

# Ингибирование активности ABCB1-белка при нарушении мозгового кровообращения может повысить эффективность фармакотерапии

И.В. Черных, А.В. Шулькин, С.К. Правкин, М.В. Гацанога, Е.Н. Якушева

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Рязань, Россия

**Введение.** Несмотря на создание большого количества лекарственных средств с нейропротекторной активностью, эффективность их использования при нарушениях мозгового кровообращения остается невысокой, что отчасти может являться следствием эффлюксной функции ABCB1-белка и недостаточного проникновения данных препаратов через гематоэнцефалический барьер.

**Цель** — оценка перспективности ингибирования функциональной активности ABCB1-белка в гематоэнцефалическом барьере для повышения эффективности нейропротекторной терапии ишемии головного мозга.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование выполнено на 60 половозрелых крысах-самцах Вистар, которые составили 5 групп: 1-я — ложнооперированные животные; 2-я — крысы, которым моделировали ишемию головного мозга путем билатеральной перевязки общих сонных артерий с предварительным внутривенным введением физиологического раствора (контроль ишемии); 3-я — животные, которым за 30 мин до перевязки артерий внутривенно вводили нейропротектор — субстрат ABCB1-белка (нимодипин); 4-я — крысы, которым за 30 мин до моделирования патологии внутривенно вводили ингибитор ABCB1-белка (омепразол); 5-я — животные с ишемией, которым до операции внутривенно вводили нимодипин в комбинации с омепразолом. Эффективность тестируемых веществ оценивали по уменьшению процента гибели животных и выраженности неврологического дефицита через 4, 12, 24, 48 и 72 ч после моделирования патологии.

**Результаты.** Комбинация нимодипина и омепразола приводила к увеличению выживаемости крыс после моделирования ишемии, а также к снижению степени неврологического дефицита по сравнению с крысами как серии контроля ишемии головного мозга, так и серии введения нейропротектора.

**Заключение.** Комбинирование нейропротектора — субстрата ABCB1-белка и ингибитора транспортера является актуальным подходом к повышению эффективности нейропротекторной фармакотерапии при церебральной ишемии.

**Ключевые слова:** ABCB1-белок; нарушение мозгового кровообращения; ингибирование; нейропротекторная терапия; нимодипин; омепразол

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Адрес для корреспонденции:** 390026, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9. ФГБОУ ВО РязГМУ. E-mail: ivchernykh88@mail.ru. Черных И.В.

**Для цитирования:** Черных И.В., Шулькин А.В., Правкин С.К., Гацанога М.В., Якушева Е.Н. Ингибирование активности ABCB1-белка при нарушении мозгового кровообращения может повысить эффективность фармакотерапии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(1): 65–70.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.8

Поступила 23.09.2020 / Принята в печать 15.12.2020

## Inhibition of ABCB1 activity in cerebrovascular disease may increase pharmacotherapy effectiveness

Ivan V. Chernykh, Aleksey V. Shchulkin, Sergei K. Pravkin, Maria V. Gatsanoga, Elena N. Yakusheva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

**Introduction.** Despite the development of numerous drugs with neuroprotective activity, their efficacy in cerebrovascular disease remains low, which may partly be due to the efflux function of protein ABCB1 and insufficient penetration of the blood-brain barrier by these drugs.

**Aim** — to evaluate the potential to inhibit ABCB1 functional activity in the blood-brain barrier to improve the efficacy of neuroprotective therapy against brain ischemia.

**Materials and methods.** An experimental study was performed on 60 adult male Wistar rats split up into 5 groups: group 1 with falsely operated animals; group 2 with rats with modeled cerebral ischemia using bilateral ligation of the common carotid arteries and preliminary intravenous injection of saline (control ischemia);

group 3 with animals that were intravenously administered a neuroprotective agent, an ABCB1 substrate (nimodipine), 30 min before arterial ligation; group 4 with rats that were intravenously administered an ABCB1 inhibitor (omeprazole) 30 minutes before disease modeling; and group 5 with animals with ischemia that were intravenously administered nimodipine together with omeprazole before the operation. The efficacy of the tested substances was based on a reduction in animal deaths and the severity of neurological deficits 4, 12, 24, 48, and 72 hours after pathology modeling.

