

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

© П.Д. Ерохина, Ю.В. Абаленихина, А.В. Шулькин, И.В. Черных, А.А. Котлярова,
С.К. Правкин, А.А. Слепнев, Е.Н. Якушева

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

Актуальность. Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1) – белок-транспортер, обеспечивающий защиту органов и тканей от ксенобиотиков, являющихся его субстратами, выводя их из клеток во внеклеточное пространство и биологические жидкости.

Цель. Изучить влияние эстрадиола на активность Pgp *in vitro* на линии клеток Caco-2.

Материалы и методы. Исследования выполнены на линии клеток Caco-2. Активность Pgp анализировали по транспорту его маркерного субстрата – фексофенадина в трансвелл-системе. Концентрацию фексофенадина оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Количество Pgp определяли методом ИФА. Эксперимент включал следующие серии: клетки, которые преинкубировали с чистой транспортной средой без добавления каких-либо веществ (контрольная серия); влияние рифампицина в концентрации 10 мкмоль/л при преинкубировании в течение 3 сут на активность и синтез Pgp (контроль индукции); влияние эстрадиола в концентрациях 1 и 10 мкмоль/л при преинкубировании в течение 30 мин на активность и синтез Pgp; влияние эстрадиола в концентрациях 1 и 10 мкмоль/л при преинкубировании в течение 3 сут на активность и синтез Pgp.

Результаты. Эстрадиол в концентрациях 1 и 10 мкМ при инкубации с клетками в течение 30 мин достоверно не влиял на активность и синтез Pgp, также как и 1 мкМ эстроген при инкубации 3 сут. В то же время эстрадиол в концентрации 10 мкМ при инкубации в течение 3 сут повышал активность и синтез белка-транспортера.

Заключение. Эстрадиол в эксперименте *in vitro* на клетках линии Caco-2 в концентрации 10 мкМ при инкубировании в течение 3 сут повышает синтез и активность белка-транспортера гликопротеина-P.

Ключевые слова: гликопротеин-P; эстрадиол; Caco-2.

**STUDY OF INFLUENCE OF ESTRADIOL ON THE ACTIVITY
OF P-GLYCOPROTEIN *IN VITRO***

P.D. Erokhina, Yu.V. Abalenikhina, A.V. Shchulkin, I.V. Chernykh, A.A. Kotlyarova,
S.K. Pravkin, A.A. Slepnev, E.N. Yakusheva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Background. P-Glycoprotein (Pgp) is a transport protein that provides protection of organs and tissues from xenobiotics being its substrates, through excretion of them from cells into the extracellular space and biological fluids.

Aim. To study the effect of estradiol on Pgp activity *in vitro* on Caco-2 cell line.

Materials and Methods. The studies were performed on Caco-2 cell line. Pgp activity was analyzed by the transport of its marker substrate, fexofenadine, in Transwell system. The concentration of fexofenadine was evaluated by HPLC. The amount of Pgp was determined by ELISA method. The experiment included the following series of cells: cells preincubated with clean transport medium without addition of any substances (control series); the effect of rifampicin at a concentration of 10 μM on Pgp activity and synthesis in preincubation for 3 days (induction control); the effect of estradiol at concentrations of 1 and 10 μM on Pgp activity and synthesis in preincubation for 30 min; the effect of estradiol at concentrations of 1 and 10 μM on Pgp activity and synthesis in preincubation for 3 days.

Results. Estradiol at concentrations of 1 and 10 μM in incubation with cells for 30 min did not show any reliable influence on the activity and synthesis of Pgp, the same as 1 μM estrogen during incubation for 3 days. At the same time, estradiol at a concentration of 10 μM induced increase in the activity and synthesis of the transport protein in incubation for 3 days.

Conclusion. In *in vitro* experiments on Caco-2 cells, estradiol at a concentration of 10 μM increases the activity and synthesis of P-glycoprotein transporter in incubation for 3 days.

