

**ВЛИЯНИЕ РОТЕНОНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ABCB1-
БЕЛКА В ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОМ БАРЬЕРЕ**

Черных И.В., Щулькин А.В., Есенина А.С., Градинарь М.М., Мыльников П.Ю.,
Якушева Е.Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, г. Рязань, 390026, ул. Высоковольтная, д. 9, 8-920-9520024, alekseyshulkin@rambler.ru

Резюме. В работе на 60 крысах-самцах вистар проанализировано влияние инсектицида ротенон на функциональную активность мембранного транспортера ABCB1-белка в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ). Животные были разделены на 2 группы (n=30 в каждой). Первой группе (контроль) в течение 7 дней подкожно вводили масло подсолнечное в объеме 0,5 мл/крыса 1 раз в день, а второй – масляный раствор ротенона (2,5 мг/кг) по аналогичной схеме. Активность ABCB1-белка оценивали по степени проникновения в кору головного мозга маркерного субстрата транспортера фексофенадина после его однократного внутривенного введения в дозе 10 мг/кг. Выявлено, что введение ротенона приводит к снижению активности ABCB1-белка в ГЭБ, что проявляется повышением содержания фексофенадина в коре больших полушарий головного мозга крыс.

Ключевые слова: ротенон, ABCB1-белок, фексофенадин, гематоэнцефалический барьер.

Работа поддержана грантом РФФИ №18-415-620003 p_a

**INFLUENCE OF ROTENONE ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF ABCB1-
PROTEIN IN BLOOD-BRAIN BARRIER**

Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Esenina A.S., Gridanar M.M., Mylnikov P.Yu., Yakusheva
E.N.

*Ryazan state medical university, Russia, Ryazan, 390026, Vysokovoltnaya, 9, 8-920-9520024,
alekseyshulkin@rambler.ru*

Abstract. In the work on 60 male Wistar rats, the effect of the insecticide rotenone on the functional activity of the ABCB1-protein in the blood brain barrier (BBB) was analyzed. Animals were divided into 2 groups (n = 30 each). The first group (control) was subcutaneously injected oil for 7 days in a volume of 0.5 ml/rat once a day, and the second– rotenone oily solution (2.5 mg/kg) in a similar way. The ABCB1-protein activity was evaluated by assessment

of penetration of transporter marker substrate – fexofenadine into the cerebral cortex after its single intravenous administration at a dose of 10 mg/kg. It was revealed that the administration of rotenone leads to decrease the ABCB1-protein activity in the BBB, which is manifested by increase in the fexofenadine content in the rats cerebral cortex.

Key words: rotenone, ABCB1-protein, fexofenadine, blood-brain barrier.

Work is supported by RFBR grant №18-415-620003 p_a

Введение. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – физиологический барьер, защищающий центральную нервную систему от проникновения широкого спектра ксено- и эндобиотиков из системного кровотока. Селективность ГЭБ обеспечивается наличием специфических транспортных протеинов, расположенных как на люминальной (обращенной в кровь), так и на базальной (обращенной в мозговую ткань) мембране эндотелиоцитов, которые препятствуют проникновению в мозг различных веществ [4]. Одним из таких переносчиков является ABCB1-белок (гликопротеин-P, MDR1-белок), осуществляющий эффлюкс субстратов из эндотелиальных клеток в кровь. Показано, что активность ABCB1-белка может меняться, повышаться или снижаться, под действием ряда веществ, что, в свою очередь, может привести к снижению или повышению проникновения веществ субстратов через ГЭБ [2].

Интерес представляет изучение влияния инсектицида и пестицида широкого спектра действия ротенона, который используется также для моделирования паркинсонизма, на функционирование ABCB1-белка в ГЭБ.

Цель настоящего исследования – изучить влияние ротенона, на функциональную активность ABCB1-белка в ГЭБ.