**Results.** The combination of nimodipine and omeprazole increased rat survival after ischemia modeling and decreased neurological deficits compared with the control rats with cerebral ischemia and the rats administered a neuroprotective agent.

**Conclusion.** The combination of a neuroprotective agent (ABCB1 substrate) and a transporter inhibitor provides an effective approach to improve the efficacy of neuroprotective pharmacotherapy in cerebral ischemia.

**Keywords:** protein ABCB1; cerebrovascular accident; inhibition; neuroprotective therapy; nimodipine; omeprazole.

**Acknowledgments.** This study was not supported by any external sources of funding.

**For correspondence:** 390026, Russia, Ryazan, Vysokovoltynaya str., 9. Ryazan State Medical University. E-mail: ivchernykh88@mail.ru. Chernykh I.V.

**For citation:** Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Pravkin S.K., Gatsanoga M.V., Yakusheva E.N. [Inhibition of ABCB1 activity in cerebrovascular disease may increase pharmacotherapy effectiveness]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(1): 65–70. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.8

Received 23.09.2020 / Accepted 15.12.2020

## Введение

Нейропротекция является одним из подходов к терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. Несмотря на создание многих лекарственных средств с нейропротекторной активностью, эффективность фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения остается невысокой, что отчасти является следствием недостаточного проникновения указанных препаратов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [1].

ГЭБ характеризуется наличием нескольких механизмов и структурных особенностей (плотные контакты эндотелиальных клеток и перicytes, глиальные клетки, отсутствие пор и наличие эффлюксных белков-транспортёров), обеспечивающих избирательное проникновение в ткани мозга лишь ряда низкомолекулярных веществ [2]. Среди транспортёров наиболее изученным является продукт гена *MDR1* — ABCB1-белок, или гликопротеин P. По приблизительным расчетам, спектр субстратов ABCB1-белка включает 35–55% современных лекарственных препаратов [3], в том числе нейропротекторов (например, нимодипин) [4].

Индукция функциональной активности и экспрессии как самого ABCB1-белка, так и его иРНК на фоне гипоксии различных типов продемонстрирована в многочисленных исследованиях *in vitro* и в ряде работ *in vivo* [5–7], что свидетельствует о возможной роли данного белка-транспортёра в препятствовании проникновению нейропротекторов через ГЭБ и позволяет предположить целесообразность его ингибирования для повышения эффективности лечения ишемических патологий мозга.

**Целью** настоящего исследования явилась оценка перспективности ингибирования функциональной активности ABCB1-белка в ГЭБ для повышения эффективности нейропротекторной фармакотерапии ишемии головного мозга.

## Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 60 половозрелых крысах-самцах Вистар массой 210–250 г в соот-

ветствии с правилами лабораторной практики<sup>1</sup>. Протокол эксперимента был утверждён на заседании комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных ФГБОУ ВО РязГМУ.

В качестве экспериментальной модели использовалась билатеральная окклюзия общих сонных артерий (ОСА), которая является скрининговой для поиска эффективных подходов к нейропротекторной терапии ишемических повреждений головного мозга [8].

Животные были разделены на 5 групп:

1-я ( $n = 6$ ) — ложнооперированные животные, которым накладывали лигатуры под ОСА без их дальнейшего затягивания (контрольная группа);

2-я ( $n = 14$ ) — крысы, которым моделировали ишемию головного мозга путём билатеральной перевязки ОСА с внутривенным введением физиологического раствора (1 мл/кг) за 30 мин до развития патологии (контроль патологии);

3-я ( $n = 13$ ) — животные, которым за 30 мин до перевязки ОСА внутривенно вводили субстрат ABCB1-белка нейропротектор нимодипин («Нимотоп», Россия) в дозе 0,4 мг/кг массы (раствор 0,4 мг/мл–1,0 мл/кг) [9];

4-я ( $n = 11$ ) — крысы, которым за 30 мин до моделирования патологии внутривенно вводили ингибитор ABCB1-белка омепразол («Омес», Россия) после растворения в воде для инъекций в дозе 17,6 мг/кг (раствор 1,76 мг/мл–1,00 мл/кг) [10];

5-я ( $n = 16$ ) — животные с ишемией мозга, которым внутривенно вводили нимодипин (0,4 мг/кг массы) в комбинации с омепразолом (17,6 мг/кг массы) за 30 мин до моделирования патологии.