Keywords: *P-glycoprotein; estradiol; Caco-2.*

Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1) – белок-транспортер, локализованный преимущественно в билипидной мембране клеток. Эволюционно у данного белка была выработана защитная функция – он препятствует проникновению эндо- и экзобиотиков внутрь клеток, выводя их во внеклеточное пространство и биологические жидкости. Например, экспрессируясь в опухолевых клетках, Pgp обеспечивает развитие их резистентности к химиотерапии, в энтероцитах кишечника препятствует всасыванию веществ, в гепатоцитах и эпителии почечных канальцев выводит субстраты в желчь и мочу соответственно, в эндотелиальных клетках гистогематических барьеров – препятствует их проникновению в забарьерные органы [1].

Показано, что ряд веществ способен влиять на активность Pgp – повышать ее, то есть являться его индукторами, или снижать, то есть являться ингибиторами [2].

При тестировании влияния эстрадиола на функционирование Pgp были получены противоречивые результаты. На клетках рака молочной железы, экспрессирующих Pgp, было показано, что эстрадиол (10 пМ-10 нМ) при инкубации в течение 4 сут снижал количество и активность белка-транспортера. При этом эстроген не влиял на содержание мРНК гена *MDR1*, кодирующего Pgp [3].

На линии клеток NCI-ADR-RES, которая не содержит ER α эстрогеновый рецептор, выявлено, что экспрессия гена *MDR1* и белка Pgp не изменялись при воздействии эстрадиола в концентрациях 10^{-10} – 10^{-8} М, но увеличивались в 2 и 2,4 раза под действием концентраций 10^{-7} – 10^{-6} М и инкубации в течение 8 ч. На линии клеток JAR, содержащей высокие уровни эстрогеновых рецепторов ER α и ER β , индукция экспрессии Pgp наблюдалась уже при низких концентрациях эстрадиола (10^{-9} М) [4].

В экспериментах *in vivo* было показано, что эстрадиол повышает активность и синтез Pgp в энтероцитах кишечника [5].

При этом исследований на линиях клеток органов, отвечающих за фармакокинетику лекарственных веществ (кишечном и почечном эпителии, гепатоцитах, эндотелии гистогематических барьеров), практически не проводилось.

Поэтому целью настоящего исследования было изучить влияние эстрадиола на активность Pgp *in vitro* на клеточной модели тонкокишечного эпителия.

Материалы и методы

Исследования выполнены на линии клеток аденокарциномы толстого кишечника человека – Caco-2. При культивировании более 21 сут данные клетки начинают спонтанно дифференцироваться в

структуру, проявляющую большинство морфологических и функциональных характеристик энтероцитов тонкого кишечника, экспрессирующую ферменты I и II фазы биотрансформации, а также мембранные белки-транспортёры, включая Pgp и белок множественной лекарственной устойчивости (MRP) [6].

Клетки линии Caco-2 культивировали при 37°C и 5% содержании CO₂ в Дульбекко модифицированной среде Игла (DMEM) с содержанием глюкозы 4500 мг/л («Sigma-Aldrich», Германия), 4 мМ L-глутамин («Sigma-Aldrich», Германия), 15% бычьей сыворотки («Sigma-Aldrich», Германия), 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина («Sigma-Aldrich», Германия). При достижении конfluenceности более 70% клетки снимали с фласка раствором трипсин-ЭДТА (0,25% трипсина и 0,2% ЭДТА, «Sigma-Aldrich», Германия) и высевали или в трансвелл-систему для определения активности Pgp, или в 6-луночные планшеты для оценки влияния эстрадиола на синтез Pgp. Клетки культивировали в течение 21 сут.

Трансвелл-система представлена двумя камерами: апикальной и базолатеральной. Дно апикальной камеры является полупроницаемой мембраной, на которую высевали клетки с плотностью 10⁵/см² (или 33 000 клеток/ячейка). В работе использовали 12-луночный планшет с полупроницаемой мембраной диаметром 1,12 см и диаметром пор 0,4 мкм (12 mm Transwell® with 0.4 µm Pore Polycarbonate Membrane Insert, Sterile, Corning, США). При трансэпителиальном сопротивлении выше 500 мОм*см² выполняли транспортные эксперименты.

