

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ОСНОВНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

* В. А. Евтеев, Р. Е. Казаков, О. А. Муслимова, Е. Ю. Демченкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. В статье представлены основные сведения о классификации, строении, субстратной специфичности и экспрессии транспортеров органических катионов. Более подробно рассмотрены фармакокинетические и фармакогенетические аспекты транспортеров, а также их участие во взаимодействии лекарств. Транспортеры органических катионов входят в семейство SLC-транспортеров и представлены тремя основными изоформами: OCT1, OCT2, OCT3. По строению они аналогичны другим представителям этого семейства и имеют 12 трансмембранных доменов. OCT1 экспрессируется преимущественно в печени, OCT2 — в почках, а OCT3 имеет наиболее широкую распространенность среди всех транспортеров этого семейства и экспрессируется в печени, плаценте, почках, скелетных мышцах, сердце и мозге. Регуляция экспрессии транспортеров осуществляется главным образом за счет наличия сайтов гликозилирования и фосфорилирования в больших петлях между 1,2 и 6,7 доменами соответственно. Среди эндогенных субстратов OCT — катехоламины, нейротрансмиттеры, стероидные гормоны и др. Среди лекарственных препаратов субстратами OCT являются: метформин, ганцикловир, прокаинамид, цисплатин, циметидин и др. Гены OCT располагаются в одном кластере протяженностью 300000 п.н. на длинном плече 6-й хромосомы. Для OCT1 известно 4 наиболее изученных полиморфизма: rs12208357, rs34130495, rs72552763 и rs34059508. Для OCT2 единственным клинически значимым полиморфизмом является rs316019. Для OCT3 на данный момент известно 4 полиморфизма: A116S, T400I, A439V, и M370I. Лекарственные взаимодействия при участии OCT возникают при приеме субстратов, являющихся ингибиторами транспортеров. Наиболее изучено влияние на фармакокинетику ЛС циметидина и препаратов платины. Транспортеры органических катионов в настоящее время продолжают активно изучаться. С каждым годом увеличивается количество ЛС, на фармакокинетику которых эти транспортеры оказывают влияние.

Ключевые слова: транспортеры; органические катионы; фармакогенетика; SNP; SLC; SLC22A; OCT1; OCT2; OCT3

Для цитирования: Евтеев ВА, Казаков РЕ, Муслимова ОА, Демченкова ЕЮ. Фармакогенетика основных представителей транспортеров органических катионов. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(2): 78–85. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-78-85>

* Контактное лицо: Евтеев Владимир Александрович Evteev@expmed.ru

PHARMACOGENETICS OF ORGANIC CATION TRANSPORTERS

* V. A. Evteev, R. E. Kazakov, O. A. Muslimova, E. Yu. Demchenkova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. This article describes basic information about the classification, structure, substrate specificity and expression of organic cation transporters. The pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of transporters are discussed in more detail, as well as their participation in drug-drug interactions. Organic cation transporters are members of the SLC family which include three isoforms: OCT1, OCT2, OCT3. They are similar in structure to other members of this family and have 12 transmembrane domains. OCT1 is expressed predominantly in the liver, OCT2 in the kidneys, and OCT3 is the most common among all transports of this family and is expressed in the liver, placenta, kidneys, skeletal muscles, heart and brain. The regulation of transporter expression is mainly due to the presence of glycosylation and phosphorylation sites in large loops between 1,2 and 6,7 transmembrane domains, respectively. Among the endogenous substrates OCT — catecholamines, neurotransmitters, steroid hormones, etc. Among drugs, substrates of OCT are: metformin, ganciclovir, procainamide, cisplatin, cimetidine, etc. All three OCT genes are located in one cluster with a length of 300,000 bp. on the long arm of the 6th chromosome. For OCT1 the four most studied polymorphisms are known: rs12208357, rs34130495, rs72552763 and rs34059508. For OCT2, the only clinically relevant polymorphism is rs316019. For OCT3 at the moment, there are 4 polymorphisms: A116S, T400I, A439V, and M370I.