Внутривенное введение препаратов осуществляли в хвостовую вену крыс.

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Таблица 1. Шкала оценки неврологического дефицита по McGrow в модификации И.В. Ганнушкиной

Table 1. McGraw Neurological Deficit Scale modified by I.V. Gannushkina

Симптомы Symptoms	Показатель, баллы Parameter, points
Вялость Apathy	0,5
Тремор Tremor	1,0
Односторонний полуптоз Unilateral hemiptosis	1,0
Двусторонний полуптоз Bilateral hemiptosis	1,5
Слабость конечности Limb weakness	1,5
Односторонний птоз Unilateral ptosis	1,5
Двусторонний птоз Bilateral ptosis	1,5
Манежные движения Circling behavior	2,0
Парез 1–4 конечностей Paresis of 1–4 limbs	2,0–5,0
Паралич 1–4 конечностей Paralysis of 1–4 limbs	3,0–6,0
Кома Coma	7,0
Летальный исход Fatality	10,0

Оперативные вмешательства выполняли после внутримышечного введения крысам общего анестетика золетила 50 («Virbas») в дозе 10 мг/кг [11]. Для стандартизации животных перед моделированием патологии измеряли уровень артериального давления непрямым методом на хвосте [12]. Ректальную температуру во время операции поддерживали на уровне  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  при помощи теплового вентилатора. Животные восстанавливались после анестезии при  $37^\circ\text{C}$  в течение 2 ч.

Эффективность тестируемых веществ оценивали по уменьшению процента гибели животных и выраженности неврологического дефицита через 4, 12, 24, 48 и 72 ч после моделирования патологии [13].

Неврологический статус крыс после окклюзии ОСА оценивали по шкале stroke-index McGrow в модификации И.В. Ганнушкиной (2000) [14] (табл. 1). При наличии у животного нескольких признаков неврологического дефицита баллы суммировали.

В каждой серии анализировали количество крыс с признаками неврологического дефицита легкой (0,5–2,5 балла), средней (2,5–5,5 балла) и тяжелой (5,5–10 баллов) степени.

Полученные результаты обрабатывали с помощью программ «Statistica 13.0» («StatSoft») и Microsoft Excel. Сравнение уровней неврологического дефицита животных экспериментальных серий выполняли с помощью критерия

Крускала–Уоллиса, попарные сравнения — с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Выживаемость животных в послеоперационном периоде оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана–Майера. Сравнение выживаемости оценивали по F-тесту Кокса. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Ни одно из ложнооперированных животных не погибло в течение всего срока наблюдения (рис. 1). У крыс во 2-й группе первая гибель отмечалась уже через 4 ч после операции, к окончанию 1-х суток погибло около 50% животных, что согласуется с данными литературы [15].

Профилактическое введение нимодипина до моделирования ишемии приводило к сокращению числа погибших животных в 3-й группе по сравнению со 2-й группой на уровне тенденции ( $0,05 < p < 0,10$ ). Введение омепразола до перевязки ОСА не вызывало достоверных изменений уровня летальности животных по сравнению с контролем ишемии. Профилактическое применение комбинации нимодипина и омепразола привело к тому, что летальность животных стала ниже, чем во 2-й группе ( $p < 0,05$ ), а также меньше, чем в 3-й группе ( $p < 0,05$ ).

