре смертности в Российской Федерации одно из первых мест занимает смертность вследствие цереброваскулярной болезни. При этом, несмотря на внедрение новых методов лечения (эндоваскулярных вмешательств, тромболитической терапии) отмечается тенденция к ее росту [1]. Неутешительны и результаты клинических исследований по использованию нейропротекторных средств: на данный момент клиническая эффективность не доказана ни у одного препарата [2]. Возможной причиной данного факта может быть изменение системной фармакокинетики лекарственных средств указанной группы при развитии инсульта.

Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1-белок) – эффлюксный АТФ-зависимый мембранный белок-транспортер, экскретирующий из клеток широкий спектр липофильных эндо- и ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов. Локализуясь в слизистой оболочке тонкого кишечника, он препятствует всасыванию субстратов, в гистогематических барьерах (в том числе,

гематоэнцефалическом) – защищает за барьерные органы, а в печени и почках способствует выведению транспортируемых веществ [3].

Функционирование Pgp зависит от ряда внешних и внутренних факторов, которые модулируют экспрессию его гена и активность транспортера. Индукция белка-транспортера может привести к неэффективности фармакотерапии лекарственными веществами – субстратами Pgp, а ингибирование – к их относительной передозировке [3]. Таким образом, Pgp играет значительную роль в процессах фармакокинетики.

В ряде экспериментов исследовано функционирование Pgp в головном мозге при ишемии, и в большинстве из них показано увеличение активности и количества транспортера [4, 5], однако работ по изучению его функциональной активности на уровне целостного организма при ишемии головного мозга нами не обнаружено.

Целью настоящего эксперимента являлась оценка функциональной активности Pgp на организменном уровне при перманентной окклюзии общей сонной артерии.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 14 половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла массой 3500-4300 г. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами лабораторной практики (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»).

Все животные были разделены на 2 группы: 1-я группа – изучение функциональной активности P_{gr} после проведения «ложной» операции (n=5); 2-я группа – исследование функциональной активности транспортера на фоне перманентной односторонней окклюзии общей сонной артерии (n=9).

Оперативные вмешательства проводили после наркотизации кроликов внутримышечным введением ксилазина гидрохлорида (5,0 мг/кг) и золетила-50 (10 мг/кг) [6]. В качестве премедикации животным подкожно вводили 0,1%-й раствор атропина (0,01 мл/кг). Для выведения из состояния наркоза кроликам однократно внутримышечно вводили 10%-й раствор сульфокамфокаина (0,1 мл/кг массы) [6].

Для моделирования ишемии головного мозга выполняли перманентную окклюзию правой общей сонной артерии. Кроликам сбрасывали шерсть в области шеи, вскрывали кожу, подкожно-жировую клетчатку, мышечный слой, выделяли общую сонную артерию и накладывали на нее лигатуру с последующим послойным ушиванием раны [5]. «Ложная» операция отличалась отсутствием окклюзии общей сонной артерии.

Оценку функциональной активности P_{gr} проводили за 5 суток до и на 7-е сутки после оперативного вмешательства. Для этого животным в день исследования однократно перорально вводили маркерный субстрат транспортера – фексофенадин («Аллегра» «Sanofy Aventis», Франция) в дозе 67,5 мг/кг массы в виде суспензии на воде очищенной (10 мл на кролика) [5,7]. Для определения концентрации фексофенадина кровь в объеме 5 мл забирали из краевой вены уха кролика в гепаринизированные пробирки через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 и