Активность Pgp оценивали по транспорту фексофенадина («Sigma-Aldrich», Германия) – маркерного субстрата белка-транспортёра в трансвелл-системе. Для этого питательную среду заменяли на транспортную среду, представляющую собой раствор Хэнкса («Sigma-Aldrich», Германия) с 25 мМ Хепес («Sigma-Aldrich», Германия) и 1% диметилсульфоксида («ПанЭко», Россия). Затем добавляли фексофена-

дин в апикальную камеру в конечной концентрации 150 мкМ [7]. Через 1, 2 и 3 ч забирали образцы из базолатеральной камеры для определения концентрации маркерного субстрата (*ab* транспорт, обусловленный пассивной диффузией против работы Pgp).

В аналогичных трансвелл-системах оценивали транспорт фексофенадина из базолатеральной камеры в апикальную (*ba* транспорт, обусловленный пассивной диффузией и Pgp). Для этого субстрат в той же концентрации добавляли в базолатеральную камеру, а затем через 1, 2 и 3 ч забирали образцы из апикальной камеры для определения концентрации фексофенадина.

Транспорт маркерного субстрата рассчитывали по формуле [6]:

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

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, C_0 – начальная концентрация субстрата в камере-доноре.

Затем рассчитывали отношение коэффициентов кажущейся проницаемости: *ba* к *ab*. Данный параметр является интегральным и оценивает общий вклад Pgp в транспорт фексофенадина через билипидную мембрану.

Концентрацию фексофенадина определяли методом ВЭЖХ-УФ при длине волны 220 нм на ВЭЖХ хроматографе «Стайер» (Россия).

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

Для изучения влияния эстрадиола 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 содер-

жание 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 в концентрации 10 мкмоль/л при преинкубировании в течение 3 сут на активность и синтез Pgp (контроль индукции);

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

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

Полученные результаты анализировали с помощью программ Stat Soft Statistica 13.0 и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24. 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

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 отноше-

ния Papp *ba* к Papp *ab* на 93,2% ($p < 0,05$).

Эстрадиол в концентрациях 1 и 10 мкМ при инкубации с клетками в течение 30 мин достоверно не влиял на активность Pgp, так же, как и 1 мкМ эстрогена при инкубации 3 сут.

В то же время эстрадиол в концентрации 10 мкМ при инкубации в течение 3 сут вызывал повышение отношения Papp *ba* к Papp *ab* фексофенадина на 73,5% ($p < 0,05$), что является проявлением повышения активности Pgp (табл. 1).

Для изучения механизмов изменения активности Pgp (собственно изменение активности белка-транспортера или изменение синтеза Pgp) было оценено количество белка-транспортера методом ИФА (рис. 1).

Рифампицин в концентрации 10 мкМ при инкубировании в течение 3 сут вызывал повышение Pgp на 52,7% ($p < 0,05$).

Эстрадиол в концентрации 1 и 10 мкМ при инкубировании с клетками линии Caco-2 в течение 30 мин достоверно не влиял на количество белка-транспортера, так же, как и эстроген в концентрации 1 мкМ при инкубировании в течение 3 сут.

При этом эстрадиол в концентрации 10 мкМ при инкубировании в течение 3 сут повышал количество Pgp на 49,6% ($p < 0,05$) (рис. 1).