Drug-drug interactions involving OCT occur when the substrate is inhibitor of the transporter. The effect of cimetidine and platinum drugs on the pharmacokinetics of drugs has been most studied. Organic cation transporters are currently being actively studied. Every year the number of drugs that are substrates of OCT is growing.

Keywords: Transporters; organic cations; pharmacogenetics; SNP; SLC; SLC22A; OCT1; OCT2; OCT3

For citation: Evteev VA, Kazakov RE, Muslimova OA, Demchenkova EYu. Pharmacogenetics of Organic Cation Transporters. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2018; 6(2): 78–85. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-78-85>

* **Contact person:** Evteev Vladimir A. Evteev@expmed.ru

Известно, что транспортные системы клеток, такие как ABC-транспортеры, к которым относится Р-гликопротеин, а также SLC-транспортеры, представленные транспортерами органических анионов и катионов, играют важную роль в фармакокинетике лекарственных средств (ЛС). В последнее время наблюдается увеличение внимания исследователей к транспортерам органических катионов, так как они участвуют в фармакокинетике многих групп жизненно важных ЛС. Полиморфизм генов транспортеров вызывает изменение структуры кодируемого ими белка, а следовательно, и его сродство к ЛС. Таким образом, фармакокинетика ЛС изменяется, что повышает риск возникновения побочных и токсических эффектов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

Транспортеры органических катионов (ОСТ) относятся к семейству SLC-транспортеров, а точнее к суперсемейству SLC22A, куда кроме них входят транспортеры органических анионов (ОАТ), карнитина (ОСТN) и транспортеры мочевой кислоты (URAT). На данный момент у человека выделено 3 изоформы: OCT1, OCT2, OCT3 (рис.1) [1].

СТРУКТУРА ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

Белки OCT состоят из 543–557 аминокислот. Все они предположительно имеют 12 трансмембранных доменов (ТМД). N-конец белка располагается во внеклеточном пространстве, а С-конец — во внутриклеточном. Большая петля между первым и вторым ТМД содержит сайты для гликозилирова-

ния, а большая петля между 6 и 7 доменами внутри клетки имеет сайты для фосфорилирования (рис. 2). OCT1 и OCT2 имеют ~70% одинаковой аминокислотной последовательности и 50% по отношению к OCT3 [2].

ЭКСПРЕССИЯ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ

OCT1 преимущественно экспрессируется в печени, однако слабая экспрессия мРНК OCT1 была показана и в других тканях: скелетных мышцах, сердце, почках, мозге и пла-

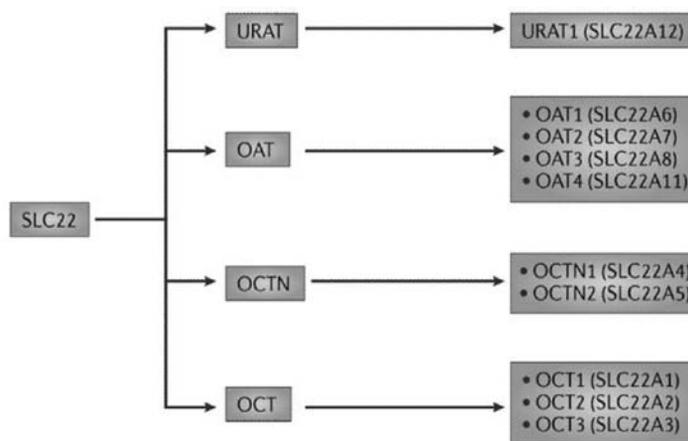


Рис. 1. Классификация транспортеров органических катионов (по S. Nigam)

