

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-8-21>

# Роль ABC-транспортеров в поддержании гомеостаза, патогенезе и терапии онкологических заболеваний

**С.В. Бойчук<sup>1-3</sup>, Т.В. Ивойлова<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бултерева, 49;<sup>2</sup>Научно-исследовательская лаборатория «Биомаркер», Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1**Контакты:** Сергей Васильевич Бойчук [boichuksergei@mail.ru](mailto:boichuksergei@mail.ru)

ABC-транспортеры (ATP binding cassette (ABC) transporters), АТФ-зависимые транспортеры – белки, играющие двойную роль в переносе веществ через мембрану. С одной стороны, они транспортируют питательные вещества и другие молекулы внутрь клетки, поставляя необходимые нутриенты, с другой, экскретируют некоторые эндогенные и экзогенные субстраты из клетки, поддерживая их гомеостаз в организме и предотвращая агрессивные воздействия внешней среды. ABC-транспортеры, исходя из своих функций, играют большую роль в патогенезе различных метаболических нарушений. Кроме того, накоплено много данных об участии этих белков в онкогенезе за счет их вклада в инициацию, прогрессию, инвазию и метастазирование опухолей, а также в развитие фенотипа множественной лекарственной устойчивости. В настоящее время данные белки являются привлекательными терапевтическими мишенями, воздействие на которые способно существенным образом повысить эффективность противоопухолевой терапии и улучшить прогноз пациентов с онкологическими заболеваниями, в том числе рецидивирующих, метастатических и неоперабельных форм. В обзоре представлена информация о лекарственных препаратах как являющихся субстратами для ABC-транспортеров, так и оказывающих влияние на их функциональную активность, а также результаты клинических испытаний по изучению эффективности использования этих ингибиторов в практической онкологии.

**Ключевые слова:** ABC-транспортеры, множественная лекарственная устойчивость, химиотерапия, таргетная терапия**Для цитирования:** 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. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-8-21>

## The role of ABC-transporters in homeostasis, cancer pathogenesis and therapy

**S.V. Boichuk<sup>1-3</sup>, T.V. Ivoilova<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Russia;<sup>2</sup>Research Laboratory “Biomarker”, Institute of Fundamental Medicine and Biology of the Kazan Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia;<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Bld. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia**Contacts:** Sergey Vasilyevich Boychuk [boichuksergei@mail.ru](mailto:boichuksergei@mail.ru)

ABC transporters (ATP Binding Cassette (ABC) transporters) are proteins, which play a dual role in the substances transport across the membrane. On the one hand, they transport nutrients and other molecules inside the cell to supply the necessary nutrients, on the other hand, these proteins excrete some endogenous and exogenous substrates from the cell to maintain their homeostasis in the body and prevent from effects of aggressive environment. ABC transporters play a role in the pathogenesis of various metabolic disorders. In addition, a large amount of evidence has been accumulated about the participation of these proteins in oncogenesis because of their involvement into initiation, progression, invasion and metastasis of tumors, as well as development of multidrug resistance phenotype. Currently, these proteins are attractive therapeutic targets, influence on which can significantly increase the effectiveness of anticancer therapy and improve the prognosis of patients with oncological diseases, including recurrent, metastatic and inoperable forms.

The review provides information on drugs that affect the functional activity of ABC transporters and the mechanisms of their action, and also presents the results of clinical trials of these inhibitors.

**Keywords:** ABC-transporters, multidrug resistance, chemoresistance, target therapy

**For citation:** Boichuk S.V., Ivoilova T.V. The role of ABC-transporters in homeostasis, cancer pathogenesis and therapy. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2024;11(1):8–21. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-8-21>

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее время в диагностике и терапии онкологических заболеваний (разработка и внедрение эффективных методов их профилактики, а также ранней диагностики и терапии), они по-прежнему остаются одной из самых распространенных причин смерти в России.

К наиболее серьезным проблемам в области химио- и таргетной терапии пациентов с онкологическими заболеваниями относится развитие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) злокачественных опухолей, обуславливающей невосприимчивость опухолевых клеток к широкому спектру препаратов, имеющих различные структуры и, следовательно, механизмы действия. Устойчивость новообразований к препаратам может быть первичной (т. е. формироваться в опухоли до начала проведения терапии) или вторичной (являться результатом воздействия на опухолевые клетки химио-, радио- и таргетных препаратов). В настоящее время известны несколько молекулярных механизмов, играющих роль в развитии фенотипа МЛУ, в числе которых активация процессов репарации ДНК [1–3], стимуляция системы внутриклеточной детоксикации [1, 3], развитие эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [1, 4], усиление АТФ-зависимого (АТФ — аденозинтрифосфат) обратного транспорта лекарственных средств из клетки [1, 2, 5–7] и др.

Последний из вышеназванных молекулярных механизмов реализуется за счет активации транспортных белков — ABC-транспортёров (ATP binding cassette (ABC) transporters), или АТФ-зависимых транспортеров. Эти белки также участвуют в предотвращении агрессивных воздействий внешней среды на клетку, поэтому их экспрессия и функциональная активность наиболее выражены в тканях, потенциально сильнее подверженных этим воздействиям, а именно в клетках эпителия дыхательного, желудочно-кишечного тракта, печени и почек [8, 9]. В настоящее время фенотип МЛУ ассоциируют с активацией как минимум 15 ABC-транспортёров, среди которых наиболее изучены белки ABCB1/MDR1 (multidrug resistance 1 — белок МЛУ 1), ABCC1/MRP1 (multidrug resistance-associated protein 1 — белок, ассоциированный с МЛУ 1) и ABCG2/BCRP1 (breast cancer resistance protein 1 — белок устойчивости рака молочной железы) [1, 2, 6, 7].

## КЛАССИФИКАЦИЯ, ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ АВС-ТРАНСПОРТЕРОВ

**Классификация.** Согласно классификации, которая учитывает нуклеотидную последовательность, структурную схожесть и порядок доменов, транспортеры подразделяют на 7 подсемейств: ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF и ABCG. Выделяют также 8-е подсемейство — ABCN, однако его представители у млекопитающих не обнаружены [8].

Среди АВС-транспортёров можно выделить экспортеры, осуществляющие перенос токсинов, лекарственных препаратов и липидов из клетки [6, 8, 9, 12], и импортеры, переносящие питательные вещества и другие молекулы во внутриклеточное пространство [6, 8, 9, 10]. Экспортеры, субстратом которых обычно являются липофильные молекулы, встречаются как у прокариот, так и у эукариот. В человеческом организме эти белки ответственны за экспорт липидов, жирных кислот и холестерина [11]. АВС-транспортёры, осуществляющие импорт питательных веществ и других молекул, обнаруживаются преимущественно у прокариот, где опосредуют усвоение необходимых нутриентов, таких как аминокислоты, сахара и незаменимые металлы, которые сильно различаются по размеру и химической природе [11]. Импортеры дополнительно могут быть разделены на 2 класса (I и II) в зависимости от особенностей структуры и транспортного механизма. Кроме того, дополнительно выделяют импортеры класса III, включающие в себя родственное семейство транспортеров так называемых факторов энергетической связи (energy-coupling factor (ECF) transporters), участвующих в переносе витаминов, являющихся ко-факторами для многих энергетических внутриклеточных процессов [12].

**Физиологические функции.** 13 представителей подсемейства ABCA функционируют преимущественно как транспортеры стероидов, липидов и липидоподобных соединений и непосредственно взаимодействуют с аполипопротеинами в процессе биогенеза липопротеинов [9, 13, 14]. Они остаются сравнительно малоизученными, несмотря на их физиологическую значимость для гомеостаза липидов и холестерина и связь с такими заболеваниями, как болезни Танжера (дисфункция ABCA1) [9, 13, 14], Альцгеймера (дисфункция ABCA2) [9, 15, 16] и ихтиоз Арлекина (мутации ABCA12) [9, 17, 18].

Подсемейство ABCB включает 10 транспортеров, которые имеют широкий спектр субстратов. В основном

представители данного подсемейства являются экспортерами лекарственных препаратов, в том числе противоопухолевых, способствуя развитию в опухоли фенотипа МЛУ [9]. Кроме того, нарушения экспрессии генов семейства *ABCB* могут быть связаны с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом [19] и другими тяжелыми заболеваниями печени [20], поскольку они играют большую роль в процессе детоксикации желчных кислот. Мутации *ABCB1* характерны для универсального наследственного дисхроматоza [21] и гемолитической болезни плода и новорожденного [22], что связано с участием продукта экспрессии данного гена в биосинтезе гема. При изменении экспрессии гена *ABCB7*, ответственного за обмен железа в организме, может развиваться X-сцепленная сидеробластная анемия [23, 24].

Подсемейство *ABCC* состоит из 12 генов, кодирующих белки, большинство из которых ассоциировано с фенотипом МЛУ. Например, транспортер *ABCC2* участвует в транспорте конъюгированных лекарственных средств и токсинов в желчь и мочу [25], а мутации в этом гене ассоциированы с синдромом Дубина–Джонсона — заболеванием печени, характеризующимся гипербилирубинемией [9]. Дисфункциональные мутантные продукты гена *ABCC8* связаны с гипогликемией и гиперинсулизмом [9], в то время как нарушения в *ABCC9* — с кардиомиопатией [26] и другими заболеваниями, связанными с пороками сердца [27, 28].

