

ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТОКСИЧНОСТЬ β -ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ

**В. А. Евтеев, О. В. Муслимова, И. А. Мазеркина,
Н. Д. Бунятян, Е. В. Ших, Р. Е. Казаков**

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

Статья поступила 10.03.2017. Принята к печати 12.04.2017

Резюме: Представлены классификация, строение и механизм действия транспортеров органических анионов. Рассмотрено влияние отдельных представителей этого семейства транспортеров на фармакокинетику β -лактамов.

Ключевые слова: транспортеры; β -лактамы; антибиотики; SLC; OAT1; OAT3; OAT4; OATP1A2; OATP1A2; OATP1B1; OATP1B3.

Библиографическое описание: Евтеев ВА, Муслимова ОВ, Мазеркина ИА, Бунятян НД, Ших ЕВ, Казаков РЕ. Транспортеры органических анионов и их влияние на токсичность β -лактамовых антибиотиков. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 1: 70–75.

Данная статья является кратким обзором литературы, содержащим сведения относительно классификации, строения, механизма действия транспортеров органических анионов и влияния их отдельных представителей на фармакокинетику β -лактамовых антибиотиков.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ

Транспортеры органических анионов относятся к семейству SLC-транспортеров, а точнее — к подсемейству SLC22A, куда кроме них входят транспортеры органических катионов и транспортеры мочевой кислоты [1]. Семейство SLC22A включает OAT1–3,

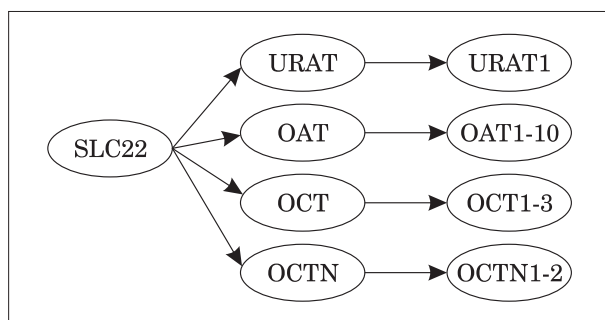


Рис. 1. Классификация транспортеров семейства SLC22

OCTN1, OCTN2, OCT6, также, OAT1–4, OAT7, URAT1 и некоторые другие транспортеры (рис. 1).

2. СТРОЕНИЕ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ

Транспортеры органических анионов — это белки, состоящие из 540–560 аминокислот, объединенных в 12 трансмембранных α -спиралей. Спирали соединяются между собой короткими петлями из 6–10 аминокислот, кроме двух участков: первый и второй домены соединены большой петлей, расположенной с наружной стороны клеточной мембраны. На этой петле расположены сайты N-гликозилирования. Также шестой и седьмой домены соединены длинной петлей, расположенной внутри клетки. На этой петле расположены сайты для фосфорилирования протеинкиназой C (рис. 2) [1].

3. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ

OAT1 и OAT3 осуществляют транспорт органических анионов внутрь клеток через базальную мембрану в обмен на анионы дикарбоновых кислот (в частности, α -кетоглутарата; α -КГ). Высокая концентрация карбоно-

вых кислот поддерживается за счет специфического $\text{Na}^+/\text{RCOO}^-$ -переносчика, который в свою очередь запускается при определенном градиенте Na^+ , создаваемом Na^+/K^+ -АТФазой. После поглощения органические анионы могут накапливаться в цитоплазматических везикулах, которые перемещаются к апикальной поверхности через сеть микротрубочек. Затем происходит экструзия в просвет канальца по механизмам, по-видимому, также включающим обмен анионов (рис. 3) [2].

Транспорт органических анионов, как физиологический процесс, изучался в течение более чем столетия, но только в последние несколько лет, в связи с клонированием генов транспортеров органических анионов, стало возможным изучение молекулярных основ этого процесса.

Следует отметить, что α -КГ, обмениваемый ОАТ на органические анионы при захвате их из крови, является ключевым источником энергии для клеток проксимальных канальцев, так эти клетки получают энергию исключительно аэробно. Таким образом, поглощение даже нетоксичных для клеток канальцев веществ вызывает эквимолярную потерю ими ключевого компонента метаболизма.