24 ч. после введения препарата. Образцы крови центрифугировали на центрифуге «Elmi CM 6M» (1750 g, 10 мин.), полученную плазму хранили до анализа при –29°C в течение месяца. Содержание фексофенадина в плазме крови кроликов определяли на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Стайер» (Россия) с УФ-спектрофотометрическим детектированием при длине волны 220 нм с использованием обращенно-фазовой хроматографической колонки Ultrasphere 4,6*250 мм (зернение 5 мкм) фирмы «Beckman Coulter». Экстракцию фексофенадина из плазмы крови осуществляли с применением дихлорметана («ACROS ORGANICS»), этилацетата («ACROS ORGANICS») и диэтилового эфира («ХИММЕД») [5,7]. Элюирование проводили подвижной фазой следующего состава: 64 мл ацетонитрила, 133,7 мл бидистиллированной воды, содержащей 2,33 мл ледяной уксусной кислоты («ХИММЕД») и 0,936 мл триэтиламина («ACROS ORGANICS») на 200 мл [5,7]. pH подвижной фазы доводили до 5,0 триэтиламинол. Время удерживания пика фексофенадина составило 12,6 мин. С использованием модельнонезависимого метода [8] 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); $AUC_{0-\infty}$ – площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время от нуля до бесконечности (нг*ч/мл), T_{max} – время достижения максимальной концентрации (ч), $T_{1/2}$ – период полувыведения (ч) [8].

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «Stat Soft Statistica 7.0». Характер распределения данных определяли по критерию Шапиро-Уилка. Наличие статистически значимых различий до и после экспериментальных воздействий (внутри групп) определяли по парному t-критерию Стьюдента (при нормальном распределении данных) или критерию Уилкоксона (при распределении данных отличном от нормального).

Межгрупповые сравнения выполняли с помощью t-критерия Стьюдента (нормальное распределение данных) или критерия Манна-Уитни (ненормальное распределение). Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей – при распределении данных отличным от нормального способом или среднего арифметического \pm стандартное отклонение – при нормальном распределении.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты представлены в таблицах 1 и 2 и на рисунках 1 и 2.

Фармакокинетические параметры фексофенадина у кроликов 1-й и 2-й групп до начала эксперимента статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Выполнение как «ложной» операции, так и окклюзии общей сонной артерии достоверно не влияло на фармакокинетику маркерного субстрата Pgp, она не изменялась по сравнению с исходным профилем.

Также не было выявлено значимых различий в параметрах фармакокинетики фексофенадина между 1-й и 2-й группами на 7-й день исследования после выполнения «ложной» операции и окклюзии общей сонной артерии.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры фексофенадина до и после «ложной» операции

Изучаемые параметры	Исходные значения, n=5	Значения на 7-й день после «ложной операции», n=5
C_{max} , нг/мл	192,61 (130,27; 343,71)	165,91 (164,92; 193,75)
AUC_{0-t} , нг*ч/мл	2768,38 \pm 1798,81	2118,36 \pm 459,17
$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	3588,65 \pm 1873,69	3557,78 \pm 1573,63
T_{max} , ч	5,0 (4,0; 6,0)	3,0 (2,0; 5,0)
$T_{1/2}$, ч	11,62 \pm 3,22	16,10 \pm 9,50

Таблица 2

Фармакокинетические параметры фексофенадина до и после перманентной односторонней окклюзии общей сонной артерии

Изучаемые параметры	Исходные значения, n=9	Значения на 7-й день после окклюзии общей сонной артерии, n=9
C_{max} , нг/мл	150,14 (126,85; 177,69)	177,98 (132,72; 238,66)
AUC_{0-t} , нг*ч/мл	2224,55 (1689,08; 2929,77)	2324,72 (1664,45; 3246,91)
$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	8582,99 (2894,28; 25452,83)	4332,57 (2399,28; 7823,66)
T_{max} , ч	4,0 (2,5; 10,0)	7,5 (4,0; 10,0)
$T_{1/2}$, ч	43,12 (15,85; 117,33)	13,91 (5,54; 34,92)

