

Принципы функционирования системы метаболизма иммунотоксикантов. Часть 2: вторая и третья фазы биотрансформации

В.А. Кашуро^{1, 2, 3}, В.К. Козлов^{3, 4}, Е.Г. Батоцыренова^{1, 4}, А.Г. Васильев¹,
Т.Г. Невзорова¹, Л.А. Литвиненко¹, Н.В. Кузьмина¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Биотрансформация и метаболизм иммунотоксикантов — сложный и многостадийный процесс. Данная часть обзора посвящена второй и третьей стадиям биотрансформации иммунотоксикантов, являющихся экотоксикантами и лекарственными веществами. Во второй фазе частично трансформированные молекулы ксенобиотика конъюгируются с некоторыми внутриклеточными соединениями, такими как глутатион, и превращаются в относительно безопасные гидрофильные метаболиты исходного ксенобиотика. В обзоре подробно описаны ферментные системы, осуществляющие реакции второй фазы биотрансформации. Ферменты этой фазы биотрансформации в конечном итоге позволяют значительно увеличить гидрофильность биотрансформированных метаболитов для их дальнейшей экскреции из организма и осуществляют окончательную детоксикацию ксенобиотиков, в том числе обладающих иммунотоксичностью. Обобщены известные данные по локализации различных изоформ ферментов и их субстратной специфичности. Представлены некоторые реактивные продукты второй фазы биотрансформации ксенобиотиков, которые могут быть токсичны для клеток.

Третья фаза биотрансформации представляет собой активную секрецию иммунотоксикантов и их метаболитов в мочу или желчь, которая осуществляется белками, относящимися к суперсемейству вторичных мембраносвязанных переносчиков MFS (Major Facilitator Superfamily). Транспортёры третьей фазы присутствуют во многих тканях, включая печень, кишечник, почки и мозг, где обеспечивается наличие барьера против проникновения в организм ксенобиотиков. Эти биомолекулы играют важную роль в регуляции абсорбции, распределения и экскреции многих лекарств и иммунотоксичных ксенобиотиков, а также участвуют в выведении из клеток вновь образованных продуктов второй фазы биотрансформации.

Ключевые слова: ксенобиотики, иммунотоксиканты, вторая фаза биотрансформации, третья фаза биотрансформации

Как цитировать

Кашуро В.А., Козлов В.К., Батоцыренова Е.Г., Васильев А.Г., Невзорова Т.Г., Литвиненко Л.А., Кузьмина Н.В. Принципы функционирования системы метаболизма иммунотоксикантов. Часть 2: вторая и третья фазы биотрансформации. *Педиатр.* 2025;16(5):79–99. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.64.82.009>.

Principles of functioning of the immunotoxicant metabolism system. Part 2: the second and third phases of biotransformation

Vadim A. Kashuro^{1, 2, 3}, Viktor K. Kozlov^{3, 4}, Ekaterina G. Batotsyrenova^{1, 4},
Andrey G. Vasiliev¹, Tatyana G. Nevzorova¹, Lyubov A. Litvinenko¹, Natalia V. Kuzmina¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Biotransformation and metabolism of immunotoxicants is a complex and multi-stage process. This part of the review is devoted to the second and third stages of biotransformation of immunotoxicants, which are classified as ecotoxicants and are drugs. In second phase, partially transformed xenobiotic molecules are conjugated with certain intracellular compounds, such as glutathione, and converted into relatively safe hydrophilic metabolites of the original xenobiotic. The review describes in detail the enzyme systems that carry out biotransformation reactions of second phase. The enzymes of this biotransformation phase ultimately allow for a significant increase in the hydrophilicity of biotransformed metabolites for their subsequent excretion from the body and carry out the final detoxification of xenobiotics, including those with immunotoxicity. The known data on the localization of various isoforms of enzymes and their substrate specificity are summarized. Some reactive products of the second phase of xenobiotic biotransformation, which may be toxic to cells, are presented.

The third phase of biotransformation is the active secretion of immunotoxicants and their metabolites into urine or bile, which is carried out by proteins belonging to the superfamily of secondary membrane-bound MFS (Major Facilitator Superfamily) transporters. Transporters of the third phase are present in many tissues, including the liver, intestines, kidneys and brain, where a barrier is provided against the penetration of xenobiotics into the body. These biomolecules play an important role in regulating the absorption, distribution and excretion of many drugs and immunotoxic xenobiotics, as well as participate in the removal of newly formed products of the second phase of biotransformation from cells.

Keywords: xenobiotics, immunotoxicants, second phase of biotransformation, third phase of biotransformation

To cite this article

Kashuro V.A., Kozlov V.K., Batotsyrenova E.G., Vasiliev A.G., Nevzorova T.G., Litvinenko L.A., Kuzmina N.V. Principles of functioning of the immunotoxicant metabolism system. Part 2: the second and third phases of biotransformation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):79–99. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.64.82.009>.

ВВЕДЕНИЕ

После завершения превращений первой фазы биотрансформации химических соединений их метаболиты, которые не были включены в метаболические пути окисления или биосинтеза, могут включаться в реакции второй фазы биотрансформации, а затем выделяться в виде конъюгатов в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), мочу [9].

Факторы, механизмы, химические и ферментативные реакции второй фазы биотрансформации ксенобиотиков ассоциированы с процессами ковалентного связывания метаболита ксенобиотика, образовавшегося в результате завершения первой фазы биотрансформации, с той или иной эндогенной молекулой, функционально специализированной на элиминацию. В итоге образуется гидрофильный конъюгат, который выводится из организма путем экскреции. Реакции второй фазы называют реакциями дериватизации или конъюгации.

Ко второй фазе биотрансформации ксенобиотиков относятся реакции глюкуронизации, сульфатирования, ацетилирования, метилирования, глутатионилирования и связывания с аминокислотами, такими как глицин, таурин, глутаминовая кислота, а также трансформации эпоксидов в дигидродиолы с участием эпоксидгидролаз. Кофакторы этих реакций реагируют с ферментами первой фазы, за исключением метилирования и ацетилирования. Общая характеристика реакций второй фазы биотрансформации приведена в таблице 1.

Основным органом, где протекают превращения второй фазы метаболизма ксенобиотиков (как и применитель-

но к процессам первой фазы) является печень, однако уровень некоторых обеспечивающих биотрансформацию ферментов достаточно велик в ЖКТ, гонадах, легких, мозге и почках [10]. Реакции второй фазы обычно протекают намного быстрее, чем первой фазы, поэтому суммарная скорость трансформации и элиминирования ксенобиотика в большой степени зависит от скорости, с которой протекает реакция первой фазы.

ФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ ВТОРОЙ ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ

К ферментам второй фазы биотрансформации относятся: уридиндифосфат глюкуронилтрансферазы (УДТ), сульфотрансферазы, N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы, хинонредуктаза, цистеинконъюгирующие лиазы и другие энзимы.

Ферменты этой фазы биотрансформации в конечном итоге позволяют значительно увеличить гидрофильность биотрансформируемых метаболитов для их дальнейшей экскреции из организма и осуществляют окончательную детоксикацию ксенобиотиков, в том числе иммунотоксикантов [4]. Большинство ферментов второй фазы биотрансформации локализовано в цитозоле клеток, кроме УДТ, которые являются микросомальными ферментами.

В таблице 2 представлена функциональная характеристика основных ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков.

Таблица 1. Характеристика основных реакций конъюгации ксенобиотиков [13]

Table 1. Characteristics of the main conjugation reactions of xenobiotics [13]

Реакция / Reaction	Присоединяемый агент / Attachment agent	Функциональная группа ксенобиотика / Functional group of xenobiotic
А. Реакции, протекающие при участии активированных форм присоединяемых агентов / A. Reactions occurring with the participation of activated forms of attached agents		
Конъюгация с глюкуроновой кислотой / Conjugation with glucuronic acid	Уридилдифосфоглюкуроновая кислота / Uridyl diphosphoglucuronic acid	OH; -COOH; NH ₂ ; -NR ₂ ; -SH; -CH
Конъюгация с глюкозой / Conjugation with glucose	Уридилдифосфо-глюкоза / Uridyl diphospho-glucose	-OH; -SH; COOH; =NH
Сульфатирование / Sulfation	3'-фосфоаденозин-5'-фос- фоссульфат (ФАФС) / 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate (PAPS)	-OH; -NH ₂ ; -SH
Метилирование / Methylation	S-аденозилметионин / S-adenosylmethionine	-OH; -NH ₂
Ацетилирование / Acetylation	Ацетил КоА / Acetyl CoA	-OH; -NH ₂
Детоксикация цианида / Cyanide detoxification	Сульфон-сульфид / Sulfone sulfide	-CN
Б. Реакции, протекающие при участии активированных форм ксенобиотиков / B. Reactions involving activated forms of xenobiotics		
Конъюгация с глутатионом / Conjugation with glutathione	Глутатион / Glutathione	Ареноксины; эпоксиды; галогенированные алкильные и арильные углеводороды / Arene oxides; epoxides; halogenated alkyl and aryl hydrocarbons
Конъюгация с аминокислотой / Conjugation with an amino acid	Глицин; глутамин; орнитин; таурин; цистеин / Glycine; glutamine; ornithine; taurine; cysteine	-COOH

Таблица 2. Характеристика основных ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков [11, 57]

Table 2. Characteristics of the main enzymes of the second phase of xenobiotic biotransformation [11, 57]

Фермент / Enzyme	Локализация / Localization	Функция / Function
УДФ-глюкуронилтрансферазы / UDP-glucuronyl transferases	Микросомы гепатоцитов / Hepatocyte microsomes	Глюкуронирование билирубина и ксенобиотиков / Glucuronidation of bilirubin and xenobiotics
Глутатион-S-трансферазы / Glutathione-S-transferases	Цитозоль и микросомы гепатоцитов / Cytosol and microsomes of hepatocytes	Конъюгация с глутатионом / Conjugation with glutathione
N-ацетилтрансфераза / N-acetyltransferase	Цитозоль гепатоцитов / Hepatocyte cytosol	Ацетилирование ксенобиотиков / Acetylation of xenobiotics
Сульфотрансферазы / Sulfone transferases	Цитозоль гепатоцитов / Hepatocyte cytosol	Сульфатирование гормонов (тиреоидные и стероидные гормоны, катехоламины) и ксенобиотиков / Sulfation of hormones (thyroid and steroid hormones, catecholamines) and xenobiotics

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ГЛЮКУРОНИЗАЦИИ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ (МЕТАБОЛИТЫ) РЕАКЦИИ И ИХ АКТИВНОСТЬ

Протекание ферментативных реакций глюкуронизации обеспечивается группой ферментов, относимых к глюкуронилтрансферазам. Глюкуронилтрансферазы катализируют наиболее важную реакцию присоединения ксенобиотика (или его метаболита) к глюкуроновой кислоте с помощью УДТ [10, 30]. Это основной путь биотрансформации ксенобиотиков у многих видов млекопитающих за исключением семейства кошачьих. В качестве кофактора в этой реакции участвует уридиндифосфоглюкуроновая кислота. УДТ идентифицирована в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени и других тканей (почки, тонкая кишка, селезенка, кожа, мозг и т.д.).

Сайтами глюкуронизации обычно являются богатые электронами нуклеофильные атомы кислорода, азота или серы. Субстратами для УДТ являются молекулы таких химических соединений, которые имеют карбокси-, спиртовые или фенольные функционально активные группы (в результате реакции образуются соответствующие О-глюкуроновые эфиры), первичные или вторичные аминогруппы (образуются N-глюкурониды) или свободную сульфгидрильную группу (образуются S-глюкурониды). Глюкуроновые конъюгаты представляют собой полярные соединения, которые растворимы в воде и легко экскретируются с мочой или желчью.

Глюкуронизация ксенобиотиков печеночными микросомами может быть стимулирована детергентами, которые разрывают липидный бислой, что обеспечивает УДТ свободный доступ к уридиндифосфоглюкуроновой кислоте. Однако высокая концентрация детергента может ингибировать УДТ, не позволяя ферменту взаимодействовать с фосфолипидами.