4. СУБСТРАТЫ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ

Большинство транспортеров органических анионов обладают низкой субстратной специфичностью и принимают участие в транспорте большого количества ксенобиотиков с различной структурой.

Наиболее распространенным субстратом ОАТ являются небольшие (~ 500 Да) отрицательно заряженные молекулы. Примером таких молекул является парааминогиппуровая кислота.

Стоит отметить, что некоторые транспортеры способны также переносить и положительно заряженные соединения, например, ОАТ3 осуществляет транспорт циметидина.

Другие представители семейства SLC имеют более высокую специфичность и отвечают за транспорт метаболитов, антиоксидантов и сигнальных молекул [3].

Антибиотики из семейства β -лактамов являются одними из основных субстратов ОАТ среди лекарственных препаратов. Еще во времена Второй мировой войны было показано, что пенициллин быстро выводится из ор-

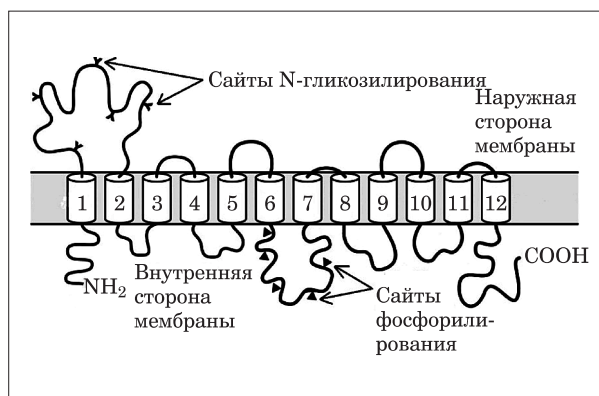


Рис. 2. Строение транспортеров органических анионов

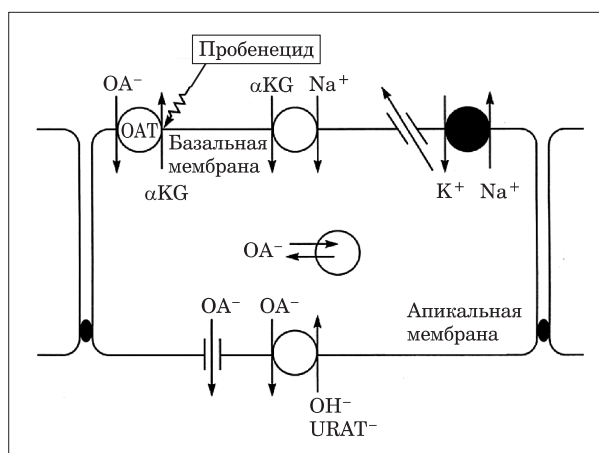


Рис. 3. Механизм действия транспортеров органических анионов.

ганизма через почки [4]. Это обстоятельство еще тогда связали с наличием специфического транспортера, который смогли выделить только спустя 50 лет.

5. НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ β -ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ — СУБСТРАТОВ ОАТ

Активность ОАТ служит одной из причин накопления β -лактамных антибиотиков в клетках проксимальных канальцев и связанной с этим нефротоксичности, что было показано *in vitro* на клеточных моделях [5]. Многочисленные работы по трансфекции генов ОАТ в культуры клеток проксимальных канальцев показали значительное повышение токсичности антибиотиков для этих клеток.

Следует отметить, что добавление неопасных для клеток канальцев субстратных конкурентов ОАТ (парааминогиппуровая кислота или пробенецид) снижает их восприим-

чивость к токсинам, что является дополнительным доказательством роли ОАТ в нефротоксичности этих лекарств [6].

Лекарственные средства, являющиеся субстратами ОАТ, могут конкурировать за связывание с транспортером. При этом понижается их почечная секреция и продлевается время нахождения лекарственного вещества (или его метаболита) в крови.

