

Е. В. Мильто

ИНГИБИТОРЫ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ 1 И 3 ТИПОВ

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. А. В. Волчек

Кафедра фармакологии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В работе проведена оценка вероятности ингибирования OAT почек 1 и 3 типов терапевтическими дозами наиболее активных ингибиторов OAT. Ингибирующий эффект дифлунисала, оксапрозина и нитазоксанида в отношении OAT проявляется в терапевтических дозах.

Ключевые слова: органические анионные транспортеры, субстратная специфичность, одиночный нуклеотидный полиморфизм.

Resume. In the article evaluated the probability of inhibition of OAT 1 and 3 types of kidneys by the therapeutic doses of the most active inhibitors of OAT. The inhibitory effect of diflunisal, oxaprozin and nitazoxanide against OAT achieved at therapeutic doses.

Keywords: organic anion transporters, substrate specificity, single nucleotide polymorphism.

Актуальность. Мембранные транспортные белки (транспортеры) – это класс молекул, участвующий в трансмембранном переносе веществ. Транспортеры обнаружены во всех живых организмах, их функции разнообразны: они обеспечивают поглощение необходимых нутриентов и ионов, откачивают продукты жизнедеятельности клетки, токсины и лекарственные вещества. В экспрессии транспортеров принимают участие более 2000 генов генома человека, что составляет порядка 7% от общего числа генов. С точки зрения фармакологии и практической медицины, транспортеры интересны тем, что они участвуют в процессах распределения и экскреции ряда лекарств, могут являться фармакодинамической мишенью, а также вовлечены в патогенез болезней Альцгеймера и Паркинсона, гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии.

Органические анионные транспортеры (OAT) были открыты и классифицированы в последнее десятилетие. OAT играют существенную роль в распределении и экскреции эндогенных метаболитов, а также экзогенных органических анионов [4]. Как правило, субстратами OAT являются крупные гидрофобные органические анионы, включая ряд лекарственных препаратов. OAT непосредственно определяют концентрацию лекарственного вещества в плазме крови и затем около рецепторов-мишеней, влияя таким образом на конечный фармакологический эффект.

OAT представляют семейство белков, состоящих из 541-568 аминокислотных остатков и 12 трансмембранных альфа-спиралей. Предполагается, что полипептидная цепь 12 раз пересекает липидный бислой мембраны, образуя пору. Сегменты, соединяющие эти спирали относительно короткие, за исключением двух больших соединительных петель между 1 и 2-ой спиралями и 6 и 7-ой спиралями. Два больших почти идентичных домена выдаются во внутреннее пространство клетки, в которых заключены участки связывания АТФ.

Преимущественная локализация ОАТ – это почки и печень, так же небольшие концентрации ОАТ найдены в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга, различных эпителиальных барьерах, плаценте, надпочечниках, поджелудочной железе.

ОАТ характеризуется двумя важными особенностями. Во-первых, они обладают широкой субстратной специфичностью и могут взаимодействовать с большим количеством соединений, способны управлять мелкими амфифильными органическими анионами, незаряженными молекулами, некоторыми органическими катионами. Учитывая такую широкую субстратную специфичность и тот факт, что лекарственные вещества и их метаболиты часто ионизируются в крови, вполне ожидаемо, что транспортеры взаимодействуют с большинством клинически значимых анионных препаратов. Во-вторых, гены семейства ОАТ обладают склонностью к расположению парами (как непосредственные хромосомные соседи) в геноме. Такое спаривание существует, чтобы облегчить совместную регуляцию членов пары за счет использования общих регуляторных элементов [1]. На данный момент известно что, существует несколько вариантов ОАТ в различных человеческих популяциях. Из-за явления одиночного нуклеотидного полиморфизма (ОНП) в кодирующей последовательности генов ОАТ возможны индивидуальные особенности в биодоступности и экскреции лекарственных препаратов.

Все члены семейства ОАТ характеризуются схожей структурой и генетической последовательностью. Основная функция ОАТ заключается в транспорте одного аниона в клетку в обмен другой органический анион из клетки [3].

ОАТ 1 и 3 типа локализованы на базальной мембране собирательных канальцев почек и играют важнейшую роль в элиминации анионов, включая такие лекарственные средства, как петлевые и тиазидные диуретики, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы АПФ, β -лактамы и сульфаниламидные антибиотики, противовирусные средства. По литературным данным, ряд соединений в опытах *in vitro* конкурентно ингибируют функцию ОАТ почек 1 и 3 типов, что потенциально может сказаться на экскреции многих лекарств-анионов.