УДТ катализируют глюкуронирование различных ксенобиотиков, включая иммунотоксиканты. К химическим соединениям, подвергающимся глюкуронированию, относят: простые и сложные эфиры; спирты; субстанции, содержащие карбоксильные, карбамоильные, тиольные, карбонильные и нитрогруппы. Глюкуронизация токсикантов в организме

обычно является компонентом метаболических превращений ксенобиотиков, которые обеспечивают их детоксикацию. Однако субстратами для УДТ могут быть и эндогенные соединения типа билирубина, стероидных и тиреоидных гормонов.

В редких случаях глюкуронизация может усиливать токсичность ксенобиотика. Например, ароматические амины типа 2-аминонафтадена и 4-аминобифенила подвергаются N-гидроксилированию в печени с последующей N-глюкуронизацией N-гидрокси метаболита. N-глюкурониды, проходя через почечный фильтр, попадают в полость мочевого пузыря и гидролизуются до соответствующих канцерогенных N-гидроксиариламинов при кислых значениях pH мочи. В этом случае усиление токсичности ксенобиотика происходит вторично, а активация реакции глюкуронизации ксенобиотика может способствовать возникновению рака мочевого пузыря [14].

Глюкуронирование некоторых химических соединений приводит к биоактивации канцерогенов. К глюкуронидам с проканцерогенными свойствами относят N-глюкуронид 4-аминобифенила, N-глюкуронид N-ацетилбензидина, О-глюкуронид-4-([гидроксиметил]-нитрозоамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанона. На этапе первой фазы биотрансформации происходит окисление по атому азота, а затем превращение в N-глюкурониды. Попад вместе с желчью в кишечник, конъюгаты расщепляются глюкуронидазой микрофлоры и в конечном итоге превращаются в высоко-реактивные электрофилы — N-ацетоксиариламины. Предполагают, что эти соединения играют существенную роль в возникновении рака толстой кишки у человека [2].

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ СУЛЬФАТИРОВАНИЯ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ (МЕТАБОЛИТЫ) РЕАКЦИИ И ИХ АКТИВНОСТЬ

Совместно с реакциями глюкуронизации метаболиты многих ксенобиотиков подвергаются биотрансформации путем сульфатной конъюгации [1]. За этот этап биотрансформации и метаболизма ксенобиотиков от-

ветственны сульфотрансферазы. Ферменты этой группы определены и идентифицированы в клетках тканей печени, почек, кишечника, легких, мозга. Кофактором реакций сульфатной конъюгации служит активная форма серной кислоты 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (PAPS), которая в организме синтезируется из аденозинтрифосфата (АТФ) и неорганического сульфата. Дефицит PAPS вследствие нехватки сульфата или генетических дефектов, приводящих к недостаточной активности ферментов, катализирующих его образование, может нарушать процессы детоксикации как ксенобиотиков, так и деградации эндогенных соединений [15].

Сульфатная конъюгация включает перенос SO_3^- от PAPS на биотрансформируемый ксенобиотик [1]. Субстратами этой реакции являются спирты и фенолы, которые часто оказываются продуктами реакций первой фазы биотрансформации и метаболизма ксенобиотиков и лекарств. К ксенобиотикам, не требующим для их эффективного метаболизма предварительной активации ферментами первой фазы, относятся первичные и вторичные спирты, желчные кислоты, катехолы, некоторые ароматические амины (например, анилин и 2-аминонафтаген). Такие химические соединения конъюгируются с PAPS с образованием соответствующих сульфаматов.

N-гидроксариламины также являются субстратами для сульфотрансфераз. Во всех случаях реакция включает нуклеофильную атаку атомов кислорода или азота на атом серы в PAPS с расщеплением фосфосульфатной связи. Сульфатные конъюгаты представляют собой хорошо водорастворимые эфиры серной кислоты, которые экскретируются в основном с мочой. Метаболиты, экскретируемые с желчью, могут быть гидролизваны арилсульфатазами, присутствующими в микрофлоре кишечника, что способствует их энтеропеченочной циркуляции.

Сульфотрансферазы в зависимости от локализации подразделяются на две большие группы: мембрано-ассоциированные и цитозольные. Мембрано-ассоциированные присутствуют как в эндоплазматическом ретикулеуме, так и в лизосомах, где преимущественно участвуют в метаболизме эндогенных пептидов, белков, глюкозаминогликанов и липидов, но не вовлечены в биотрансформацию ксенобиотиков. Цитозольные сульфотрансферазы принимают участие в метаболизме большого числа различных ксенобиотиков, включая лекарственные средства, а также эндогенных субстратов (стероидных гормонов, катехоламинов, эйкозаноидов, витаминов А и D и др.). Некоторые сульфатные конъюгаты подвергаются дальнейшей биотрансформации. Сульфатирование способствует катаболизму тироксина и трийодтирозина и может определять скорость элиминирования тиреоидных гормонов. В период внутриутробного развития сульфотрансферазы являются одним из основных путей биотрансформации, поскольку до 20-й недели у плода еще неактивна УДФ-глюкурозилтрансфераза [15].

В целом этот путь биотрансформации является высокоспецифичным, но метаболически низкоемким. Относительно небольшая концентрация PAPS в клетке (около

75 мкМ, для сравнения — концентрация УДФ-глюкуроновой кислоты составляет около 350 мкМ) ограничивает возможности сульфатирования ксенобиотиков.

Некоторые ксенобиотики одновременно являются субстратами и для сульфотрансфераз, и для УДФ-глюкурозилтрансфераз. Концентрация субстрата, доступность кофакторов и некоторые другие условия влияют на выбор предпочтительного пути метаболизма конкретного химического соединения. Так, например, относительное содержание продуктов биотрансформации парацетамола при его метаболизме зависит от дозы введенного препарата: при низких дозах в продуктах метаболизма преобладают сульфатные конъюгаты, а с увеличением дозы происходит насыщение этого метаболического пути и, возможно, за счет ингибирования активности сульфотрансфераз относительное количество сульфатных конъюгатов в продуктах метаболизма снижается по сравнению с глюкуроновыми конъюгатами [16].

В организме человека обнаружено четыре семейства сульфотрансфераз (SULT1, SULT2, SULT4 и SULT6) и около 40 изоферментов, которые кодируются 10 генами [15]. На основании данных по гомологии аминокислотных последовательностей конкретных изоферментов и их групп суперсемейство сульфотрансфераз подразделяется на ряд подсемейств: 1A, 1B, 1C, 1E, 2A, 2B и т.д. (табл. 3).

С учетом субстратной специфичности сульфотрансферазы подразделяют на следующие классы:

- арилсульфотрансферазы способны сульфатировать множество ксенобиотиков с фенольным остатком;
- алкогольсульфотрансферазы способны метаболизировать первичные и вторичные спирты, включая неароматические гидроксистероиды;
- эстрогенсульфотрансферазы способны метаболизировать ароматические гидроксистероиды;
- тирозинсульфотрансферазы способны метаболизировать тирозин, метиловые эфиры, желчные кислоты.

У человека в цитозольной фракции гепатоцитов обнаружено три вида сульфотрансфераз: одна стероид/желчная сульфотрансфераза, или дегидроэпиандростеронсульфотрансфераза (DHEA-ST), и два изофермента фенольной сульфотрансферазы. Фенольные сульфотрансферазы отличаются друг от друга по термостабильности — одна из форм фермента термостабильна, а другая — термолабильна. Исследование роли сульфотрансфераз в биоактивации 4-аминобифенила показало, что N-ОН-аминобифенилсульфотрансферазная активность в клетках печени и кишечника коррелировала с активностью термостабильной формы сульфотрансферазы, но не с активностью термолабильной DHEA-ST формы [16].

Наибольшую роль в сульфатировании лекарственных средств и их метаболитов играют изоферменты подгруппы SULT1, особенно важными из которых считаются SULT1A1 и SULT1A3. Маркерным субстратом для изоферментов, входящих в подгруппу SULT1, является 4-нитрофенол. К эндогенным субстратам SULT1A1 относится 17P-эстра-

Таблица 3. Изоформы семейства сульфотрансфераз и метаболизируемые ими лекарственные средства [15]

Table 3. Isoforms of the sulfotransferase family and the drugs they metabolize [15]

Семейство / Family	Ген / Gene	Функция / Function	Хромосомная локализация / Chromosomal localization	Субстраты / Substrates
SULT1	SULT1A1	Сульфирование катехоламинов и других нейротрансмиттеров, фенолов, спиртов и аминов / Sulfation of catecholamines and other neurotransmitters, phenols, alcohols and amines	16p11.2	Парацетамол, миноксидил / Paracetamol, minoxidil
	SULT1A2			Премарин / Premarin
	SULT1A3			Парацетамол, морфин, тапентадол, трамадол / Paracetamol, morphine, tapentadol, tramadol
	SULT1A4			Парацетамол, морфин/ Paracetamol, morphine
	SULT1B1	Конъюгирование тиреоидных гормонов, фенолов, бензиловых спиртов / Conjugation of thyroid hormones, phenols, benzyl alcohols	4q13.3	Тироксин / Thyroxine
	SULT1C2	Метаболизм фенолов / Metabolism of phenols	2q12.3	Парацетамол, морфин / Paracetamol, morphine
	SULT1C3	Метаболизм дофамина, других катехоламинов и биогенных аминов / Metabolism of dopamine, other catecholamines and biogenic amines		Адреналин / Adrenaline
	SULT1C4			Доцетаксел / Docetaxel
	SULT1E1	Метаболизм эстрогенов / Estrogen metabolism	4q13.3	Эстриол / Estriol
SULT2	SULT2A1	Сульфирование стероидов и желчных кислот в печени и надпочечниках / Sulfation of steroids and bile acids in the liver and adrenal glands	19q13.33	Урсосан / Ursosan
	SULT2B1	Конъюгирование дегидроэпиандростерона (ДГЭА) / Conjugation of dehydroepiandrosterone (DHEA)		Циторабин, флударабин, гемтузумаб, озогамин, идарубин / Cytarabine, fludarabine, gemtuzumab, ozogamicin, idarubicin
SULT4	SULT4A1	Изоформа, специфичная для центральной нервной системы, обеспечивает метаболизм нейротрансмиттеров/ The central nervous system specific isoform mediates the metabolism of neurotransmitters	22q13.31	Адреналин / Adrenaline
SULT6	SULT6B1	Метаболизм тироксина / Thyroxine metabolism	2p22.2	Тироксин / Thyroxine

диол, а к экзогенным такие лекарственные препараты, как миноксидил, ацетаминофен, морфин, салициламид, изадрин и другие. SULT1A3 катализирует реакции сульфатирования моноаминов с фенольными радикалами: дофамина, серотонина, норадреналина [17].

В целом сульфатирование как путь биотрансформации обычно эффективно сопровождается уменьшением фармакологической активности и токсичности ксенобиотиков. Однако в некоторых случаях при метаболизме чужеродных соединений путем их ферментативного сульфатирования токсичность метаболитов превосходит токсичность исходного ксенобиотика, поскольку отдельные сульфатные конъюгаты химически нестабильны и деградируют, формируя сильные электрофильные производные с высокой реакционной способностью. Так, сульфоконъюгация является необходимым этапом активации многих химических соединений, пред-

ставляющих собой проканцерогены (ацетиламинофлуорен, ариламины и другие проканцерогены). Метаболиты многих N-гидроксиариламинов и гидроксамовых кислот, образовавшиеся в реакции сульфоконъюгации, обладают также мутагенным эффектом [17].

**ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ
АЦЕТИЛИРОВАНИЯ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ,
ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ
(МЕТАБОЛИТЫ) РЕАКЦИЙ И ИХ АКТИВНОСТЬ**

Реакция ацетилирования или конъюгация с уксусной кислотой, которая считается одной из самых эволюционно древних реакций биотрансформации химических соединений, катализируется ферментом N-ацетилтрансферазой. В ферментных реакциях ацетилирования химических со-

единений кроме N-ацетилтрансферазы участвует и кофермент А. В организме человека на интенсивность реакций ацетилирования оказывают влияние биохимические процессы с участием пантотеновой кислоты, пиридоксина, тиамина, липоевой кислоты, а также сопряженные с активацией β_2 -адренорецепторов процессы. Ацетилирование зависит от функционального состояния печени и других органов, клетки тканей которых содержат N-ацетилтрансферазы.

Идентифицировано и выделено два изофермента N-ацетилтрансферазы — NAT1 и NAT2, которые осуществляют N- и O-ацетилирование ароматических и гетероциклических аминов и гидразинов, в том числе многих канцерогенов [24, 57]. NAT1 и NAT2 близки по структуре (в зависимости от видовой принадлежности изоферментов обнаружено 79–95% гомологии аминокислот в строении молекул этих изоферментов), но обладают субстратной специфичностью и различными уровнями активности в разных тканях.

Изоферменты NAT — это цитозольные ферменты, содержащиеся в гепатоцитах и клетках многих других тканей у представителей большинства видов млекопитающих (за исключением лис и собак, которые неспособны к N-ацетилированию ксенобиотиков). NAT1 у взрослых обнаруживается в печени, желчном пузыре, ЖКТ, клетках крови, плаценте, коже, скелетной мускулатуре, молочной железе, простате и легких. NAT2 представлен в основном в печени и тонкой кишке. Помимо этого NAT1 выявляется у новорожденных в легких, печени и надпочечниках, тогда как активность NAT2 проявляется только к концу первого года жизни [15].

N-ацетилирование — это основной путь биотрансформации ароматических аминов, в том числе и лекарственных препаратов, содержащих гидразогруппу ($R-NH-NH_2$). В реакции N-ацетилирования ароматические амины превращаются в ароматические амиды ($R-NH-COCH_3$) или гидразиды ($R-NH-NH-COCH_3$) соответственно [13]. Первичные алифатические амины редко подвергаются N-ацетилированию. Исключением является последовательность биохимических превращений, в которой из глутатионовых конъюгатов образуются цистеиновые конъюгаты, из которых, в свою очередь, путем N-ацетилирования в почках образуется меркаптуровая кислота.

Многие N-ацетилированные метаболиты менее растворимы в воде, чем исходные соединения. Однако в отдельных случаях, например при метаболизме изониазида, предшествующее экскреции N-ацетилирование облегчает выведение метаболитов изониазида с мочой (рис. 1).

Известно более 20 аллельных вариантов генов NAT2 и NAT1, которые отличаются по активности в десятки раз. В результате мутаций в локусах N-ацетилтрансфераз возникает фенотип медленного ацетилирования (уменьшение активности или стабильности фермента) либо фенотип быстрого ацетилирования (усиление активности фермента) [2].

Для медленных ацетилаторов характерно увеличение токсического эффекта метаболизируемых с участием фермента ксенобиотиков, в частности канцерогенных веществ,

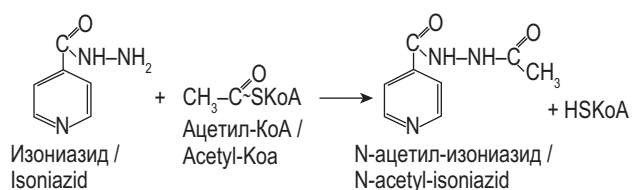


Рис. 1. Схема ацетилирования изониазида [15]

Fig.1. Isoniazid acetylation scheme [15]

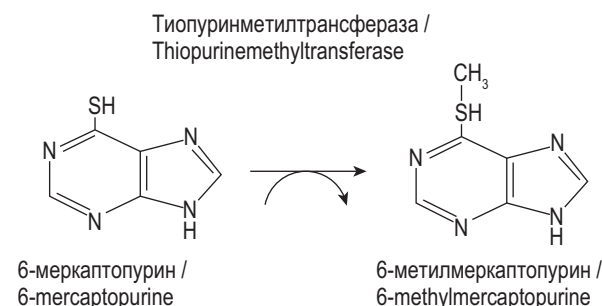
которые содержатся в табачном дыме, выхлопных газах и т.д., что может способствовать различной предрасположенности к злокачественным новообразованиям. С инактивирующими мутациями в гене NAT2 ассоциирована подверженность раку мочевого пузыря (риск развития повышается в 3 раза). У быстрых ацетилаторов профессиональный рак мочевого пузыря, индуцируемый 2-нафтиламином и бензидином, развивается значительно реже, чем у медленных ацетилаторов [15].

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ МЕТИЛИРОВАНИЯ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ (МЕТАБОЛИТЫ) РЕАКЦИИ И ИХ АКТИВНОСТЬ

При метаболизме ксенобиотиков ферментативные реакции метилирования обеспечиваются активностью метилтрансфераз. Метилтрансферазы принимают участие в метилировании тех химических соединений, молекулы которых обладают гидроксильными, сульфгидрильными и аминогруппами [10, 18]. Так, метилированию подвергаются фенолы, амины, серосодержащие соединения, тиоловые яды (ртуть, свинец, мышьяк, олово и др.) и некоторые эндогенные субстанции. В результате метилирования образуются соответствующие O-, N- и S-метильные конъюгаты. В качестве донора метильной группы выступает S-аденозилметионин, образующийся при взаимодействии метионина с АТФ и являющийся субстратом около 50 метилтрансфераз.

O-метилированию подвергаются соединения, содержащие фенольные группы. Под влиянием ферментов (O-метилтрансфераз) метильная группа присоединяется к атомам кислорода фенольных гидроксидов. Для реакции метилирования фенолов кроме кофермента требуется присутствие ионов магния или других двухвалентных металлов. Соединения, содержащие одну фенольную группу, даже при наличии указанных ферментов не метилируются.

При N-метилировании метильная группа под влиянием N-метилтрансферазы присоединяется к атомам азота эндогенных метаболитов или метаболитов чужеродных соединений. Некоторые чужеродные соединения, содержащие тиоловые группы, в организме также подвергаются метилированию. При этом метильная группа в присутствии ферментов (S-метилтрансфераз) переносится к атомам серы, подвергающихся биотрансформации метаболитов,



Ado-Met — S-аденозил-L-метионин / S-adenosyl-L-methionine

Ado-Hcy — S-аденозил-L-гомоцистеин / S-adenosyl-L-homocysteine

Рис. 2. Катализ метилирования 6-меркаптопурина [15]

Fig. 2. 6-Mercaptopurine methylation catalysis [15]

с образованием соответствующих S-метилпроизводных этих соединений.

Метилирование ксенобиотиков по сравнению с другими реакциями конъюгации имеет одну особенность, которая заключается в том, что в результате присоединения метильной группы не образуется полярных метаболитов, но зато устраняются чрезвычайно реакционноспособные SH- и NH-группы предшествующих участников биотрансформации, что нейтрализует их высокую реакционную способность. Так, тиопуринметилтрансфераза катализирует S-метилирование при метаболизме цитостатиков (6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина) (рис. 2), предотвращая образование активных метаболитов — тиогуаниновых нуклеотидов. Недостаточность тиопуринметилтрансфераз приводит к повышению концентрации этих активных метаболитов, вызывая угрожающие жизни миело- и иммуносупрессию, что при проведении химиотерапии требует снижения дозы этих цитостатиков в несколько раз [34].

Среди эндогенных веществ при участии фермента катехол-O-метилтрансферазы метаболизируются: адреналин, норадреналин, дофамин; фенол-O-метилтрансферазы — тирозин, а S-аденозилметилтрансферазы — гистамин [15].

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ГЛУТАТИОНИЛИРОВАНИЯ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ (МЕТАБОЛИТЫ) РЕАКЦИЙ И ИХ АКТИВНОСТЬ

В ферментативных реакциях глутатионилирования участвуют глутатион-S-трансферазы (GST). Эти ферменты катализируют конъюгацию ксенобиотиков с глутатионом [5, 12]. Глутатион представляет собой трипептид, состоящий из глицина, цистеина и глутаминовой кислоты, которая связана с цистеином через γ-карбоксильную группу (рис. 3). В результате ферментативной реакции с участием GST образуется тиоэфир участвующих в реакции соединений.

Выделяют три суперсемейства глутатион-S-трансфераз: цитозольные, митохондриальные и микросомальные. Цитозольные глутатион-S-трансферазы подразделяются на

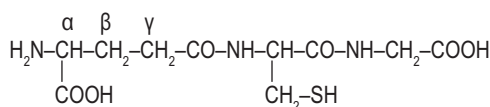


Рис. 3. Структура глутатиона (рисунок из Интернета)

Fig. 3. Structure of glutathione (picture from the Internet)

13 классов (альфа, бета, дельта, эпсилон, зета, тета, мю, ню, пи, сигма, тау, фи и омега). Митохондриальные глутатион-S-трансферазы относят к каппа-классу (GSTK). Микросомальные глутатион-S-трансферазы также известны под именем MAPEG (мембрано-ассоциированные белки эйкозаноидного и глутатионового метаболизма, membrane-associated proteins of eicosanoid and glutathione metabolism). Самая высокая активность GST отмечается в печени, почках, головном мозге, сердце, легких и ЖКТ [7]. 95% общего содержания фермента локализовано в цитоплазме и около 5% — в эндоплазматическом ретикулуме клеток.

Субстратами для GST обычно являются гидрофобные соединения, содержащие электрофильный атом. Субстраты для глутатионовой конъюгации можно разделить на две группы: 1) достаточно электрофильные химические соединения, которые способны к прямой конъюгации с глутатионом; 2) химические соединения, требующие активации до начала реакции конъюгации. Вторая группа соединений включает в себя оксиарены, эпоксиды алкенов, ионы нитрония, ионы карбония и свободные радикалы [14].

Конформационно все GST имеют сходное строение и представляют собой димер, составленный из комбинации двух идентичных или неидентичных субъединиц. GST образуют суперсемейство мультифункциональных изоферментов, которые способствуют процессам детоксикации. При этом в процесс детоксикации задействуются различные механизмы, включая: 1) некаталитическое связывание некоторых реакционноспособных ксенобиотиков с глутатионом; 2) каталитическую инактивацию широкого спектра ксенобиотиков через конъюгацию с восстановленным глутатионом (GSH); 3) глутатионпероксидазную активность, осуществляющую восстановление липид- и ДНК-гидропероксидов [17].

Наибольшее значение для метаболизма иммунотоксикантов имеют изоферменты GST, принадлежащих к классам альфа, тета, мю и пи (табл. 4), кодируемых генами GST, среди которых ген *GSTM1* играет важную роль в инактивации канцерогенов. Все пять генов *GSTM1*, *GSTM2*, *GSTM3*, *GSTM4* и *GSTM5* локализованы на 1p13.3 [15].