Для некоторых ЛС описаны связанные с этим тяжелые побочные эффекты: в частности, назначение метотрексата с β -лактамами антибиотиками может вызвать тяжелую миелосупрессию [7].

С другой стороны, врачи иногда используют подобную конкуренцию в целях пролонгирования действия ЛС. Так, назначение пробенецида используется при антибиотикотерапии системных инфекций, когда необходимо поддерживать высокие концентрации антибиотиков в крови [8].

Также конкуренция за связывание с ОАТ может быть полезна для снижения нефротоксичности при терапии цефалоспоринами, где в качестве нефропротекторов могут выступать пробенецид или НПВС.

Среди β -лактаменных антибиотиков наиболее нефротоксичными являются цефалоспорины, что в определенных случаях даже является противопоказанием к их назначению. Было показано, что они в значительной степени блокируют ОАТ1, ОАТ3, а также ОАТ4, при этом сродство цефалоспоринов к транспортерам различается: более высокая чувствительность ОАТ1 по сравнению с ОАТ3 и ОАТ4 была отмечена для цефоперазона, цефазолина, цефотаксима, цефтриаксона и др. [9]. В этой же работе было показано, что повышение экспрессии ОАТ3 вызывает значительное увеличение захвата всех цефалоспоринов по отношению к контролю (приблизительно в 30 раз для цефалодрина), в то время как ОАТ1-зависимый захват был низким (цефалодрин) или незначительным (цефаклор или цефазолин).

Эти данные позволяют предположить более важную роль ОАТ3 по сравнению с ОАТ1 в захвате цефалоспоринов в проксимальных почечных канальцах, даже если токсичность цефалодрина обусловлена пробенецидом или увеличением индукции обоих транспортеров в другой системе экспрессии. В данном контексте интересно отметить, что уровень экспрессии ОАТ3 в 3 раза превышал таковой у

ОАТ1 в клетках НЕК293, что более точно отражает ситуацию в клетках проксимальных канальцев человека.

Большинство представителей класса карбапенемов также являются нефротоксичными. Имипенем, широко применяемый при тяжелых полимикробных инфекциях и сепсисе, как известно, вызывает некроз почек в опытах на лабораторных животных [10]. Пробенецид значительно продлевает его экскрецию, что доказывает роль ОАТ.

Показано, что экспрессия ОАТ3 (но не ОАТ1) в клетках MDCK повышает их чувствительность к токсическому действию имипенема [11]. Для уменьшения побочных эффектов и пролонгирования действия имипенема, он используется в комбинации с циластатинном, который не только ингибирует разрушение имипенема почечной дегидропептидазой I, но также ингибирует транспортеры, причем подобно цефалоспоринам, его сродство к ОАТ3 больше.

Другой карбапенем, панипенем, также имеет сходное нефротоксическое действие и также используется в комбинации с блокатором — бетамипроном. Бетамипрон является мощным ингибитором и ОАТ1 и ОАТ3-транспортера [12]. Следует отметить, что даже в комбинации с блокатором транспортеров панипенем так и не получил одобрения FDA из-за тяжелых побочных эффектов и поэтому до сих пор разрешен только в Японии.

Исследование меропенема в опытах на кроликах и обезьянах показало, что он обладает невысокой нефротоксичностью, являясь субстратом ОАТ1 и ОАТ3.

В связи с вышеуказанным, важное значение приобретает оценка потенциального побочного действия разрабатываемых лекарственных препаратов для медицинского применения, связанная с ОАТ [14–20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие транспортеров в семействе ОАТ и их широкая субстратная специфичность играет важную роль при назначении соответствующих препаратов. Причем следует рассматривать не только фармакокинетику ЛС, но также их нежелательные побочные реакции. В настоящее время FDA рекомендует проводить исследования *in vitro* для лекарств с преимущественной почечной секрецией для установления их сродства к ОАТ [13].

