

УДК 573.6

РОЛЬ АВС-ТРАНСПОРТЕРОВ В ФОРМИРОВАНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Доманицкая Н.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск, e-mail: Natalya.Domanitskaya@gmail.com

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее распространённых форм онкологических заболеваний. Работы последнего десятилетия, основанные на методах генного анализа, позволили создать новую молекулярную классификацию РМЖ. Выделенные данной классификацией типы РМЖ обладают различными молекулярными характеристиками и различаются по прогнозам и чувствительности к различным формам терапии. Химиотерапия является центральным звеном в лечении РМЖ, но развитие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) остается основной проблемой при лечении данного заболевания. Именно способность раковых клеток формировать МЛУ обуславливает трудность лечения онкологических больных: опухоль нечувствительна к химиотерапии независимо от комбинации химиопрепаратов. Классический клеточный механизм МЛУ основан на транспорте препаратов из клетки посредством трансмембранных белков АВС-транспортеров (ATP Binding Cassette (ABC) transporters, АТФ-зависимые транспортеры), тем самым приводящих к снижению концентрации препарата внутри клетки. В данном обзоре будут описаны наиболее изученные АВС-транспортеры, такие как ABCB1, ABCG2 и ABCC1, и их роль в лечении рака молочной железы. А также малоизученный, но потенциально интересный для изучения формирования МЛУ при лечении рака молочной железы ABCC10 транспортер.

Ключевые слова: рак молочной железы, классификация рака молочной железы, химиотерапия, множественная лекарственная устойчивость, АВС-транспортеры

ROLE OF ABC-TRANSPORTERS IN DEVELOPMENT OF MULTIDRUG RESISTANCE IN BREAST CANCER TREATMENT

Domanitskaya N.V.

Federal State Budgetary Institution «Institute for molecular biology and biophysics» under the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, e-mail: Natalya.Domanitskaya@gmail.com

Breast cancer is one of the most common forms of cancer. Over the last decade, based on methods of gene analysis, new molecular classification of breast cancer was created. The subtypes of breast cancer based on this classification, have different molecular features, and different prognostic and therapeutic implications for various forms of therapy. Chemotherapy is central in the treatment of breast cancer, but the development of drug resistance remains a major problem. The ability of cancer cells to form MDR causes difficulty treating cancer patients: tumor is not sensitive to chemotherapy regardless of the drug combination. Classic contributing factor to multidrug resistance is the overexpression of a class of efflux pumps known as ATP-Binding Cassette (ABC) transporters, which by transporting drugs out of the cell lead to a decrease of the drug concentration inside the cell. This review describes the most studied ABC – transporters, such as ABCB1, ABCG2 and ABCC1, and their role in breast cancer treatment, as well as poorly known, but interesting to study its role in MDR formation in breast cancer treatment, ABCC10 transporter.

Keywords: breast cancer, breast cancer classification, chemotherapy, multidrug resistance, ABC – transporters

Рак молочной железы. На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее распространённых форм онкологических заболеваний. В 2012 году было диагностировано более 1,7 миллионов новых случаев рака молочной железы, по сравнению с 500 000 в 1975 году. Проанализировав ежегодное увеличение диагнозов РМЖ, к 2030 году ожидается увеличение этого показателя до 2,1 миллионов в год (GLOBOCAN 2012). Кроме того, РМЖ является основной причиной смерти женщин от онкологических заболеваний. Опухоли молочной железы подразделяют на две группы: опухоли, происходящие из базального эпителия и опухоли, образованные из люминального эпителия. Кроме того, работы последнего десятилетия, основанные

на методах генного анализа, позволили создать новую молекулярную классификацию РМЖ. Выделенные данной классификацией типы РМЖ обладают различными молекулярными характеристиками и различаются по прогнозам и чувствительности к различным формам терапии [13, 28] (табл. 1).

Важным параметром для классификации по-прежнему является экспрессия рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PgR) в опухоли, основываясь на которой определяется возможность использования эндокринной терапии. Основываясь на различной комбинации рецепторов ER, PgR и HER2 опухоли РМЖ подразделяют на 4 основных типа: люминальный А, люминальный В, базальноподобный/трижды негативный и HER2 тип.