Изоферменты GST играют важную роль в метаболизме канцерогенов, липидов, продуктов свободнорадикального окисления, в обмене катехолэстрогенов, в детоксикации афлатоксин В1-8,9-эпоксида. GST печени человека обладает каталитической активностью по отношению к реактивному метаболиту бенз(а)пирена — бенз(а)пирен-4,5-оксиду. Кроме метаболизма канцерогенов и других ксенобиотиков, изоферменты GST участвуют в биосинтезе биологически активных молекул, включая лейкотриены и простагландины, а также в связывании и биотрансформации билирубина и стероидных гормонов (в частности, в условиях *in vivo*

Таблица 4. Изоформы семейства глутатион-S-трансфераз и метаболизируемые ими субстраты [15]**Table 4.** Isoforms of the glutathione-S-transferase family and the substrates they metabolize [15]

Ген / Gene	Функция / Function	Хромосомная локализация / Chromosomal localization	Субстраты / Substrates
<i>GSTA1</i>	Метаболизм эндогенных продуктов окислительного стресса и экзогенных соединений, включая ЛС, канцерогены, иммуноотоксиканты и другие токсины / Metabolism of endogenous oxidative stress products and exogenous compounds, including drugs, carcinogens, immunotoxicants and other toxins	6p12.2	Цисплатин, циклофосфамид, доксорубин, ритуксимаб, винкристин, бисульфат, преднизолон / Cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, rituximab, vincristine, bisulfan, prednisolone
<i>GSTT1</i>		22q11.23	Клозапин, иматиниб, цисплатин, изониазид, этамбутол, пиразинамид, рифампин / Clozapine, imatinib, cisplatin, isoniazid, ethambutol, pyrazinamide, rifampin
<i>GSTM1</i>		1p13.3	Цисплатин, оксалиплатин, блеомицин, доксорубин, винбластин, бисульфат, невирапин, сульфаметоксазол, триметоприм, клозапин, этамбутол, пиразинамид, рифампин / Cisplatin, oxaliplatin, bleomycin, doxorubicin, vinblastine, bisulfan, nevirapine, sulfamethoxazole, trimethoprim, clozapine, ethambutol, pyrazinamide, rifampin
<i>GSTM3</i>			Оланзапин, цисплатин, циклофосфамид / Olanzapine, cisplatin, cyclophosphamide
<i>GSTP1</i>		11q13.2	Циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил, оксалиплатин, цисплатин, метотрексат, доксорубин, блеомицин, этопозид, изониазид, рифампин / Cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil, oxaliplatin, cisplatin, methotrexate, doxorubicin, bleomycin, etoposide, isoniazid, rifampin

изоферменты GST обеспечивают транспорт этих эндогенных соединений). Изоферменты GST препятствуют реализации активности продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также способствуют устойчивости белков и нуклеиновых кислот к алкилирующим воздействиям соответствующих токсикантов [8]. Тем не менее, в результате конъюгации продуктов I фазы биотрансформации с глутатионом могут также образовываться метаболиты с более высокой токсичностью, чем у их предшественников.

ТРЕТЬЯ ФАЗА БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ: МОЛЕКУЛЫ-БИОТРАНСПОРТЕРЫ, ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ

В настоящее время особо выделяют третью фазу биотрансформации — активную секрецию ксенобиотиков и/или их метаболитов в мочу или желчь, которая осуществляется белками, относящимися к суперсемейству вторичных мембраносвязанных переносчиков MFS (Major Facilitator Superfamily) [6, 36] и суперсемейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ATP-binding cassette transporters, ABC-транспортеры) [19]. В состав MFS входят белки-транспортеры (переносчики) растворенных веществ (Solute carrier family, SLC) семейств SLC22 [20] и SLC21 (OATP) [21], которые осуществляют трансмембранный перенос «органических электролитов» — структурно различных соединений, имеющих отрицательный, положительный либо одновременно оба заряда (цвиттер-ионы) при физиологических значениях pH. К ним относятся эндогенные субстраты, имеющие физиологическое значение, а также фармакологически и токсикологически значимые ксенобиотики [49, 51].

В состав семейства SLC22 кроме транспортеров органических анионов (OAT) включены транспортеры органических катионов (OCT) и карнитин/цвиттер-ионов (OCTN).

В суперсемейство ABC-транспортеров в настоящее время входит около 300 белков эукариот, переносящих самые разные соединения [23]. Эти белки используют энергию АТФ для того, чтобы перемещать различные субстраты через клеточную мембрану. Среди ABC-транспортеров можно выделить экспортеры, осуществляющие перенос токсинов, лекарственных препаратов и липидов из клетки, и импортеры, переносящие питательные вещества и другие молекулы во внутриклеточное пространство [19, 26, 35].

Транспортеры третьей фазы присутствуют во многих тканях, включая печень, кишечник, почки и мозг, где обеспечивается наличие барьера против проникновения в организм ксенобиотиков. Эти биомолекулы играют важную роль в регуляции абсорбции, распределения и экскреции многих лекарств и токсичных ксенобиотиков, а также участвуют в выведении из клеток вновь образованных продуктов второй фазы биотрансформации.

ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ: СТРУКТУРА, ТКАНЕВАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ, МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ ТРАНСПОРТНЫХ ФУНКЦИЙ

Транспортеры органических анионов играют существенную роль в распределении и экскреции исключительно широкого круга соединений, включающих эндогенные метаболиты (гормоны, нутриенты) и экзогенные органические анионы. Субстратами ОАТ являются крупные гидрофобные органические анионы, включая широкий ряд лекарственных

веществ. Трансмембранный перенос, осуществляемый ОАТ, происходит во множестве органов, в том числе в почках, печени, мозге, сетчатке глаза, надпочечниках, поджелудочной железе, кишечнике, плаценте [55]. Локализация, субстратная специфичность и лиганды основных ОАТ представлены в таблице 5.

Все члены семейства ОАТ характеризуются схожей структурой, высоким уровнем консерватизма генетической последовательности и транспортируют широкий спектр лекарственных средств, являющихся слабыми кислотами, таких как петлевые и тиазидные диуретики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-лактамы антибиотики, сульфаниламиды, противовирусные средства.

Полипептидная цепь ОАТ, состоящая из 536–556 аминокислотных остатков, 12 раз пронизывает клеточную мембрану и образует пору. Характерным для этого белка является внутриклеточная локализация N- и C-концевых участков молекулы и две большие соединительные петли между 1–2-й спиралями и 6–7-й спиралями. Во внутриклеточном

пространстве клетки находятся два домена, содержащих участки связывания АТФ.

Основная функция ОАТ заключается в транспорте одного органического аниона в клетку в обмен на другой органический анион из клетки. Несмотря на то, что большинство ОАТ являются Na-независимыми анионообменниками [49], их работа косвенно связана с градиентом Na^+ через третичный активный транспорт, в котором задействованы Na,K-АТФаза и Na-зависимый транспорт дикарбоновых соединений [53]. Поглощение органических анионов внутрь клетки происходит в обмен на внутриклеточный α -кетоглутарат, являющийся одним из метаболитов цикла Кребса и предпочтительным физиологическим противоионом, выходящим из клетки. Na-зависимый транспорт α -кетоглутарата поддерживается градиентом Na^+ , который создает Na,K-АТФаза.

Обладая широкой субстратной специфичностью, ОАТ могут взаимодействовать с большим количеством соединений и транспортировать не только мелкие амфифильные органические анионы и незаряженные молекулы, но и ксенобиотики и их метаболиты, которые ионизируются в процессе метаболизма.

Таблица 5. Транспортёры органических анионов подсемейства транспортёров органических анионов (ОАТ) [48]

Table 5. Transporters of organic anions of the organic anion transporters (OAT) subfamily [48]

Транспортер / Transporter	Ген / Gene	Локализация / localization	Субстраты лекарственных средств / Substrates-therapeutic agents
OAT-1	SLC22A6	Почки, сосудистое сплетение мозга, плацента / Kidneys, choroid plexus of the brain, placenta	Антигипертензивные средства, тиазидные диуретики, статины, антибиотики, противовирусные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, соединения ртути, низкомолекулярные ксенобиотики, антагонисты гистаминовых рецепторов / Antihypertensives, thiazide diuretics, statins, antibiotics, antivirals, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, mercury compounds, low molecular weight xenobiotics, histamine receptor antagonists
OAT-2	SLC22A7	Печень, почки / Liver, kidneys	Антибиотики, диуретики, антагонисты гистаминовых рецепторов, противовирусные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, противоопухолевые средства / Antibiotics, diuretics, histamine receptor antagonists, antiviral agents, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antineoplastic agents
OAT-3	SLC22A8	Почки, эндотелий гематоэнцефалического барьера, сосудистое сплетение мозга, сетчатка глаза, семенники / Kidneys, endothelium of the blood-brain barrier, choroid plexus of the brain, retina, testes	Диуретики, антибиотики, противовирусные средства, антагонисты гистаминовых рецепторов, НПВС, низкомолекулярные ксенобиотики / Diuretics, antibiotics, antivirals, histamine receptor antagonists, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low molecular weight xenobiotics
OAT-4	SLC22A11	Почки, плацента, надпочечники / Kidneys, placenta, adrenal glands	Диуретики, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты / Diuretics, antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OAT-6	SLC22A20	Назальная слизистая, семенники, печень / Nasal mucosa, testes, liver	Эстрона сульфат, одоранты / Estrone sulfate, odorants
OAT-7	SLC22A9	Печень / Liver	Эстрона сульфат, дегидроэпиандростерона сульфат / Estrone sulfate, dehydroepiandrosterone sulfate
OAT-10	SLC22A13	Почки, мозг, сердце, тонкий и толстый кишечник / Kidneys, brain, heart, small and large intestines	Никотин, ураты / Nicotine, urates

ОАТ функционируют во взаимодействии с ферментами первой и второй фаз биотрансформации, активно участвуя в распределении и элиминации метаболитов [58]. ОАТ-3 лучше приспособлены к переносу глюкуронизированных и сульфатированных ксенобиотиков, чем немодифицированных органических анионов [48]. Таким образом, взаимосвязь между ОАТ и ферментами первой и второй фаз биотрансформации направлена на инактивацию ксенобиотиков, иммуноотоксичность которых может возрасти в процессе их метаболизма. Это взаимодействие также обеспечивает поддержание гомеостаза с точки зрения образования и инактивации сигнальных молекул, вовлеченных в дистанционную коммуникацию между различными тканями и органами.

ПОЛИПЕПТИДЫ-ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ: СТРУКТУРА, ТКАНЕВАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ, МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ ТРАНСПОРТНЫХ ФУНКЦИЙ

Полипептиды-транспортёры органических анионов (organic anion transporting polypeptide, OATP) являются представителями Na-независимой транспортной системы, которые переносят через плазматические мембраны многочисленные эндогенные и экзогенные амфифильные

органические анионы с молекулярными массами больше 350 Да при физиологических значениях pH [50]. Эти переносчики транспортируют билирубин и различные лекарственные средства (например, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, статины, антигистаминные и противоопухолевые средства) [39]. Кроме того, они являются главными участниками перераспределения и выведения из клеток различных ксенобиотиков, в том числе и иммуноотоксикантов [52].

В структуру OATP входит 643–722 аминокислот. В зависимости от степени гликозилирования молекулярная масса варьирует от 65 до 120 кДа [38]. Транспортный канал создается полипептидной цепочкой, пронизывающей 12 раз цитоплазматическую мембрану и имеющей 6 экстрацеллюлярных петель [56]. Процесс гликозилирования активно идет на петлях 2 и 5, где находятся сайты присоединения углеводов [59]. Внутри сайта в пространстве, имеющем характер поры, образуется положительный заряд за счет экспонирования во внутреннее пространство положительно заряженных аминокислот, благодаря чему происходит связывание и транспорт внутрь клетки отрицательно заряженных молекул, представляющих основную массу субстратов OATP.