ЛИТЕРАТУРА

- Nigam SK, Bush KT, Martovetsky G, Ahn S-Y, Liu HC, Richard E, et al. The Organic Anion Transporter (OAT) Family: A Systems Biology Perspective. *Physiol Rev.* 2015 Jan; 95 (1): 83–123.
- Rizwan AN, Burckhardt G. Organic anion transporters of the SLC22 family: biopharmaceutical, physiological, and pathological roles. *Pharm. Res.* 2007; 24: 450–470.
- Emami Riedmaier A, Nies AT, Schaeffeler E, Schwab M. Organic anion transporters and their implications in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2012 Jul; 64(3): 421–49.
- Rammelkamp CH, Keefer CS. The absorption, excretion, and distribution of penicillin. *J Clin Invest.* 1943 May; 22(3): 425–37.
- Hagos Y, Natascha A. Wolff. Assessment of the Role of Renal Organic Anion Transporters in Drug-Induced Nephrotoxicity. *Toxins* 2010, 2, 2055–2082; doi:10.3390/toxins2082055
- Brown GR. Cephalosporin-probenecid drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.* 1993; 24: 289–300.
- Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, et al. Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302: 666–671.
- Jaehde U, Sorgel F, Reiter A, et al. Effect of probenecid on the distribution and elimination of ciprofloxacin in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 58: 532–541.
- Takeda ML, Babu E, Narikawa S, Endou H. Interaction of human organic anion transporters with various cephalosporin antibiotics. *Eur J Pharmacol.* 2002 Mar 8; 438(3): 137–42.
- Tune BM, Fravert D, Hsu CY. Thienamycin nephrotoxicity. Mitochondrial injury and oxidative effects of imipenem in the rabbit kidney. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 3779–3783.
- Lim SC, Im YB, Bae CS, Han SI, Kim SE, Han HK. Protective effect of morin on the imipenem-induced nephrotoxicity in rabbits. *Arch. Pharm. Res.* 2008; 31: 1060–1065.
- Enomoto AL, Takeda M, Shimoda M, Narikawa S, Kobayashi Y, Kobayashi Y et al. Interaction of human organic anion transporters 2 and 4 with organic anion transport inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Jun; 301(3): 797–802.
- Lee SC, Zhang L, Huang SM. Regulatory science perspectives on transporter studies in drug development. In: You G, Morris ME, eds. *Drug Transporters: Molecular Characterization and Role in Drug Disposition.* 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2014. P 473–487.
- Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3: 11–14.
- Романов БК. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. *Биомедицинская химия* 2005; 6 (51): 634–642.
- Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2014; 4: 27–31.
- Романов БК, Торопова ИИ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2: 28–30.
- Kreuter J, Alyautdin RN. Using nanoparticles to target drugs to the central nervous system. The blood-brain barrier and drug delivery to the CNS. *New York*; 2000.
- Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Рыжихина ЕМ, Лепахин ВК, Романов БК, Комратов АВ, Кошечкин КА, Козлович АВ. Совершенствование системы оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2014; 1: 20–26.
- Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Романов БК. Современные подходы к взаимозаменяемости вакцин. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2016; 4: 3–8.

ОБ АВТОРАХ

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

Евтеев Владимир Александрович. Младший научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

Муслимова Ольга Валерьевна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

Мазеркина Ирина Анатольевна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

Бунятян Наталья Дмитриевна. Главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

Ших Евгения Валерьевна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Евтеев Владимир Александрович
Evteev@expmed.ru

ORGANIC ANION TRANSPORTERS AND THEIR INFLUENCE ON THE TOXICITY OF β -LACTAM ANTIBIOTICS

V. A. Evteev, O. V. Muslimova, I. A. Mazerkina, N. D. Bunyatyan, E. V. Shikh,
R. E. Kazakov

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract: This review article describes the classification and mechanism of action of organic anion transporters (OAT). The influence of certain members of this family of transporters on the pharmacokinetics of β -lactam antibiotics.

Keywords: transporters; β -lactam antibiotics; SLC; OAT1; OAT3; OAT4; OATP1A2; OATP1A2; OATP1B1; OATP1B3

For citation: Evteev VA, Muslimova OV., Mazerkina IA, Bunyatyan ND, Shikh EV, Kazakov RE. Organic anion transporters and their influence on the toxicity of β -lactam antibiotics. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5 (2): 70–75.