Белки *ABCD1*, *ABCD2* и *ABCD3* локализованы исключительно в пероксисомах и участвуют в импорте различных длинноцепочечных жирных кислот [9]. Дисфункция *ABCD1*, импортирующего жирные кислоты с очень длинной цепью, приводит к тяжелому неврологическому состоянию — X-сцепленной адренолейкодистрофии [29, 30]. *ABCD2* выполняет аналогичную с *ABCD1* функцию, однако не связан с развитием указанной выше патологии. *ABCD3* является наиболее функционально отличным из указанных белков, его дисфункция ассоциирована с дефектами синтеза желчных кислот [31]. *ABCD4* первоначально относили к пероксисомальным ABC-транспортерам, однако в настоящее время предполагается, что он локализован в лизосомах и экспортирует из них кобаламин. Мутации в *ABCD4* вызывают дефицит витамина B<sub>12</sub> [32, 33].

Подсемейство *ABCG* включает 5 генов, кодирующих транспортеры, которые либо участвуют в гомеостазе липидов, либо опосредуют МЛУ. *ABCG1* и *ABCG4* транспортирует холестерин и сфингомиелин, *ABCG2* — множество лекарственных средств, ураты. Мутации в генах *ABCG5* и *ABCG8* связаны со сидостеролемией — редким рецессивным заболеванием, характеризующимся высоким уровнем стеролов в плазме крови [34].

Физиологическая роль вышеизложенных представителей ABC-транспортеров и их клиническое значение в патогенезе злокачественных новообразований и других заболеваний представлены в табл. 1.

Таблица 1. Физиологические функции и клиническое значение изменений экспрессии различных представителей семейства ABC-транспортеров  
Table 1. Physiological functions and clinical significance of changes in expression of ABC transporter family proteins

Транспортер Transporter	Физиологические функции Physiological functions	Клиническое значение Clinical significance	Источник Source
Подсемейство ABCA ABCA subfamily			
ABCA1	Катализирует транслокацию специфических фосфолипидов (преимущественно фосфатидилхолина) из цитоплазмы во внеклеточное пространство Catalyzes translocation of specific phospholipids (primarily phosphatidylcholine) from the cytoplasm to the extracellular space	Снижение экспрессии (характерно для колоректального рака, болезни Танжера) Decreased expression (characteristic of colorectal cancer, Tangier disease)	[13, 14, 35]
ABCA3	Катализирует транспорт фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфоглицерина) из цитоплазмы, участвует в гомеостазе легочного сурфактанта Catalyzes translocation of phospholipids (phosphatidylcholine, phosphatidylglycerol) from the cytoplasm, participates in pulmonary surfactant homeostasis	Повышение экспрессии ассоциировано с развитием рака поджелудочной железы. Снижение экспрессии ассоциировано с болезнью Альцгеймера, колоректальным раком, нарушениями метаболизма и биохимического состава легочного сурфактанта Increased expression is associated with pancreatic cancer. Decreased expression is associated with Alzheimer's disease, colorectal cancer, abnormal metabolism and biochemical composition of pulmonary surfactant	[15, 16, 35, 36]

Продолжение табл. 1  
Continuation of table 1

Транспортер Transporter	Физиологические функции Physiological functions	Клиническое значение Clinical significance	Источник Source
ABCA4	Катализирует транспорт конъюгатов ретиналь-фосфатидилэтаноламина из просвета в мембранные диски наружного сегмента фоторецептора, где предотвращает образование токсичных веществ Catalyzes transport of retinylidene-phosphatidylethanolamine from the lumen into the membrane disks of the external photoreceptor segment where it prevents formation of toxic compounds	Гиперэкспрессия наблюдается при немелкоклеточном раке легкого. Снижение экспрессии характерно для колоректального рака, болезни Штаргардта Hyperexpression is observed in non-small cell lung cancer. Decreased expression is characteristic of colorectal cancer, Stargardt disease	[35, 37, 38]
ABCA12	Участвует в транспорте липидов из кератиноцитов и, как следствие, в поддержании барьерной функции кожи; играет большую роль в регуляции стимулированной глюкозой секреции инсулина β-клетками Participates in lipid transport from keratinocytes and, as a consequence, in maintaining barrier function of the skin; plays a large role in regulation of glucose-stimulated insulin secretion by β cells	Повышение экспрессии ассоциировано с развитием колоректального рака, рака поджелудочной железы. Мутации, приводящие к дисфункции, ассоциированы с ихтиозом Арлекина Increased expression is associated with colorectal cancer, pancreatic cancer. Mutations leading to its dysfunction are associated with Harlequin ichthyosis	[17, 18, 35, 37, 39]
ABCA13	Участвует в транспорте холестерина Participates in cholesterol transport	Повышение экспрессии ассоциировано с развитием колоректального рака. Снижение экспрессии характерно для рака простаты Increased expression is associated with colorectal cancer. Decreased expression is characteristic of prostatic cancer	[35, 40]
Подсемейство ABCB ABCB subfamily			
ABCB1	Катализирует транспорт фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, β-D-глюкозилцерамида и сфингомиелинов) из цитоплазмы Catalyzes transport of phospholipids (phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, β-D-glucosylceramide and sphingomyelins) from the cytoplasm	Повышение экспрессии ассоциировано с развитием колоректального рака, рака яичника, молочной железы, печени. Снижение экспрессии характерно для рака простаты Increased expression is associated with colorectal, ovarian, breast, liver cancers. Decreased expression is characteristic of prostatic cancer	[35, 40–44]
ABCB6	Катализирует транспорт порфиринов из цитоплазмы во внеклеточное пространство Catalyzes transport of porphyrins from the cytoplasm to the extracellular space	Повышение экспрессии ассоциировано с развитием колоректального рака. Снижение экспрессии наблюдается при наследственном универсальном дисхроматозе Increased expression is associated with colorectal cancer. Decreased expression is observed in dyschromatosis universalis hereditaria	[35, 37]
Подсемейство ABCC ABCC subfamily			
ABCC1	Опосредует транспорт глутатиона и глутатионовых конъюгатов, лейкотриена C4, эстрадиол-17-β-о-глюкуронида, метотрексата, противовирусных препаратов и других ксенобиотиков Mediates transport of glutathione and glutathione conjugates, leukotriene C4, estradiol-17-β-o-glucuronide, methotrexate, antiviral drugs, and other xenobiotics	Повышение экспрессии ассоциировано с развитием колоректального рака, глиомы, немелкоклеточного рака легкого, хронического лимфолейкоза, рака молочной железы, яичника, поджелудочной железы Increased expression is associated with colorectal cancer, glioma, non-small cell lung cancer, chronic lymphocytic leukemia, breast, ovarian, pancreatic cancers	[35, 45, 46]
ABCC2	Транспортирует широкий спектр конъюгированных органических анионов, опосредует гепатобилиарную экскрецию моно- и бис-глюкуронидированных молекул билирубина Transports a wide spectrum of conjugated organic anions, mediates hepatobiliary excretion of mono- and bis-glucuronidated bilirubin molecules	Повышение экспрессии ассоциировано с развитием колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы. Снижение экспрессии наблюдается при синдроме Дубина–Джонсона Increased expression is associated with development of colorectal cancer, non-small cell lung cancer, pancreatic cancer. Decreased expression is observed in Dubin-Johnson syndrome	[12, 35–37, 41, 47–49]

Окончание табл. 1  
End of table 1

Транспортер Transporter	Физиологические функции Physiological functions	Клиническое значение Clinical significance	Источник Source
ABCC7	Играет большую роль в транспорте ионов хлора и гидрокарбонат-ионов и участвует в водно-электролитном обмене Plays a large role in transport of chloride ions and hydrocarbon ions and participates in water and electrolyte exchange	Гиперэкспрессия характерна для немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, пониженная экспрессия — для колоректального рака, рака молочной железы Hyperexpression is characteristic of non-small cell lung cancer, ovarian cancer; decreased expression is characteristic of colorectal cancer, breast cancer	[35, 50–53]
Подсемейство ABCG ABCG subfamily			
ABCG2	Участвует в гомеостазе порфиринов, клеточном экспорте гема, почечной и внепочечной экскрециях уратов, опосредует отток сфингозина из клеток Participates in porphyrin homeostasis, heme cellular export, renal and extrarenal secretion of urates, mediates sphingosine outflow from the cells	Повышение экспрессии наблюдается при раке молочной железы, яичника. Снижение экспрессии характерно для колоректального рака, гиперурикемии Increased expression is observed in breast, ovarian cancers. Decreased expression is characteristic of colorectal cancer, hyperuricemia	[35, 36, 42, 47, 54]

СТРУКТУРА АВС-ТРАНСПОРТЕРОВ

Большинство АВС-транспортеров являются полными транспортерами, имеющими характерную четырехдоменную структуру: 2 трансмембранных домена (TMD1, TMD2) и 2 нуклеотид-связывающих домена (NBD1, NBD2) (рис. 1) [9, 12, 55]. Неполные транспортеры имеют в структуре по одному TMD и NBD, которые собираются в гомодимеры или гетеродимеры и обычно локализуются во внутриклеточных мембранах (лизосомальных, митохондриальных, эндоплазматического ретикулума) [9, 56].