Таблица 6. Белки-транспортёры органических анионов (OATP) человека [39]

Table 6. Human organic anion transporter proteins (OATP) [39]

Семейство / Family	Подсемейство / Subfamily	Локализация / localization	Переносимые субстраты / Transferable substrates
OATP-1	OATP1A2	Мозг, почки, печень, легкие, семенники, плацента / Brain, kidneys, liver, lungs, testes, placenta	Холаты, органические анионы / Cholates, organic anions
	OATP1B1	Печень / Liver	Холаты, билирубин / Cholates, bilirubin
	OATP1B3	Печень, злокачественные опухоли / Liver, malignant tumors	Холаты, билирубин, глутатион, простагландины, лейкотриены, трийодтиронин, тироксин / Cholates, bilirubin, glutathione, prostaglandins, leukotrienes, triiodothyronine, thyroxine
	OATP1C1	Глиальные клетки гипоталамуса, сосудистые сплетения гематоэнцефалического барьера, клетки Лейдига / Hypothalamic glial cells, choroid plexuses of the blood- brain barrier, Leydig cells	Холаты, трийодтиронин, тироксин, эстрон-3-сульфат / Cholates, triiodothyronine, thyroxine, estrone-3-sulfate
OATP-2	OATP2A1	Во всех тканях / In numerous tissues	Простагландины, тромбосан / Prostaglandins, thromboxane
	OATP2B1	tPHK найдена во многих органах / tRNA is found in many organs	Бромсульфаталейн / bromosulphothalein
OATP-3	OATP3A1	Во всех тканях / In numerous tissues	Эстрон-3-сульфат, простагландины / Estrone-3-sulfate, prostaglandins
OATP-4	OATP4A1	Во всех тканях / In numerous tissues	Таурохолат, трийодтиронин / taurocholate, triiodothyronine
	OATP4C1	Локализация неизвестна / Unknown localization	Трийодтиронин / triiodothyronine
OATP-5	OATP5A1	Эпителий протоков молочной железы / Epithelium of the mammary gland ducts	Нет данных / No data
OATP-6	OATP6A1	Семенники, мозг, плацента / Testicles, brain, placenta	Нет данных / No data

ОАТР экспрессируются в различных эпителиальных клетках (табл. 6) [37]. У человека ОАТР разделяется в 6 семейств (ОАТР1–ОАТР6), которые в свою очередь группируются на подсемейства в зависимости от локализации гена, кодирующего данный белок. Механизм транспорта различных молекул с помощью ОАТР до настоящего времени не до конца выяснен [37]. Известно, что многие ОАТР являются антипортерами, то есть осуществляют одновременный трансмембранный перенос анионов в противоположных направлениях. В предложенных моделях наибольший диаметр поры отмечен со стороны цитоплазмы. При конформационных изменениях молекулы транспортера пора может отрываться в сторону внеклеточного пространства. Внутриклеточные ионы могут выступать в качестве источников энергии для транспорта других анионов внутрь клетки. Предполагается, что одним из таких внутриклеточных субстратов является восстановленный глутатион (GSH), который может быть донором энергии при реализации ОАТР функций транспорта веществ внутрь клетки [43]. Внутриклеточная концентрация GSH, превышающая в 1000 раз его содержание вне клетки, и отрицательный заряд при физиологических значениях pH могут обеспечивать энергией ОАТР1 при выполнении его транспортных функций [27]. Причем именно внутриклеточный уровень GSH, а не его трансмембранный градиент, играет решающую роль в реализации транспортной функции ОАТР [44].

ОАТР принимают активное участие в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков. В связи с экспрессией в большинстве тканей ОАТР отводится большая роль в транспорте многих эндо- и экзогенных соединений практически во все типы клеток и ассоциированных с ними тканей и органов [52].

Обнаруженный в последние годы ряд взаимодействий (drug-drug interactions, DDI) показал невозможность объяснения процесса биотрансформации лекарственных препаратов только активностью ферментов первой и второй фаз метаболизма ксенобиотиков. Показано, что ключевую роль в этих процессах играет взаимосвязь между цитохромами P450 (CYP) и транспортерами [60], которая может осуществляться через изменение метаболических путей за счет одновременного изменения активности ферментов и транспортеров. Препараты, мишенями которых являются ферменты первой и второй фаз, зачастую могут быть субстратами или ингибиторами транспортеров. При использовании ингибиторов ОАТР может происходить увеличение концентрации препаратов в плазме крови и возрастать опасность развития побочных эффектов, таких как гепатотоксичность, нефротоксичность и иммунотоксичность [47]. При одновременном применении обоих ингибиторов CYP-ОАТР-взаимодействие может приводить к синергическому эффекту, а не аддитивному. Это взаимодействие может определяться через совместную регуляцию экспрессии белка. Считается, что экспрессия обоих компонентов регулируется семейством факторов транскрипции, известных как ядерные рецепторы, такие как PXR (pregnane X receptor),

CAR (constitutive androstane receptor), FXR (Farnesoid X receptor) и LXR (liver X receptor).

БЕЛКИ-ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ (ОАС) И КАРНИТИН/ЦВИТТЕР-ИОНОВ (ОСТН): СТРУКТУРА, ТКАНЕВАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ, МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ ТРАНСПОРТНЫХ ФУНКЦИЙ

Транспортеры органических катионов (ОСТ) и карнитин/цвиттер-ионов (ОСТН) участвуют в переносе органических катионов через клеточную мембрану исключительно в направлении их электрохимического градиента. Их молекулярное разнообразие по сравнению с другими транспортерами значительно меньше: известны три транспортера органических катионов — ОСТ1, ОСТ2, ОСТ3 — и три транспортера карнитин/цвиттер-ионов — ОСТН1, ОСТН2, ОСТН6 [49, 61].

ОСТ и ОСТН представлены во многих тканях, что говорит об их активном участии в тканевом и органном метаболизме (табл. 7). Особенно их много в тканях печени, почек, головного мозга и кишечника, где они участвуют во всасывании, распределении и выведении ксенобиотиков и эндогенных метаболитов. В проксимальных почечных канальцах ОСТ-транспортеры участвуют в активной секреции гидрофильных эндогенных и экзогенных соединений в мочу.

По своей структуре они сходны с другими белками суперсемейства MFS и состоят из 543–557 аминокислот, формирующих 12 трансмембранных спиралей (доменов). Три сайта N-гликозилирования находятся на большой внеклеточной петле между первым и вторым трансмембранными доменами, обеспечивая точный фолдинг и позиционирование в клеточной мембране [29]. Сайты фосфорилирования расположены на большой внутриклеточной петле, связывающей 6-ю и 7-ю спирали. В реакциях фосфорилирования принимают участие протеинкиназы A (PKA), C (PKC), G (PKG) и кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII) [31]. N- и C-концевые половины транспортера формируют щель, а связывание с лигандами и перенос субстратов предположительно происходит при взаимодействии с аминокислотными остатками, обращенными внутрь щели [22].

Основными субстратами данных транспортеров являются органические соединения эндогенного и экзогенного происхождения, структурно не связанные между собой и несущие положительный заряд при физиологическом значении pH. Для трансмембранного переноса органических катионов переносчики используют существующий на внутренней поверхности мембран клеток отрицательный заряд [40]. По электрохимическому градиенту происходит пассивная диффузия катионов, благодаря чему соответствующие субстраты накапливаются внутри клетки в концентрациях существенно более высоких (до 10 раз), чем снаружи [32]. Чем выше степень ионизации субстратов, тем выше сродство к транспортеру и скорость их транспорта при уменьшении значения pH [28].

Таблица 7. Тканевое распределение и субстратная специфичность транспортеров OCT/OCTN [41]**Table 7.** Tissue distribution and substrate specificity of OCT/OCTN transporters [41]

Транспортер / Transporter	Тканевое распределение / Tissue distribution	Основные эндогенные субстраты / Main endogenous substrates	Основные экзогенные субстраты / Main exogenous substrates
OCT-1	Печень, почки, тонкая кишка, легкие, скелетная мускулатура, головной мозг, жировая ткань, иммунные клетки / Liver, small intestine, kidney, lung, skeletal muscle, brain, adipose tissue, immune cells	Путресцин, гистидил-пролил-дикетопиперазин, салсолин-нол, агматин / Putrescine, hys-pro-diketopiperazine, salsolinol, agmatine	Метформин, ацикловир, пентамидин, фурамин, оксиплатин, афлатоксин В1, этидиумбромид и др. / Metformin, acyclovir, pentamidine, furamide, oxaliplatin, aflatoxin B1, ethidiumbromide, etc.
OCT-2	Почки, тонкая кишка, легкие, плацента, тимус, головной мозг, клетки внутреннего уха / Kidney, small intestine, lung, placenta, thymus, brain, inner ear cells	Ацетилхолин, дофамин, эpineфрин, норэpineфрин, серотонин, гистамин, путресцин, холин, салсолин / Acetylcholine, dopamine, epinephrine, norepinephrine, serotonin, histamine, putrescine, choline, salsolinol	Амантин, цисплатин, афлатоксин В1, этидиумбромид, паракват и др. / Amantadine, cisplatin, aflatoxin B1, ethidiumbromide, paraquat, etc.
OCT-3	Сердце, скелетная мускулатура, головной мозг, тонкая кишка, печень, легкие, почки, мочевой пузырь, молочная железа, кровеносные сосуды кожи / Heart, skeletal muscle, brain, small intestine, liver, lung, kidney, urinary bladder, mammary gland, skin blood vessels	Эpineфрин, норэpineфрин, гистамин, агматин, гистидил-пролил-дикетопиперазин, салсолин / Epinephrine, norepinephrine, histamine, agmatine, cyclo(His-Pro), salsolinol	Лидокаин, метформин, оксиплатин, квинидин, этилэфрин и др. / Lidocaine, metformin, oxaliplatin, quinidine, etilefrine, etc.
OCTN-1	Почки, кишечник, брыжейка, сердце, скелетная мускулатура, головной мозг, молочная железа, тимус, простата, семенники, глаз, сперма, иммунные клетки / Kidney, intestine, mesentery, heart, skeletal muscle, brain, mammary gland, thymus, prostate, testis, eye, sperm, immune cells	Ацетилхолин, эрготионеин, глицил-бетаин, L-карнитин / acetylcholine, ergothioneine, glycinebetaine, L-carnitine	Квинидин, верапамил, ипратропиум, митоксантрон, доксорубин, бетоницин и др. / Quinidine, verapamil, ipratropium, mitoxantrone, doxorubicine, betonicine, etc.
OCTN-2	Скелетная мускулатура, почки, простата, легкие, печень, поджелудочная железа, сердце, тонкая кишка, надпочечники, щитовидная железа / Skeletal muscle, kidney, prostate, lung, pancreas, heart, small intestine, adrenal gland, thyroid gland, liver	L-карнитин, холин / L-carnitine, choline	Милдронат, цефалоридин, эметин, верапамил, шпиронолактон, оксиплатин и др. / Mildronate, cephaloridine, emetine, verapamil, spironolactone, oxaliplatin, etc.
OCT-6	Семенники (клетки Сертоли и семенного протока), почки, лейкоциты, костный мозг / Testis (Sertoli cells and epididymal duct cells), kidney, leukocytes, bone marrow	L-карнитин, спермидин / L-carnitine, spermidine	Доксорубин, блеомицин А5 / Doxorubicin, bleomycin A5

АТФ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ КАССЕТНЫЕ ТРАНСПОРТЕРЫ СЕМЕЙСТВА ABC: СТРУКТУРА, ТКАНЕВАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ, МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ ТРАНСПОРТНЫХ ФУНКЦИЙ

АТФ-связывающие кассетные транспортеры (ATP-binding cassette transporters, ABC) — это самый большой класс мембраносвязанных белков, осуществляющих выведение продуктов метаболизма как через плазматическую мембрану, так и через внутриклеточные мембраны различных органелл: эндоплазматический ретикулум, пероксисомы и митохондрии [33]. Свое название эти белки получили в связи с тем, что для переноса различных молекул они используют энергию АТФ. Обнаружено, что ABC-транспортеры участвуют во многих патологических процессах: при разви-

тии множественной лекарственной устойчивости, онкогенезе, аутоиммунных реакциях, дегенеративной патологии белкового обмена [19, 25].