REFERENCES

1. Nigam SK, Bush KT, Martovetsky G, Ahn S-Y, Liu HC, Richard E, et al. The Organic Anion Transporter (OAT) Family: A Systems Biology Perspective. *Physiol Rev.* 2015 Jan; 95 (1): 83–123.
2. Rizwan AN, Burckhardt G. Organic anion transporters of the SLC22 family: biopharmaceutical, physiological, and pathological roles. *Pharm. Res.* 2007; 24: 450–470.
3. Emami Riedmaier A, Nies AT, Schaeffeler E, Schwab M. Organic anion transporters and their implications in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2012 Jul; 64(3): 421–49.
4. Rammelkamp CH, Keefer CS. The absorption, excretion, and distribution of penicillin. *J Clin Invest.* 1943 May; 22(3): 425–37.
5. Hagos Y, Natascha A. Wolff. Assessment of the Role of Renal Organic Anion Transporters in Drug-Induced Nephrotoxicity. *Toxins* 2010, 2, 2055–2082; doi:10.3390/toxins2082055
6. Brown GR. Cephalosporin-probenecid drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.* 1993; 24: 289–300.
7. Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, et al. Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302: 666–671.
8. Jaehde U, Sorgel F, Reiter A, et al. Effect of probenecid on the distribution and elimination of ciprofloxacin in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 58: 532–541.
9. Takeda ML, Babu E, Narikawa S, Endou H. Interaction of human organic anion transporters with various cephalosporin antibiotics. *Eur J Pharmacol.* 2002 Mar 8; 438(3): 137–42.
10. Tune BM, Fravert D, Hsu CY. Thienamycin nephrotoxicity. Mitochondrial injury and oxidative effects of imipenem in the rabbit kidney. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 3779–3783.
11. Lim SC, Im YB, Bae CS, Han SI, Kim SE, Han HK. Protective effect of morin on the imipenem-induced nephrotoxicity in rabbits. *Arch. Pharm. Res.* 2008; 31: 1060–1065.
12. Enomoto AL, Takeda M, Shimoda M, Narikawa S, Kobayashi Y, Kobayashi Y et al. Interaction of human organic anion transporters 2 and 4 with organic anion transport inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Jun; 301(3): 797–802.
13. Lee SC, Zhang L, Huang SM. Regulatory science perspectives on transporter studies in drug development. In: You G, Morris ME, eds. *Drug Transporters: Molecular Characterization and Role in Drug Disposition*. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2014. P. 473–487.
14. Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring the safety of medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2014; 3: 11–14 (in Russian).
15. Romanov BK. Regulation of Myocardial lysosomal enzyme activity by calcium. *Biomedical Chem* 2005; 6(51): 634–642 (in Russian).
16. Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2014; 4: 27–31 (in Russian).
17. Romanov BK, Toropova IA. Medication errors. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2014; 2: 28–30 (in Russian).

18. Kreuter J, Alyautdin RN. Using nanoparticles to target drugs to the central nervous system. The blood-brain barrier and drug delivery to the CNS. New York; 2000.
19. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Richikhina EM, Lepakhin VC, Romanov BK, Komratov AV, Koshechkin KA, Kozlovich AV. Improving the system of evaluating information on the safety of medicines in clinical trials. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2014; 1: 20–26 (in Russian).
20. Snegireva II, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Romanov BK. Modern approaches to vaccine interchangeability. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2016; 4: 3–8. (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Petrovsky Boulevard 8, bld. 2, Moscow, 127051, Russian Federation.

Evtsev VA. Junior researcher, Center for Clinical pharmacology.

Muslimova OV. Senior researcher, Center for Clinical pharmacology.

Mazerkina IA. Senior researcher, Center for Clinical pharmacology.

Bunyatyan ND. Main researcher of the Center for Clinical pharmacology.

Shikh EV. Senior researcher, Center for Clinical pharmacology.

Kazakov RE. Head of the Department of personalised medicine and clinical pharmacogenetics of the Centre of Clinical pharmacology.