Оригинальные исследования

Экспрессия гликопротеина-Р при экспериментальной дисфункции щитовидной железы

Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В., Виноградов И.Ю., Попова Н.М.

ГБОУ ВПО "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Минздрава России, Рязань

Цель. Изучить экспрессию эффлюксного полиспецифичного белка-транспортера гликопротеина-Р в печени, тощей кишке, почках, коре больших полушарий головного мозга при экспериментальной дисфункции щитовидной железы. **Материал и методы.** Уровень экспрессии гликопротеина-Р определяли у кроликов породы Шиншилла иммуногистохимически и оценивали полуколичественно. Радиоиммунным методом исследовали уровни гормонов: общего T_4 , общего T_5 , $TT\Gamma - B$ сыворотке крови кроликов.

Результаты. Установлено, что на фоне экспериментального гипертиреоза, моделируемого подкожным введением кроликам тироксина (L-тироксин, Berlin Chemie Menarini) курсом 14 дней, отмечается повышение экспрессии гликопротеина-Р в печени, тощей кишке и коре больших полушарий головного мозга. Показано, что экспериментальный гипотиреоз у кроликов, моделируемый резекцией щитовидной железы или введением тиамазола (Мерказолил, "Акрихин") в течение 21 дня, приводит к снижению экспрессии гликопротеина-Р в печени, почках, тощей кишке и коре больших полушарий головного мозга.

Заключение. Выявлены корреляционные зависимости между сывороточными уровнями общего T_4 , общего T_3 , $TT\Gamma$ и экспрессией гликопротеина-P в печени, почках, тощей кишке и коре больших полушарий головного мозга.

Ключевые слова: гликопротеин-Р, ABCB1-белок, гипертиреоз, гипотиреоз, тиамазол.

P-glycoprotein expression in experimental thyroid dysfunction

Shchulkin A.V., Yakusheva E.N., Chernykh I.V., Vinogradov I.Yu., Popova N.M.

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russian Federation

Aim. To study an expression of P-glycoprotein in the liver, lean gut, kidneys, cerebral cortex at experimental dysfunction of the thyroid gland.

Materials and methods. P-glycoprotein expression was investigated on Chinchilla rabbits by immunohistochemistry method. Serum blood levels of thyroid hormones (general T_4 , general T_3 , TTH) was investigated by radioimmune method.

Results. It was revealed that in rabbits with experimental hyperthyroidism caused by 14-days subcutaneous administration of thyroxine expression of P-glycoprotein in the liver, lean gut and cerebral cortex was increased. It was shown that in rabbits with experimental hypothyroidism caused by resection of the thyroid gland or administration of thiamazol within 21 days expression of P-glycoprotein in the liver, lean gut and cerebral cortex was decreased.

Conclusion. Correlation dependence between serum levels of general T_4 , general T_3 , TTH and an expression of a P-glycoprotein in the liver, lean gut and cerebral cortex was revealed.

Key words: P-glycoprotein, ABCB1-protein, hyperthyroidism, hypothyroidism, thiamazol.

Введение

Гликопротеин-Р (Pgp), или ABCB1-белок, — это ATФ-зависимый белок-транспортер, который экспрессируется в цитоплазматической мембране эпителия проксимальных почечных канальцев, гепатоцитов, энтероцитов, эндотелия гистогематических барьеров, а также опухолевых клеток. Для многих лекарственных препаратов — субстратов Pgp (например, дигоксин, фексофенадин, дабигатрана этексилат, ряд цитостатиков и др.) он является основным

фактором, определяющим их фармакокинетику, в частности всасывание, распределение (проникновение через гистогематические барьеры) и выведение из организма. Физиологическая роль белка-транспортера определяется участием в переносе ряда эндогенных веществ, например глюкокортикостероидов, альдостерона, цитокинов.

Активность Pgp подвержена значительным колебаниям как в результате генетических особенностей организма, так и вследствие воздействия на него различных факторов внешней и внутренней среды (лекарственных средств, гипоксии, ацидоза и др.). При этом индукция функционирования белка-транспортера может привести к неэффективности фармакотерапии и развитию ряда патологических состояний, таких как множественная лекарственная устойчивость опухолей, а ингибирование — к относительной передозировке лекарственных веществ [1, 2].