Для оценки тяжести клинических проявлений ишемии выполнен анализ неврологических отклонений по шкале McGrow в модификации И.В. Ганнушкиной (табл. 2). В 1-е сутки крысы 1-й группы не проявили признаков неврологического дефицита за исключением незначительных изменений через 4 ч, связанных, вероятно, с выходом из наркоза. У выживших после моделирования ишемии животных отмечены вялость, односторонний и двусторонний блефароптоз, общий тремор, манежные движения, парезы одной или нескольких конечностей. При этом балл неврологического дефицита в группе контроля патологии возрастал вплоть до конца 1-х суток наблюдения после опера-

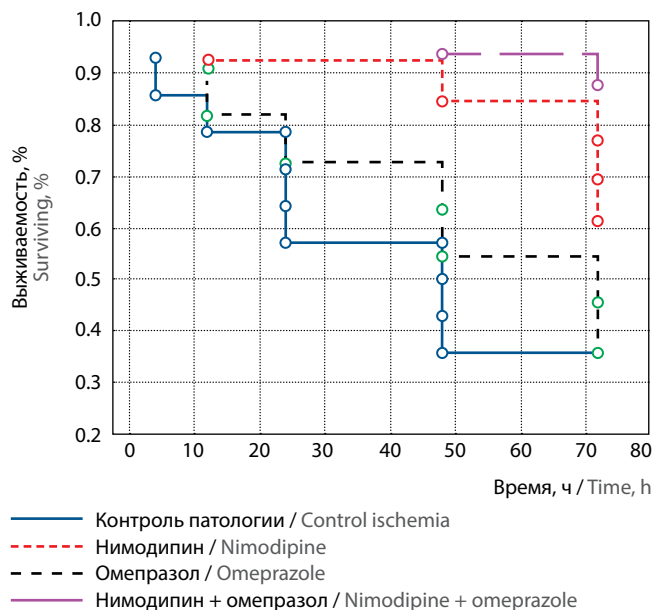


График кумулятивной доли выживших животных по Каплану–Майеру.

A graph of the cumulative proportion of surviving animals according to the Kaplan–Meier method.

Таблица 2. Степень неврологического дефицита по McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной после окклюзии ОСА

Table 2. Degree of neurological deficit according to McGraw, modified by I.V. Gannushkina, after CCA occlusion

Группа Group	Степень неврологического дефицита, баллы Degree of neurological deficit, points				
	4 ч / h	12 ч / h	24 ч / h	48 ч / h	72 ч / h
1	0,5 ± 0,11	0	0	0	0
2	4,5 (2,0; 5,5)	5,0 (2,0; 10,0)	8,5 (1, 5; 10,0)	7,5 (1,5; 10,0)	7,0 (2,0; 10,0)
3	2,5 (2,5; 2,5)	3,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 2,5)*#	3,0 (2,0; 3,0)#	1,5 (1,0; 2,0)*#
4	2,5 (2,5; 3,5)	3,5 (2,0; 5,0)	3,5 (3,0; 10,0)*	10,0 (3,5; 10,0)*	10,0 (4,5; 10,0)*
5	1,0 (0,0; 1,0)**#	2,0 (1,0; 5,0)*	1,0 (1,0; 3,0)*#	1,0 (0,0; 3,0)**#	1,0 (1,0; 3,0)*#

Примечание. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей.  $p < 0,05$  по сравнению с: \*2-й, \*3-й, #4-й группами.  
Note. The data is presented as the median, lower and upper quartiles.  $p < 0.05$  compared with: \*group 2, \*group 3, #group 4.

тивного вмешательства, затем плавно снижался, но во все сроки, кроме 4 ч, относился к тяжелой степени.

Таким образом, необратимая окклюзия ОСА сопровождалась высокой смертностью животных с развитием у них тяжелого психоневрологического дефицита, что согласуется с данными литературы [16].

Введение омепразола за 30 мин до моделирования патологии не привело к уменьшению неврологического дефицита по сравнению с контролем патологии ни в один из сроков наблюдения. У животных 3-й группы балл неврологического дефицита после операции был ниже, чем у животных 2-й группы: через 24 ч — на 88,2% ( $p < 0,05$ ); через 4 и 72 ч — на 44,4 и 16% соответственно на уровне тенденции ( $0,05 < p < 0,10$ ). Введение нимодипина привело также к снижению уровня неврологического дефицита по сравнению с группой омепразола: через 24 ч — на 71,4% ( $p < 0,05$ ), через 48 ч — на 70,0% ( $p < 0,05$ ) и через 72 ч — на 85% ( $p < 0,05$ ).