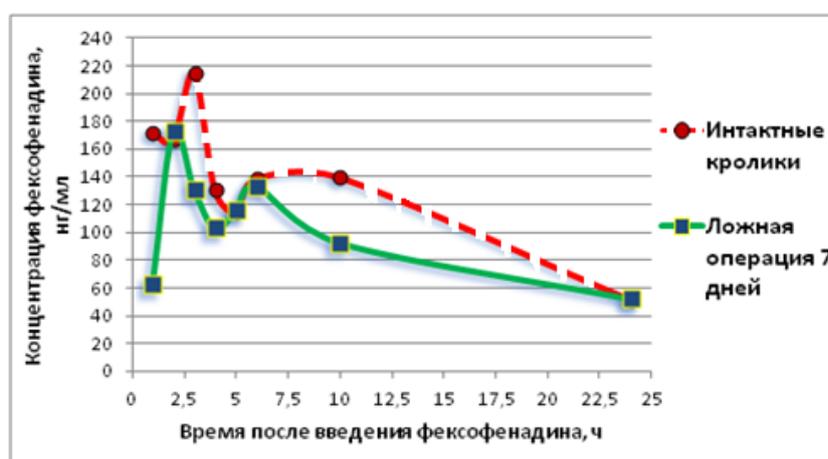


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические кривые фексофенадина у кроликов до и после выполнения «ложной» операции

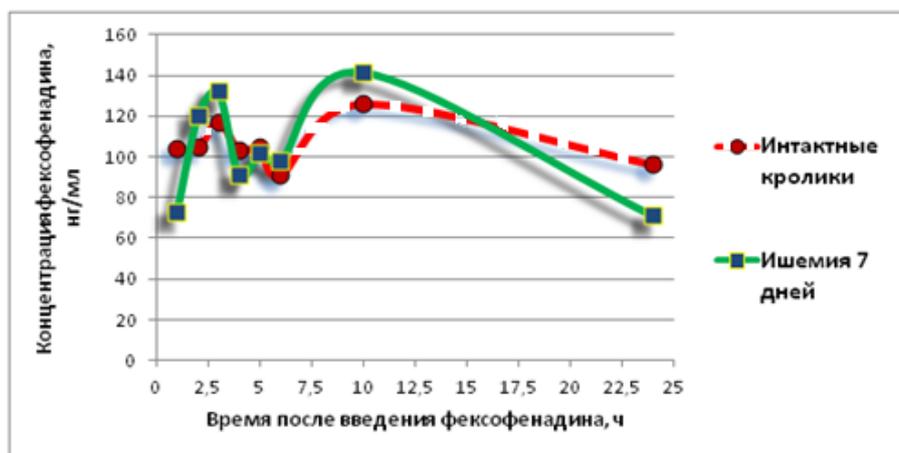


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические кривые фексофенадина у кроликов до и после перманентной односторонней окклюзии общей сонной артерии

Фексофенадин не метаболизируется в организме, а в его фармакокинетике ключевую роль играет Pgp, поэтому изменение фармакокинетических параметров вещества отражает функциональную активность белка-транспортера. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии влияния односторонней окклюзии общей сонной артерии на активность Pgp.

Известно, что гипоксическая и циркуляторная гипоксия могут привести к изменению функционирования Pgp. При моделировании печеночной ишемии с последующей реперфузией показано снижение печеночной экскреции родамина 123 – субстрата белка-транспортера, при этом возрастало количество Pgp в мембране печеночных канальцев и гематоэнцефалическом барьере мозга крыс [10].

Частичная перевязка портальной вены у крыс вызывала повышение экспрессии транскрипционного фактора HIF-1 α и Pgp в нейронах коры, что связано с гипергаммониемией и стабилизацией субъединицы HIF-1 α [11].

В исследовании на крысах показано, что окклюзия средней мозговой артерии в течение 90 мин с последующей реперфузией приводила к повышению уровня Pgp как в головном мозге, так и в печени [4].

Несмотря на наличие системной гипоксии на фоне ишемии головного мозга,

показанную во многих работах [12], в нашем исследовании изменения активности транспортера на уровне целостного организма не выявлено. Вероятно, это связано с недостаточным дефицитом кислорода и отсутствием выраженного нарушения редокс-гомеостаза на уровне целостного организма, поэтому не происходит активация транскрипционных факторов, таких как HIF1, Sp1, Nrf2, играющих основную роль в интенсификации экспрессии гена MDR1, кодирующего Pgp [13].

Полученные результаты, однако, не отрицают возможного изменения функциональной активности транспортера локально в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ).

Выводы

Односторонняя окклюзия общей сонной артерии не приводит к изменению функциональной активности гликопротеина-P на уровне целостного организма, определяемой по фармакокинетике его маркерного субстрата – фексофенадина.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: отсутствует.

