

УДК: 615.27:616-006-085:619

DOI:10.52419/issn2072-2419.2025.4.650

ПОИСКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА ПРИ ТЕРАПИИ У ЖИВОТНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ПАТОЛОГИЯМИ

Назарова А. В. * – канд. ветеринар. наук, доцент каф. общей, частной и оперативной хирургии (ORCID 0000-0003-4726-6204); **Семенов Б. С.** – д-р ветеринар. наук, проф. каф. общей, частной и оперативной хирургии (ORCID 0000-0003-0149-9360); **Кузнецова Т. Ш.** – канд. биол. наук, доц. генетических и репродуктивных биотехнологий (ORCID: 0000-0002-8981-0696)

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет
ветеринарной медицины»

* anna.v.nazarova@mail.ru

Ключевые слова: ABC-транспортёры, множественная лекарственная устойчивость, химиотерапия, таргетная терапия, ABCB1; MDR1, Р-гликопротеин, кверцетин, собаки, кошки.

Key words: ABC-transporters, multidrug resistance, chemoresistance, target therapy, ABCB1, MDR1, P-glycoprotein, quercetin, dog, cat.

Поступила: 15.08.2025

Принята к публикации: 05.12.2025

Опубликована онлайн: 26.12.2025



РЕФЕРАТ

АВС-транспортёры — группа белков, функцией которых является транспорт питательных веществ внутрь клетки и выделение эндогенных и экзогенных молекул из клетки. Протоонкоген ABCB1(MDR1) кодирует мембран ассоциированный белок под названием Р-гликопротеин.

Р-гликопротеин отвечает за выделение из клетки большого количества ксенобиотиков и регулирует их всасывание в кишечнике. Ген ABCB1 и кодируемый им Р-гликопротеин отвечает также за формирование мультилекарственной устойчивости (МЛУ). Дисфункция Р-гликопротеина может возникнуть как вследствие неопластического процесса, так и в результате взаимодействия лекарств у любой собаки или кошки. Это делает актуальным исследование механизмов формирования МЛУ у животных, проходящих противораковую терапию, а также поиск эффективных способов профилактики формирования МЛУ и её снижения. Одним из вариантов, позволяющих повысить эффективность противоопухолевой терапии и улучшить выживаемость животных с онкологическими заболеваниями, в том числе при рецидивах, метастазах и нерезектабельных опухолях, является включение в протоколы лечения ингибиторов АВС-транспортёров. Одним из веществ, которые рассматриваются в качестве ингибиторов АВС-транспортёров, является кверцетин — природное биохимическое вещество группы флавоноидов. В период с 2024 по 2025 год с целью оценить целесообразность дальнейшего изучения применения дигидрокверцетина в качестве ингибитора ABCB1 (MDR1) белка-транспортёра у животных, проходящих противораковую терапию, нами было про-

ведено поисковое исследование. Животным, включённым в исследование, проводилась терапия препаратами тоцераниб, иматиниб, сорафениб, лапатиниб и траметиниб. В качестве адъюванта применялось биологически активное вещество (БАВ) дигидрокверцетин в дозе 2–10 мг/кг/24 часа перорально. Результаты нашего поискового исследования подтверждают необходимость проведения клинических исследований применения дигидрокверцетина в качестве ингибитора ABCB1 (MDR1) белка-транспортёра у животных, проходящих противораковую терапию.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

ABC-транспортёры (*ATP binding cassette (ABC) transporters*) — АТФ-зависимые транспортеры) — группа белков, функцией которых является транспорт питательных веществ внутрь клетки и выделение (экскреция) эндогенных и экзогенных молекул из клетки. Для транспортировки субстратов ABC-транспортёры используют энергию АТФ. ABC транспортёры подразделяются на полные и половинные. Полный ABC-транспортёр состоит из двух трансмембранных доменов (TMD), которые формируют трансмембранную пору и двух нуклеотид-связывающих доменов (NBD). Половинные ABC-транспортёры состоят из одного TMD и одного NBD [1]