Домены NBD ответственны за связывание и гидролиз АТФ, стимулируя процесс переноса субстрата. Они располагаются в цитоплазме и имеют консервативную структуру у различных представителей, что

свидетельствует об общности механизмов использования АТФ в качестве источника энергии для транспорта веществ через мембрану. TMD образуют сайты связывания лиганда. В отличие от NBD они гетерогенны, что обеспечивает их специфичность к множеству субстратов [9, 12, 55].

ПРИНЦИП РАБОТЫ АВС-ТРАНСПОРТЕРОВ

В связи с тем что процесс переноса субстрата АВС-транспортерами полностью не изучен, выдвигаются гипотезы о трех моделях их работы [38]. С учетом разнообразия этих белков можно предположить, что единого механизма транспортного цикла не существует. Однако понимание данного процесса при конкретных заболеваниях, в патогенезе которых играют роль АВС-

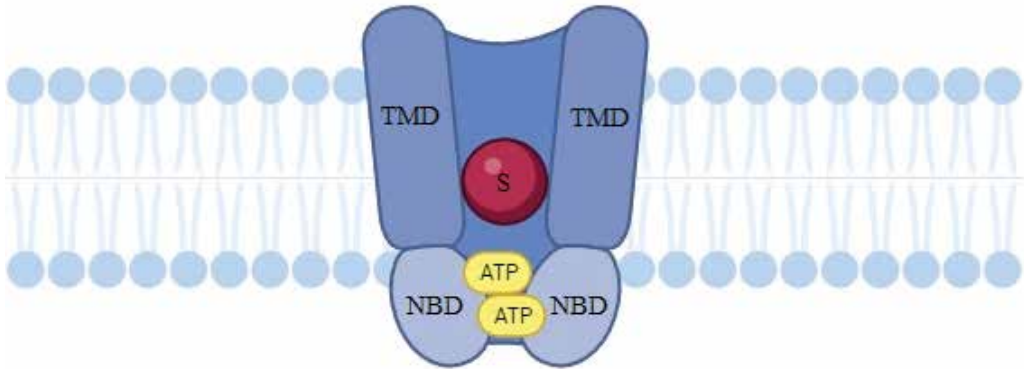


Рис. 1. Структура полного АВС-транспортера. TMD — трансмембранный домен; S — субстрат; NBD — нуклеотид-связывающий домен; АТФ — аденозинтрифосфат  
Fig. 1. Structure of a whole ABC transporter. TMD — transmembrane domain; S — substrate; NBD — nucleotide-binding domain; ATP — adenosine triphosphate

транспортёры, безусловно, имеет большое значение для разработки и изучения соединений, оказывающих терапевтический эффект.

Модель «альтернативного доступа» применима для большинства транспортёров, независимо от их структуры [37, 57, 58]. Согласно этой модели они переключаются между двумя конформациями с высоким и низким сродством к субстрату, в которых сайт связывания субстрата TMD обращен либо внутрь клетки, либо во внеклеточное пространство. Для импортёров обращенная наружу конформация обладает более высокой аффинностью к субстрату, поскольку транспорт веществ направлен из внеклеточной жидкости в цитоплазму. У экспортёров, напротив, сродство выше у конформации, обращенной внутрь клетки.

В основе модели «переключения АТФ» лежит последовательное насыщение каждого мономера NBD одной молекулой АТФ с последующим высвобождением одной молекулы фосфорной кислоты и аденозиндифосфата (АДФ), что возвращает белок в исходное свободное состояние [37, 59, 60].

В модели «постоянного контакта» подразумевается, что для каждого NBD существуют закрытое и открытое состояния, последнее из которых может характеризоваться высоким или низким сродством к АТФ в зависимости от состояния второго домена. NBD функционируют противофазно и остаются в контакте на протяжении всего цикла, изменение конформации при этом происходит за счет перестроек внутри субъединиц NBD. Каталитический цикл согласно этой модели можно описать следующим образом: один сайт, связанный с АТФ, закрывается, а другой находится в свободном состоянии с низкой аффинностью. Происходит гидролиз АТФ до АДФ и фосфорной кислоты, что индуцирует переключение на высокое сродство к АТФ в противоположном домене; происходит присоединение АТФ к пустому NBD, а АДФ и фосфорная кислота высвобождаются, и мономер переходит в свободное низкоаффинное состояние; далее цикл повторяется для противоположного активного центра [37, 59, 61].

Для большинства ABC-транспортёров в транспортном цикле можно выделить следующие общие этапы. Он начинается со связывания субстрата (для экспортёров) или субстрат-связывающего белка (для импортёров) с соответствующим сайтом TMD доменов, обращенного внутрь клетки или из нее. Затем NBDs подвергаются конформационным изменениям, обеспечивая связывание двух молекул АТФ и образование закрытого димера. TMDs открываются, отсоединяя субстрат и осуществляя, таким образом, его перенос через мембрану. Диссоциация димера NBD запускается гидролизом АТФ, что позволяет белку вернуться в исходное состояние [12].

### РОЛЬ ABC-ТРАНСПОРТЕРОВ В ОНКОГЕНЕЗЕ

На сегодняшний день активно изучается не только влияние ABC-транспортёров на развитие МЛУ,

но и их потенциальная роль в инициации, прогрессии и метастазировании опухолей.

Существует мнение о том, что снижение уровня экспрессии ABC-транспортёров может угнетать процессы инициации и прогрессии, препятствуя трансформации нормальной клетки в опухолевую и возникновению первичной опухоли. Например, нарушение экспрессии белка P-gp (ABCB1/MDR1) в мышинной модели *Apc<sup>Min/+</sup>* коррелирует с уменьшением числа кишечных полипов и частоты встречаемости колоректального рака [62]. Также показано, что ингибирование *ABCC1* препятствует развитию нейробластомы у трансгенных мышей *hNMYC*, а высокая экспрессия генов *ABCC1* и *ABCC4* при низком уровне экспрессии *ABCC3* ассоциирована с неблагоприятным прогнозом для пациентов с той же патологией, не связанным со способностью этих белков выводить противоопухолевые препараты из клеток [63].

Изменение уровня экспрессии ABC-транспортёров может быть также связано с такими характеристиками опухоли, как прогрессия и дифференцировка. Например, при раке молочной железы уровень экспрессии белка *ABCC1* коррелирует с размером опухоли и наличием метастазов. Также значительно чаще повышенная экспрессия *ABCC1*, *ABCC11* и *ABCG2* наблюдается при более агрессивных подтипах этой опухоли [64]. Кроме того, уровень экспрессии *ABCC11* коррелирует с худшими показателями безрецидивной выживаемости, а *ABCG2* — с более тяжелой клинической стадией заболевания и наличием метастазов в лимфатических узлах [65, 66]. Также имеются данные, отражающие взаимосвязь повышенного уровня экспрессии P-gp с неблагоприятным исходом данного заболевания [67, 68]. Гиперэкспрессия *ABCC1* находится в обратной зависимости от степени дифференцировки и инвазивности, а также размеров гепатоцеллюлярной карциномы [69]. Аналогичная корреляция выявлена для других белков: повышение уровня экспрессии *ABCC10* было менее значительным при гепатоцеллюлярной карциноме с более высокой степенью дифференцировки по сравнению с низкодифференцированной опухолью, а высокие уровни экспрессии *ABCB6* и *ABCC2* наблюдались у пациентов с размером опухоли <3 см [69].

Эпителиально-мезенхимальный переход также способствует прогрессированию опухоли за счет инвазии, метастазирования и развития химиорезистентности. Индукторами этого процесса могут служить гипоксия, цитокины и факторы роста, секретируемые микроокружением опухоли, а также проводимая химиотерапия. Гипоксия воздействует на сигнальный путь транскрипционного ядерного фактора каппа В (NF-κB), способствуя активации и транслокации NF-κB в ядро, что имеет решающее значение не только для индукции и поддержания ЭМП, но и для регуляции экспрессии *ABCB1* [70]. Кроме того, имеются данные о взаимосвязи ЭМП с функциональной активностью ABC-транспортёров. В частности, показано, что

трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), являющийся одним из самых распространенных индукторов ЭМП, способен активировать экспрессию ABC-транспортёров. Это может способствовать аутокринной или паракринной регуляции опухоли и развитию фенотипа МЛУ [71]. В свою очередь, индукция ЭМП зачастую приводит к повышению уровня транскрипции *ABCC3*, также связанного с фенотипом МЛУ [71].