ABC-транспортеры различаются по аминокислотной последовательности, структурному и доменному строению и разделяются на 7 подсемейств: ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF и ABCG. Все ABC-транспортеры можно также разделить на полные транспортеры, имеющие в составе четыре домена (2 трансмембранных домена (TMD1, TMD2) и 2 нуклеотидсвязывающих домена (NBD1, NBD2)) и неполные транспортеры, которые имеют в структуре по одному TMD и NBD [3, 26]. Неполные транспортеры локализованы во внутриклеточных мембранах органелл и обычно собираются в гетеро- или гомодимеры. TMD пронизывают мембрану и имеют на своей внутриклеточной части сайты связывания лиганда. Домены NBD, находящиеся

Таблица 8. Тканевое распределение и субстратная специфичность ABC-транспортеры человека [54]**Table 8.** Tissue distribution and substrate specificity of human ABC transporters [54]

Транспортер / Transporter	Тканевое распределение / Tissue distribution	Основные субстраты / Main substrates
ABCB1 (Pgp)	Гематоэнцефалический барьер, печень, кишечник, почки, плацента, стволовые клетки / Blood-brain barrier, liver, intestine, kidney, placenta, stem cells	Противоопухолевые препараты (доксорубин, винбластин, этопозид, паклитаксел, метотрексат), анальгетики (морфин), ингибиторы протеазы ВИЧ (ампренавир, индинавир), цитокины (IL-2, IL-4), антидиарейные препараты (лоперамид), антигельминтики (ивермектин, абамектин), противорвотные препараты (домперидон, ондасетрон), сердечные гликозиды (дигоксин), антидепрессанты (амитриптилин, пароксетин), антибиотики (эритромицин, тетрациклины), средства против подагры (колхицин, гистамин), антагонисты H ₂ -рецептора (циметидин), блокаторы кальциевых каналов (верапамил), противозипелитические препараты (карбамазепин, ламотригин, фенобарбитал, габапентин) / Anticancer drugs (doxorubicine, vinblastine, etoposide, paclitaxel, methotrexate), analgesics (morphine), HIV protease inhibitors (amprenavir, indinavir), cytokines (IL-2, IL-4), antidiarrheal agents (loperamide), anthelmintic agents (ivermectin, abamectin), antiemetics (domperidone, ondansetron), cardiac glycosides (digoxin), antidepressants (amitryptiline, paroxetine), antibiotics (erythromycin, tetracyclines), anti-gout agents (colchicines, histamine), H ₂ -receptor antagonists (cimetidine), calcium channel blocker (verapamil), antiepileptic drugs (carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, gabapentin)
ABCC1 (MRP1)	Легкие, семенники, почки, скелетная и сердечная мускулатура, плацента / Lung, testes, kidney, skeletal and cardiac muscle, placenta	Противоопухолевые препараты: этопозид, тенипозид, винкристин, лейкотриены C ₄ (LTC ₄), D ₄ , E ₄ , различные глутатион-, глюкуроид- и сульфат-конъюгаты, а также неконъюгированные соединения (флуоресцеин) / Anticancer drugs: etoposide, teniposide, vincristine, leukotriene C ₄ (LTC ₄), D ₄ , E ₄ , various glutathione, glucuronide, and sulfate conjugates, but also unconjugated compounds (fluorescein)
ABCC2 (MRP2)	Гематоэнцефалический барьер, печень, кишечник, почки, плацента, легкие / Blood-brain barrier, liver, intestine, kidney, placenta, lung	Противоопухолевые препараты: этопозид, тенипозид, винкристин, лейкотриены C ₄ (LTC ₄), D ₄ , E ₄ , различные глутатион-, глюкуроид- и сульфат-конъюгаты, а также неконъюгированные соединения (флуоресцеин) / Anticancer drugs: etoposide, teniposide, vincristine, leukotriene C ₄ (LTC ₄), D ₄ , E ₄ , various glutathione, glucuronide, and sulfate conjugates, but also unconjugated compounds (fluorescein)
ABCC3 (MRP3)	Надпочечники, кишечник, поджелудочная железа, желчный пузырь, плацента, печень, почки, простата / Adrenal gland, intestine, pancreas, gallbladder, placenta, liver, kidney, prostate	Транспортер органических анионов со значительным сходством субстратной спецификации с MRP1 и MRP2 / Organic anion transporter with considerable overlap in drug substrates with MRP1 and MRP2
ABCC4 (MRP4)	Яичники, семенники, почки, легкие, простата / Ovary, testes, kidney, lung, prostate	Противоопухолевые препараты, такие как метотрексат, 6-меркаптопурин, тиогуанин / Anticancer drugs such as methotrexate, 6-mercaptopyrine, thioguanine
ABCC5 (MRP5)	Печень, семенники, скелетная и сердечная мускулатура, мозг / Liver, testes, skeletal and cardiac muscle, brain	BQ-123 (анионный циклопептид, антагонист рецептора эндотелина) / BQ-123 (an anionic cyclopentapeptide and endothelin receptor antagonist)
ABCG2/BCRP	Гематоэнцефалический барьер, плацента, печень, кишечник, молочная железа, стволовые клетки / Blood-brain barrier, placenta, liver, intestine, breast, stem cells	Противоопухолевые препараты, значительное субстратное перекрытие с Pgp, MRP1 и MRP2, антрациклины, митоксантрон, бисантрон, празолин / Several anticancer drugs; considerable substrate overlap with Pgp, MRP1, and MRP2, anthracyclines, mitoxantrone, bisantrene, prazosin

в цитоплазме, имеют сайты связывания двух молекул АТФ и обладают АТФ-азной активностью. Энергия гидролиза АТФ используется для переноса субстрата [45].

ABC-транспортеры локализируются практически во всех тканях внутренних органов, а также в опухолевых клетках. Наиболее важное значение для транспорта лекарственных препаратов, ксенобиотиков, в том числе иммуноотропных веществ, имеют представители подсемейств ABCB, ABCC

и ABCG (табл. 8). Кроме самих лекарственных средств эти белки транспортируют их сульфатированные, глутатионированные и глюкуронированные метаболиты. Наиболее исследованным у человека представителем семейства ABC является транспортер ABCB1 (P-glycoprotein, Pgp, MDR1). Данный транспортер экспрессируется на высоком уровне в клетках гематоэнцефалического барьера, в печени, кишечнике, почках, плаценте, стволовых клетках [19].

P-гликопротеин работает как трансмембранная помпа, удаляющая лекарственные средства и другие ксенобиотики из клетки, повышая выведение лекарственного средства или токсиканта в желчь и мочу. Апоикальное (или люминальное) расположение P-гликопротеина в эпителии слизистой оболочки кишечника приводит к снижению абсорбции лекарственного средства из ЖКТ. При нарушении функционирования данного механизма транспорта продуктов метаболизма ксенобиотиков, который обеспечивается P-гликопротеином, в условиях мощного оксидативного стресса развивается несостоятельность или недостаточность других систем элиминации метаболитов. Эти метаболиты начинают накапливаться в тканевых структурах, где реализуют свои токсические эффекты.

С высокой активностью транспортера ABCG2, который участвует в транспорте конъюгированных лекарственных средств и токсинов в желчь и мочу, связано развитие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) [42]. Выводя противоопухолевые препараты из клетки и снижая их внутриклеточную концентрацию, ABC-транспортеры играют ключевую роль в развитии МЛУ опухоли, что отрицательно сказывается на эффективности проводимой химиотерапии.

Резистентный белок рака молочной железы (BCRP, ABCG2) является полутранспортером и функционирует в виде гомодимера, активно выводя из опухолевых клеток антрациклины, ингибиторы ДНК-топоизомеразы 1-го типа и тирозинкиназы [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биохимические процессы, обеспечивающие вторую фазу биотрансформации и метаболизма ксенобиотиков, традиционно относят к детоксикационным реакциям. Однако имеются примеры химических соединений, которые в реакциях второй фазы метаболизма превращаются в активные электрофильные метаболиты, способные к ковалентным взаимодействиям с макромолекулами организма, включая белки, посредством связывания с нуклеофильными участками этих макромолекул. В результате таких взаимодействий реакционноспособные метаболиты модифици-

руют антигенную специфичность этих макромолекул как аутоантигенов и индуцируют аутоенсибилизацию организма, что может способствовать возникновению аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также увеличивает проканцерогенную активность химических канцерогенов.

Транспортеры третьей фазы метаболизма являются неотъемлемой частью системы биотрансформации ксенобиотиков и играют важную роль в ее функционировании через тесную взаимосвязь с ферментами первой и второй фаз. Эта роль состоит не только в преобразовании разного рода эндогенных метаболитов, лекарств и токсинов, но и в осуществлении взаимосвязи между метаболическими процессами, передаче сигнала. Важность изучения белков-транспортеров в настоящее время особенно актуальна, поскольку связана с разработкой методов и подходов оценки эффективности и последствий применения вновь создаваемых лекарственных средств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины. *Вестник РАМН*. 2000;(10):27–37. EDN: ZADIUX.
2. Белицкий Г.А., Якубовская М.Г. Генетический полиморфизм и вариабельность химического канцерогенеза. *Биохимия*. 2008;73(5):677–689. EDN: JUEDWV.
3. Бойчук С.В., Ивойлова Т.В. Роль ABC-транспортеров в поддержании гомеостаза, патогенезе и терапии онкологических заболеваний. *Успехи молекулярной онкологии*. 2024;11(1):8–21. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-8-21>.
4. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. В.С. Баранов, ред. СПб.: Н-Л; 2009. 528 с.
5. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности иммунологических и генетических нарушений человека в условиях дестабилизации среды обитания. Пермь: изд-во ПНИПУ; 2016. 300 с.
6. Каркищенко Н.Н. Классика и альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. М.: Межакадем. изд. ВПК; 2007. 448 с.
7. Кашуро В.А. Система глутатиона и перикисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых интоксикаций циклофосфаном. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: 2003. 22 с.
8. Кашуро В.А. Патогенетическое и диагностическое значение системы глутатиона в оценке цитотоксического действия про-