При изучении ABC-транспортёров была выявлена их экспрессия в мембранах Т-лимфоцитов, благодаря чему воздействие на них может открыть новые перспективные направления в терапии аутоиммунных заболеваний и повышении иммунитета к инфекциям и раку. В исследовании С. Thurn [2] было выявлено, что ABC-транспортёры регулируют развитие и функцию различных популяций Т-клеток, таких как тимоциты, натуральные киллеры (NK-клетки), Т-киллеры (CD8 + Т-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты), Т-хелперы (CD4+ Т-клетки, CD4+ клетки или CD4-положительные лимфоциты), в т.ч. регуляторные Т-клетки (Treg, Т-регуляторные клетки, Т-супрессоры).

В настоящее время выделено семь подсемейств белков-транспортёров: ABC1, MDR/TAP, MRP, ALD, OABP, GCN20 и White, внутри которых определено 48 транспортёров. Подсемействам белков соответствуют семь подсемейств генов ABCA–ABCG. На данный момент наиболее изученным из генов, кодирую-

щих ABC-транспортёры, является протоонкоген ABCB1. Он был впервые выделен в 1976 году из яиц китайского хомяка и идентифицирован. Протоонкоген ABCB1 кодирует мембран ассоциированный белок под названием Р-гликопротеин (*P-glycoprotein, P-gp*). В 1986 году было подтверждено, что ген ABCB1 отвечает также за формирование мультилекарственной устойчивости (МЛУ), из-за чего этот ген так же называют геном MDR1 (*multidrug-resistant*).

Р-гликопротеин отвечает за выделение из клетки большого количества ксенобиотиков и регулирует их всасывание в кишечнике. Наибольшее распространение *P-gp* отмечено в защитных тканях организма и выделительных органах, в том числе на апикальной поверхности эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Влияя на абсорбцию лекарственных препаратов в кишечнике, *P-gp* может ограничивать биодоступность некоторых препаратов при пероральном приёме. Поскольку уровень препарата в плазме зависит как от метаболизирующих ферментов, так и от транспортных белков, активность Р-гликопротеина влияет не только на биодоступность, но также на распределение препаратов. Поэтому при назначении терапии надо учитывать, является ли препарат субстратом Р-гликопротеина. Так, например, используемый в ветеринарной медицине амитриптилин является субстратом *P-gp*, а флуоксетин и миртазапин, которые так же применяются для лечения животных, не являются субстратами *P-gp*. [3]. Также при подборе целевых препаратов для лечения пациентов с метастазами в мозг необходимо учитывать не только наличие активирующих мутаций в раковых клетках, но также и взаимодействие используемого препарата с транс-

портными белками [4].

Именно с ролью *P-gp* в ГЭБ связано изучение гена ABCB1 (MDR1) в ветеринарной медицине. В 2001 году была впервые обнаружена чувствительность породистых колли к макроциклическим лактонам. Далее была выявлена и описана функциональная мутация, которая приводит к экспрессии менее функциональной формы *P-gp* (она была названа ABCB1-1Δ) [5, 6]. Несмотря на то, что чувствительность пастушьих пород собак к ивермектину была выявлена более 24 лет назад, исследования наличия мутации ABCB1-1Δ проводятся до настоящего времени. В последние годы было выявлено, что Р-гликопротеин транспортирует гораздо больше лекарств, чем просто макроциклические лактоны. Транспорт лекарств, опосредованный Р-гликопротеином, присутствует в большем количестве мест, чем только ГЭБ.

Также функциональность Р-гликопротеина существенно влияет на метаболизм и выведение кортизола, косвенно участвуя также в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у собак [7].

Установлено, что у некоторых кошек есть генетический вариант MDR1, который приводит к дефициту Р-гликопротеина. Кроме того, дисфункция Р-гликопротеина может возникнуть в результате взаимодействия лекарств у любой собаки или кошки [8].

Кроме влияния на абсорбцию и распределение лекарственных средств, ABC-транспортёры влияют также на онкогенез на всех его этапах. Выявлен их вклад в инициацию, прогрессию, инвазию и метастазирование опухолей [9]. Уровень *P-gp* повышается в клетках рака яичников, молочной железы, лёгких, множественной миеломы и остеосаркомы [10, 11]. Выявлена повышенная экспрессия Р-гликопротеина при раке предстательной железы у собак [12].