Влияние ABC-транспортёров на инвазивные характеристики опухолевых клеток и их способность к миграции было показано в отношении *ABCA1*, *ABCB1*, *ABCB5*, *ABCE1* и *ABCG2*. Например, подавление экспрессии гена *ABCA1* ингибирует пролиферацию и миграцию клеток в группе клеточных линий рака яичника человека. Это позволяет предположить, что выявление *ABCA1* характеризует злокачественный фенотип клеток этой опухоли [69]. Также показано, что гиперэкспрессия *ABCE1* повышает жизнеспособность, инвазивную и метастатическую способность клеток аденокарциномы легкого и снижает экспрессию p27 без существенного влияния на клеточный цикл [72]. В исследовании, проведенном на больных с диссеминированным раком желудка IV стадии с канцероматозом брюшины, выявлена разница в экспрессии некоторых ABC-транспортёров: гиперэкспрессия *ABCG2* характерна для метастазов в лимфатических узлах в отличие от первичной опухоли и канцероматоза, а повышенная экспрессия *ABCC1* — для канцероматоза [73].

ABC-транспортёры играют ключевую роль в развитии МЛУ опухоли, поскольку выводят лекарственные препараты из клетки (рис. 2), снижая их внутриклеточ-

ную концентрацию, что отрицательно сказывается на эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Исследование, в котором участвовали пациенты с раком молочной железы ПА–ПВ стадии, показало, что гиперэкспрессия *ABCB1* и *ABCB4* после проведенной химиотерапии связана с низкими показателями безметастатической выживаемости [74]. Очевидно, что высокая экспрессия в опухоли *ABCB1*, являющегося полиспецифическим экспортером большого количества лекарственных веществ и играющего значительную роль в клеточной детоксикации, обуславливает развитие в опухолевых клетках МЛУ на фоне проводимой химиотерапии [75]. Среди субстратов *ABCB1* следует выделить винкалкалоиды, антрациклины, эпиллодофиллотоксины, таксаны, а также некоторые ингибиторы тирозинкиназ (иматиниб, дазатиниб) [76]. *ABCC1* также имеет большое значение в развитии МЛУ в опухолевых клетках [9]. Показано, что его субстратами являются преимущественно антрациклины, винкалкалоиды, камптотецин, метотрексат и митоксантрон [76]. *ABCC2*, в свою очередь, участвует в канальцевом транспорте лекарств, в основном находящихся в конъюгированном состоянии [25]. *ABCC4*, *ABCC5* и *ABCC6* также транспортируют противоопухолевые препараты, хотя их роль в развитии МЛУ сравнительно менее изучена. *ABCG2* транспортирует широкий спектр лекарств и влияет на их фармакокинетику. Он играет большую роль в транспорте стеролсульфата и уратов и способствует развитию МЛУ к ингибиторам ДНК-топоизомеразы I типа, тирозинкиназ, антрациклинам, а также аналогам камптотецина в различных типах опухолей [76, 77].

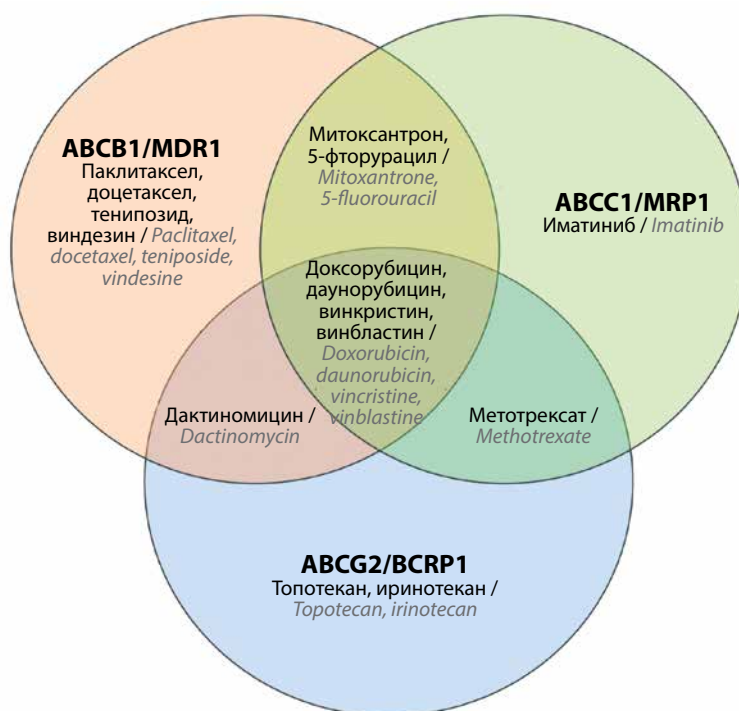


Рис. 2. Некоторые противоопухолевые препараты, выступающие субстратами наиболее изученных представителей ABC-транспортёров  
Fig. 2. Selected antitumor drugs serving as substrates to the most studied ABC transporter proteins

## АВС-ТРАНСПОРТЕРЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

На основании описанных выше функций АВС-транспортёров и их роли как в онкогенезе, так и в формировании МЛУ, особый интерес представляют разработка и последующее внедрение в клиническую практику специфических ингибиторов, воздействующих на АВС-транспортёры и способных модулировать чувствительность опухолевых клеток к экскретируемым лекарственным препаратам. Можно выделить несколько способов подавления активности данных белков: ингибирование непосредственно белка-транспортёра путем блокировки сайта связывания или нарушения гидролиза АТФ; блокировка факторов транскрипции, регулирующих его экспрессию; блокировка сигнальных путей, индуцированных транспортёром, и др. [6]. В настоящее время разработаны 4 поколения ингибиторов АВС-транспортёров.

К препаратам 1-го поколения относятся циклоспорин А и верапамил. Эти лекарственные средства, продемонстрировавшие высокую эффективность *in vitro*, были протестированы на мышиных моделях чувствительных и резистентных клеток лимфомы Р338 и лимфоцитарного лейкоза L1210. К сожалению, они не показали аналогичных результатов *in vivo* из-за низкой аффинности к ингибируемым белкам и высокой токсичности, что сделало невозможным их применение в клинической практике [6, 78].

Препараты 2-го поколения — вальсподар, бирикодар — проявляли высокую активность и специфичность по отношению к АВСВ1, при этом они являлись субстратом для других транспортёров (АВСС1 и АВСГ2), что приводило к значительным фармакокинетическим изменениям (в том числе при взаимодействии с другими химиотерапевтическими препаратами) и непредсказуемым побочным эффектам [78]. К примеру, исследование с участием пациентов с раком яичника и первичным раком брюшины продемонстрировало, что комбинированное применение вальсподара и паклитаксела не улучшало показатели

общей выживаемости и оказывало больший токсический эффект [79]. Аналогично комбинированное применение бирикодара с такими противоопухолевыми препаратами, как винкристин и паклитаксел, не показало хороших результатов [80].

Ингибиторы 3-го поколения, к которым относятся тариквидар, зосукидар, элакридидар и ланикидар, проявляли высокую аффинность к АВСВ1 и оказывали меньшее влияние на фармакокинетику. Их применение приводило к повышению чувствительности опухолевых клеток, однако клинические исследования не показали значительного улучшения при применении комбинации препаратов 3-го поколения и химиопрепаратов [81]. Например, исследования тариквидара были прекращены из-за его высокой токсичности [82], а результаты, полученные в III фазе клинических испытаний зосукидара, не продемонстрировали положительного эффекта у пациентов с острым миелолейкозом [83].

К ингибиторам 4-го поколения относят препараты натурального происхождения, характеризующиеся низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Например, куркумин и его производные характеризуются лучшей пероральной доступностью и меньшей токсичностью по сравнению с препаратами предшествующих поколений. Доказано, что он может способствовать преодолению МЛУ, опосредованной АВСВ1, АВСС1 и АВСГ2, и повышать эффективность противоопухолевой терапии [84]. Флавоноиды также являются представителями ингибиторов АВС-транспортёров 4-го поколения. В основе их ингибирующего действия лежит множество механизмов: блокировка сайта связывания лекарственного препарата (нобилетин), нарушение гидролиза АТФ (кверцетин), снижение экспрессии АВС-транспортёров (икаритин) [85].

Ниже представлены основные ингибиторы АВС-транспортёров, подавляющие активность 3 основных представителей, для которых клиническая значимость в формировании МЛУ злокачественных опухолей считается доказанной (табл. 2).