Материалы и методы. Работа выполнена на 60 крысах-самцах вистар. Животные были разделены на 2 группы (n=30 в каждой). Первой группе (контроль) в течение 7 дней подкожно вводили масло подсолнечное в объеме 0,5 мл/крыса 1 раз в день, второй – масляный раствор ротенона (2,5 мг/кг) по аналогичной схеме [3]. В конце эксперимента у всех животных оценивали активность ABCB1-белка в ГЭБ по степени проникновения маркерного субстрата белка-транспортера – фексофенадина в кору головного мозга [1]. Для этого фексофенадин («Аллегра», 180 мг, «Sanofi-Aventis», США), после экстракции из таблетированной лекарственной формы, вводили крысам внутривенно в дозе 10 мг/кг массы, а затем через 5, 10, 15, 30, 45 и 60 мин времени выводили их из эксперимента. Для анализа у них забирали кровь и кору головного мозга, в которых определяли концентрацию фексофенадина методом ВЭЖХ с УФ-детектированием по оригинальным

методикам. Количество фексофенадина в крови и в коре головного мозга оценивали по показателям $AUC_{0-t(\text{плазма})}$ и $AUC_{0-t(\text{мозг})}$. Проницаемость ГЭБ анализировали по отношению $AUC_{0-t(\text{мозг})}$ к $AUC_{0-t(\text{плазма})}$.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statsoft Statistica 7.0» (США). Характер распределения полученных данных определяли по критерию Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данных (значения площадей под фармакокинетическими кривыми фексофенадина в мозге и плазме, а также соотношения указанных параметров) статистическую значимость различий выявляли по критерию Стьюдента. Если данные были распределены отличным от нормального способом (динамика концентраций фексофенадина в плазме крови и гомогенате мозга) межгрупповые различия оценивали по критерию Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Плазменные концентрации фексофенадина достоверно в экспериментальных сериях не различались ($p > 0,05$).

Концентрация фексофенадина в гомогенате коры больших полушарий головного мозга крыс на фоне курсового введения ротенона была выше значений группы контроля через 10 и 45 мин после введения маркерного субстрата Рgr в 3,9 и 3,5 раза соответственно ($p = 0,076$).

При в/в введении крысам первой группы фексофенадина $AUC_{0-t(\text{плазма})}$ и $AUC_{0-t(\text{мозг})}$ вещества составили соответственно $262,9 \pm 48,9$ мкг/мл*мин и $5,9 \pm 2,3$ мкг/г*мин, отношение $AUC_{0-t(\text{мозг})}/AUC_{0-t(\text{плазма})}$ равнялось $0,023 \pm 0,012$. У животных второй группы предварительное введение ротенона приводило к возрастанию $AUC_{0-t(\text{мозг})}$ фексофенадина в 2,76 раза ($p = 0,037$), отношения $AUC_{0-t(\text{мозг})}/AUC_{0-t(\text{плазма})}$ – в 3,02 раза ($p = 0,048$).

Данные изменения фармакокинетики фексофенадина свидетельствуют о повышении проникновения маркерного субстрата в кору больших полушарий через ГЭБ за счет снижения активности белка-транспортера.

Выводы. 7-дневное введение крысам ротенона в дозе 2,5 мг/кг приводит к снижению функциональной активности ABCB1-белка в ГЭБ, что проявляется накоплением в коре головного мозга маркерного субстрата транспортера – фексофенадина.

Работа поддержана грантом РФФИ №18-415-620003 p_a

Литература

1. Черных И.В. Метод анализа функциональной активности гликопротеина-P в гематоэнцефалическом барьере / И.В. Черных, А.В. Щулькин, П.Ю. Мыльников, М.В. Гацанога, Н.М. Попова, Е.Н. Якушева // Нейрохимия. – 2019. – Т.36, №1. – С.1–5.
2. Черных И.В. Роль гликопротеина-P в неврологии / И.В. Черных, А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева, Н.М. Попова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, №1. – С. 67-71.
3. Mbiydzennyuy N.E. Zinc and linoleic acid pre-treatment attenuates biochemical and histological changes in the midbrain of rats with rotenone-induced Parkinsonism / N.E. Mbiydzennyuy, H.I. Ninsiima, M.B. Valladares, C.A. Pieme // BMC Neurosci. – 2018. – Vol.19, №1. – P.29–40.
4. Miller D.S. Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy / D.S. Miller, B. Bauer, A.M. Hartz // Pharmacol. Rev. – 2008. -Vol. 60. – P. 196-209.