Таблица 1

Классификация рака молочной железы, основанная на экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PgR) и HER2

Тип РМЖ	Молекулярные характеристики	Частота
Люминальный А	ER+ и/или PgR+, HER2-, низкий уровень Ki67	40%
Люминальный В	ER+ и/или PgR+, HER2+ (или HER2- при высоком уровне Ki67)	20%
Базальноподобный/ трижды негативный	ER-, PgR-, HER2-	15–20%
HER2 тип	ER-, PgR-, HER2+	10–15%

Наиболее благоприятным из выделенных четырех вариантов РМЖ является люминальный А тип рака, характеризующийся наличием ER, PgR рецепторов и отсутствием HER2 [11, 3]. Лишь около 15% опухолей данного типа обладают мутантным p53, наличие которого коррелирует с более плохим прогнозом заболевания [6, 5]. Кроме того, за счёт наличия ER и PgR рецепторов лечение данного типа опухолей зачастую основывается на более таргетной гормональной терапии.

Люминальный В тип рака также положителен по ER и PgR рецепторам, но в отличие от люминального А типа является HER2 положительным либо обладает высоким уровнем Ki67, что является показателем повышенного количества активно делящихся клеток. Люминальный В тип рака молочной железы часто диагностируется у женщин более молодого возраста [11] и обладает характеристиками, ассоциированными с более неблагоприятным прогнозом: опухоли менее дифференцированы, больший размер опухоли, распространение опухолевых клеток в лимфатические узлы, около 30% пациентов обладают мутантным p53. В связи с вышеуказанными характеристиками, несмотря на гормонозависимость, химиотерапия играет важную роль для люминального В типа опухолей молочной железы.

HER2 тип РМЖ характеризуется положительным статусом рецептора HER2/neu. Чаще всего опухоли данного типа обладают такими характеристиками, как отсутствие ER и PgR рецепторов, распространение опухолевых клеток в близлежащие лимфатические узлы, а также неблагоприятный прогноз заболевания. Для более 70% опухолей данного типа РМЖ характерны мутации p53 [24]. Для лечения HER2 типа РМЖ используется один из первых препаратов таргетной терапии трастузумаб (Герцептин).

Последним выделенным типом является базальноподобный/ трижды негативный рак молочной железы, характеризующийся отсутствием рецепторов ER, PgR и HER2. Для базальноподобных опухолей характерна экспрессия HER1 и/или экспрессия

цитокератинов 5/6, а также для большинства характерны мутации p53. Большинство BRCA1 опухолей молочной железы обладают молекулярными характеристиками базальноподобного РМЖ [19]. Трижды негативные опухоли чаще всего обладают более агрессивным фенотипом и менее благоприятным прогнозом по сравнению с ER положительными типами РМЖ (люминальный А и В) [29, 26]. Для лечения трижды негативных опухолей не может быть использована ни эстрогенная терапия, ни трастузумаб (Герцептин), так как данный тип РМЖ является гормоно-, ER-, PgR- и HER2-неу отрицательным. В связи с тем, что гены, потенциально связанные с развитием трижды негативного РМЖ, недостаточно изучены, на сегодняшний день не существует таргетной терапии для данного типа РМЖ. Тем не менее исследователи продолжают характеризовать потенциальные гены-мишени для лечения трижды негативных опухолей, среди которых EGF рецептор (EGFR), альфа-В-кристаллин и циклин Е [37]. В настоящее же время для лечения базальноподобных/ трижды негативных опухолей чаще всего используется комбинация хирургического вмешательства, радио- и химиотерапии.

Множественная лекарственная устойчивость. Как было сказано ранее, химиотерапия является центральным звеном в лечении рака молочной железы, но развитие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) остается основной проблемой при лечении данного заболевания. МЛУ называют устойчивость опухолевых клеток к ряду лекарственных препаратов, отличающихся по химической структуре и механизму действия. Именно способность опухолевых клеток формировать МЛУ обуславливает трудность лечения онкологических больных: опухоль становится нечувствительна к химиотерапии независимо от комбинации химиопрепаратов. На сегодняшний день ответ метастатического рака молочной железы на химиотерапию первой линии лечения составляет около 30–70%, безрецидивный период после лечения зачастую достигает лишь 7–10 месяцев [35].