**Таблица 2.** Ингибиторы наиболее изученных представителей АВС-транспортёров

**Table 2.** Inhibitors of the most studied ABC transporter proteins

Транспортер Transporter	Ингибитор Inhibitor	Источник Source
АВСВ1	Нарингенин, кверцетин, верапамил, хинин, сангвинарин, берберин, резерпин, бальзаминол, валсподар (PSC833), иматиниб, циклоспорин, тариквидар Naringenin, quercetin, verapamil, quinine, sanguinarine, berberine, reserpine, balsaminol, valsopodar (PSC833), imatinib, cyclosporine, tariquidar	[68–101]
АВСС1	Тимосапонин А-III, кризин, лейкотриен С4, пробенецид, сунитиниб, хинин, хинидин Timosaponin A-III, chrysin, leukotriene C4, probenecid, sunitinib, quinine, quinidine	[90, 102]
АВСГ2	Нарингенин, кризин, иматиниб, элакридидар, тариквидар, бирикодар, силимарин, кверцетин, gefitinib, erlotinib, axitinib, Ko-143 Naringenin, chrysin, imatinib, elacridar, biricodar, silymarin, quercetin, gefitinib, erlotinib, axitinib, Ko-143	[100, 102]

**Ингибиторы ABCB1.** Еще в 1981 г. было обнаружено, что ABCB1-опосредованную лекарственную устойчивость опухолевых клеток *in vitro* можно обратить вспять, если применить соответствующие ингибиторы, такие как верапамил [86]. Показано, что данный препарат может конкурентно ингибировать транспортную функцию P-гр, не прерывая гидролиз АТФ, и увеличивать внутриклеточное накопление многих противоопухолевых препаратов для преодоления МЛУ [87]. Широко тестируемым соединением 2-го поколения, ингибирующим активность транспортера ABCB1, является PSC-833 (валсподар). Наиболее значимый результат исследований с использованием PSC-833 — возможность уменьшения терапевтической дозы противоопухолевых средств, применяемых в комбинации с ним (на 25 % для этопозида и на 66 % для паклитаксела), что, безусловно, является важным шагом к минимизации системных побочных эффектов при проведении комбинированной терапии. Тем не менее нельзя исключать тот факт, что снижение дозы противоопухолевого препарата может повлечь за собой уменьшение его концентрации в опухоли, что даже при полном ингибировании активности P-гр способно снизить терапевтический эффект [76].

В настоящее время с учетом особенностей предыдущих двух поколений ингибиторов ABC-транспортеров разрабатываются препараты 3-го поколения. К ним относится тариквидар, который кроме P-гр также связывает ABCG2 [86]. Кроме того, он способен ингибировать АТФазную активность P-гр [87]. Ингибирующие эффекты тариквидара на P-гр значительно превосходят таковые у препаратов 1-го и 2-го поколений по результативности и продолжительности действия [87]. Среди препаратов 4-го поколения с целью обнаружения у них ингибирующего действия на P-гр особое внимание исследователи уделяют продуктам природного происхождения — флавоноидам, алкалоидам, кумаринам и другим классам соединений [87].

**Ингибиторы ABCC1.** Флавоноиды, особенно их димеры, могут обладать ингибирующей активностью в отношении ABCC1 [88]. Кроме того, показано, что они повышают внутриклеточную концентрацию 6-карбоксифлуоресцеин диацетата и доксорубина в клеточной линии остеосаркомы U2OS с гиперэкспрессией ABCC1 [89]. Также обнаружено, что тимосапонин способствует преодолению МЛУ, опосредованной как P-гр, так и ABCC1 посредством регуляции сигнального пути PI3K/Akt [90, 91]. Новое производное, названное LSS-11, действует как мощный ингибитор ABCB1 и ABCC1 посредством влияния на сигнальные пути DR5 и STAT3 и подавления экспрессии генов указанных белков [92].

**Ингибиторы ABCG2.** В настоящее время разработано большое количество аналогов тариквидара, ингибитора P-гр 3-го поколения, которые регулируют ABCG2-опосредованный выброс лекарственных средств, предположительно за счет ингибирования

гидролиза АТФ. Например, препараты UR-MB108 и UR-MB136 являются мощными ингибиторами ABCG2 [92]. Также на основе препарата Ко-143, ингибитора ABCC1 и ABCG2, разрабатываются более специфические ингибиторы, оказывающие влияние только на ABCG2 [78, 93].

### НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ ABC-ТРАНСПОРТЕРОВ

Помимо классических ингибиторов ABC-транспортеров в настоящее время имеются экспериментальные данные о способности других лекарственных веществ оказывать так называемый офф-таргетный эффект (кроме своего основного терапевтического эффекта) и ингибировать функцию ABC-транспортеров, а также в ряде случаев являться их субстратами.

**Ингибиторы рецепторных и нерецепторных тирозинкиназ.** Одной из наиболее распространенных и изученных групп химических соединений, оказывающих данный офф-таргетный эффект в отношении ABC-транспортеров, являются ингибиторы рецепторных и нерецепторных тирозинкиназ [81]. Действительно, ингибиторы тирозинкиназ представляют собой эффективные конкурентные ингибиторы каталитического домена тирозиновых протеинкиназ, подавляющие связывание АТФ. Эти лекарственные препараты снижают активность рецептора и, как следствие, активацию нижележащих сигнальных путей, ухудшая пролиферацию и способствуя гибели опухолевых клеток. Они могут подавлять активность ABC-транспортеров, имеющих аналогичный сайт связывания АТФ в своей структуре.

Например, такие ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL, как иматиниб и нилотиниб, взаимодействуют с белками ABCB1, ABCC1 и ABCG2, изменяя их регуляцию и способствуя восстановлению чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам [103]. Исследования ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) — гефитиниба и эрлотиниба — показали, что эти препараты помогают преодолеть лекарственную устойчивость, опосредованную переносчиками ABCB1 и ABCG2 [104]. В исследованиях *in vitro* ингибиторов тирозинкиназных рецепторов факторов роста эндотелия сосудов (VEGFR) было продемонстрировано, что такие препараты, как мотесаниб, вандетаниб, сорафениб, влияют на активность ABCB1 и повышают цитотоксичность в отношении раковых клеток [104]. Результаты исследований нашей научной группы также продемонстрировали высокую способность инфигратиниба (BGJ 398) вызывать ресенсиализацию различных типов опухолевых клеток с фенотипом МЛУ к действию таких химиопрепаратов, как доксорубин и паклитаксел [81]. Известно, что данный препарат в настоящее время успешно применяется в терапии пациентов с некоторыми злокачественными новообразованиями, характеризующимися aberrантной активацией сигнального пути рецепторов

фактора роста фибробластов (FGFR) вследствие наличия активирующих мутаций в одном из 4 типов FGFR. Например, он используется у больных с холангиокарциномой, при которой частота активирующей мутации FGFR2 колеблется от 7 до 15 % [81].

**Антиэстрогенные препараты.** Кроме того, показано влияние некоторых антиэстрогенных препаратов на функциональную активность ABC-транспортёров. Большая часть исследований в данном направлении посвящена тамоксифену. В ранних испытаниях, проведенных на клеточных линиях рака шейки матки KB3-1 и KBV-1, являющихся резистентными к винбластину, продемонстрировано, что этот препарат, связываясь с P-gp, может снижать экскрецию винбластина и способствовать накоплению его внутри клетки, повышая тем самым эффективность химиопрепаратов [105]. Аналогичные результаты получены на клеточной линии холангиокарциномы человека QBC939, резистентной к адриамицину. В данном исследовании показано, что применение тамоксифена способствовало снижению экспрессии P-gp, повышению внутриклеточной концентрации доксорубицина и усилению эффекта не только доксорубицина, но и некоторых других препаратов, например митомицина [106]. В ходе еще одного исследования были получены результаты, свидетельствующие о воздействии тамоксифена не только на P-gp, но и на MRP1. По мнению авторов, это приводит к нарушению взаимодействия противоопухолевых препаратов и транспортёров и, как следствие, к ингибированию связанных механизмов МЛУ. При этом эффект антиэстрогенного препарата снижается за счет его инактивации при конкурентном связывании с ABC-транспортёрами на пути к клеточным мишеням [107].

В недавно опубликованном исследовании, проведенном на клеточной линии яичников китайского хомяка CHO<sup>R</sup>C5, резистентной к колхицину, и рака молочной железы человека MDA-Doxo<sup>400</sup>, устойчивой к доксорубицину в концентрации 400 нмоль, получены аналогичные результаты, подтверждающие эффективность тамоксифена как ингибитора ABCB1 [108]. Способность этого лекарственного средства повышать чувствительность химиорезистентных опухолевых клеток к химиопрепаратам, в частности доксорубицину, была показана на ксенографтных моделях колорек-

тального рака, что подтверждалось значительным уменьшением размеров перевиваемых опухолей в группе экспериментальных животных, получавших вышеуказанную комбинированную терапию. Важно отметить, что эффективность данной терапии не зависела от уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов, что косвенно подтверждало офф-таргетный эффект тамоксифена в химиосенсилизации данных злокачественных новообразований [109].