- тивоопухолевых препаратов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2009. 45 с.
9. Кашуро В.А., Козлов В.К., Батоцыренова Е.Г., Васильев А.Г., Красникова Е.Н., Крецер Т.Ю., Сраго И.А. Принципы функционирования системы метаболизма иммунотоксикантов. Часть 1: первая фаза биотрансформации. *Педиатр.* 2025;16(2):89–104. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.41.52.009>.
 10. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. В.Г. Кукес, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 432 с.
 11. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм; 2004. 144 с.
 12. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике. *Биомедицина.* 2007;(6):29–47. EDN: NTSTKP.
 13. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.: Фолиант; 2004. 720 с.
 14. Методическое пособие по изучению молекулярно-генетических механизмов функционирования системы биотрансформации ксенобиотиков. Воронеж: Истоки; 2013. 46 с.
 15. Мустафин Р.Н., Гилязова И.Р., Тимашева Я.Р., Хуснутдинова Э.К. Основы фармакогенетики. Уфа: БГМУ; 2020. 116 с.
 16. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций. Новосибирск: Новосибирский ГУ; 2003. 208 с.
 17. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм. СПб.: изд-во Политехн. ун-та; 2017. 384 с.
 18. Саловарова В.П., Приставка А.А., Берсенева О.А. Введение в биохимическую экологию. Иркутск: Изд-во Иркут. гос. ун-та; 2007. 159 с.
 19. Смирнов Л.П. АТФ-связывающие транспортные белки семейства abc (ATP-binding cassette transporters, abc). Номенклатура, структура, молекулярное разнообразие, функция, участие в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков. *Труды Карельского научного центра РАН.* 2020;(3):5–19. <https://doi.org/10.17076/eb1044>.
 20. Смирнов Л.П., Суховская И.В., Борвинская Е.В. Транспортёры органических анионов (OAT). Молекулярное разнообразие, структура, функция, участие в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков у животных (обзор). *Труды Карельского научного центра РАН.* 2017;(12):29–42. <https://doi.org/10.17076/eb622>.
 21. Смирнов Л.П., Суховская И.В., Борвинская Е.В. Транспортёры органических анионов (OATP). Свойства, структура, участие в процессах биотрансформации ксенобиотиков у животных (обзор). *Труды Карельского научного центра РАН.* 2017;(12):43–56. <https://doi.org/10.17076/eb629>.
 22. Смирнов Л.П. Белки-транспортёры органических катионов семейства SLC22 (OCT-OCTN). Молекулярное разнообразие, структура, функция, участие в функционировании системы межорганной коммуникации у животных (обзор). *Труды Карельского научного центра РАН.* 2018;(12):3–19. <https://doi.org/10.17076/eb866>.
 23. Ставровская А.А., Генс Г.П. Некоторые новые аспекты исследований множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. *Успехи молекулярной онкологии.* 2014;(1):4–11. EDN: TBXUOH.
 24. Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Свистунов А.А. и др. Влияние полиморфизмов гена NAT2 на метаболизм холестерина у больных артериальной гипертензией. *Фундаментальные исследования.* 2012;7(Ч. 1):219–223. EDN: PBAGHP.
 25. Abuznait A.H., Qosa H., Busneva B.A., El Sayed K.A., Kad-doumi A. Olive-oil-derived oleocanthal enhances beta-amyloid clearance as a potential neuroprotective mechanism against Alzheimer's disease: in vitro and in vivo studies. *ACS Chem Neurosci.* 2013;4(6):973–982. <https://doi.org/10.1021/cn400024q>.
 26. Alam A., Locher K.P. Structure and mechanism of human ABC transporters. *Annu Rev Biophys.* 2023;52:275–300. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-111622-091232>.
 27. Ballatori N., Hammond C.L., Cunningham J.B., Krance S.M., Marchan R. Molecular mechanisms of reduced glutathione transport: role of theMRP/CFTR/ABCC and OATP/SLC21A families of membrane proteins. *Toxicol Applied Pharmacol.* 2005;204(3):238–255. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.09.008>.
 28. Barendt W.M., Wright S.H. The human organic cation transporter (hOCT2) recognizes the degree of substrate ionization. *J Biol Chem.* 2002;277(25):22491–22496. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203114200>.
 29. Brast S., Grabner A., Sucic S., Sitte H.H., Hermann E., Pavenstadt H., Schlatter E., Ciarimboli G. The cysteines of the extracellular loop are crucial for trafficking of human organic cation transporter 2 to the plasma membrane and are involved in oligomerization. *Faseb J.* 2011;26(3):976–986. <https://doi.org/10.1096/fj.11-180679>.
 30. Burchell R., Weatheril P. 4-nitrophenol UDP-glucuronosyltransferase. *Meth Enzymol.* 1981;77:169–177. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(81\)77022-8](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(81)77022-8).
 31. Burckhardt G., Wolff N.A. Structure of renal organic anion and cation transporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;278:F853–F866. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.6.F853>.
 32. Chien H.C., Zur A.A., Maurer T.S., Yee S.W., Tolsma J., Jasper P., Scott D.O., Giacomini K.M. Rapid method to determine intracellular drug concentrations in cellular uptake assays: application to metformin in OCT1 transfected HEK cells. *Drug Metab Dispos.* 2016;44: 356–364. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.066647>.
 33. Dean M., Rzhetsky A., Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.* 2001; 11:1156–1166. <https://doi.org/10.1101/gr.184901>.
 34. Gervasini G., Vagace J.M. Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Genet.* 2012;3:249. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00249>.
 35. Juan-Carlos P.M., Perla-Lidia P.P., Stephanie-Talia M.M. et al. ABC transporter superfamily. An updated overview, relevance in cancer multidrug resistance and perspectives with personalized medicine. *Mol Biol Rep.* 2021;48(2):1883–901. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06155-w>.

36. Hediger M.A., Romero M.F., Peng J.B., Rolfs A., Takanaga H., Bruford E.A. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins: Introduction. *Pflugers Arch.* 2004;447(5):465–468. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1192>.
37. Hagenbuch B., Gui C. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family. *Xenobiotica.* 2008;38(7-8):778–801. <https://doi.org/10.1080/00498250801986951>.
38. Hagenbuch B., Meier P.J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch.* 2004;447(5):653–665. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1168-y>.
39. Hagenbuch B., Stieger B. The SLCO (former SLC21) superfamily of transporters. *Molecular Aspects of Medicine.* 2013;34(2-3):396–412. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.009>.
40. Koepsell H., Endou H. The SLC22 drug transporter family. *Pflugers Arch.* 2004;447(5): 666–676. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1089-9>.
41. Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):413–435. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.010>.
42. Leslie E.M., Deeley R.G., Cole S.P. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;204(3):216–237. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.10.012>.
43. Li L., Lee T.K., Meier P.J., Ballatori N. Identification of glutathione as a driving force and leukotriene C4 as a substrate for oatp1, the hepatic sinusoidal organic solute transporter. *J Biol Chem.* 1998;273(26):16184–16191. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.26.16184>.
44. Li L., Meier P.J., Ballatori N. Oatp2 mediates bidirectional organic solute transport: a role for intracellular glutathione. *Mol Pharmacol.* 2000;58(2):335–340. <https://doi.org/10.1124/mol.58.2.335>.
45. Linton K.J. Structure and function of ABC transporters. *Physiology (Bethesda).* 2007;22(1):122–30. <https://doi.org/10.1152/physiol.00046.2006>.
46. Natarajan K., Xie Y., Baer M.R., Ross D.D. Role of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in cancer drug resistance. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(8):1084–1103. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.002>.
47. Niemi M., Backman J.T., Neuvonen M., Neuvonen P.J. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: Potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia.* 2003;46: 347–351. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1034-7>.
48. Nigam S.K., Bush K.T., Martovetsky G., Ahn S.-Y., Liu H.C., Richard E., Bhatnagar V., Wu W. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. *Physiol Rev.* 2015;95(1):83–123. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2013>.
49. Pelis R.M., Wright S.H. SLC22, SLC44, and SLC-47Transporters — Organic Anion and Cation Transporters: Molecular and Cellular Properties. *Curr Top Membr.* 2014;73:233–261. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800223-0.00006-2>.
50. Roth M., Obaidat A., Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol.* 2012;165(5):1260–1287. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x>.
51. Saier M.H.Jr., Reddy V.S., Tamang D.G., Vastermark A. The transporter classification database. *Nucleic Acids Res.* 2014;42:251–258. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1097>.
52. Stieger B., Hagenbuch B. Organic anion transporting polypeptides. *Curr Top Membr.* 2014;73:205–232. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800223-0.00005-0>.
53. Sweet D.H., Chan L.M., Walden R., Yang X.P., Miller D.S., Pritchard J.B. Organic anion transporter 3 [Slc22a8] is a dicarboxylate exchanger indirectly coupled to the Na⁺ gradient. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284(3):763–769. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00405.2002>.
54. Szakacs G., Varadi A., Ozvegy-Laczka C., Sarkadi B. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discovery Today.* 2007;13(9/10):279–393. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.010>.
55. Van Wert A.L., Gionfriddo M.R., Sweet D.H. Organic anion transporters: discovery, pharmacology, regulation and roles in pathophysiology. *Biopharm Drug Dispos.* 2010;31(3):1–71. <https://doi.org/10.1002/bdd.693>.
56. Wang P., Hata S., Xiao Y., Murray J. W., Wolkoff A.W. Topological assessment of oatp1a1:a 12-transmembrane domain integral membrane protein with three N-linked carbohydrate chains. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(4):G1052–1059. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00584.2007>.
57. Weber W.W., King C.M. N-acetyltransferase and Arylhydroxamic Acid acyltransferase. *Meth Enzymol.* 1981;77:272–281. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(81\)77037-x](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(81)77037-x).
58. Wu W., Jamshidi N., Eraly S.A., Liu H.C., Bush K.T., Pals-son B.O., Nigam S.K. Multispecific drug transporter slc22a8 (oat3) regulates multiple metabolic and signaling pathways. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(10):1825–1834. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.052647>.
59. Yao J., Hong W., Huang J., Zhan K., Huang H., Hong M. N-Glycosylation dictates proper processing of organic anion transporting polypeptide 1B1. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e52563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052563>.
60. Zhang L., Zhang Y., Huang S.M. Scientific and regulatory perspectives on metabolizing enzyme-transporter interplay and its role in drug interactions: Challenges in predicting drug interactions. *Mol Pharm.* 2009;6(6):1766–1774. <https://doi.org/10.1021/mp900132e>.
61. Zhu C., Nigam K.B., Date R.C., Bush K.T., Springer S.A., Saier M.H.Jr., Wu W., Nigam S.K. Evolutionary analysis and classification of OATs, OCTs, OCTNs, and other SLC22 transporters: structure-function implications and analysis of sequence motifs. *Plos ONE.* 2015;10(11):e0140569. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140569>.

REFERENCES

1. Baranov V.S. The Human Genome program as the scientific basis of preventive medicine. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2000;(10):27–37. (In Russian).
2. Belitsky G.A., Yakubovskaya M.G. Genetic polymorphism and variability of chemical carcinogenesis. *Biochemistry-Moscow*. 2008;73(5):677–689. (In Russian). EDN: JUEDWV.
3. Boichuk S.V., Ivoilova T.V. The role of ABC-transporters in homeostasis, cancer pathogenesis and therapy. *Advances in Molecular Oncology*. 2024;11(1):8–21. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-8-21>.
4. The genetic passport is the basis of individual and predictive medicine. V.S. Baranov, ed. Saint Petersburg: N-L; 2009. 528 p. (In Russian).
5. Zaitseva N.V., Dolgih O.V., Dianova D.G. Features of human immunological and genetic disorders in conditions of habitat destabilization. Perm: izd-vo PNIPU; 2016. 300 p. (In Russian).
6. Karkischenko N.Yu. Classics and alternatives of biomedicine Vol. 2. Classics and alternatives to pharmacotoxicology. Moscow: Mezhdakadem. izd. VPK; 2007. 448 p. (In Russian).
7. Kashuro V.A. The glutathione system and lipid peroxidation in the pathogenesis of acute severe cyclophosphane poisoning. Dissertation abstract. Saint Petersburg; 2003. 22 p. (In Russian).
8. Kashuro V.A. Pathogenetic and diagnostic significance of the glutathione system in assessing the cytotoxic effect of antitumor drugs. Dissertation abstract. Saint Petersburg; 2009. 45 p. (In Russian).
9. Kashuro V.A., Kozlov V.K., Batotsyrenova E.G., Vasiliev A.G., Krasnikova E.N., Kretser T.Yu., Srago I.A. Principles of functioning of the immunotoxicant metabolism system. Part 1: the first phase of biotransformation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):89–104. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.41.52.009>.
10. Clinical pharmacokinetics: theoretical, applied and analytical aspects: guidelines. Kukes V.G., ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 432 p. (In Russian).
11. Kukes V.G. Drug metabolism: clinical and pharmacological aspects. Moscow: Reapharm; 2004. 144 p. (In Russian).
12. Kukes V.G., Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignat'ev I.V. Pharmacogenetics of system of biotransformation and drugs transporters: from the theory to practice. *Biomedicine*. 2007;(6):29–47. (In Russian). EDN: NTSTKP.
13. Kutsenko S.A. Fundamentals of toxicology: a scientific and methodological publication. Saint Petersburg: Foliant; 2004. 720 p. (In Russian).
14. Methodical guide for studying the molecular and genetic mechanisms of the xenobiotic biotransformation system. Voronezh: Is-toki; 2013. 46 p. (In Russian).
15. Mustafin R.N., Gilyazova I.R., Timasheva Ya.R., Khusnutdinova E.K. Fundamentals of Pharmacogenetics. Ufa: Bashkir State Medical University Publishing House; 2020. 116 p. (In Russian).
16. Rais R.H., Gulyaeva L.F. Biological effects of toxic compounds: a course of lectures. Novosibirsk: Novosibirsk State University Publishing House; 2003. 208 p. (In Russian).
17. Rembovsky V.R., Mogilenkova L.A. Detoxification processes when exposed to chemicals on the body. Saint Petersburg: Polytechnic University Publishing House; 2017. 384 p. (In Russian).
18. Salovarova V.P., Pristavka A.A., Berseneva O.A. Introduction to biochemical ecology. Irkutsk: Publishing House of Irkutsk State University; 2007. 159 p. (In Russian).
19. Smirnov L.P. ATP-binding transport proteins (ABC): nomenclature, structure, molecular diversity, function and participation in xenobiotic metabolism. *Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2020;(3):5–19. (In Russian). <https://doi.org/10.17076/eb1044>.
20. Smirnov L.P., Sukhovskaya I.V., Borvinskaya E.V. Organic anion transporters. Molecular diversity, structure, contribution to the functioning of the xenobiotic biotransformation system in animals (a review). *Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2017;(12):29–42. (In Russian). <https://doi.org/10.17076/eb622>.
21. Smirnov L.P., Sukhovskaya I.V., Borvinskaya E.V. Organic anion transporters of the SLCO Family. Properties, structure, contribution to the functioning of the xenobiotic biotransformation system in animals (a review). *Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2017;(12):43–56. (In Russian). <https://doi.org/10.17076/eb629>.
22. Smirnov L.P. Organic cation transporters of the SLC22 family. Molecular diversity, structure, function, partnership in the functioning of the interorgan communication system of animals (a review). *Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2018;(12):3–19. (In Russian). <https://doi.org/10.17076/eb866>.
23. Stavrovskaya A.A., Gens G.P. Some new aspects of studies of multidrug resistance of tumor cells. *Advances in Molecular Oncology*. 2014;(1):4–11. (In Russian). EDN: TBXUOH.
24. Shevchenko O.V., Bychkov E.N., Svislunov A.A. et al. The effect of NAT2 gene polymorphisms on cholesterol metabolism in patients with arterial hypertension. *Basic research*. 2012;7 (Pt. 1):219–223. (In Russian). EDN: PBAGHP.
25. Abuznait A.H., Qosa H., Busneva B.A., El Sayed K.A., Kad-doumi A. Olive-oil-derived oleocanthal enhances beta-amyloid clearance as a potential neuroprotective mechanism against Alzheimer's disease: in vitro and in vivo studies. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4(6):973–982. <https://doi.org/10.1021/cn400024q>.
26. Alam A., Locher K.P. Structure and mechanism of human ABC transporters. *Annu Rev Biophys*. 2023;52:275–300. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-111622-091232>.
27. Ballatori N., Hammond C.L., Cunningham J.B., Krance S.M., Marchan R. Molecular mechanisms of reduced glutathione transport: role of the MRP/CFTR/ABCC and OATP/SLC21A families of membrane proteins. *Toxicol Applied Pharmacol*. 2005;204(3):238–255. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.09.008>.
28. Barendt W.M., Wright S.H. The human organic cation transporter (hOCT2) recognizes the degree of substrate ionization. *J Biol Chem*. 2002;277(25):22491–22496. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203114200>.