Механизмы множественной лекарственной устойчивости. МЛУ возникает в результате активации клеткой её естественных защитных механизмов. Существуют различные механизмы клеточной МЛУ, для которых доказана их клиническая значимость (рис. 1). Данные механизмы мож-

но разделить на две группы: первая группа включает в себя механизмы, основанные не на транспорте лекарственных препаратов за пределы клетки; вторая группа – механизмы, основанные на транспорте препаратов за пределы клетки посредством трансмембранных белков.

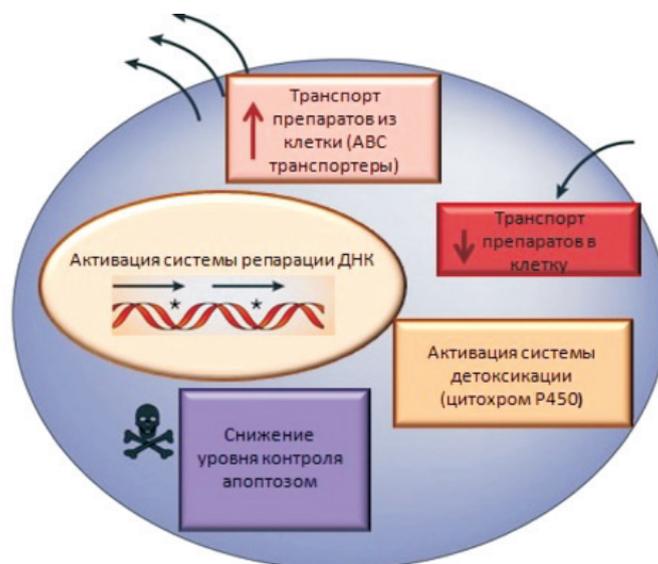


Рис. 1. Клеточные механизмы формирования МЛУ

Классический клеточный механизм МЛУ основан на транспорте препаратов из клетки посредством трансмембранных белков ABC-транспортеров (ATP Binding Cassette (ABC) transporters, АТФ-зависимые транспортеры), тем самым приводящих к снижению концентрации препарата внутри клетки [17]. Данная группа объединяет трансмембранные белки, использующие энергию гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ) для транспортировки лекарственных препаратов за пределы клетки [25]. Было показано, что повышение экспрессии ABC-транспортеров отвечает за развитие феномена множественной лекарственной устойчивости [9].

ABC-транспортеры: структура и механизм действия. В настоящее время известно 49 ABC-транспортеров человека, которые подразделяют на подсемейства А, В, С, D, F и G, основываясь на гомологичности последовательности белков, а также их доменной организации [12]. Структура белков ABC-семейства аналогична для всех подклассов, они содержат трансмембранный домен(ы) (ТМД) и нуклеотид-связывающие домены (НСД) (рис. 2).

Трансмембранные домены образуют лиганд-связывающую область (каталитический центр), а два нуклеотид-связывающих

домена, локализующиеся в цитоплазме, связывают АТФ, энергия гидролиза которого необходима для транспорта веществ [30].

На сегодняшний день наиболее изучены влияние на развитие МЛУ при раке молочной железы, являются Р-гликопротеин (Pgp) (ABCB1, подсемейство В), BCRP (ABCG2, подсемейство G) и MRP1 (ABCC1, подсемейство С). Повышенная экспрессия данных транспортеров была продемонстрирована в клетках опухолевого происхождения, за счёт этого повышается отток лекарственных препаратов за клеточные пределы, что приводит к снижению его внутриклеточной концентрации и тем самым снижению эффективности химиотерапии [31, 4].

ABCB1 и ABCG2. Наиболее охарактеризованным ABC транспортером является Р-гликопротеин (Pgp) или ABCB1 белок, являющийся членом подсемейства В [2]. Экспрессия Pgp была показана для многих тканей человека. Pgp является первым ABC-транспортером, гиперэкспрессия которого была ассоциирована с феноменом МЛУ клеток рака молочной железы [31]. Гиперэкспрессия Pgp приводит к снижению внутриклеточной концентрации препарата, тем самым уменьшая цитотоксичность противоопухолевых препаратов, таких как

антрациклины, винка алкалоиды, подофиллотоксины и таксаны [1]. Много информации накоплено также о BCRP (ABCG2), представителе подсемейства G, гиперэкспрессия которого приводит к устойчивости к широкому спектру лекарственных соединений, включая нуклеотидные аналоги [36]. Несмотря на десятилетия исследова-

ний данных транспортеров, на сегодняшний день ни одно из клинических испытаний, основанных на ингибировании транспорта лекарственных препаратов, не увенчалось успехом. Более того, клинические испытания с использованием ингибиторов ABCB1, дающих положительный результат *in vitro*, не были эффективны для пациентов [32].