ABC-транспортёры непосредственно влияют на развитие фенотипа множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) как у людей, так и у животных.

Сверхэкспрессия ABCB1 связана с развитием устойчивости разных видов рака к химиотерапии и активируется при лечении доксорубицином, цисплатином и паклитакселом. [13, 14]

Последнее открытие возвращает нас к необходимости исследовать механизмы формирования МЛУ у животных, проходящих противораковую терапию, а также искать эффективные способы профилактики формирования МЛУ и/или её снижения. Включение в протоколы лечения ингибиторов (реверсоров) ABC-транспортёров позволяет повысить эффективность противоопухолевой терапии и улучшить выживаемость животных с раком.

Исследованы несколько механизмов ингибирования ABC-транспортёров: блокировка сайта связывания АТФ, нарушение гидролиза АТФ, блокировка индукции сигнальных путей, регуляция экспрессии белка путём блокировки факторов транскрипции. В настоящее время разработаны четыре поколения ингибиторов ABC-транспортёров. Однако несмотря на то, что их применение приводило к повышению чувствительности опухолевых клеток [15], препараты первых трёх поколений показали значительную токсичность и/или не показали значимой клинической пользы при их применении [16].

При поиске ингибиторов 4-го поколения были исследованы препараты натурального происхождения, так как они обладают низкой токсичностью и хорошей переносимостью. В качестве ингибитора ABC-транспортёров исследуются куркумин (является полифенольным пигментом из корневища *Curcuma longa*), ресвератрол (является полифенольным природным фитоалексином, производным транс-стильбена), нобилетин (является флавоноидом, выделяемым из кожуры цитрусовых), икаритин (является биологически активным компонентом, получаемым из травы горянки — *Epimedium*, *horny goat weed*), 5,7-диметоксифлавоны (5,7-ДМФ) (природный флавоноид, получаемый из экстракта *Kaempferia parviflora*

— чёрного имбиря).

В исследовании I.S.T. Vicente [17] авторы определяли влияние куркумина и ресвератрола в качестве адъювантов при молекулярно-ориентированной терапии остеосаркомы собак с помощью мультикиназного ингибитора сорафениба.

В исследованиях S. Sapino [18] также рассматривалась проблема стандартной терапии остеосаркомы собак, возможности которой ограничиваются МЛУ. Для решения этой проблемы были изучены системы доставки лекарственных средств и модуляторы *P-gp*. Был разработан инновационный тип наночастиц с липидным ядром и кальций-фосфатной оболочкой (CaP-NPs), в которые был помещён липофильный эфир доксорубина и куркумин.

В работе S. Вае [19] рассматривалось влияние 5,7-диметоксифлавонола (5,7-ДМФ) на распределение мультикиназного ингибитора сорафениба (является субстратом для белка ABC-транспортёра — белка резистентности рака молочной железы, BCRP) как *in vitro* в клетках, экспрессирующих транспортер оттока, так и *in vivo* у мышей. Результаты исследования показали, что 5,7-ДМФ является многообещающим химиосенсибилизирующим агентом для лечения устойчивости к противоопухолевым препаратам, опосредованной ABC-транспортёрами (в том числе BCRP), благодаря своей низкой токсичности и выраженному ингибированию BCRP.

Одним из веществ, которые рассматриваются в качестве ингибиторов ABC-транспортёров, является кверцетин — природное биохимическое вещество группы флавоноидов. В основе его ингибирующего действия на ABC-транспортёры лежит нарушение гидролиза АТФ [20]. Также кверцетин оказывает влияние на провоспалительную микросреду и уменьшает токсичность химиотерапевтического лечения.

У собак кверцетин значительно улучшает метаболический гомеостаз, влияет на ABC-транспортёры, аргинин/пролиновые пути [21] и фактор некроза

опухоли альфа (ФНО- α), а также смягчает течение хронических воспалительных процессов, вызванных эндотоксикозом [22].