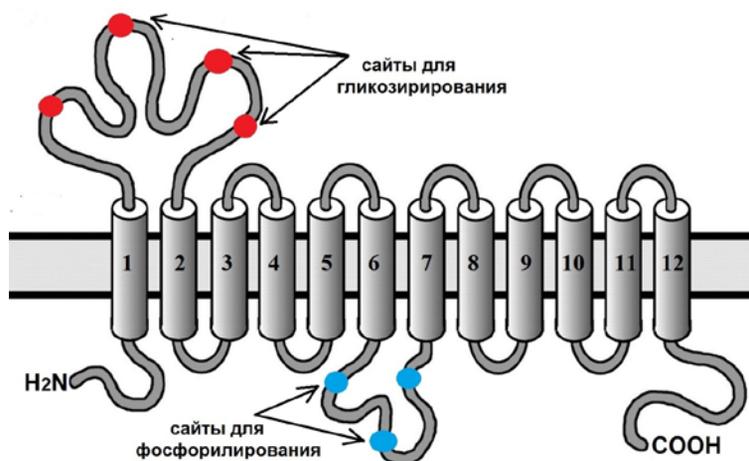


Рис. 2. Строение транспортеров органических катионов

центе. В печени ОСТ1 локализуется на базолатеральной мембране гепатоцитов. Кроме того, он может располагаться на люминальной мембране эпителия легких. Матричная РНК ОСТ2 экспрессируется в основном в почках и на низком уровне в плаценте, мозге. ОСТ2 главным образом локализуется в люминальной мембране дистальных канальцев, также он был обнаружен в пирамидальных клетках коры головного мозга, на люминальной мембране эпителия легких. ОСТ3 имеет наиболее широкую распространенность в тканях среди всех транспортеров органических катионов. Наибольшая экспрессия мРНК ОСТ3 обнаружена в печени, плаценте, почках, скелетных мышцах, сердце и мозге. Белок ОСТ3 находится на базолатеральной мембране гепатоцитов, базальной мембране трофобластов, апикальной мембране энтероцитов и люминальной мембране легочного эпителия [3].

Регуляция экспрессии транспортеров во многом зависит от конкретной изоформы, ее локализации и в настоящее время активно изучается. Известно, что регуляция экспрессии ОСТ осуществляется как на уровне транскрипции, так и на уровне белка. Так, в промоторной части гена ОСТ1 обнаружены два участка для связи с ядерным фактором гепатоцитов (HNF-4 α), который активирует экспрессию транспортера [4]. Предполагают, что в промоторной части гена ОСТ2 находятся участки, чувствительные к стероидным гормонам, так как показано, что при их действии повышается уровень экспрессии и активности ОСТ2 в клеточной культуре MDCK [5]. Как было сказано выше, внутриклеточная петля, соединяющая 6 и 7 ТМД, содержит в себе сайты для фосфорилирования различными киназами (протеинкиназа А, протеинкиназа С, тирозинкиназы), которые могут изменять активность транспортера. Подобная регуляция показана для ОСТ1 и ОСТ2. ОСТ3, по-видимому, нечувствителен к этим киназам, и его активность регулируется главным образом MAP-киназами и кальмодулин-зависимыми киназами [6].

СУБСТРАТНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ

Транспортеры органических катионов осуществляют пассивный транспорт широкого спектра органических катионов по понижению их электрохимических градиентов. Было показано, что такой транспорт не зависит от концентрации Na⁺ и рН. Средство некоторых

субстратов к ОСТ зависит от степени их положительного заряда, который увеличивается при понижении рН, и транспорт таких соединений может возрастать [7]. Среди эндогенных субстратов ОСТ — катехоламины, нейротрансмиттеры и др. МПП (1-метил-4-фенилпиридин) — широко используемый модельный субстрат для всех трех ОСТ; ТЭА (тетраэтиламмоний) также является маркерным субстратом для ОСТ1 и ОСТ2. Среди лекарственных препаратов-субстратов ОСТ наиболее хорошо изучены метформин, ганцикловир, прокаинамид, цисплатин, циметидин и др. [8]. Разработана фармакофорная модель для ОСТ1, с помощью которой было показано, что субстратами для ОСТ1 могут быть вещества, обладающие следующими характеристиками:

- 1) сайт возникновения положительного заряда;
- 2) гидрофобная часть;
- 3) два сайта для образования водородных связей [9].