Ранее нами было показано, что тиреоидные гормоны влияют на функциональную активность Рgр на уровне целостного организма, определяемую по фармакокинетике его маркерного субстрата — фексофенадина. В частности, развитие экспериментального гипотиреоза приводит к снижению функциональной активности белка-транспортера, а моделирование гипертиреоза — к ее повышению [3, 4]. Однако остается открытым вопрос, за счет каких механизмов изменяется активность Pgp при экспериментальной дисфункции щитовидной железы.

Цель

Поскольку изменение экспрессии изучаемого белка-транспортера считается ведущим механизмом модуляции его функциональной активности [1], целью настоящего исследования явилось изучение экспрессии Pgp в органах и тканях при экспериментальном гипо- и гипертиреозе.

Материал и методы

Работа выполнена на 54 половозрелых кроликах-самках породы Шиншилла массой 3500—4300 г, находящихся в фазе диэструса, полученных из питомника ООО "Касимов-Миакро" и имеющих необходимые ветеринарные свидетельства. Экспериментальные исследования проводили в соответствии с правилами лабораторной практики (Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.08.2010 № 708н).

Все животные были разделены на 4 группы. Первая группа — интактные животные (контроль). Вторая группа — кролики с экспериментальным гипертиреозом, моделируемым введением тироксина (L-тироксин, Berlin Chemie Menarini) в дозе 100 мкг/кг массы подкожно в течение 1, 7 и 14 дней [3]. Третья группа — животные с экспериментальным гипотиреозом на фоне субтотальной резекции щитовидной железы с оставлением паращитовидных желез на 7, 14 и 21-е сутки после оперативного вмешательства. Операцию выполняли в условиях операционной после наркотизации животных введением ксилазина гидрохлорида (Рометар, Вioveta) в дозе 4—6 мг/кг массы внутримышечно (в/м) с последующим (через 20 мин) внутримышечным введением золетила-50

(125 мг тилетамина гидрохлорида и 125 мг золазепама гидрохлорида, Virbac) в дозе 5–10 мг/кг массы [5]. Четвертая группа — кролики с экспериментальным гипотиреозом, моделируемым курсовым введением тиамазола (Мерказолил, "Акрихин") в дозе 5 мг/кг массы *per os* на 21-е сутки введения и на 5-й день отмены препарата [4].

В каждой временной точке исследовали по 6 животных. У кроликов проводили забор крови из краевой вены уха в объеме 5 мл для определения сывороточных уровней гормонов: общего тироксина (T_4) , общего трийодтиронина (T_3) , тиреотропного гормона $(TT\Gamma)$. Исследование концентраций гормонов осуществляли в ЦНИЛ РязгМУ Минздрава России радиоиммунным методом с применением стандартной тест-системы производства IMMUNOTECH (Чехия), с дальнейшей обработкой полученных результатов на анализаторе "Иммунотест" (Москва).

Далее животных выводили из эксперимента методом воздушной эмболии. Для исследования из одного участка органов забирали ткани печени, почки, тощей кишки и коры больших полушарий мозга (выбор тканей определялся локализацией Pgp). Гистологический материал фиксировали в 10%-ном растворе забуференного нейтрального формалина, обезвоживали в растворах этилового спирта возрастающей концентрации, просветляли ксилолом и заключали в парафин.

Перед реакцией иммунного окрашивания производили демаскировку антигенов тканей посредством нагревания на водяной бане в 10 мМ цитратном буфере (рН 6,0), блокировали эндогенную пероксидазу 3%-ным раствором пероксида водорода. Затем инкубировали срезы с первичными антителами к Pgp (Mdr-1 3H2833: sc-71557, SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY, INC, США) в разведении 1:50 по стандартной методике. Для иммунного окрашивания использовали полимерную систему детекции с пероксидазной меткой (DAKO, Дания). Ядра клеток докрашивали гематоксилином.

Микропрепарат фотографировали с помощью цифровой камеры "ЛОМО ТС-500" при увеличении в 400 раз. В каждом гистологическом препарате оценивали 10 репрезентативных участков (10 фотографий). В дальнейшем изображения анализировали с помощью медицинской программы для анализа и обработки цифровых изображений Image J. С помощью плагина Colour Deconvolution, имеющего встроенную схему для анализа окраски "гематоксилин + диаминобензидин", изображение разделяли на синий и коричневый цвет. Интенсивность окраски "диаминобензидина" на фотографиях почек и кишечника оценивали с использованием модуля "гистограмма" в диапазоне от 0 (черное) до 255 (белое),