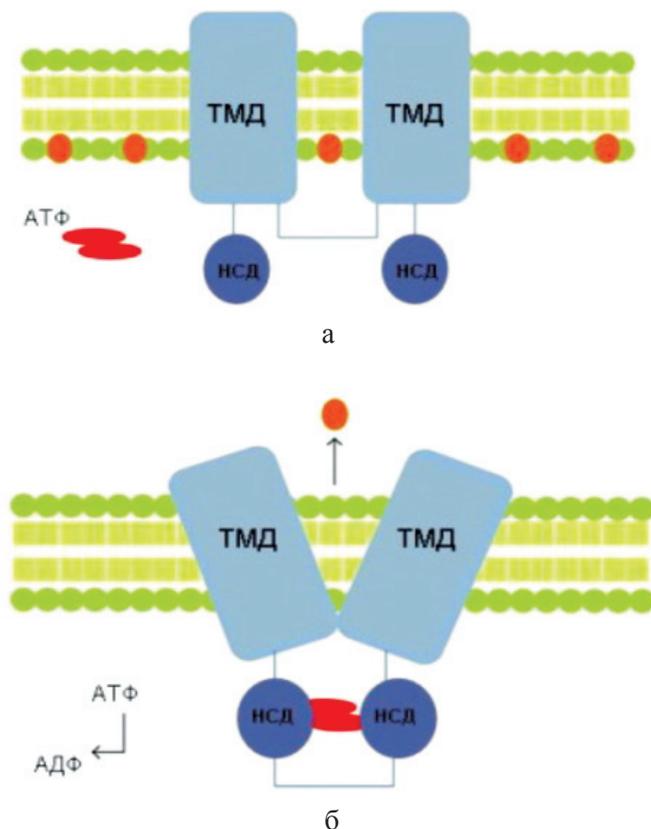


Рис. 2. а – пример структуры ABC-транспортера, состоящего из двух трансмембранных доменов (ТМД) и двух нуклеотид-связывающих доменов (НСД); б – при связывании АТФ НСД домены соединяются, что приводит к изменению конформации, за счёт которого осуществляется транспорт субстрата из клетки

АВСС – подсемейство белков множественной лекарственной устойчивости (MRP). Другим из выделенных подсемейств ABC-транспортеров является подсемейство С – подсемейство белков множественной лекарственной устойчивости (Multidrug Resistance Protein subfamily, MRP). Данное подсемейство состоит из 9 ABC белков: АВСС1-6, АВСС10-12. Для многих транспортеров подсемейства С на сегодняшний день описана субстратная специфичность, а также продемонстрированы профили множественной лекарственной устойчивости. Основные данные по субстрат-специфичности транспортеров данного подсемейства представлены в табл. 2.

АВСС1. Наиболее хорошо охарактеризованным представителем данного под-

семейства является транспортер АВСС1 (MRP1). АВСС1 экспрессируется на высоком уровне в лёгких, семенниках, почках, плаценте, а также в сердечной и скелетных мышцах [16]. Несколько независимых исследований показали, что экспрессия АВСС1 является маркером неблагоприятного прогноза для некоторых типов РМЖ. Было показано, что повышенная на ранних стадиях экспрессия АВСС1 ассоциирована с более коротким временем до рецидива после постхирургической адьювантной химиотерапии [33]. Также было продемонстрировано, что экспрессия АВСС1 не только ассоциирована с уменьшением времени до рецидива, но также коррелирует с общей выживаемостью [14]. Было показано, что уровень экспрессии данного транспортера

в опухолях РМЖ пациентов, прошедших прехирургическую адьювантную терапию, значительно выше уровня экспрессии до прохождения терапии [15].