Недавно было показано, что в центре связывания транспортера 5 аминокислотных остатков способны взаимодействовать как с внутриклеточными, так и с внеклеточными субстратами. В связи с этим они, по-видимому, принимают участие в транслокации субстрата [10]. Обобщенные данные по наиболее изученным субстратам и ингибиторам ОСТ представлены в табл. 1.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

Гены *ОСТ* располагаются в одном кластере протяженностью 300 000 п. н. на длинном плече 6-й хромосомы. Близкое физическое расположение всех трех генов *ОСТ* и их структурное сходство позволяет предположить их возникновение путем дупликации единого гена-предшественника [11].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПЛАЙСИНГ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

Наличие альтернативного сплайсинга показано для изоформы ОСТ1 в опытах на крысах. Таким образом была обнаружена изоформа ОСТ1 — rОСТ1А, полученная путем пропуска второго экзона. Транскрипт rОСТ1А кодирует укороченный белок из 430 аминокислот (rОСТ1 имеет 556 остатков), не имеющий первых двух N-концевых

Таблица 1. Локализация, субстраты, ингибиторы транспортеров органических катионов

Транспортер	ОСТ1	ОСТ2	ОСТ3
Локализация	Печень: синусоидальная мембрана гепатоцитов, кишечник: апикальная мембрана энтероцитов, нейроны	Эпителиальные клетки в почечных проксимальных канальцах, нейроны	Базолатеральная мембрана трофобластов в плаценте, синусоидальная мембрана гепатоцитов, базолатеральная мембрана проксимальных почечных канальцев, энтероцитов, нейронов Базолатеральная мембрана трофобластов в плаценте, синусоидальная мембрана гепатоцитов, базолатеральная мембрана проксимальных почечных канальцев, энтероцитов, нейронов оксимальных почечных канальцев, энтероцитов, нейронов
Ингибиторы	Хинин, хинидин, дисопирамид, атропин, празозин	Циметидин, цетиризин, хинидин, рифампицин, ритонавир	Циметидин, хинидин, рифампицин, празозин, прогестерон, β-эстрадиол
ЛП-субстраты	Метформин, оксалиплатин, ацикловир, ганцикловир	Метформин, пиндолол, прокаинамид, ранитидин, амантадин, оксалиплатин, цисплатин, дебрисохин, пропанолол, панкуроний, мемантин, пиколатин, циметидин, фамотидин, ламивудин	Атропин, празозин, дифенилгидрамин, метформин, циметидин, ранитидин, фенциклидин, клонидин, верапамил, прокаинамид, дезипрамин, имипрамин, гранисетрон, трописетрон,
Субстраты, используемые <i>in vitro</i> для экспериментов	Тетраэтиламмоний, N-метилфенилпиридиний, тетрапропиламмоний, тетрабутиламмоний	Эстрон-3-сульфат, N-метилфенилпиридиний, тетраэтиламмоний	1-метил-4-фенилпиридиний, тетраэтиламмоний, N-метилникотинамид
Эндогенные субстраты	Холин, ацетилхолин, агматин, нейротрансмиттеры	Креатинин, желчные кислоты, холин, ацетилхолин и допамин, норадреналин, адреналин, серотонин, гистамин	Креатинин, L-карнитин, холин, ацетилхолин, допамин, норадреналин, адреналин, серотонин, гистамин, прогестерон, тестостерон

ТМД и большой внеклеточной петли. Примечательно, что отсутствие первых двух ТМД не оказало значительного эффекта на транспорт ТЭА, на модели культуры клеток ооцитов. По-видимому, эти домены не участвуют непосредственно в транспорте ТЭА [12]. Науер и др. с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипции выявил 4 транскрипта ОСТ1 в человеческих клетках. Опыт проводился на культуре клеток глиомы SK-MG-1. Из 4 транскриптов 2 были обнаружены в печени [12]. Дальнейшее исследование показало, что транскрипт 1 является полным аналогом оригинальному ОСТ1, а остальные 3 изоформы — укороченные: у двух отсутствует 2 последних С-концевых домена, а у другого последние 6 доменов. Функциональный анализ, произведенный на основе измерения захвата МПП+ в трансфе-

цированных клетках НЕК293, показал, что ни один из сплайсинговых вариантов не показал значительного захвата МПП+ [13].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

На данный момент для гена ОСТ1 известно 19 несинонимичных полиморфизмов, среди которых наиболее изучены четыре: *rs12208357*, *rs34130495*, *rs72552763* и *rs34059508*. Все они являются клинически значимыми, поскольку влияют на фармакокинетику метформина, ондансетрона, трамадола и других ЛС [14].