29. Brast S., Grabner A., Susic S., Sitte H.H., Hermann E., Pavenstadt H., Schlatter E., Ciarimboli G. The cysteines of the extracellular loop are crucial for trafficking of human organic cation transporter 2 to the plasma membrane and are involved in oligomerization. *Faseb J.* 2011;26(3):976–986. <https://doi.org/10.1096/fj.11-180679>.
30. Burchell R., Weatheril P. 4-nitrophenol UDP-glucuronosyltransferase. *Meth Enzymol.* 1981;77:169–177. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(81\)77022-8](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(81)77022-8).
31. Burckhardt G., Wolff N.A. Structure of renal organic anion and cation transporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;278:F853–F866. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.6.F853>.
32. Chien H.C., Zur A.A., Maurer T.S., Yee S.W., Tolsma J., Jasper P., Scott D.O., Giacomini K.M. Rapid method to determine intracellular drug concentrations in cellular uptake assays: application to metformin in OCT1 transfected HEK cells. *Drug Metab Dispos.* 2016;44: 356–364. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.066647>.
33. Dean M., Rzhetsky A., Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.* 2001;11:1156–1166. <https://doi.org/10.1101/gr.184901>.
34. Gervasini G., Vagace J.M. Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Genet.* 2012;3:249. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00249>.
35. Juan-Carlos P.M., Perla-Lidia P.P., Stephanie-Talia M.M. et al. ABC transporter superfamily. An updated overview, relevance in cancer multidrug resistance and perspectives with personalized medicine. *Mol Biol Rep.* 2021;48(2):1883–901. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06155-w>.
36. Hediger M.A., Romero M.F., Peng J.B., Rolfs A., Takanaga H., Bruford E.A. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins: Introduction. *Pflügers Arch.* 2004;447(5):465–468. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1192>.
37. Hagenbuch B., Gui C. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family. *Xenobiotica.* 2008;38(7-8):778–801. <https://doi.org/10.1080/00498250801986951>.
38. Hagenbuch B., Meier P.J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflügers Arch.* 2004;447(5):653–665. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1168-y>.
39. Hagenbuch B., Stieger B. The SLCO (former SLC21) superfamily of transporters. *Molecular Aspects of Medicine.* 2013;34(2-3):396–412. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.009>.
40. Koepsell H., Endou H. The SLC22 drug transporter family. *Pflügers Arch.* 2004;447(5): 666–676. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1089-9>.
41. Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):413–435. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.010>.
42. Leslie E.M., Deeley R.G., Cole S.P. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;204(3):216–237. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.10.012>.
43. Li L., Lee T.K., Meier P.J., Ballatori N. Identification of glutathione as a driving force and leukotriene C4 as a substrate for oatp1, the hepatic sinusoidal organic solute transporter. *J Biol Chem.* 1998;273(26):16184–16191. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.26.16184>.
44. Li L., Meier P.J., Ballatori N. Oatp2 mediates bidirectional organic solute transport: a role for intracellular glutathione. *Mol Pharmacol.* 2000;58(2):335–340. <https://doi.org/10.1124/mol.58.2.335>.
45. Linton K.J. Structure and function of ABC transporters. *Physiology (Bethesda).* 2007;22(1):122–30. <https://doi.org/10.1152/physiol.00046.2006>.
46. Natarajan K., Xie Y., Baer M.R., Ross D.D. Role of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in cancer drug resistance. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(8):1084–1103. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.002>.
47. Niemi M., Backman J.T., Neuvonen M., Neuvonen P.J. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: Potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia.* 2003;46: 347–351. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1034-7>.
48. Nigam S.K., Bush K.T., Martovetsky G., Ahn S.-Y., Liu H.C., Richard E., Bhatnagar V., Wu W. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. *Physiol Rev.* 2015;95(1):83–123. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2013>.
49. Pelis R.M., Wright S.H. SLC22, SLC44, and SLC-47 Transporters — Organic Anion and Cation Transporters: Molecular and Cellular Properties. *Curr Top Membr.* 2014;73:233–261. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800223-0.00006-2>.
50. Roth M., Obaidat A., Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol.* 2012;165(5):1260–1287. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x>.
51. Saier M.H.Jr., Reddy V.S., Tamang D.G., Vastermark A. The transporter classification database. *Nucleic Acids Res.* 2014;42:251–258. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1097>.
52. Stieger B., Hagenbuch B. Organic anion transporting polypeptides. *Curr Top Membr.* 2014;73:205–232. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800223-0.00005-0>.
53. Sweet D.H., Chan L.M., Walden R., Yang X.P., Miller D.S., Pritchard J.B. Organic anion transporter 3 [Slc22a8] is a dicarboxylate exchanger indirectly coupled to the Na⁺ gradient. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284(3):763–769. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00405.2002>.
54. Szakacs G., Varadi A., Ozvegy-Laczka C., Sarkadi B. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discovery Today.* 2007;13(9/10):279–393. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.010>.
55. Van Wert A.L., Gionfriddo M.R., Sweet D.H. Organic anion transporters: discovery, pharmacology, regulation and roles in pathophysiology. *Biopharm Drug Dispos.* 2010;31(3):1–71. <https://doi.org/10.1002/bdd.693>.
56. Wang P., Hata S., Xiao Y., Murray J. W., Wolkoff A.W. Topological assessment of oatp1a1:a 12-transmembrane domain integral

- membrane protein with three N-linked carbohydrate chains. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(4):G1052–1059. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00584.2007>.
57. Weber W.W., King C.M. N-acetyltransferase and Arylhydroxamic Acid acyltransferase. *Meth Enzymol.* 1981;77:272–281. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(81\)77037-x](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(81)77037-x).
 58. Wu W., Jamshidi N., Eraly S.A., Liu H.C., Bush K.T., Pals-son B.O., Nigam S.K. Multispecific drug transporter slc22a8 (oat3) regulates multiple metabolic and signaling pathways. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(10):1825–1834. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.052647>.
 59. Yao J., Hong W., Huang J., Zhan K., Huang H., Hong M. N-Glycosylation dictates proper processing of organic anion transporting polypeptide 1B1. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e52563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052563>.
 60. Zhang L., Zhang Y., Huang S.M. Scientific and regulatory perspectives on metabolizing enzyme-transporter interplay and its role in drug interactions: Challenges in predicting drug interactions. *Mol Pharm.* 2009;6(6):1766–1774. <https://doi.org/10.1021/mp900132e>.
 61. Zhu C., Nigam K.B., Date R.C., Bush K.T., Springer S.A., Sailer M.H.Jr., Wu W., Nigam S.K. Evolutionary analysis and classification of OATs, OCTs, OCTNs, and other SLC22 transporters: structure-function implications and analysis of sequence motifs. *Plos ONE.* 2015;10(11):e0140569. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140569>.

ОБ АВТОРАХ

* **Вадим Анатольевич Кашуро**, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; профессор кафедры анатомии и физиологии животных и человека, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» Минпросвещения России; адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID: 0000-0002-7892-0048; eLibrary SPIN: 3821-8062; e-mail: kashuro@yandex.ru

Виктор Константинович Козлов, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии, ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5751-215X; eLibrary SPIN: 6676-6810; e-mail: kvk52@mail.ru

Екатерина Геннадьевна Батоцыренова, д-р биол. наук, доцент, заведующий кафедрой общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии и морфологии отдела биомедицинских и трансляционных исследований, ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-3827-4579; eLibrary SPIN: 5800-7966; e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Vadim A. Kashuro**, MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; Professor of the Department of Anatomy and Physiology of Animals and Humans, Herzen State Pedagogical University of Russia, Ministry of Education of the Russian Federation; address: 48 Moika River emb., Saint Petersburg, 191186, Russia; Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0002-7892-0048; eLibrary SPIN: 3821-8062; e-mail: kashuro@yandex.ru

Viktor K. Kozlov, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher at the Biochemistry and Morphology Laboratory of the Department of Biomedical and Translational Research, Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5751-215X; eLibrary SPIN: 6676-6810; e-mail: kvk52@mail.ru

Ekaterina G. Batotsyrenova, PhD, Dr Biol Sci, Associate Professor, Head of the Department of General and Medical Chemistry named after Prof. V.V. Khorunzhego, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher at the Biochemistry and Morphology Laboratory of the Department of Biomedical and Translational Research, Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3827-4579; eLibrary SPIN: 5800-7966; e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Татьяна Геннадьевна Невзорова, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-3043-5144; eLibrary SPIN: 8668-8397; e-mail: nevz-tatyana@yandex.ru

Любовь Александровна Литвиненко, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-9801-9688; eLibrary SPIN: 6450-8349; e-mail: lyublitsin@inbox.ru

Наталья Владиленовна Кузьмина, канд. хим. наук, доцент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-003-0375-8677; eLibrary SPIN: 9164-6930; e-mail: kuznatvlad@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Andrey G. Vasiliev, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Tatyana G. Nevzorova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-3043-5144; eLibrary SPIN: 8668-8397; e-mail: nevz-tatyana@yandex.ru

Lyubov A. Litvinenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biological Chemistry. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-9801-9688; eLibrary SPIN: 6450-8349; e-mail: lyublitsin@inbox.ru

Natalia V. Kuzmina, PhD, Chem. Sci., Associate Professor, Department of Biological Chemistry. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-003-0375-8677; eLibrary SPIN: 9164-6930; e-mail: kuznatvlad@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.