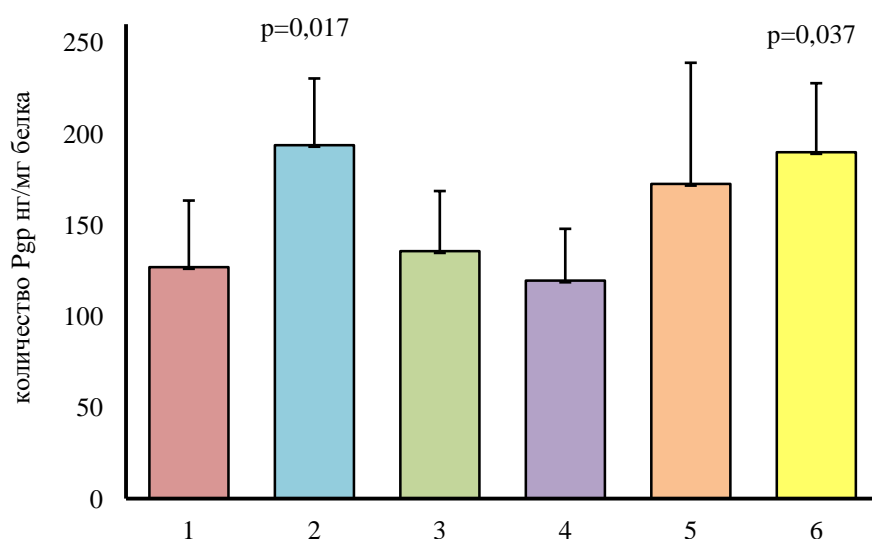
Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение активности Pgp при воздействии эстрадиола в концентрации 10 мкМ в течение 3 сут связано с увеличением синтеза белка-транспортера.

Таблица 1

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

	Papp <i>ba</i>	Papp <i>ab</i>	Papp <i>ba</i> / Papp <i>ab</i>
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*
Эстрадиол 1 мкМ 30 мин, n=3	2,52±0,45	0,70±0,13	3,74±1,32
Эстрадиол 10 мкМ 30 мин, n=3	2,2±0,61	1,08±0,55	2,68±2,06
Эстрадиол 1 мкМ 3 сут, n=3	1,93±0,28	0,52±0,33	4,68±2,32
Эстрадиол 10 мкМ 3 сут, n=3	2,69±0,7	0,58±0,17	4,84±1,33*

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



Примечание: 1 – контроль (n=7), 2 – рифампицин 10 мкМ 3 сут (n=4), 3 – эстрадиол 1 мкМ 30 мин (n=3), 4 – эстрадиол 10 мкМ 30 мин (n=3), 5 – эстрадиол 1 мкМ 3 сут (n=3), 6 – эстрадиол 10 мкМ 3 сут (n=3)

Рис. 1. Количество Pgr в клетках линии Caco-2 при воздействии эстрадиола (M±SD, нг/мг белка)

Эстрадиол может индуцировать синтез Pgr за счет повышения экспрессии гена *MDR1*, кодирующего белок-транспортер, при взаимодействии со своими специфическими рецепторами ($ER\alpha$ и $ER\beta$) или с транскрипционными факторами, например, прегнан-Х-рецептором (PXR) и конститутивным андростановым рецептором (CAR).

PXR и CAR – члены суперсемейства ядерных рецепторов. Показано, что они повышают экспрессию генов, кодирующих цитохромы P450, сульфотрансферазы, глюкуронозилтрансферазы и белки множественной лекарственной устойчивости, в том числе и Pgr [8].

С использованием базы данных TRANSFAC в промоторе гена *MDR1* выявлено наличие места связывания с эстрогеновыми рецепторами [4].

В то же время с использованием базы данных TFSEARCH в промоторе гена *MDR1* не было обнаружено estrogen response element. Однако авторами были показаны сайты связывания транскрипционного фактора AP-1, что может свидетельствовать об опосредованном влиянии эс-

радиола на экспрессию Pgr [9]. Эстрогены подавляют экспрессию c-Jun, являющегося основным компонентом AP-1. Повышенная экспрессия c-Jun подавляет экспрессию гена *MDR1* [10].

На линии клеток MCF-7/PTX было показано, что $ER\alpha$ активирует транскрипцию *MDR1*, связываясь в промоторе *MDR1* с estrogen response element (halfERE)-(N)x-(GC rich), состоящим из 1/2 estrogen response element и двух сайтов связывания Sp1 [11,12].

На клетках линии HepG2 выявлено, что 17β -эстрадиол и эстрон в концентрации 10 мкМ активируют экспрессию CAR [13].

Заключение

Эстрадиол в эксперименте *in vitro* на клетках линии Caco-2 в концентрации 10 мкМ при инкубировании в течение 3 сут повышает синтез и активность белка-транспортера гликопротеина-P.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-415-623001.