Полиморфизм *rs12208357* находится в первом экзоне, на первой большой внеклеточной петле белка и присутствует примерно у 7,2 % европейцев. При этом происходит замена аргинина на цистеин, что приводит

к потери транспортной активности. Это выражается в уменьшении захвата метформина и 1-метил-4-фенилпиридиния (МПП) [15].

Полиморфизм *rs34130495* находится в седьмом экзоне и затрагивает цепочку из пяти высококонсервативных аминокислот этого суперсемейства транспортеров, что указывает на то, что этот остаток может играть существенную роль в активности транспортера. Это предположение подтвердилось на опыте: замена глицина на серин, наблюдающаяся при этом полиморфизме, приводит к полной потере транспортной функции ОСТ1. Стоит отметить, что этот вариант относительно редко встречается — меньше 1 % у европейцев и афроамериканцев [15].

Полиморфизм *rs72552763* представляет собой делецию метионина в 4 экзоне в кодоне 420. В этой делеции удаляется триплет АТГ. В базе данных полиморфизмов есть также варианты делеции каждого из этих нуклеотидов (*rs35167514*; *rs34305973*; *rs35191146* соответственно), хотя ни одна из этих делеций не существует по отдельности. Частота встречаемости делеции метионина достаточно высока: ~18,5 % у европейцев и 5 % у афроамериканцев. В опытах на клеточной культуре НЕК293 показан пониженный захват метформина, наблюдающийся при этом полиморфизме [15].

Несинонимичная миссенс мутация *rs34059508* находится в девятом экзоне. Как и *rs34130495*, она встречается с частотой менее 1 % в сумме у всех этнических групп. При этой мутации происходит замена глицина на аргинин, что ведет к снижению транспортной активности при захвате МПП+ и метформина [16].

Следует отметить, что некоторые мутации приводящие к уменьшению активности ОСТ1, встречаются только в виде гаплотипов, например Arg465 или Arg88 у европейцев всегда присутствуют в гаплотипе с Met420. В литературе эти аллели обозначаются ОСТ1*5 и ОСТ1*6 соответственно [17, 18].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ОСТ2

В настоящее время клинически значимые полиморфизмы ОСТ2 активно изучаются. Наиболее известным является полиморфизм *rs316019* (808G>T), встречающийся главным образом среди китайцев. Этот полиморфизм вызывает понижение функции ОСТ2 и, как следствие, почечного клиренса метфор-

мина [19]. Iwata и др. сообщили, что 808G>T уменьшает вызванную циплатином нефротоксичность за счет у понижения функции ОСТ2. У 27 % пациентов с генотипом 808GG отмечалось повышение уровня, в то время как у пациентов с генотипом 808GT не наблюдалась явная нефротоксичность [20].

Leabman и др. выявили 28 однонуклеотидных полиморфизмов. При этом был проведен скрининг всех 11 экзонов, а также участка фланкирующей интронной последовательности длиной 50–100 п. о. Было показано, что 12 полиморфизмов находятся в интронах, а остальные 16 располагаются в экзонах. Семь экзонных полиморфизмов из 16 являются синонимичными, 8 — несинонимичными и один полиморфизм является однонуклеотидной вставкой. Несинонимичные полиморфизмы M165I, Ala270Ser, Arg400Cys и K432Q были функционально охарактеризованы и было показано что они изменяют активность транспортера. Наиболее распространенным несинонимичным полиморфизмом является *G808T*, который вызывает замену аланина на серин в положении 270. Этот полиморфизм имеет высокую аллельную частоту (около 10 % у разных этнических групп) в сравнении с другими полиморфизмами [21].