Таблица 2

Субстратная специфичность транспортеров подсемейства MRP (ABCC).
Таблица объединяет данные различных исследовательских групп [7, 8, 18, 20, 38]

Транспортер	Устойчивость	Лекарственные препараты	Физиологические субстраты
ABCC1	Вещества природного происхождения	Доксорубин Винбластин Винкристин	Глутатион, эстроген, окисленный глутатион, лейкотриен C4, эстроген β глюкоронид
ABCC2	Вещества природного происхождения	Цисплатин Доксорубин Этопозид Винкристин	Лейкотриен C4, эстроген β глюкоронид, желчные кислоты
ABCC3	Вещества природного происхождения	Даунорубин Доксорубин Метотрексат Винкристин	Эстроген β глюкоронид, этопозид-глюкоронид, этинилэстрадиол-глюкоронид, желчные кислоты
ABCC4	Нуклеотидные аналоги	РМЕА Метотрексат Топотекан Адефовир	DHEAS, конъюгированные стероиды, желчные кислоты, простагландины PGE1 и PGE2, циклические нуклеотиды, эстроген β глюкоронид
ABCC5	Нуклеотидные аналоги	5-фторурацил Адефовир	Циклические нуклеотиды
ABCC10	Вещества природного происхождения + Нуклеотидные аналоги	Эпотилон В Доцетаксел Паклитаксел Винбластин Винкристин Ara-C Гемцитобин ddC РМЕА	Лейкотриены, эстроген β глюкоронид,
ABCC11	Нуклеотидные аналоги	РМЕА 5-фторурацил ddC	Желчные кислоты, конъюгированные стероиды, циклические нуклеотиды, глюкоронид
ABCC12	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно

ABCC10. Другим представителем данного подсемейства, малоизученным на сегодняшний день, но интересным для изучения развития МЛУ при лечении рака молочной железы, является транспортер ABCC10 (MRP7). ABCC10 экспрессируется во всех органах человека, таких как поджелудочная железа, головной мозг, яичники, селезенка, печень, плацента, почки, сердечные и скелетные мышцы, семенники, кишечник, предстательная железа, и других органах [10, 23, 34]. Гиперэкспрессия ABCC10 *in vitro* даёт устойчивость к необычно широкому спектру лекарственных препаратов, таких как таксаны, винка алкалоиды, нуклеотидные аналоги, а также эпотилон В [20, 21, 27]. Функция данного белка *in vivo* остаётся неизученной, поэтому важным шагом в исследовании ABCC10 транспортера было создание Abcc10 нокаутной мыши [22]. Полученные Abcc10^{-/-} мышинные фибробласты были гиперчувствительны к таким химиотерапевтическим агентам,

как доцетаксел, паклитаксел, винкристин и Ara-C, а также было показано повышенное внутриклеточное накопление данных препаратов по сравнению с фибробластами мышей дикого типа. С использованием Abcc10^{-/-} мышей и мышей дикого типа также была продемонстрирована фармакологическая функция *in vivo*. Была показана повышенная чувствительность Abcc10^{-/-} мышей к паклитакселу по сравнению с мышами дикого типа. Минимальной токсической дозой для Abcc10^{-/-} мышей была 32 мг/кг по сравнению с 150 мг/кг для мышей дикого типа, что практически в 5 раз ниже. Было показано, что лишь 33% Abcc10^{-/-} мышей выжили после инъекции 160 мг/кг паклитаксела, в то время как 100% мышей дикого типа выжили при данной дозе препарата. При увеличении концентрации паклитаксела до 250 мг/кг смертность Abcc10^{-/-} мышей составляла 100%, смертность мышей дикого типа при этом не превышала 20%. Мониторинг массы тела в течение 6 дней после

инъекции паклитаксела показал, что мыши дикого типа потеряли 10% массы тела, но восстановили массу до исходной до окончания эксперимента. *Abcc10*^{-/-} мыши потеряли 20% от изначальной массы тела, при этом восстановление массы тела не наблюдалось. Также после инъекции паклитаксела уровень лейкоцитов *Abcc10*^{-/-} мышей снизился на 70%, в то время как уровень лейкоцитов мышей дикого типа не изменился. Гистопатологический анализ костного мозга, селезенки и тимуса мышей, инъецированных субтоксичной дозой препарата (20 мг/кг), также показал повышенную чувствительность *Abcc10*^{-/-} животных к паклитакселу по сравнению с мышами дикого типа: были зарегистрированы повышенные неутропения и гипоплазия костного мозга.