Комбинированное введение животным нимодипина и омепразола в 5-й группе приводило к снижению суммарного балла неврологического дефицита по сравнению со всеми остальными группами. Так, по сравнению со 2-й группой уровень неврологического дефицита был ниже через 4, 12, 24, 48 и 72 ч на 87,5% ( $p < 0,05$ ), 80,0% (на уровне выраженной тенденции,  $p = 0,05$ ), 88,2% ( $p < 0,05$ ), 86,7% ( $p < 0,05$ ) и 85,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно; по сравнению с 4-й группой — через 4, 24, 48 и 72 ч ниже на 60,0% ( $p < 0,05$ ), 71,4% ( $p < 0,05$ ), 90,0% ( $p < 0,05$ ) и 90,5% ( $p < 0,05$ ) соответственно; по сравнению с 3-й группой через 4 ч он был ниже на 60,0% ( $p < 0,05$ ), через 48 ч — на 66,7% ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

В ходе настоящего исследования проверялась гипотеза возможности повышения эффективности нейропротекторной терапии при ишемии головного мозга за счет ингибирования ABCB1-белка в ГЭБ, что позволяет увеличить проникновение фармакологического агента-субстрата данного белка [17]. ABCB1-белок — эффлюксный белок-транспортер, экспрессирующийся в ГЭБ и препятствующий проникновению его субстратов в головной мозг за счёт их выведения обратно в кровь.

В ряде исследований показано более интенсивное функционирование ABCB1-белка на фоне дефицита кислорода, что авторы связывают с активацией транскрипционных факторов — прежде всего HIF1 и Sp1 [18] и ряда других [19]. Так, культура эпителиальных и эндотелиальных клеток человека при  $pO_2$  20 мм рт. ст.,  $pCO_2$  35 мм рт. ст. характеризовалась увеличением содержания иРНК гена *MDR1* в 2,2 и 7,1 раза по сравнению с контролем после 6 и 18 ч соответственно, повышением количества самого транспортера с максимальным уровнем после 48 ч гипоксического воздействия, а также возрастанием его активности [20]. Билатеральная окклюзия общих сонных артерий крыс приводила к возрастанию количества ABCB1-белка в ГЭБ к 4-му часу патологии [21]. Гипобарическая гипоксическая гипоксия (6000 м над уровнем моря) в течение 4 ч вызывала увеличение функциональной активности белка-транспортера в печени и тонком кишечнике кроликов, что подтверждалось характерными изменениями фармакокинетики маркерного субстрата ABCB1-белка — фексофенадина [7].

Таким образом, направленное ингибирование ABCB1-белка при ишемии головного мозга, основным звеном патогенеза которой является кислородное голодание нейронов, представляется перспективным [4].

Стратегия ингибирования ABCB1-белка в ГЭБ в экспериментах для повышения доставки в мозг лекарственных средств в настоящий момент активно развивается [21, 22]. Предпринимались попытки снижения системной активности транспортера для интенсификации доставки цитотоксичных агентов в опухолевые клетки. Однако они не увенчались успехом в связи с повышенным риском непредсказуемого изменения фармакокинетики лекарственных веществ-субстратов ABCB1-белка [23].

В данной работе установлено, что комбинация нимодипина — субстрата ABCB1-белка с доказанной нейропротекторной активностью [24] и омепразола — ингибитора функциональной активности транспортера привела к увеличению выживаемости животных после моделирования ишемии, а также к снижению степени неврологического дефицита как по сравнению с серией контроля патологии (ишемии головного мозга), так и по сравнению с серией введения нимодипина. Наиболее вероятной причиной

данного факта является увеличение проницаемости ГЭБ для нимодипина за счет угнетения эффлюксной активности ABCB1-белка, который обеспечивает транспорт нейропротектора-субстрата.