Позднее Fukushima и др. обнаружили 14 новых однонуклеотидных полиморфизмов. Среди них два несинонимичные — *C596T* и *C602T*. Оба располагаются в третьем экзоне, который кодирует короткую внеклеточную петлю между 3 и 4 ТМД. В обоих случаях происходит замена на треонин, но она не затрагивает консервативные участки, характерные для данного семейства транспортеров. Влияние этих полиморфизмов на активность транспортера в настоящее время остается невыясненной. Оставшиеся 12 полиморфизмов локализованы в интронах и их функциональная значимость также не ясна [22]. Ogasawara изучал регуляторные полиморфизмы в транспортерах и обнаружил в ОСТ2 делецию в промоторной зоне (578–576delAAG). Было показано, что при наличии этого полиморфизма уменьшался уровень экспрессии мРНК ОСТ2 [23].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ОСТ3

На данный момент для ОСТ3 известно 6 несинонимичных полиморфизмов, из которых четыре: *A116S*, *T400I*, *A439V*, и *M370I*

значительно понижают активность транспортера. Так, показано, что наличие полиморфизма *M370I* снижает захват МРР+ примерно на 40 %, а *T400I*, *V423F* снижали захват метформина почти на 60 % [24].

В недавно проведенном большом исследовании было проведено прямое секвенирование гена *OCT3* в 247 образцах ДНК от добровольцев из разных этнических групп. В результате было выявлено 13 однонуклеотидных полиморфизмов, только 2 из которых были известны ранее. Стоит отметить, что 7 полиморфизмов располагаются в экзонах, а остальные 6 — в интронах. Мутации в интронах в основном встречались в образцах афроамериканцев при низкой аллельной частоте. Только 2 полиморфизма имели относительно высокую аллельную частоту. Из 4 несинонимичных мутаций 2 оказались высокополиморфными. *R120R* (с.360T>C) с разной аллельной частотой был обнаружен у всех этнических групп, а *A411A* (с.1233G>A) с частотой 45 % у азиатов и более низкой у остальных этнических групп. Три несинонимичные мутации имели очень низкую аллельную частоту у некоторых этнических групп [25].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ УЧАСТИИ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

Среди транспортеров органических катионов наиболее глубоко изучено их влияние на фармакокинетику метформина. Он имеет высокую pK_a и 99 % его положительно заряжены при pH 7,4. Также метформин характеризуется минимальной пассивной диффузией через клеточные мембраны. Поэтому транспорт метформина через плазматическую мембрану клеток посредством *OCT* является основным путем [26]. Антагонист H_2 -рецепторов циметидин был первым препаратом, для которого были показаны ингибиторные свойства в отношении *OCT* [27]. Другой класс лекарств с возможными ингибиторными свойствами на *OCT* — ингибиторы тирозин-киназ. Minematsu и Giacomini показали, что иматиниб и эрлотиниб ингибируют *OCT1* и понижают таким образом захват метформина [28].

Ингибиторы *OCT* могут оказывать положительное влияние на терапию, уменьшая захват токсичных для клеток ЛС. Так, известно, что среди всех препаратов платины толь-

ко цисплатин обладает некоторым нефротоксическим действием, которое, по-видимому, обусловлено его захватом *OCT2* в проксимальных почечных канальцах [29]. В опытах на мышах было показано, что совместное назначение циметидина с цисплатином защищает их не только от нефротоксичности, но и от повреждения внутреннего уха. Схожий протективный эффект был показан в опытах на крысах при совместном назначении цисплатина и иматиниба. Иматиниб снижает накопление цисплатина в клетках проксимальных почечных канальцев за счет блокирования *OCT2* и, таким образом, уменьшает нефротоксичность цисплатина [30]. Другим известным ингибитором *OCT* является циметидин. Впервые на фармакокинетику прокаиамида, который в значительной степени элиминируется почками. Циметидин снижал клиренс прокаиамида за 12 часов с 347 до 196 мл/мин, повышая, таким образом, его AUC за этот период на 35 % [31]. Было изучено и взаимное влияние циметидина на фармакокинетику метформина. Совместное назначение циметидина 400 мг 2 раза в день повышало C_{max} и AUC_{0-24} на 81 и 50 % соответственно и понижало его почечный клиренс за 24 часа на 27 % [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транспортеры органических катионов в настоящее время продолжают активно изучаться. С каждым годом увеличивается количество ЛС, на фармакокинетику которых эти транспортеры оказывают влияние. В связи с этим изучение клинически значимых полиморфизмов *OCT* становится все более актуальным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sanjay K. Nigam. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Discov.* 2015 Jan; 14(1): 29–44.
2. Koepsell H, Lips K, Volk C. Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. *Pharm Res.* 2007 Jul; 24 (7): 1227–51.
3. 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 Mar; 165(5): 1260–87.
4. Saborowski M, Kullak-Ublick GA, Eloranta JJ. The human organic cation transporter-1 gene is transactivated by hepatocyte nuclear factor-4alpha. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 317: 778–85.
5. Shu Y, Bello CL, Mangravite LM, Feng B, Giacomini KM. Functional characteristics and steroid