Участие авторов:

Концепция – Черных И.В., Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М.

Выполнение эксперимента – Черных И.В., Щулькин А.В., Гацаного М.В., Есенина А.С., Градинарь М.М.

Обработка данных, написание текста – Черных И.В., Щулькин А.В.

Редактирование – Якушева Е.Н., Попова Н.М.

Литература

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // *Российский кардиологический журнал*. 2012. Т. 17, №5. С. 6-11.
2. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J., et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2015. Vol. 46, №10. P. 3020-3035. doi:10.1161/STR.0000000000000074
3. Choi Y.H., Yu A. ABC transporters in multidrug resistance and pharmacokinetics, and strategies for drug development // *Current Pharmaceutical Design*. 2014. Vol. 20, №5. P. 793-807. doi:10.2174/138161282005140214165212
4. Candelario-Jalil E., DeMars K.M., Yang Ch., et al. Spatiotemporal Changes in P-glycoprotein Levels in Brain and Peripheral Tissues Following Ischemic Stroke in Rats // *Journal of Experimental Neuroscience*. 2017. Vol. 11. P. 1-9. doi:10.1177/1179069517701741
5. Якушева Е.Н., Черных И.В., Щулькин А.В., и др. Экспрессия гликопротеина-P в головном мозге крыс при окклюзии-реперфузии общей сонной артерии // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015. Т. 23, №4. С. 44-50.
6. Разина А.В., Фролова А.И., Сергеев М.А. Оптимизация метода общей анестезии на кроликах // *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. 2010. №1(5). С. 32-35.
7. Гацанога М.В., Черных И.В., Щулькин 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. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., и др. Фармакокинетика. Ростов-на-Дону: Феникс; 2001.
9. Ueno M., Nakagawa T., Huang C.-I., et al. The expression of P-glycoprotein is increased in vessels with blood-brain barrier impairment in a stroke-prone hypertensive model // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2009. Vol. 35, №2. P. 147-155. doi:10.1111/j.1365-2990.2008.00966.x
10. Tallis S., Caltana L.R., Souto P.A., et al. Changes in CNS cells in hyperammonemic portal hypertensive rats // *Journal of Neurochemistry*. 2014. Vol. 128, №3. P. 431-444. doi:10.1111/jnc.12458
11. Miah M.K., Shaik I.H., Bickel U., et al. Effects of hepatic ischemia-reperfusion injury on the P-glycoprotein activity at the liver canalicular membrane and blood-brain barrier determined by in vivo administration of rhodamine 123 in rats // *Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 31, №4. P. 861-873. doi:10.1007/s11095-013-1208-z
12. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P., et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2013. Vol. 44. P. 870-947. doi:10.1161/STR.0b013e318284056a
13. Robertson S.J., Mokgokong R., Kania K.D., et al. Nitric Oxide Contributes to Hypoxia-Reoxygenation-Induced P-Glycoprotein Expression in Rat Brain Endothelial Cells // *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2011. Vol. 31, №7. P. 1103-1111. doi:10.1007/s10571-011-9711-4

References

1. Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the «Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions» study. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(5):6-11. (In Russ).
2. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(10):3020-35. doi:10.1161/STR.0000000000000074
3. Choi YH, Yu A. ABC transporters in multidrug resistance and pharmacokinetics, and strategies for drug development. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(5):793-807. doi:10.2174/138161282005140214165212
4. Candelario-Jalil E., DeMars K.M., Yang Ch., et al. Spatiotemporal Changes in P-glycoprotein Levels in Brain and Peripheral Tissues Following Ischemic Stroke in Rats. *Journal of Experimental Neuroscience*. 2017;11:1-9. doi:10.1177/1179069517701741
5. Yakusheva EN, Chernykh IV, Shchulkin AV, et al. P-glycoprotein expression in brain during ischemia-reperfusion. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;23(4):44-50. (In Russ).
6. Razina AV, Frolova AI, Sergeev MA. The optimization of general anesthetic technique in rabbits. *Actual Questions of Veterinary Biology*. 2010;1(5): 32-5. (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. Karkishchenko NN, Khoron'ko VV, Sergeeva SA, et al. *Farmakokinetika*. Rostov-na-Donu: Feniks; 2001. (In Russ).