В клиническом исследовании, в котором принимали участие пациенты с распространенными формами немелкоклеточного рака легкого, показано снижение уровня экспрессии P-gp в опухолевой ткани на фоне проведенной комбинированной терапии (доцетаксел и тамоксифен). Важно подчеркнуть, что в группе больных, получавших данную терапию, у которых в опухолях наблюдалось снижение уровня экспрессии P-gp, отмечено существенное увеличение продолжительности как безрецидивного периода, так и показателей общей выживаемости. Это подтверждает патогенетическую роль ингибирования активности ABC-транспортёров для сенсилизации злокачественных новообразований к используемым в настоящее время химиопрепаратам [110].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подавление активности ABC-транспортёров в настоящее время по-прежнему рассматривается в качестве одного из перспективных подходов как для повышения эффективности противоопухолевой терапии у пациентов с неоперабельными, рецидивирующими и метастатическими опухолями, так и для минимизации системных побочных эффектов проводимой химио- и таргетной терапии. Несмотря на существенный прогресс в понимании фундаментальных механизмов и принципов работы ABC-транспортёров, а также механизмов сенсилизации опухолей к химиопрепаратам различных групп, отсутствие клинически значимых результатов комбинированного использования вышеуказанных лекарственных средств является мощным стимулом для поиска новых эффективных соединений, оказывающих селективное воздействие на функцию данных переносчиков. Также это подтверждает многообразие молекулярных механизмов формирования химиорезистентности опухолей.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Housman G., Byler S., Heerboth S. et al. Drug resistance in cancer: an overview. *Cancers (Basel)* 2014;6(3):1769–92. DOI: 10.3390/cancers6031769
2. Rueff J., Rodrigues A.S. Cancer drug resistance: a brief overview from a genetic viewpoint. *Methods Mol Biol* 2016;1395:1–18. DOI: 10.1007/978-1-4939-3347-1\_1
3. Ставровская А.А., Генс Г.П. Новое в изучении множественной лекарственной устойчивости клеток рака молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии* 2015;2(1):39–51. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.039–051
4. Stavrovskaya A.A., Guens G.P. News in the studies of multidrug resistance of breast cancer cells. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2015;2(1):39–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.039–051
5. Deng J., Bai X., Feng X. et al. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway alleviates ovarian cancer chemoresistance through

- reversing epithelial-mesenchymal transition and decreasing cancer stem cell marker expression. *BMC Cancer* 2019;19(1):618. DOI: 10.1186/s12885-019-5824-9
5. Stefan S.M. Multi-target ABC transporter modulators: what next and where to go? *Future Med Chem* 2019;11(18):2353–8. DOI: 10.4155/fmc-2019-0185
  6. 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. DOI: 10.1007/s11033-021-06155-w
  7. Robey R.W., Pluchino K.M., Hall M.D. et al. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer. *Nat Rev Cancer* 2018;18(7):452–64. DOI: 10.1038/s41568-018-0005-8
  8. 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. DOI: 10.17076/eb1044
  - Smirnov L.P. ATP-binding transport proteins of the abc family (ATP-binding cassette transporters, abc). Nomenclature, structure, molecular diversity, function, participation in the functioning of the xenobiotic biotransformation system. *Trudy Karel'skogo nauchnogo centra RAN = Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences* 2020;3:5–19. (In Russ.). DOI: 10.17076/eb1044
  9. Alam A., Locher K.P. Structure and mechanism of human ABC transporters. *Annu Rev Biophys* 2023;52:275–300. DOI: 10.1146/annurev-biophys-111622-091232
  10. Thomas C., Tampé R. Structural and mechanistic principles of ABC transporters. *Annu Rev Biochem* 2020;89:605–36. DOI: 10.1146/annurev-biochem-011520-105201
  11. Rees D.C., Johnson E., Lewinson O. ABC transporters: the power to change. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(3):218–27. DOI: 10.1038/nrm2646
  12. Wilkens S. Structure and mechanism of ABC transporters. *Fl1000Prime Rep* 2015;7:14. DOI: 10.12703/P7-14
  13. Fitzgerald M.L., Mujawar Z., Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation. *Atherosclerosis* 2010;211(2):361–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.011
  14. Yan-Charvet L., Wang N., Tall A.R. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(2):139–43. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179283
  15. Davis W. Jr. The ATP-binding cassette transporter-2 (ABCA2) overexpression modulates sphingosine levels and transcription of the amyloid precursor protein (APP) Gene. *Curr Alzheimer Res* 2015;12(9):847–59. DOI: 10.2174/156720501209151019105834
  16. Michaki V., Guix F.X., Vénnekens K. et al. Down-regulation of the ATP-binding cassette transporter 2 (Abca2) reduces amyloid- $\beta$  production by altering Nicastrin maturation and intracellular localization. *J Biol Chem* 2012;287(2):1100–11. DOI: 10.1074/jbc.M111.288258
  17. Hovnanian A. Harlequin ichthyosis unmasked: a defect of lipid transport. *J Clin Invest* 2005;115(7):1708–10. DOI: 10.1172/JCI25736
  18. Thomas A.C., Cullup T., Norgett E.E. et al. ABCA12 is the major harlequin ichthyosis gene. *J Invest Dermatol* 2006;126(11):2408–13. DOI: 10.1038/sj.jid.5700455
  19. de Vree J.M., Jacquemin E., Sturm E. et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(1):282–7. DOI: 10.1073/pnas.95.1.282
  20. Zhang Y., Li F., Patterson A.D. et al. Abcb11 deficiency induces cholestasis coupled to impaired  $\beta$ -fatty acid oxidation in mice. *J Biol Chem* 2012;287(29):24784–94. DOI: 10.1074/jbc.M111.329318
  21. Zhang C., Li D., Zhang J. et al. Mutations in ABCB6 cause dyschromatosis universalis hereditaria. *J Invest Dermatol* 2013;133(9):2221–8. DOI: 10.1038/jid.2013.145
  22. Helias V., Saison C., Ballif B.A. et al. ABCB6 is dispensable for erythropoiesis and specifies the new blood group system Langereis. *Nat Genet* 2012;44(2):170–3. DOI: 10.1038/ng.1069
  23. Bekri S., Kispal G., Lange H. et al. Human ABC7 transporter: gene structure and mutation causing X-linked sideroblastic anemia with ataxia with disruption of cytosolic iron-sulfur protein maturation. *Blood* 2000;96(9):3256–64.
  24. Maguire A., Hellier K., Hammans S. et al. X-linked cerebellar ataxia and sideroblastic anaemia associated with a missense mutation in the ABC7 gene predicting V411L. *Br J Haematol* 2001;115(4):910–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03015.x
  25. 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):216–37. DOI: 10.1016/j.taap.2004.10.012
  26. Bienengraeber M., Olson T.M., Selivanov V.A. et al. ABCC9 mutations identified in human dilated cardiomyopathy disrupt catalytic KATP channel gating. *Nat Genet* 2004;36(4):382–7. DOI: 10.1038/ng1329
  27. Singareddy S.S., Roessler H.I., McClenaghan C. et al. ATP-sensitive potassium channels in zebrafish cardiac and vascular smooth muscle. *J Physiol* 2022;600(2):299–312. DOI: 10.1113/JP282157.
  28. van Bon B.W., Gilissen C., Grange D.K. et al. Cantú syndrome is caused by mutations in ABCC9. *Am J Hum Genet* 2012;90(6):1094–101. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.04.014
  29. Engelen M., Kemp S., de Visser M. et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:51. DOI: 10.1186/1750-1172-7-51
  30. Kemp S., Wanders R.J. X-linked adrenoleukodystrophy: very long-chain fatty acid metabolism, ABC half-transporters and the complicated route to treatment. *Mol Genet Metab* 2007;90(3):268–76. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.10.001
  31. Ferdinandusse S., Jimenez-Sanchez G., Koster J. et al. A novel bile acid biosynthesis defect due to a deficiency of peroxisomal ABCD3. *Hum Mol Genet* 2015;24(2):361–70. DOI: 10.1093/hmg/ddu448
  32. Coelho D., Kim J.C., Miousse I.R. et al. Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B12 metabolism. *Nat Genet* 2012;44(10):1152–5. DOI: 10.1038/ng.2386
  33. Deme J.C., Hancock M.A., Xia X. et al. Purification and interaction analyses of two human lysosomal vitamin B12 transporters: LMBD1 and ABCD4. *Mol Membr Biol* 2014;31(7–8):250–61. DOI: 10.3109/09687688.2014.990998
  34. Lu K., Lee M.H., Hazard S. et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am J Hum Genet* 2001;69(2):278–90. DOI: 10.1086/321294
  35. Hlavata I., Mohelnikova-Duchonova B., Vaclavikova R. et al. The role of ABC transporters in progression and clinical outcome of colorectal cancer. *Mutagenesis* 2012;27(2):187–96. DOI: 10.1093/mutage/ger075
  36. Mohelnikova-Duchonova B., Brynychova V., Oliverius M. et al. Differences in transcript levels of ABC transporters between pancreatic adenocarcinoma and nonneoplastic tissues. *Pancreas* 2013;42(4):707–16. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318279b861
  37. Moore J.M., Bell E.L., Hughes R.O. et al. ABC transporters: human disease and pharmacotherapeutic potential. *Trends Mol Med* 2023;29(2):152–72. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.11.001
  38. Zhao X., Guo Y., Yue W. et al. ABCC4 is required for cell proliferation and tumorigenesis in non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2014;7:343–51. DOI: 10.2147/OTT.S56029
  39. Zheng S., Liu D., Wang F. et al. ABCA12 promotes proliferation and migration and inhibits apoptosis of pancreatic cancer cells through the AKT signaling pathway. *Front Genet* 2022;13:906326. DOI: 10.3389/fgene.2022.906326