- hormone-mediated regulation of an organic cation transporter in Madin-Darby canine kidney cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 299: 392–8.
6. Wu X, Huang W, Ganapathy ME, Wang H, Keku-da R, Conway SJ, Leibach FH, Ganapathy V. Structure, function, and regional distribution of the organic cation transporter OCT3 in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000 Sep; 279(3): F449–58.
 7. Barendt WM, Wright SH. The human organic cation transporter (hOCT2) recognizes the degree of substrate ionization. *J Biol Chem.* 2002 Jun 21; 277(25): 22491–6.
 8. Nies AT, Koepsell H, Damme K, Schwab M. Organic cation transporters (OCTs, MATes), in vitro and in vivo evidence for the importance in drug therapy. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; (201): 105–67.
 9. Moaddel R, Ravichandran S, Bighi F, Yamaguchi R, Wainer IW. Pharmacophore modelling of stereoselective binding to the human organic cation transporter (hOCT1). *Br J Pharmacol.* 2007 Aug; 151(8): 1305–14.
 10. Volk C, Gorboulev V, Kotsch A, Müller TD, Koepsell H. Five amino acids in the innermost cavity of the substrate binding cleft of organic cation transporter 1 interact with extracellular and intracellular corticosterone. *Mol Pharmacol.* 2009 Aug; 76(2): 275–89.
 11. Gorboulev V, Ulzheimer JC, Akhoundova A, Ulzheimer-Teuber I, Karbach U, Quester S, Baumann C, Lang F, Busch AE, Koepsell H. Cloning and characterization of two human polyspecific organic cation transporters. *DNA Cell Biol.* 1997 Jul; 16(7): 871–81.
 12. Zhang L, Dresser MJ, Chun JK, Babbitt PC, Giacomini KM. Cloning and functional characterization of a rat renal organic cation transporter isoform (rOCT1A). *J Biol Chem.* 1997 Jun 27; 272(26): 16548–54.
 13. Hayer M, Bonisch H, Bruss M. Molecular cloning, functional characterization and genomic organization of four alternatively spliced isoforms of the human organic cation transporter 1 (hOCT1/SLC22A1). *Ann Hum Genet.* 1999; 63: 473–82.
 14. Kerb R, Brinkmann U, Chatskaia N, Gorbunov D, Gorboulev V, Mornhinweg E, Keil A, Eichelbaum M, Koepsell H. Identification of genetic variations of the human organic cation transporter hOCT1 and their functional consequences. *Pharmacogenetics.* 2002 Nov; 12(8): 591–5.
 15. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1). *J Clin Invest.* 2007; 117: 1422–31.
 16. Shu Y, Leabman MK, Feng B, Mangravite LM. Evolutionary conservation predicts function of variants of the human organic cation transporter, OCT1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 5902–7.
 17. Tzvetkov MV, Santos Pereira dos JN, Meineke I, Saadatmand AR, Stingl JC, Brockmüller J. Morphine is a substrate of the organic cation transporter OCT1 and polymorphisms in OCT1 gene affect morphine pharmacokinetics after codeine administration. *Biochem Pharmacol.* 2013; 86: 666–78.
 18. Fukuda T, Chidambaran V, Mizuno T, Venkatasubramanian R, Ngamprasertwong P, Olbrecht V, et al. OCT1 genetic variants influence the pharmacokinetics of morphine in children. *N Pharmacogenomics.* 2013; 14: 1141–51.
 19. Zolk O, Solbach TF, König J, Fromm MF. Functional characterization of the human organic cation transporter 2 variant p.270Ala>Ser. *Drug Metab Dispos.* 2009 Jun; 37(6): 1312–8.
 20. Iwata K, Aizawa K, Kamitsu S, Jingami S, Fukunaga E, Yoshida M, Yoshimura M, Hamada A, Saito H. Effects of genetic variants in SLC22A2 organic cation transporter 2 and SLC47A1 multidrug and toxin extrusion 1 transporter on cisplatin-induced adverse events. *Clin Exp Nephrol.* 2012 Dec; 16(6): 843–51.
 21. Leabman MK, Huang CC, Kawamoto M, Johns SJ, Stryke D, Ferrin TE, et al. Polymorphisms in a human kidney xenobiotic transporter, OCT2, exhibit altered function. *Pharmacogenetics.* 2002; 12: 395–405.
 22. Fukushima-Uesaka H, Maekawa K, Ozawa S, Komamura K, Ueno K, Shibakawa M, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Saito Y, et al. Fourteen novel single nucleotide polymorphisms in the SLC22A2 gene encoding human organic cation transporter (OCT2). *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004; 19: 239–44.
 23. Ogasawara K, Terada T, Motohashi H, Asaka J, Aoki M, Katsura T, Kamba T, Ogawa O, and Inui K. Analysis of regulatory polymorphisms in organic ion transporter genes (SLC22A) in the kidney. *J Hum Genet.* 2008; 53: 607–14.
 24. Sakata T, Anzai N, Kimura T, Miura D, Fukutomi T, Takeda M, Sakurai H, Endou H. Functional analysis of human organic cation transporter OCT3 (SLC22A3) polymorphisms. *J Pharmacol Sci.* 2010; 113(3): 263–6.
 25. Chen L, Pawlikowski B, Schlessinger A, More SS, Stryke D, Johns SJ, Portman MA, Chen E, Ferrin TE, Sali A, Giacomini KM. Role of organic cation transporter 3 (SLC22A3) and its missense variants in the pharmacologic action of metformin. *Pharmacogenet Genomics.* 2010 Nov; 20(11): 687–99.
 26. Jonker JW, Schinkel AH. Pharmacological and physiological functions of the polyspecific organic cation transporters: OCT1, 2, and 3 (SLC22A1-3). *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 308: 2–9.
 27. Somogyi A, Stockley C, Keal J, Rolan P, Bochner F. Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1987 May; 23(5): 545–51.
 28. Minematsu T, Giacomini KM. Interactions of tyrosine kinase inhibitors with organic cation transporters and multidrug and toxic compound extrusion proteins. *Mol Cancer Ther.* 2011 Mar; 10(3): 531–9.