Серии эксперимента (n = 6)	ТТГ, МЕ/л	Общий T_3 , нмоль/л	Общий T_4 , нмоль/л
Интактные животные (контроль)	$0,63 \pm 0,07$	$1,87 \pm 0,22$	$62,17 \pm 9,78$
Тироксин 1 день	$0,56 \pm 0,08$	$2,73 \pm 0,63$	$91,55 \pm 18,41*$
Тироксин 7 дней	0.5 ± 0.04	4,82 ± 1,17*	$144,80 \pm 27,78$ *
Тироксин 14 дней	$0,43 \pm 0,07*$	$6,92 \pm 1,23*$	$169,17 \pm 18,69*$
Резекция щитовидной железы 7 дней	0.85 ± 0.16 *	$0.9 \pm 0.24*$	$15,84 \pm 3,88*$
Резекция щитовидной железы 14 дней	$0,90 \pm 0,18*$	$0.88 \pm 0.23*$	$13,88 \pm 3,60*$
Резекция щитовидной железы 21 день	$0,94 \pm 0,12*$	0.97 ± 0.26	$14,94 \pm 2,05*$
Тиамазол 21 день	0.88 ± 0.14 *	$1,07 \pm 0,29$	$17,50 \pm 3,04*$
Тиамазол 5-й день отмены	0.89 ± 0.16 *	$1,20 \pm 0,24$	$21,37 \pm 7,33*$

Таблица 1. Гормональный статус кроликов при экспериментальном гипо- и гипертиреозе

а затем переводили полученные значения в "+": 255-200 - "+", 200-150 - "++", менее 150 - "+++" [6]. В печени и коре больших полушарий определяли относительную площадь мембран, экспрессирующих Рдр, которая рассчитывалась автоматически как площадь мембран, экспрессирующих Рдр (ріх2)/ общая площадь поля зрения (ріх2).

Полученные результаты обрабатывали с помощью программ StatSoft Statistica 7.0 и "Биостат". Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения показателей, имеющих нормальное распределение, использовали тест ANOVA, а при распределении признаков, отличном от нормального, - критерий Крускала-Уоллиса. Различия между сериями определяли по критерию Ньюмена-Кейсла. Для анализа корреляции между гормональным статусом кроликов и экспрессией Рдр использовали коэффициент корреляции Спирмена или Пирсона в зависимости от распределения данных. Результаты в таблицах представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического (M ± SD) в случае их нормального распределения и в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Med, lq, uq) - в случае отличного от нормального распределения данных.

Результаты и их обсуждение

Подкожное введение кроликам тироксина в дозе $100~\rm Mkr/kr$ массы сопровождалось развитием экспериментального гипертиреоза, о чем свидетельствуют достоверное повышение сывороточного уровня T_4 на 47,3%~(p < 0,05) на 1-е сутки эксперимента; увеличение концентраций T_3 на 157,8%~(p < 0,05), T_4 на 132,9%~(p < 0,05) на 7-й день исследования; снижение содержания $TT\Gamma$ на 31,7%~(p < 0,05), повышение уровней T_3 и T_4 на 270,1 и 172,1%~(p < 0,05) соответственно на 14-й день патологии по сравнению с данными у интактных животных (табл. 1).

Резекция щитовидной железы у кроликов приводила к развитию экспериментального гипотиреоза,

что проявлялось повышением уровня ТТГ в сыворотке крови на 7-е сутки после операции на 34,9% (p < 0,05), на 14-е сутки — на 42,9% (p < 0,05), на 21-е сутки — на 49,2% (p < 0,05); снижением концентраций T_3 и T_4 на 7-й день на 51,9 и 74,5% (p < 0,05), на 14-е сутки — на 52,9 и 77,7% (p < 0,05) соответственно; на 21-е сутки — уменьшением содержания T_4 на 75,9% (p < 0,05) по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Пероральное введение тиамазола кроликам в дозе 5 мг/кг массы в течение 21 дня также сопровождалось снижением функции щитовидной железы: наблюдалось повышение сывороточного уровня ТТГ на 39,7% (p < 0,05) и уменьшение концентрации T_4 на 71,9% (p < 0,05). Аналогичные изменения регистрировались и на 5-й день отмены антитиреоидного препарата: содержание ТТГ увеличивалось на 41,2% (p < 0,05), уровень T_4 уменьшался на 65,6% (p < 0,05) по сравнению с серией контроля (табл. 1).