9. Ueno M, Nakagawa T, Huang CI, et al. The expression of P-glycoprotein is increased in vessels with blood-brain barrier impairment in a stroke-prone hypertensive model. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2009;35(2):147-55. doi:10.1111/j.1365-2990.2008.00966.x
10. Tallis S, Caltana LR, Souto PA, et al. Changes in CNS cells in Hyperammonemic portal hypertensive rats. *Journal of Neurochemistry*. 2014;128(3):431-44. doi:10.1111/jnc.12458
11. Miah MK, Shaik IH, Bickel U, et al. Effects of hepatic ischemia-reperfusion injury on the P-glycoprotein activity at the liver canalicular membrane and blood-brain barrier determined by in vivo administration of rhodamine 123 in rats. *Pharmaceutical Research*. 2014;31(4):861-73. doi:10.1007/s11095-013-1208-z
12. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947. doi:10.1161/STR.0b013e318284056a
13. Robertson SJ, Mokgokong R, Kania KD, et al. Nitric oxide contributes to hypoxia-reoxygenation-induced P-glycoprotein expression in rat brain endothelial cells. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2011;31(7):1103-11. doi:10.1007/s10571-011-9711-4

Информация об авторах [Authors Info]

Черных Иван Владимирович – к.б.н., ассистент кафедры общей и фармацевтической химии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
SPIN: 5238-6165, ORCID ID: 0000-0002-5618-7607.

Ivan V. Chernykh – PhD in Biological Sciences, Assistant of the Department of General and Pharmaceutical Chemistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
SPIN: 5238-6165, ORCID ID: 0000-0002-5618-7607.

Шулькин Алексей Владимирович – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
SPIN: 2754-1702, ORCID ID: 0000-0003-1688-0017.

Alexey V. Shchulkin – PhD, MD, Associate Professor of the Department of Pharmacology with Course of Pharmacy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
SPIN: 2754-1702, ORCID ID: 0000-0003-1688-0017.

Гацаного Мария Валериевна – аспирант кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
SPIN: 9645-5079, ORCID ID: 0000-0002-1116-6271.

Maria V. Gatsanoga – PhD student of the Department of Pharmacology with Course of Pharmacy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
SPIN: 9645-5079, ORCID ID: 0000-0002-1116-6271.

Попова Наталья Михайловна – к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: p34-66@yandex.ru
SPIN: 7553-9852, ORCID ID: 0002-5166-8372.

Natalia M. Popova – PhD, MD, Senior Teacher of the Department of Pharmacology with Course of Pharmacy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: p34-66@yandex.ru
SPIN: 7553-9852, ORCID ID: 0002-5166-8372.

Есенина Анна Сергеевна – студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
ORCID ID: 0000-0002-3984-8979.

Anna S. Yesenina – Student, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
ORCID ID: 0000-0002-3984-8979.

Градинарь Мария Михайловна – студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
ORCID ID: 0000-0002-2246-4127.

Maria M. Gradinar – Student, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
ORCID ID: 0000-0002-2246-4127.

Якушева Елена Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
SPIN: 2865-3080, ORCID ID: 0000-0001-6887-4888.

Elena N. Yakusheva – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pharmacology with course of pharmacy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
SPIN: 2865-3080, ORCID ID: 0000-0001-6887-4888.

Цитировать: Черных И.В., Шулькин А.В., Гацаного М.В., Попова Н.М., Есенина А.С., Градинарь М.М., Якушева Е.Н. Функциональная активность гликопротеина-P на фоне ишемии головного мозга // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №1. С. 46-52. doi:10.23888/HMJ20197146-52

To cite this article: Chernykh IV, Shchulkin AV, Gatsanoga MV, Popova NM, Yesenina AS, Gradinar MM, Yakusheva EN. Functional activity of P-glycoprotein with underlying brain ischemia. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(1):46-52. doi:10.23888/HMJ20197146-52

Поступила / Received: 06.10.2018
Принята в печать / Accepted: 20.03.2019