## Список литературы

1. Черных И.В., Шулькин А.В., Гацанаго М.В. и др. Функциональная активность гликопротеина-P на фоне ишемии головного мозга. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(1): 46–52. DOI: 10.23888/hmj20197146-52.
2. Schlachetzki F., Pardridge W.M. P-glycoprotein and caveolin-1 in endothelium and astrocytes of primate brain. *Neuroreport*. 2003; 14(16): 2041–2046. DOI: 10.1097/00001756-200311140-00007. PMID: 14600494.
3. Якушева Е.Н., Титов Д.С. Структура и функционирование белка множественной лекарственной устойчивости 1. *Биохимия*. 2018; 83(8): 1148–1172.
4. Spudich A., Kilic E., Xing H. et al. Inhibition of multidrug resistance transporter-1 facilitates neuroprotective therapies after focal cerebral ischemia. *Nat Neurosci*. 2006; 9: 487–488. DOI: 10.1038/nn1676. PMID: 16565717.
5. Ding Z.J., Li D., Chen X. et al. Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha and MDR1/P-glycoprotein in human colon carcinoma tissue and cells. *Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 136(11): 1697–1707. DOI: 10.1007/s00432-010-0828-5. PMID: 20217131.
6. Tallis S., Caltana L.R., Souto P.A. et al. Changes in CNS cells in hyperammonemic portal hypertensive rats. *J Neurochem*. 2014; 128(3): 431–444. DOI: 10.1111/jnc.12458. PMID: 24382264.
7. Якушева Е.Н., Черных И.В. Влияние экспериментальной подострой гипобарической гипоксической гипоксии на функциональную активность гликопротеина-P. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013; 21(1): 60–64.
8. Тюренок И.Н., Вологова Е.В., Куркин Д.В. и др. Нейропротективное и антиоксидантное действие нейроглутама при церебральной ишемии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159(3): 344–347.
9. Wang X., Wang C., Yang Y., Bosn J. Ni. New monocyte locomotion inhibitory factor analogs protect against cerebral ischemia–reperfusion injury in rats. *J Basic Med Sci*. 2017; 17(3): 221–227. DOI: 10.17305/bjms.2017.1622. PMID: 28273031.
10. Shan Y., Iqbal Z., Ahmad L. et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy male volunteers. *Am J Therapeutics*. 2016; 23(6): 1514–1523. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000221. PMID: 25719441.
11. Ивашев М.Н., Арл'т А.В., Савенко И.А. и др. Особенности кардиогемодинамики при применении золетила у лабораторных животных. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2012; 123(4): 168–171.
12. Куркин Д.В., Вологова Е.В., Бакулин Д.А., и др. Влияние наркотизации хлоралгидратом на выживаемость животных при перевязке общих сонных артерий. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; (1). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26056>.
13. Yamamoto M., Shina T., Vozumi T. et al. A possible role of a lipid peroxidation in cellular damage, caused by cerebral ischemia and the protective effect of  $\alpha$ -tocopherol administration. *Stroke*. 1983; (14): 977–982. DOI: 10.1161/01.str.14.6.977. PMID: 6659003.
14. Ганнушкина И.В. Мозговое кровообращение при разных видах циркуляторной гипоксии мозга. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2000; (9): 22–27.
15. Farkas E., Luiten P.G.M., Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev*. 2007; 54(1): 162–180. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.003. PMID: 17296232.
16. Мазина Н.В., Вологова Е.В., Куркин Д.В. Нейропротекторное действие нового производного ГАМК-РГПУ-195 при ишемии головного мозга. *Фундаментальные исследования*. 2013; (6): 1473–1476.
17. Barar J., Rafi M.A., Pourseif M.M., Omid Y. Blood-brain barrier transport machineries and targeted therapy of brain diseases. *Bioimpacts*. 2016; 6(4): 225–248. DOI: 10.15171/bi.2016.30. PMID: 28265539.
18. Comerford K.M., Wallace T.J., Karhausen J. et al. Hypoxia-inducible Factor-1-dependent Regulation of the Multidrug Resistance (MDR1) Gene. *Cancer Res*. 2002; 62: 3387. PMID: 12067980.
19. Wang F., Ji S., Wang M. et al. HMGB1 promoted P-glycoprotein at the blood-brain barrier in MCAO rats via TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Eur J Pharmacol*. 2020; 880: 173189. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173189. PMID: 32417325.
20. Черных И.В., Якушева Е.Н., Шулькин А.В. и др. Экспрессия гликопротеина-P в гематоэнцефалическом барьере при двухсторонней окклюзии общих сонных артерий. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2015; 29(4): 91–95.
21. Tournier N., Goutal S., Auvity S. et al. Strategies to inhibit ABCB1- and ABCG2-mediated efflux transport of erlotinib at the blood-brain barrier: a PET study on nonhuman primates. *J Nucl Med*. 2017; 58(1): 117–122. DOI: 10.2967/jnumed.116.178665. PMID: 27493269.
22. Cannon R.E., Peart J.C., Hawkins B.T. et al. Targeting blood–brain barrier sphingolipid signaling reduces basal P-glycoprotein activity and improves drug