Участие авторов:

Культирование клеток линии Caco-2 – Ерохина П.Д., Абаленихина Ю.В., Правкин С.К.
Выполнение транспортных экспериментов –

Ерохина П.Д., Черных И.В., Котлярова А.А.

Выполнение ИФА-анализа, написание статьи – Шулькин А.В., Ерохина П.Д., Правкин С.К.

Статистическая обработка полученных результатов – Слепнев А.А.

Написание статьи, научное редактирование – Якушева Е.Н.

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. Т. 12, №2. С. 3-11.
2. Черных И.В., Шулькин А.В., Якушева Е.Н., и др. Изучение принадлежности фабомотизола к субстратам гликопротеина-P // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2017. Т. 25, №4. С. 538-550. doi:10.23888/PAVLOVJ20174538-550
3. Mutoh K., Tsukahara S., Mitsuhashi J., et al. Estrogen-mediated post transcriptional down-regulation of P-glycoprotein in MDR1-transduced human breast cancer cells // *Cancer Science*. 2006. Vol. 97, №11. P. 1198-1204. doi:10.1111/j.1349-7006.2006.00300.x
4. 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
5. Шулькин А.В., Черных И.В., Якушева Е.Н., и др. Влияние эстрадиола на функциональную активность гликопротеина-P в эксперименте // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018. Т. 62, №3. С. 80-86. doi:10.25557/0031-2991.2018.03.80-86
6. 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
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. Buchman C.D., Chai S.C., Chen T. A current structural perspective on PXR and CAR in drug metabolism // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018. Vol. 14, №6. P. 635-647. doi:10.1080/17425255.2018.1476488
9. Arias A., Rigalli J.P., Villanueva S.S., et al. Regulation of expression and activity of multidrug resistance proteins MRP2 and MDR1 by estrogenic compounds in Caco-2 cells. Role in prevention of xenobiotic-induced cytotoxicity // *Toxicology*. 2014. Vol. 320. P. 46-55. doi:10.1016/j.tox.2014.03.007
10. Miao Z.H., Ding J. Transcription factor c-Jun activation represses mdr-1 gene expression // *Cancer Research*. 2003. Vol. 63, №15. P. 4527-4532.
11. Chen S., Wang H., Li Z., et al. Interaction of WBP2 with ER α increases doxorubicin resistance of breast cancer cells by modulating MDR1 transcription // *British Journal of Cancer*. 2018. Vol. 119. P. 182-192. doi:10.1038/s41416-018-0119-5
12. Shi J.F., Yang N., Ding H.J., et al. ER α directly activated the MDR1 transcription to increase paclitaxel-resistance of ER α -positive breast cancer cells in vitro and in vivo // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2014. Vol. 53. P. 35-45. doi:10.1016/j.biocel.2014.04.016
13. Kawamoto T., Kakizaki S., Yoshinari K., et al. Estrogen Activation of the Nuclear Orphan Receptor CAR (Constitutive Active Receptor) in Induction of the Mouse Cyp2b10 Gene // *Molecular Endocrinology*. 2000. Vol. 14, №11. P. 1897-1905. doi:10.1210/mend.14.11.0547