При изучении экспрессии Рдр в печени на фоне экспериментального гипо- и гипертиреоза в сравнении с интактными животными были получены следующие результаты. Однократное применение тироксина не приводило к изменению экспрессии белка-транспортера, однако 7- и 14-дневный курсы введения препарата сопровождались достоверным повышением экспрессии Рдр в печени на 38,7% (p < 0.05) и 28,9% (p < 0.05) соответственно. На фоне резекции щитовидной железы экспрессия изучаемого белка-транспортера в печени снижалась на 14-е сутки после оперативного вмешательства на 34,7% (p < 0.05), а на 21-й день — на 45,4% (p < 0.05). После введения тиамазола курсом 21 день отмечалось снижение экспрессии Pgp на 54,6% (p < 0,05), на 5-й день отмены тиреостатика — на 47,6% (p < 0,05) (табл. 2).

В коре больших полушарий головного мозга отмечались следующие изменения экспрессии Pgp на фоне экспериментальной дисфункции щитовидной железы по сравнению с группой контроля: при введении тироксина в течение 14 дней наблюдалось повы-

 $^{*-}p \le 0.05$ — достоверные различия с показателями интактных животных.

I	T T	· · · · · · ·	T I	
Серии эксперимента	Печень (относительная площадь	Мозг (относительная площадь	Тощая кишка (интенсивность	Почка (интенсивность
(n=6)	мембран гепатоцитов,	мембран клеток,	окраски мембраны	окраски мембраны
(n - 0)	экспрессирующих	экспрессирующих	энтероцитов	эпителиоцитов
	Pgp, B %)	Рдр, в %)	в"+")	в "+")
Интактные животные	$8,65 \pm 1,13$	1,58 (1,30; 1,76)	$1,77 \pm 0,32$	1,57 (1,49; 1,69)
Тироксин 1 день	$9,88 \pm 2,39$	1,65 (0,77; 2,30)	$1,85 \pm 0,11$	1,48 (1,23; 1,66)
Тироксин 7 дней	$12,0 \pm 0,93*$	1,92 (0,79; 2,35)	$1,74 \pm 0,32$	1,61 (1,42; 1,70)
Тироксин 14 дней	$11,15 \pm 2,02*$	2,09 (1,92; 2,65)*	$2,09 \pm 0,09*$	1,69 (1,68; 1,82)
Резекция щитовидной железы 7 дней	$8,25 \pm 1,06$	0,63 (0,48; 1,23)	$1,43 \pm 0,11*$	1,27 (1,15; 1,50)*
Резекция щитовидной железы 14 дней	5,65 ± 1,09*	1,08 (0,78; 1,33)*	$1,58 \pm 0,11$	1,28 (1,09; 1,39)*
Резекция щитовидной железы 21 день	4,72 ± 2,44*	1,16 (0,81; 1,43)*	$1,42 \pm 0,16*$	1,55 (1,41; 1,59)
Тиамазол 21 день	$3,93 \pm 1,42*$	1,16 (1,08; 1,34)	$1,35 \pm 0,08*$	1,29 (1,21; 1,32)*
Тиамазол 5-й день отмены	4,53 ± 1,76*	1,00 (0,88; 1,23)*	$1,39 \pm 0,06*$	1,45 (1,29; 1,52)

Таблица 2. Экспрессия гликопротеина-Р в тканях при экспериментальном гипо- и гипертиреозе

Таблица 3. Корреляционные зависимости экспрессии гликопротеина-P от гормонального статуса кроликов при экспериментальном гипо- и гипертиреозе

Показатель гормонального статуса кроликов	Печень	Мозг	Кишка	Почка
ТТГ	$R_S = -0.845*$	$R_S = -0.561*$	Rs = -0.612*	Rs = -0.564*
Общий T_3	$R_S = 0.740*$	$R_S = 0.554*$	Rs = 0,675*	Rs = 0.555*
Общий T_4	$R_S = 0.811*$	$R_S = 0,604*$	$R_S = 0,686*$	$R_S = 0.596*$

^{*-}p < 0.05 — достоверная корреляционная зависимость.

шение экспрессии белка-транспортера на 32,3% (p < 0,05), резекция щитовидной железы приводила к снижению экспрессии Pgp на 14-е и 21-е сутки после операции — на 31,6 и 26,6% (p < 0,05) соответственно; а применение тиамазола вызывало уменьшение экспрессии Pgp на 36,7% (p < 0,05) лишь на 5-й день отмены тиреостатика после его курсового введения (табл. 2).