Таким образом, комбинирование нейропротектора — субстрата ABCB1-белка и ингибитора транспортера является актуальным подходом к повышению эффективности фармакотерапии при церебральной ишемии.

## References

1. Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Gatsanoga M.V. et al. [Functional activity of P-glycoprotein with underlying brain ischemia]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(1): 46–52. DOI: 10.23888/hmj20197146-52. (In Russ.)
2. Schlachetzki F., Pardridge W.M. P-glycoprotein and caveolin-1 in endothelium and astrocytes of primate brain. *Neuroreport*. 2003; 14(16): 2041–2046. DOI: 10.1097/00001756-200311140-00007. PMID: 14600494.
3. Yakusheva E.N., Titov D.S. Structure and function of multidrug resistance protein 1. *Biochemistry (Moscow)*. 2018; 83(8): 907–929. DOI: 10.1134/S0006297918080047. PMID: 30208829.
4. Spudich A., Kilic E., Xing H. et al. Inhibition of multidrug resistance transporter-1 facilitates neuroprotective therapies after focal cerebral ischemia. *Nat Neurosci*. 2006; 9: 487–488. DOI: 10.1038/nn1676. PMID: 16565717.
5. Ding Z.J., Li D., Chen X. et al. Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha and MDR1/P-glycoprotein in human colon carcinoma tissue and cells. *Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 136(11): 1697–1707. DOI: 10.1007/s00432-010-0828-5. PMID: 20217131.
6. Tallis S., Caltana L.R., Souto P.A. et al. Changes in CNS cells in hyperammonemic portal hypertensive rats. *J Neurochem*. 2014; 128(3): 431–444. DOI: 10.1111/jnc.12458. PMID: 24382264.
7. Yakusheva E.N., Chernykh I.V. [The influence of experimental subacute hypobaric hypoxia on P-glycoprotein functional activity]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2013; 21(1): 60–64. (In Russ.)
8. Tyurenkov I.N., Volotova E.V., Kurkin D.V. et al. [Neuroprotective and antioxidant effects of neuroglutamine in cerebral ischemia]. *Bull Exp Biol Med*. 2015; 159(3): 365–367. DOI: 10.1007/s10517-015-2964-z. PMID: 26212811.
9. Wang X., Wang C., Yang Y., Bosn J. Ni. New monocyte locomotion inhibitory factor analogs protect against cerebral ischemia–reperfusion injury in rats. *J Basic Med Sci*. 2017; 17(3): 221–227. DOI: 10.17305/bjms.2017.1622. PMID: 28273031.
10. Shan Y., Iqbal Z., Ahmad L. et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy male volunteers. *Am J Therapeutics*. 2016; 23(6): 1514–1523. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000221. PMID: 25719441.
11. Ivashov M.N., Arl't A.V., Savenko I.A. et al. [Features of cardiohemodynamics after usage of zoletil at laboratory animals]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 123(4): 168–171. (In Russ.)
12. Kurkin D.V., Volotova E.V., Bakulin D.A. et al. [Influence of chloral hydrate anesthesia on the survival of experimental rats with bilateral common carotid artery occlusion]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; (1). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26056>. (In Russ.)
13. Yamamoto M., Shina T., Vozumi T. et al. A possible role of a lipid peroxidation in cellular damage, caused by cerebral ischemia and the protective effect of  $\alpha$ -tocopherol administration. *Stroke*. 1983; (14): 977–982. DOI: 10.1161/01.str.14.6.977. PMID: 6659003.
14. Gannushkina I.V. [Cerebral circulation in different types of circulatory hypoxia of the brain]. *Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk*. 2000; (9): 22–27. (In Russ.)
15. Farkas E., Luiten P.G.M., Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev*. 2007; 54(1): 162–180. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.003. PMID: 17296232.
16. Mazina N.V., Volotova E.V., Kurkin D.V. [Neuroprotective effect of the new derivative GABA-RGPU-195 in cerebral ischemia]. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2013; (6): 1473–1476. (In Russ.)
17. Barar J., Rafi M.A., Pourseif M.M., Omid Y. Blood-brain barrier transport machineries and targeted therapy of brain diseases. *Bioimpacts*. 2016; 6(4): 225–248. DOI: 10.15171/bi.2016.30. PMID: 28265539.
18. Comerford K.M., Wallace T.J., Karhausen J. et al. Hypoxia-inducible Factor-1-dependent Regulation of the Multidrug Resistance (MDR1) Gene. *Cancer Res*. 2002; 62: 3387. PMID: 12067980.
19. Wang F., Ji S., Wang M. et al. HMGB1 promoted P-glycoprotein at the blood-brain barrier in MCAO rats via TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Eur J Pharmacol*. 2020; 880: 173189. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173189. PMID: 32417325.
20. Chernykh I.V., Yakusheva E.N., Shchulkin A.V. et al. [P-glycoprotein expression in blood-brain barrier in bilateral occlusion of the common carotid artery]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015; 29(4): 91–95. (In Russ.)
21. Tournier N., Goutal S., Auvity S. et al. Strategies to inhibit ABCB1- and ABCG2-mediated efflux transport of erlotinib at the blood-brain barrier: a PET study on nonhuman primates. *J Nucl Med*. 2017; 58(1): 117–122. DOI: 10.2967/jnumed.116.178665. PMID: 27493269.
22. Cannon R.E., Peart J.C., Hawkins B.T. et al. Targeting blood–brain barrier sphingolipid signaling reduces basal P-glycoprotein activity and improves drug