В настоящей работе проведена оценка вероятности ингибирования ОАТ почек 1 и 3 типов терапевтическими дозами наиболее активных ингибиторов ОАТ.

Цель: путем математического моделирования определить потенциальную возможность ингибирования ОАТ почек 1 и 3 типов терапевтическими дозами антагонистов ОАТ.

Материал и методы. Были изучены литературные сведения о тропизме в отношении ОАТ 1 и 3 типов 727 лекарственных средств. Из них, на основании IC_{50} (IC_{50} – концентрация, конкурентно ингибирующая ОАТ на 50%), отобраны наиболее активные обратимые ингибиторы ОАТ. Установлено, что наибольшей ингибирующей активностью в отношении ОАТ 1 и 3 типов почек среди изученных соединений обладают: оксапрозин, мефенамовая кислота, кеторолак, натеглинид, валзартан, дифлунисал, нитазоксанид, этакриновая кислота [2].

Для анализа вероятности ингибирования транспортеров органических анионов в реальных условиях определяли соотношение: $C_{\text{тер}}/IC_{50}$, где $C_{\text{тер}}$ – эффективная молярная концентрация лекарственного препарата; IC_{50} – концентрация, конкурентно ингибирующая ОАТ на 50%.

Результаты и их обсуждение. Применение дифлунисала в наибольшей степени способно повлиять на функцию ОАТ почек, т.к. терапевтические концентрации препарата в 2,7 раз превышают среднеэффективные ингибирующие ОАТ концентрации. Терапевтическая доза другого противовоспалительного препарата оксапрозина создает концентрации в 1,9 раз превышающие IC_{50} ОАТ. Противопротозойное средство нитазоксанид в терапевтических концентрациях приближается к средней ингибирующей концентрации для ОАТ. Мефенамовая кислота, валсартан и этакриновая кислота только при пятикратном превышении терапевтической дозы ингибируют ОАТ почек. Кеторолак и натеглинид в средних терапевтических концентрациях не оказывают значимого влияния на ОАТ почек 1 и 3 типов.

Заключение. При приеме дифлунисала, оксапрозина или нитазоксанида в терапевтических дозах будет проявляться ингибирующий эффект в отношении ОАТ почек 1 и 3 типа, что имеет важное значение при совместном применении других лекарств-анионов для прогнозирования вероятных взаимодействий. Изучение ОАТ позволит понять причины индивидуальных различий фармакокинетики, поможет исключить многие побочные эффекты лекарств и предсказать индивидуальную реакцию на лечение.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 1 статьи в сборниках материалов, 1 тезисы докладов, 0 статей в журналах, получен 1 акт внедрения в образовательный процесс кафедры фармакологии.

K. V. Milto

INHIBITORS OF ORGANIC ANION TRANSPORTERS 1 AND 3 TYPES

Tutor associate professor A. V. Volchek

Department of Pharmacology,

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Ahn S. Y., Nigam, S. K. Toward a systems level understanding of organic anion and other multispecific drug transporters / S. Y. Ahn, S. K. Nigam // *Molecular Pharmacol.* – 2009. - №76. - P. 481–490.
2. Duan P., Li S., Ai N., Hu L., Welsh W. J., You, G. Potent inhibitors of human organic anion transporters 1 and 3 from clinical drug libraries: discovery and molecular characterization / P. Duan, S. Li, N. Ai, L. Hu, W. J. Welsh, G. You // *Molecular Pharmacol.* – 2012. - №72. – P. 556-579.
3. Eraly A. S., Bush K. T., Sampogna R. V., Nigam, S. The molecular pharmacology of organic anion transporters: from DNA to FDA / S. A. Eraly, K. T. Bush, R. V. Sampogna, S. Nigam // *Molecular Pharmacol.* – 2004. - №65. – P. 479-487.
4. Riedmaier A. E., Nies A. T., Schaeffeler E., Schwab, M. Organic anion transporters and their implications in pharmacotherapy / A. E. Riedmaier, A. T. Nies, E. Schaeffeler, M. Schwab // *Pharmacol. Rev.* – 2012. - №64. - P. 421-449.