Экспрессия Рgp в тощей кишке по сравнению с серией интактных кроликов увеличивалась после введения тироксина в течение 14 дней на 18,1% (p < 0,05), уменьшалась на 7-е и 21-е сутки после резекции щитовидной железы на 19,2 и 19,8% (p < 0,05) соответственно, а на 21-е сутки введения тиамазола и на 5-й день его отмены снижалась на 23,7 и 21,5% (p < 0,05) (табл. 2).

На фоне введения тироксина экспрессия Pgp в почках достоверно не изменялась. Развитие экспериментального гипотиреоза после резекции щитовидной железы приводило к снижению экспрессии белка-транспортера в почках на 7-е сутки на 19,1% (p < 0,05), на 14-е сутки — на 18,5% (p < 0,05) по сравнению с группой контроля. Применение тиамазола также сопровождалось достоверным уменьшением

экспрессии Pgp в почках на 21-й день введения препарата на 17,8% (p < 0,05) (табл. 2).

При изучении зависимости экспрессии Pgp от гормонального статуса кроликов была выявлена прямо пропорциональная связь между экспрессией белка-транспортера и концентрациями T_3 и T_4 в сыворотке крови и обратно пропорциональная связь с уровнем $TT\Gamma$ во всех исследуемых органах (табл. 3).

Таким образом, при гипертиреозе, моделируемом подкожным введением тироксина у кроликов, отмечалось повышение экспрессии Pgp в печени на 7-е сутки; в печени, тощей кишке и коре больших полушарий мозга — на 14-е сутки экспериментальной патологии. В почках экспрессия белка-транспортера достоверно не изменялась.

Согласно современным представлениям индуцированная экспрессия Pgp в нормальных и трансформированных клетках преимущественно регулируется областью промотора гена MDR1, кодирующего данный белок-транспортер [7]. Большинство внутриклеточных стимулов, активирующих экспрессию, сходятся в данном месте. Тиреоидные гормоны, предположительно, могут индуцировать экспрессию Pgp, связываясь с промотором гена MDR1 напрямую

 $[\]overline{*-p} < 0.05$ — достоверные различия с показателями интактных животных.

или опосредованно через прегнан-X-рецептор [8], а также увеличивая экспрессию транскрипционных факторов, повышающих синтез Pgp (например, фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 α) [9, 10].

При моделировании хирургического гипотиреоза было выявлено снижении экспрессии Pgp в печени и головном мозге на 14-е и 21-е сутки, в тощей кишке — на 7-е и 21-е сутки, в почках — на 7-й и 14-й дни после субтотальной резекции щитовидной железы.

Аналогичные результаты были получены при моделировании медикаментозного гипотиреоза введением антитиреоидного препарата — тиамазола. Так, экспрессия Pgp в печени и тощей кишке снижалась на 21-е сутки введения тиреостатика и на 5-й день его отмены, в мозге — на 5-е сутки отмены, а в почках — на 21-й день введения препарата.

Большинство эффектов тиреоидных гормонов реализуется в результате взаимодействия T_3 и T_4 со специфическими ядерными рецепторами. При этом рецепторы тиреоидных гормонов всегда связаны с участками ДНК — "тиреоидчувствительными элементами" (thyroid response elements). В отсутствие гормонов соответствующие рецепторы ингибируют экспрессию генов, а при наличии тиреоидных гормонов блок снимается [11]. Видимо, снижение концентрации T_3 , T_4 , выявленное в настоящем исследовании, приводило к уменьшению экспрессии белкатранспортера по данному механизму. Наличие корреляции между концентрацией гормонов и экспрессией Pgp, показанное в данной работе, подтверждает выдвинутую гипотезу.

Полученные результаты согласуются с рядом исследований, выполненных на других экспериментальных животных. Например, на крысах Вистар при гипертиреозе выявлено существенное повышение экспрессии Рgр в печени и почках, умеренное — в тощей и подвздошной кишке [12].

Таким образом, тиреоидные гормоны являются тканеспецифичными индукторами экспрессии Pgp, однако механизмы индуцирующего влияния требуют более детального изучения.

Выводы

- 1. Экспериментальный гипертиреоз у кроликов, моделируемый подкожным введением тироксина в дозе 100 мкг/кг массы в течение 14 дней, вызывает повышение экспрессии гликопротеина-Р в печени, тощей кишке и коре больших полушарий головного мозга.
- 2. Экспериментальный гипотиреоз у кроликов, моделируемый резекцией щитовидной железы или введением тиамазола в дозе 5 мг/кг массы в течение 21 дня, приводит к снижению экспрессии глико-

протеина-Р в печени, почках, тощей кишке и коре больших полушарий головного мозга.