delivery to the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(39): 15930–15935. DOI: 10.1073/pnas.1203534109. PMID: 22949658.  
23. O'Brien F.E., Dinan T.G., Griffin B.T. et al. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood–brain barrier: clinical significance of *in vitro* and *in vivo* findings. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(2): 289–312. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x. PMID: 21718296.  
24. Hu M., Liu Z., Lv P. et al. Autophagy and Akt/CREB signalling play an important role in the neuroprotective effect of nimodipine in a rat model of vascular dementia. *Behav Brain Res*. 2017; 325(A): 79–86. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.11.053. PMID: 27923588.

## Информация об авторах

*Черных Иван Владимирович* — к.б.н., зав. каф. фармацевтической химии ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия  
*Шулькин Алексей Владимирович* — к.м.н., доц., доц. каф. фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия  
*Правкин Сергей Константинович* — к.м.н., доц. каф. фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия  
*Гацанова Мария Валериевна* — к.м.н., ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия  
*Якушева Елена Николаевна* — д.м.н., проф., зав. каф. фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

delivery to the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(39): 15930–15935. DOI: 10.1073/pnas.1203534109. PMID: 22949658.  
23. O'Brien F.E., Dinan T.G., Griffin B.T. et al. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood–brain barrier: clinical significance of *in vitro* and *in vivo* findings. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(2): 289–312. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x. PMID: 21718296.  
24. Hu M., Liu Z., Lv P. et al. Autophagy and Akt/CREB signalling play an important role in the neuroprotective effect of nimodipine in a rat model of vascular dementia. *Behav Brain Res*. 2017; 325(A): 79–86. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.11.053. PMID: 27923588.

## Information about the authors

*Ivan V. Chernykh* — PhD (Biol.), Head, Department of pharmaceutical chemistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia  
*Aleksey V. Shchulkin* — PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of pharmacology with the course of pharmacy, Faculty of postgraduate education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia  
*Sergei K. Pravkin* — PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of pharmacology with the course of pharmacy, Faculty of postgraduate education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia  
*Maria V. Gatsanoga* — PhD (Med.), assistant, Department of pharmacology with the course of pharmacy, Faculty of postgraduate education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia  
*Elena N. Yakusheva* — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of pharmacology with the course of pharmacy, Faculty of postgraduate education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.