Эти результаты позволяют предположить, что ингибирование АВСС10 может иметь клиническое значение в лечении онкологических заболеваний такими химиотерапевтическими препаратами, как таксаны (паклитаксел и доцетаксел), широко используемыми для лечения рака молочной железы.

Список литературы/References

- Abolhoda A., Wilson A.E., Ross H., Danenberg P.V., Burt M., Scotto K.W. // *Clin Cancer Res* 1999. Vol. 5. № 11. P. 3352–3356.
- Ambudkar S.V., Lelong I.H., Zhang J., Cardarelli C.O., Gottesman M.M., Pastan I. // *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992. Vol. 89. № 18. P. 8472–8476.
- Arvold N.D., Taghian A.G., Niemierko A., Abi Raad R.F., Sreedhara M., Nguyen P.L., Bellon J.R., Wong J.S., Smith B.L., Harris J.R. // *J Clin Oncol* 2011. Vol. 29. № 29. P. 3885–3891.
- Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J. // *J Natl Cancer Inst* 2000. Vol. 92. № 16. P. 1295–1302.
- Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours // *Nature* 2012. Vol. 490. № 7418. P. 61–70.
- Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A., Dressler L.G., Cowan D., Conway K., Karaca G., Troester M.A., Tse C.K., Edmiston S. et al. // *JAMA* 2006. Vol. 295. № 21. P. 2492–2502.
- Chen Z.S., Aoki S., Komatsu M., Ueda K., Sumizawa T., Furukawa T., Okumura H., Ren X.Q., Belinsky M.G., Lee K. et al. // *Int J Cancer* 2001. Vol. 93. № 1. P. 107–113.
- Chen Z.S., Hopper-Borge E., Belinsky M.G., Shchhaveleva I., Kotova E., Kruh G.D. // *Mol Pharmacol* 2003. Vol. 63. № 2. P. 351–358.
- Choi C.H. ABC transporters as multidrug resistance mechanisms and the development of chemosensitizers for their reversal // *Cancer Cell Int* 2005. Vol. 5. P. 30.
- Dabrowska M., Sirotak F.M. Regulation of transcription of the human MRP7 gene. Characteristics of the basal promoter and identification of tumor-derived transcripts encoding additional 5' end heterogeneity // *Gene* 2004. Vol. 341. P. 129–139.
- Dawood S., Hu R., Homes M.D., Collins L.C., Schnitt S.J., Connolly J., Colditz G. A., Tamimi R.M. // *Breast Cancer Res Treat* 2011. Vol. 126. № 1. P. 185–192.
- Dean M., Allikmets R. Complete characterization of the human ABC gene family // *J Bioenerg Biomembr* 2001. Vol. 33. № 6. P. 475–479.
- DeVita V. T., Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy // *Cancer Res* 2008. Vol. 68. № 21. P. 8643–8653.
- Filipits M., Pohl G., Rudas M., Dietze O., Lax S., Grill R., Pirker R., Zielinski C.C., Hausmaninger H., Kubista E. et al. // *J Clin Oncol* 2005. Vol. 23. № 6. P. 1161–1168.
- Filipits M., Suchomel R. W., Dekan G., Haider K., Valdimarsson G., Depisch D., Pirker R. // *Clin Cancer Res* 1996. Vol. 2. № 7. P. 1231–1237.
- Flens M.J., Zaman G.J., van der Valk P., Izquierdo M.A., Schroeijers A.B., Scheffer G.L., van der Groep P., de Haas M., Meijer C. J., Scheper R. J. // *Am J Pathol* 1996. Vol. 148. № 4. P. 1237–1247.
- Gottesman M.M., Fojo T., Bates S.E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters // *Nat Rev Cancer* 2002. Vol. 2. № 1. P. 48–58.
- Guo Y., Kotova E., Chen Z.S., Lee K., Hopper-Borge E., Belinsky M.G., Kruh G.D. // *J Biol Chem* 2003. Vol. 278. № 32. P. 29509–29514.