3. Выявлены корреляционные зависимости между уровнями общего T_4 , общего T_3 , $TT\Gamma$ в сыворотке крови и экспрессией гликопротеина-P в печени, почках, тощей кишке и коре больших полушарий головного мозга.

Информация о конфликте интересов

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

Список литературы

- Якушева Е.Н., Черных И.В., Щулькин А.В., Попова Н.М. Гликопротеин-Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности. // Успехи физиологических наук. 2014. Т. 45. №4 С. 89—98. [Yakusheva EN, Chernykh IV, Shchul'kin AV, Popova NM. Glikoprotein-P: struktura, fiziologicheskaya rol' i molekulyarnye mekhanizmy modulyatsii funktsional'noi aktivnosti. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2014;45(4):89-98. (In Russ).]
- 2. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализационной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolizm lekarstvennykh sredstv. Nauchnye osnovy personalizatsionnoy meditsiny: rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ).]
- 3. Якушева Е.Н., Щулькин А.В., Бирюкова А.С. Дозозависимое влияние тироксина на функциональную активность гликопротеина-Р в эксперименте. // Биомедицина. 2012. №2 С. 53—60. [Yakusheva EN, Shchul'kin AV, Biryukova AS. Dozozavisimoe vliyanie tiroksina na funktsional'nuyu aktivnost' glikoproteina-P v eksperimente. *Biomeditsina*. 2012;2:53-60. (In Russ).]
- Якушева Е.Н., Бирюкова А.С., Щулькин А.В. Влияние тиамазола на функциональную активность гликопротеина-Р. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2012. Т. 10. №129 С. 133—138. [Yakusheva EN, Biryukova AS, Shchul'kin AV. Vliyanie tiamazola na funktsional'nuyu aktivnost' glikoproteina-P. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2012; 10(129):133-138. (In Russ).]
- 5. Разина А.В., Фролова А.И., Сергеев М.А. Оптимизация метода общей анестезии на кроликах. // Актуальные вопросы ветеринарии и биологии. 2010. №1 С. 32—35. [Razina AV, Frolova AI, Sergeev MA. Optimizatsiya metoda obshchey anestezii na krolikakh. *Aktual'nye voprosy veterinarii i biologii*. 2010;1:32-35. (In Russ).]
- Chatterjee S, Malhotra R, Varghese F, et al. Quantitative immunohistochemical analysis reveals association between sodium iodide symporter and estrogen receptor expression in breast cancer. *PLoS ONE*. 2013;8(1):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0054055.
- 7. Scotto KW, Egan D. Transcriptional regulation of MDR genes. *Cytotechnology*. 1998;27:257-269. doi: 10.1023/A:1008032716628.

- 8. Mitin T, Von Moltke LL, Court MH, Greenblatt DJ. Levothyroxine up-regulates P-glycoprotein independent of the pregnane X receptor. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(8):779-782. doi: 10.1124/dmd.32.8.779.
- Wartenberg M, Ling FC, Müschen M, et al. Regulation of the multidrug resistance transporter P-glycoprotein in multicellular tumor spheroids by hypoxia-inducible factor (HIF-1) and reactive oxygen species. FASEB J. 2003;17(3):503-505. doi: 10.1096/fj.02-0358fje.
- Luidens MK, Mousa SA, Davis FB, et al. Thyroid hormone and angiogenesis. *Vasc Pharmacol*. 2010;52:142-145. doi: 10.1016/j.vph.2009.10.007.
- 11. Viguerie N, Langin D. Effect of thyroid hormone on gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6(4):337-381. doi: 10.1097/01.mco.0000078998.96795.e7.
- 12. Nishio N, Katsura T, Ashida K, et al. Modulation of p-glycoprotein expression in hyperthyroid rat tissues. *Drug Metab Dispos*. 2005;33(11):1584-1587. doi: 10.1124/dmd.105.004770.

Пулькин Алексей Владимирович — к.м.н., ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Минздрава России, Рязань, Россия. Якушева Елена Николаевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Минздрава России, Рязань, Россия. Черных Иван Владимирович — ассистент кафедры общей химии с курсом биоорганической и органической химии ГБОУ ВПО "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Минздрава России, Рязань, Россия. Виноградов Игорь Юрьевич — к.м.н., старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Минздрава России, Рязань, Россия. Попова Наталья Михайловна — к.м.н., ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Минздрава России, Рязань, Россия.

Для корреспонденции: Попова Наталья Михайловна — p34-66@yandex.ru