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;12(2):3-11. (In Russ).
2. Chernykh IV, Shchulkin AV, Yakusheva EN, et al. Study of fabomotizole belonging to p-glycoprotein substrates. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017;25(4):538-50. (In Russ). doi:10.23888/PAVLOVJ20174538-550
3. Mutoh K, Tsukahara S, Mitsuhashi J, et al. Estrogen-mediated post transcriptional down-regulation of P-glycoprotein in MDR1-transduced human breast cancer cells. *Cancer Science*. 2006;97(11):1198-204. doi:10.1111/j.1349-7006.2006.00300.x
4. 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
5. Shchulkin AV, Chernykh IV, Yakusheva EN, et al. Effect of estradiol on P-glycoprotein functional activity in experiment. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2018;62(3):80-6. (In Russ). doi:10.25557/0031-2991.2018.03.80-86
6. 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
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. Buchman CD, Chai SC, Chen T A current structural perspective on PXR and CAR in drug metabolism. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018;14(6):635-47. doi:10.1080/17425255.2018.1476488
9. Arias A, Rigalli JP, Villanueva SS, et al. Regulation of expression and activity of multidrug resistance proteins MRP2 and MDR1 by estrogenic compounds in Caco-2 cells. Role in prevention of xenobiotic-induced cytotoxicity. *Toxicology*. 2014; 320:46-55. doi:10.1016/j.tox.2014.03.007
10. Miao ZH, Ding J Transcription factor c-Jun activation represses mdr-1 gene expression. *Cancer Research*. 2003;63(15):4527-32.
11. Chen S, Wang H, Li Z, et al. Interaction of WBP2 with ER α increases doxorubicin resistance of breast cancer cells by modulating MDR1 transcription. *British Journal of Cancer*. 2018;119:182-92. doi:10.1038/s41416-018-0119-5
12. Shi JF, Yang N, Ding HJ, et al. ER α directly activated the MDR1 transcription to increase paclitaxel-resistance of ER α -positive breast cancer cells in vitro and in vivo. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2014;53:35-45. doi:10.1016/j.biocel.2014.04.016
13. Kawamoto T, Kakizaki S, Yoshinari K, et al. Estrogen Activation of the Nuclear Orphan Receptor CAR (Constitutive Active Receptor) in Induction of the Mouse Cyp2b10 Gene. *Molecular Endocrinology*. 2000;14(11):1897-905. doi:10.1210/mend.14.11.0547

Информация об авторах [Authors Info]

Ерохина Пелагея Дмитриевна – студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

ORCID ID: 0000-0003-4802-5656.

Pelageya D. Yerokhina – Student, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0003-4802-5656.

Абаленихина Юлия Владимировна – к.б.н., доцент кафедры биологической химии с курсом клинико-лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 4496-9027, ORCID ID: 0000-0003-0427-0967.

Yulia V. Abalenikhina – PhD in Biological Sciences, Assistant Professor of the Department of Biological Chemistry with the Course of Clinical and Laboratory Diagnostics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 4496-9027, ORCID ID: 0000-0003-0427-0967.

Шулькин Алексей Владимирович – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 2754-1702, ORCID ID: 0000-0003-1688-0017.

Alexey V. Shulkin – MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Pharmacy of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 2754-1702, ORCID ID: 0000-0003-1688-0017.

Черных Иван Владимирович – к.б.н., зав. кафедрой 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, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 5238-6165, ORCID ID: 0000-0002-5618-7607.

Котлярова Анна Анатольевна – к.б.н., ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

Anna A. Kotlyarova – PhD in Biological Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology with the Course of Pharmacy of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN 9353-0139, ORCID ID 0000-0002-0676-7558.

***Правкин Сергей Константинович** – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. E-mail: psc@mail.ru

SPIN: 3672-6695, ORCID ID: 0000-0002-2088-6350.

Sergey K. Pravkin – MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Pharmacy of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. E-mail: psc@mail.ru

SPIN: 3672-6695, ORCID ID: 0000-0002-2088-6350.

Слепнев Александр Александрович – к.б.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

ORCID ID: 0000-0003-0696-6554.

Alexander A. Slepnev – PhD in Biological Sciences, Assistant Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Pharmacy of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0003-0696-6554.

Якушева Елена Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования, 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 the Course of Pharmacy of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 2865-3080, ORCID ID: 0000-0001-6887-4888.

Цитировать: Ерохина П.Д., Абаленихина Ю.В., Шулькин А.В., Черных И.В., Котлярова А.А., Правкин С.К., Слепнев А.А., Якушева Е.Н. Изучение влияния эстрадиола на активность гликопротеина-P *in vitro* // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, №3. С. 329-336. doi:10.23888/HMJ202083329-336

To cite this article: Erokhina PD, Abalenikhina YuV, Shchulkin AV, Chernykh IV, Kotlyarova AA, Pravkin SK, Slepnev AA, Yakusheva EN. Study of influence of estradiol on the activity of P-glycoprotein *in vitro*. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(3):329-36. doi:10.23888/HMJ202083329-336

Поступила / Received: 22.02.2020
Принята в печать / Accepted: 02.09.2020