- Hartman A.R., Kaldate R.R., Sailer L.M., Painter L., Griener C.E., Endsley R.R., Griffin M., Hamilton S.A., Frye C.A., Silberman M.A. et al. // *Cancer* 2012. Vol. 118. № 11. P. 2787–2795.
- Hopper-Borge E., Chen Z.S., Shchhaveleva I., Belinsky M.G., Kruh G.D. // *Cancer Res* 2004. Vol. 64. № 14. P. 4927–4930.
- Hopper-Borge E., Xu X., Shen T., Shi Z., Chen Z. S., Kruh G.D. // *Cancer Res* 2009. Vol. 69. № 1. P. 178–184.
- Hopper-Borge E.A., Churchill T., Paulose C., Nicolas E., Jacobs J.D., Ngo O., Kuang Y., Grinberg A., Westphal H., Chen Z.S. et al. // *Cancer Res* 2011. Vol. 71. № 10. P. 3649–3657.
- Hopper E., Belinsky M.G., Zeng H., Tosolini A., Testa J.R., Kruh G.D. // *Cancer Lett* 2001. Vol. 162. № 2. P. 181–191.
- Kim M.J., Ro J.Y., Ahn S.H., Kim H.H., Kim S.B., Gong G. // *Hum Pathol* 2006. Vol. 37. № 9. P. 1217–1226.
- Leonard G.D., Fojo T., Bates S.E. The role of ABC transporters in clinical practice // *Oncologist* 2003. Vol. 8. № 5. P. 411–424.
- Millar E.K., Graham P.H., O'Toole S.A., McNeil C.M., Browne L., Morey A.L., Eggleton S., Beretov J., Theoharous C., Capp A. et al. // *J Clin Oncol* 2009. Vol. 27. № 28. P. 4701–4708.
- Oguri T., Ozasa H., Uemura T., Bessho Y., Miyazaki M., Maeno K., Maeda H., Sato S., Ueda R. // *Mol Cancer Ther* 2008. Vol. 7. № 5. P. 1150–1155.
- Perou C.M. Molecular stratification of triple-negative breast cancers // *Oncologist* 2011. Vol. 16 Suppl 1. P. 61–70.
- Potemski P., Kusinska R., Watala C., Pluciennik E., Bednarek A.K., Kordek R. // *Oncology* 2005. Vol. 69. № 6. P. 478–485.
- Rees D.C., Johnson E., Lewinson O. ABC transporters: the power to change // *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009. Vol. 10. № 3. P. 218–227.
- Riordan J.R., Deuchars K., Kartner N., Alon N., Trent J., Ling V. // *Nature* 1985. Vol. 316. № 6031. P. 817–819.
- Robey R.W., Massey P.R., Amiri-Kordestani L., Bates S.E. // *Anticancer Agents Med Chem* 2010. Vol. 10. № 8. P. 625–633.
- Rudas M., Filipits M., Taucher S., Stranzl T., Steger G.G., Jakesz R., Pirker R., Pohl G. // *Breast Cancer Res Treat* 2003. Vol. 81. № 2. P. 149–157.
- Takayanagi S., Kataoka T., Ohara O., Oishi M., Kuo M.T., Ishikawa T. // *J Exp Ther Oncol* 2004. Vol. 4. № 3. P. 239–246.
- Vassilomanolakis M., Koumakis G., Barbounis V., Demiri M., Panopoulos C., Chrissohoou M., Apostolikas N., Efremidis A. P. // *Breast* 2005. Vol. 14. № 2. P. 136–141.
- Volk E.L., Rohde K., Rhee M., McGuire J.J., Doyle L.A., Ross D.D., Schneider E. // *Cancer Res* 2000. Vol. 60. № 13. P. 3514–3521.
- Yehiely F., Moyano J.V., Evans J.R., Nielsen T.O., Cryns V.L. // *Trends Mol Med* 2006. Vol. 12. № 11. P. 537–544.
- Zeng H., Liu G., Rea P. A., Kruh G. D. // *Cancer Res* 2000. Vol. 60. № 17. P. 4779–4784.

Рецензенты:

Айдагулова С.В., д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ЦНИЛ, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск;

Валилин В.А., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории метаболизма лекарств и фармакокинетики, ФГБУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 18.04.2014.