29. Iwata K, Aizawa K, Kamitsu S, Jingami S, Fukunaga E, Yoshida M, Yoshimura M, Hamada A, Saito H. Effects of genetic variants in SLC22A2 organic cation transporter 2 and SLC47A1 multidrug and toxin extrusion 1 transporter on cisplatin-induced adverse events. *Clin Exp Nephrol.* 2012 Dec; 16(6): 843–51.
30. Tanihara Y, Masuda S, Katsura T, Inui K. Protective effect of concomitant administration of imatinib on cisplatin-induced nephrotoxicity focusing on renal organic cation transporter OCT2. *Biochem Pharmacol.* 2009 Nov 1; 78(9): 1263–71.
31. Somogyi A and Heinzow B. Cimetidine reduces procainamide elimination. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1080.
32. Wang, Z.J., et al., OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine. *Pharmacogenet Genomics,* 2008. 18 (7): P. 637–45.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Евтеев Владимир Александрович. Младший научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

Казakov Руслан Евгеньевич. Начальник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии.

Демченкова Елена Юрьевна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии

Муслимова Ольга Валерьевна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии

Статья поступила 04.03.2018
Article was received 4 March 2018

AUTHORS

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Evteev Vladimir A. Junior researcher, Clinical Pharmacology Center.

Kazakov Ruslan E. Head of the Department of personalised medicine and clinical pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Center.

Demchenkova Elena Yu. Senior researcher, Clinical Pharmacology Center.

Muslimova Olga V. Senior researcher, Clinical Pharmacology Center.

Принята к печати 08.04.2018
Accepted for publication 8 April 2018