40. Demidenko R., Razanauskas D., Daniunaite K. et al. Frequent down-regulation of ABC transporter genes in prostate cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:683. DOI: 10.1186/s12885-015-1689-8
41. Andersen V., Svenningsen K., Knudsen L.A. et al. Novel understanding of ABC transporters ABCB1/MDR/P-glycoprotein, ABCC2/MRP2, and ABCG2/BCRP in colorectal pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2015;21(41):11862–76. DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11862
42. Begicevic R.R., Falasca M. ABC transporters in cancer stem cells: beyond chemoresistance. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2362. DOI: 10.3390/ijms18112362
43. Bradley G., Sharma R., Rajalakshmi S. et al. P-glycoprotein expression during tumor progression in the rat liver. *Cancer Res* 1992;52(19):5154–61.
44. Skinner K.T., Palkar A.M., Hong A.L. Genetics of ABCB1 in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(17):4236. DOI: 10.3390/cancers15174236
45. Abe T., Mori T., Wakabayashi Y. et al. Expression of multidrug resistance protein gene in patients with glioma after chemotherapy. *J Neurooncol* 1998;40(1):11–8. DOI: 10.1023/a:1005954406809
46. Kunická T., Souček P. Importance of ABCB1 for cancer therapy and prognosis. *Drug Metab Rev* 2014;46(3):325–42. DOI: 10.3109/03602532.2014.901348
47. Andersen V., Vogel L.K., Kopp T.I. et al. High ABCC2 and low ABCC2 gene expression are early events in the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *PLoS One* 2015;10(3):e0119255. DOI: 10.1371/journal.pone.0119255
48. Cervenková L., Vycital O., Bruha J. et al. Protein expression of ABCC2 and SLC22A3 associates with prognosis of pancreatic adenocarcinoma. *Sci Rep* 2019;9(1):19782. DOI: 10.1038/s41598-019-56059-w
49. Chen Y., Zhou H., Yang S. et al. Increased ABCC2 expression predicts cisplatin resistance in non-small cell lung cancer. *Cell Biochem Funct* 2021;39(2):277–86. DOI: 10.1002/cbf.3577
50. Li J., Zhang J.T., Jiang X. et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator as a biomarker in non-small cell lung cancer. *Int J Oncol* 2015;46(5):2107–15. DOI: 10.3892/ijo.2015.2921
51. Wu Z., Peng X., Li J. et al. Constitutive activation of nuclear factor  $\kappa$ B contributes to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression and promotes human cervical cancer progression and poor prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(5):906–15. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318292da82
52. Xu J., Yong M., Li J. et al. High level of CFTR expression is associated with tumor aggression and knockdown of CFTR suppresses proliferation of ovarian cancer in vitro and in vivo. *Oncol Rep* 2015;33(5):2227–34. DOI: 10.3892/or.2015.3829
53. Zhang J.T., Jiang X.H., Xie C. et al. Downregulation of CFTR promotes epithelial-to-mesenchymal transition and is associated with poor prognosis of breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013;1833(12):2961–9. DOI: 10.1016/j.bbamer.2013.07.021
54. Theodoulou F.L., Kerr I.D. ABC transporter research: going strong 40 years on. *Biochem Soc Trans* 2015;43(5):1033–40. DOI: 10.1042/BST20150139
55. Linton K.J. Structure and function of ABC transporters. *Physiology (Bethesda)* 2007;22:122–30. DOI: 10.1152/physiol.00046.2006
56. Литвяков Н.В., Цыганов М.М. Клинические исследования вклада ABC-транспортеров в реализацию фенотипа множественной лекарственной устойчивости рака молочной железы. *Вопросы онкологии* 2016;62(1):45–52. Litvyakov N.V., Tsyganov M.M. Clinical studies of the contribution of ABC transporters to the realization of the phenotype of multidrug resistance of breast cancer. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2016;62(1):45–52. (In Russ.).
57. Badiee S.A., Isu U.H., Khodadadi E. et al. The alternating access mechanism in mammalian multidrug resistance transporters and their bacterial homologs. *Membranes* 2023;13(6):568. DOI: 10.3390/membranes13060568
58. Shaikh S., Wen P.C., Enkavi G. et al. Capturing functional motions of membrane channels and transporters with molecular dynamics simulation. *J Comput Theor Nanosci* 2010;7(12):2481–500. DOI: 10.1166/jctn.2010.1636
59. George A.M., Jones P.M. Perspectives on the structure-function of ABC transporters: the Switch and Constant Contact models. *Prog Biophys Mol Biol* 2012;109(3):95–107. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2012.06.003
60. Higgins C.F., Linton K.J. The ATP switch model for ABC transporters. *Nat Struct Mol Biol* 2004;11(10):918–26. DOI: 10.1038/nsmb836
61. Jones P.M., George A.M. Mechanism of the ABC transporter ATPase domains: catalytic models and the biochemical and biophysical record. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2013;48(1):39–50. DOI: 10.3109/10409238.2012.735644
62. Mochida Y., Taguchi K., Taniguchi S. et al. The role of P-glycoprotein in intestinal tumorigenesis: disruption of mdr1a suppresses polyp formation in Apc(Min/+) mice. *Carcinogenesis* 2003;24(7):1219–24. DOI: 10.1093/carcin/bgg073
63. Henderson M.J., Haber M., Porro A. et al. ABCC multidrug transporters in childhood neuroblastoma: clinical and biological effects independent of cytotoxic drug efflux. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(16):1236–51. DOI: 10.1093/jnci/djr256
64. Yamada A., Ishikawa T., Ota I. et al. High expression of ATP-binding cassette transporter ABCC11 in breast tumors is associated with aggressive subtypes and low disease-free survival. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(3):773–82. DOI: 10.1007/s10549-012-2398-5
65. Omran O.M. The prognostic value of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) expression in breast carcinomas. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2012;31(4):367–76. DOI: 10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.2013006767
66. Xiang L., Su P., Xia S. et al. ABCG2 is associated with HER-2 expression, lymph node metastasis and clinical stage in breast invasive ductal carcinoma. *Diagn Pathol* 2011;6:90. DOI: 10.1186/1746-1596-6-90
67. Liu T., Li Z., Zhang Q. et al. Targeting ABCB1 (MDR1) in multi-drug resistant osteosarcoma cells using the CRISPR-Cas9 system to reverse drug resistance. *Oncotarget* 2016;7(50):83502–13. DOI: 10.18632/oncotarget.13148
68. Serra M., Pasello M., Manara M.C. et al. May P-glycoprotein status be used to stratify high-grade osteosarcoma patients? Results from the Italian/Scandinavian Sarcoma Group I treatment protocol. *Int J Oncol* 2006;29(6):1459–68.
69. Nobili S., Lapucci A., Landini I. et al. Role of ATP-binding cassette transporters in cancer initiation and progression. *Semin Cancer Biol* 2020;60:72–95. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.08.006
70. Jiang Z.S., Sun Y.Z., Wang S.M. et al. Epithelial-mesenchymal transition: potential regulator of ABC transporters in tumor progression. *J Cancer* 2017;8(12):2319–27. DOI: 10.7150/jca.19079
71. Stewart T.A., Azimi I., Thompson E.W. et al. A role for calcium in the regulation of ATP-binding cassette, sub-family C, member 3 (ABCC3) gene expression in a model of epidermal growth factor-mediated breast cancer epithelial-mesenchymal transition. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;458(3):509–14. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.01.141
72. Tian Y., Tian X., Han X. et al. Expression of ATP binding cassette E1 enhances viability and invasiveness of lung adenocarcinoma cells in vitro. *Mol Med Rep* 2016;14(2):1345–50. DOI: 10.3892/mmr.2016.5388
73. Цыганов М.М., Цыденова И.А., Маркович В.А. и др. Экспрессионная гетерогенность генов семейства ABC-транспортеров и генов химиочувствительности в опухоли желудка, канцероматозе и метастазах в лимфатические узлы. *Успехи молекулярной онкологии* 2022;9(4):78–88. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-78-88  
Tsyganov M.M., Tsydenova I.A., Markovich V.A. et al. Expression heterogeneity of ABC-transporter family genes and chemosensitivity genes in gastric tumor, carcinomatosis and lymph node metastases.

- Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2022;9(4):78–88. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-78-88
74. Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Певзнер А.М. и др. Анализ экспрессии генов семейства ABC-транспортеров в опухоли молочной железы: связь с эффективностью химиотерапии и прогнозом заболевания. Успехи молекулярной онкологии 2020;7(2):29–38. DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-2-29-38
  - Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Pevzner A.M. et al. Gene expression analysis of ABC transporter family in breast tumors: relationship with chemotherapy effect and disease prognosis. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2020;7(2):29–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-2-29-38
  75. Durmus S., Hendriks J.J., Schinkel A.H. Apical ABC transporters and cancer chemotherapeutic drug disposition. Adv Cancer Res 2015;125:1–41. DOI: 10.1016/bs.acr.2014.10.001
  76. Leonard G.D., Fojo T., Bates S.E. The role of ABC transporters in clinical practice. Oncologist 2003;8(5):411–24. DOI: 10.1634/theoncologist.8-5-411
  77. Mo W., Zhang J.T. Human ABCG2: structure, function, and its role in multidrug resistance. Int J Biochem Mol Biol 2012;3(1):1–27.
  78. Xiao H., Zheng Y., Ma L. et al. Clinically-relevant ABC transporter for anti-cancer drug resistance. Front Pharmacol 2021;12:648407. DOI: 10.3389/fphar.2021.648407
  79. Lhomme C., Joly F., Walker J.L. et al. Phase III study of valspodar (PSC 833) combined with paclitaxel and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin alone in patients with stage IV or suboptimally debulked stage III epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer. J Clin Oncol 2008;26(16):2674–82. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9807
  80. Adamska A., Falasca M. ATP-binding cassette transporters in progression and clinical outcome of pancreatic cancer: What is the way forward? World J Gastroenterol 2018;24(29):3222–38. DOI: 10.3748/wjg.v24.i29.3222
  81. Boichuk S., Dunaev P., Mustafin I. et al. Infigratinib (BGJ 398), a Pan-FGFR inhibitor, targets P-glycoprotein and increases chemotherapeutic-induced mortality of multidrug-resistant tumor cells. Biomedicines 2022;10(3):601. DOI: 10.3390/biomedicines10030601
  82. Tamaki A., Ierano C., Szakacs G. et al. The controversial role of ABC transporters in clinical oncology. Essays Biochem 2011;50(1):209–32. DOI: 10.1042/bse0500209
  83. Cripe L.D., Uno H., Paietta E.M. et al. Zosuquidar, a novel modulator of P-glycoprotein, does not improve the outcome of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a randomized, placebo-controlled trial of the Eastern Cooperative Oncology Group 3999. Blood 2010;116(20):4077–85. DOI: 10.1182/blood-2010-04-277269
  84. Xu T., Guo P., He Y. et al. Application of curcumin and its derivatives in tumor multidrug resistance. Phytother Res 2020;34(10):2438–58. DOI: 10.1002/ptr.6694
  85. Gonçalves B.M.F., Cardoso D.S.P., Ferreira U.M.J. Overcoming multidrug resistance: flavonoid and terpenoid nitrogen-containing derivatives as ABC transporter modulators. Molecules 2020;25(15):3364. DOI: 10.3390/molecules25153364
  86. Kelly R.J., Draper R., Chen C.C. et al. A pharmacodynamic study of docetaxel in combination with the P-glycoprotein antagonist tariquidar (XR9576) in patients with lung, ovarian, and cervical cancer. Clin Cancer Res 2011;17(3):569–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1725
  87. Palmeira A., Sousa E., Vasconcelos M.H. et al. Three decades of P-gp inhibitors: skimming through several generations and scaffolds. Curr Med Chem 2012;19(13):1946–2025. DOI: 10.2174/092986712800167392
  88. Dury L., Nasr R., Lorendeau D. et al. Flavonoid dimers are highly potent killers of multidrug resistant cancer cells overexpressing MRP1. Biochem Pharmacol 2017;124:10–8. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.10.013
  89. Ni K., Yang L., Wan C. et al. Flavonostilbenes from *Sophora alopecuroides* L. as multidrug resistance associated protein 1 (MRP1) inhibitors. Nat Prod Res 2014;28(23):2195–8. DOI: 10.1080/14786419.2014.930856
  90. Chen J.R., Jia X.H., Wang H. et al. Timosaponin A-III reverses multi-drug resistance in human chronic myelogenous leukemia K562/ADM cells via downregulation of MDR1 and MRP1 expression by inhibiting PI3K/Akt signaling pathway. Int J Oncol 2016;48(5):2063–70. DOI: 10.3892/ijo.2016.3423
  91. Ji L., Liu X., Zhang S. et al. The Novel triazolonephthalimide derivative LSS-11 synergizes the anti-proliferative effect of paclitaxel via STAT3-dependent MDR1 and MRP1 downregulation in chemoresistant lung cancer cells. Molecules 2017;22(11):1822. DOI: 10.3390/molecules22111822
  92. Antoni F., Bause M., Scholler M. et al. Tariquidar-related triazoles as potent, selective and stable inhibitors of ABCG2 (BCRP). Eur J Med Chem 2020;191:112133. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112133
  93. Weidner L.D., Zoghbi S.S., Lu S. et al. The inhibitor Ko143 is not specific for ABCG2. J Pharmacol Exp Ther 2015;354(3):384–93. DOI: 10.1124/jpet.115.225482
  94. Tsuruo T., Iida H., Tsukagoshi S. et al. Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. Cancer Res 1981;41(5):1967–72.
  95. Wang L., Sun Y. Efflux mechanism and pathway of verapamil pumping by human P-glycoprotein. Arch Biochem Biophys 2020;696:108675. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108675
  96. Borska S., Chmielewska M., Wysocka T. et al. In vitro effect of quercetin on human gastric carcinoma: targeting cancer cells death and MDR. Food Chem Toxicol 2012;50(9):3375–83. DOI: 10.1016/j.fct.2012.06.035
  97. Chen Y.Y., Chang Y.M., Wang K.Y. et al. Naringenin inhibited migration and invasion of glioblastoma cells through multiple mechanisms. Environ Toxicol 2019;34(3):233–9. DOI: 10.1002/tox.22677
  98. Eid S.Y., El-Readi M.Z., Wink M. Synergism of three-drug combinations of sanguinarine and other plant secondary metabolites with digitonin and doxorubicin in multi-drug resistant cancer cells. Phytomedicine 2012;19(14):1288–97. DOI: 10.1016/j.phymed.2012.08.010
  99. Jain S., Laphookhieo S., Shi Z. et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by siphonane triterpenoids. J Nat Prod 2007;70(6):928–31. DOI: 10.1021/np0605889
  100. Pires M.M., Emmert D., Hrycyna C.A. et al. Inhibition of P-glycoprotein-mediated paclitaxel resistance by reversibly linked quinine homodimers. Mol Pharmacol 2009;75(1):92–100. DOI: 10.1124/mol.108.050492
  101. Zhang Y., Guo L., Huang J. et al. Inhibitory effect of berberine on broiler P-glycoprotein expression and function: *in situ* and *in vitro* studies. Int J Mol Sci 2019;20(8):1966. DOI: 10.3390/ijms20081966
  102. Choi Y.H., Yu A.M. ABC transporters in multidrug resistance and pharmacokinetics, and strategies for drug development. Curr Pharm Des 2014;20(5):793–807. DOI: 10.2174/138161282005140214165212
  103. Beretta G.L., Cassinelli G., Pennati M. et al. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: the dual role of tyrosine kinase inhibitors as multitargeting agents. Eur J Med Chem 2017;142:271–89. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.07.062
  104. Kathawala R.J., Gupta P., Ashby C.R. Jr. et al. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade. Drug Resist Updat 2015;18:1–17. DOI: 10.1016/j.drug.2014.11.002
  105. Callaghan R., Higgins C.F. Interaction of tamoxifen with the multidrug resistance P-glycoprotein. Br J Cancer 1995;71(2):294–9. DOI: 10.1038/bjc.1995.59
  106. Liu Z.H., Ma Y.L., He Y.P. et al. Tamoxifen reverses the multi-drug-resistance of an established human cholangiocarcinoma cell line in combined chemotherapeutics. Mol Biol Rep 2011;38(3):1769–75. DOI: 10.1007/s11033-010-0291-z

107. Богущ Т.А., Дудко Е.А., Богущ Е.А. и др. Молекулярные мишени тамоксифена, отличные от эстрогеновых рецепторов. Антибиотики и химиотерапия 2012;57(1–2):50–8.
- Bogush T.A., Dudko E.A., Bogush E.A. et al. Molecular targets of tamoxifen other than estrogen receptors. Antibiotiki i himioterapiya = Antibiotics and Chemotherapies 2012;57(1–2):50–8. (In Russ.).
108. Bakadlag R., Limniatis G., Georges G. et al. The anti-estrogen receptor drug, tamoxifen, is selectively lethal to P-glycoprotein-expressing multidrug resistant tumor cells. BMC Cancer 2023;23(1):24. DOI: 10.1186/s12885-022-10474-x
109. Shen L.Z., Hua Y.B., Yu X.M. et al. Tamoxifen can reverse multidrug resistance of colorectal carcinoma in vivo. World J Gastroenterol 2005;11(7):1060–4. DOI: 10.3748/wjg.v11.i7.1060
110. Wen S., Fu X., Li G. et al. Efficacy of tamoxifen in combination with docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with platinum-based chemotherapy. Anticancer Drugs 2016;27(5):447–56. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000350

#### Вклад авторов

С.В. Бойчук, Т.В. Ивойлова: сбор и анализ данных, написание текста статьи, редактирование.

#### Author's contributions

S.V. Boichuk, T.V. Ivoilova: data collection and analysis, article writing, editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Бойчук / S.V. Boichuk: <https://orcid.org/0000-0003-2415-1084>

Т.В. Ивойлова / T.V. Ivoilova: <https://orcid.org/0009-0003-4348-9141>

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (РНФ) (грант № 20-15-00001) и в рамках Программы стратегического академического лидерства ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» («Приоритет-2030»).

**Funding.** The study was carried out with the support of the Russian Science Foundation (grant No. 20-15-00001). The study was performed as a part of Russia Strategic Academic Leadership Program (“Priority-2030”) of Kazan Federal University.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 17.10.2023. Принята к публикации: 08.11.2023.

Article submitted: 17.10.2023. Accepted for publication: 08.11.2023.