Целью работы было оценить целесообразность дальнейшего изучения применения дигидрокверцетина в качестве ингибитора ABCB1 (MDR1) белка-транспортёра у животных, проходящих противораковую терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследование проводилось на базе кафедры общей, частной и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» и сети ветеринарных клиник ВЕГА г. Санкт-Петербурга.

В период с 2024 по 2025 год нами было проведено поисковое исследование применения дигидрокверцетина в качестве адъюванта при проведении противоопухолевой терапии.

В исследование были включены одна кошка и две собаки.

Пациент 1. Вид животного: *Felis catus*, порода европейская короткошерстная, пол женский, возраст 14 лет, вес 4,5 кг, кастрирована.

Пациент 2. Вид животного: *Canis lupus familiaris*, порода метис, пол мужской, возраст 9 лет, вес 7,7 кг, кастрирован.

Пациент 3. Вид животного: *Canis lupus familiaris*, порода метис, пол мужской, возраст 7 лет, вес 24,7 кг, кастрирован.

Морфологический диагноз ставился на основании результатов цитологического и гистологического исследований. Цитологические исследования проводились в лаборатории клиники ВЕГА по сертифицированным методикам. Гистологические исследования проводились в лабораториях CYTOVET и «Поиск» по сертифицированным методикам. Иммуногистохимические исследования проводились в лабораториях CYTOVET.

Препарат тоцераниб (лекарственная форма таблетки 15 мг) давался перорально в дозе 1,9 мг/кг/48 часов независимо от приёма пищи. Применялся коммерческий

препарат «Палладия» (производитель Zoetis, Италия).

Препарат иматиниб (лекарственная форма таблетки 100 мг) давался перорально в дозе 10 мг/кг/24 часа во время или сразу после еды для уменьшения тошноты (лучше давать с небольшим количеством паштета — вмешать). Применялся коммерческий препарат «Иматиниб» (производитель ФАРМА-СИНТЕЗ АО, Россия).

Препарат сорафениб (лекарственная форма таблетки 200 мг) давался перорально в дозе 5 мг/кг два раза в день за 1,5–2 часа до кормления. Применялись следующие коммерческие препараты с действующим веществом сорафениб: «Сорафест» (страна производитель Индия) и «Нексавар» (производитель Байер Фарма АГ, Германия).

Препарат лапатиниб (лекарственная форма таблетки 250 мг) давался перорально в дозе 20 мг/кг/24 часа независимо от приёма пищи. Применялся коммерческий препарат «Herduo» (производитель NATCO, Индия).

Препарат траметиниб (лекарственная форма таблетки 2 мг) давался перорально в дозе 0,025 мг/кг/24 часа независимо от приёма пищи. Применялся коммерческий препарат «Мекинист» (производитель Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария).

Поскольку дигидрокверцетин является более фармакологически активным аналогом кверцетина и более часто входит в состав коммерчески доступных препаратов [23], мы использовали БАД с дигидрокверцитином.

Биологически активное вещество (БАВ) дигидрокверцетин давалось перорально в дозе 2–10 мг/кг/24 часа во время кормления (суточная доза делилась на количество кормлений). Применялись коммерчески доступные БАВ «Дигидрокверцетин» таблетки 25 мг (производитель Эвалар, Россия) и «Токсидонт-май с дигидрокверцетином» 75 мл (производитель «Биолит», Россия). Дозы рассчитывались эмпирически, исходя из данных опубликованных исследований на животных, а также рекомендаций

для человека.

При назначении препаратов владельцы животных были письменно уведомлены, что применение БАД является экспериментальным и подписывали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Пациент 1. Основной диагноз: умеренно дифференцированная тубулярная карцинома молочной железы (6 баллов по *Mitotic-Modified Elston and Ellis Grading System*).

В мае 2024 года у животного были обнаружены опухоли молочных желёз, лечение не проводилось. В ноябре 2024 года на компьютерной томографии (КТ) были выявлены объёмное образование краниальной МЖ слева 19×20×23 мм, коллатераль от краниальной поверхностной надчревной артерии до 2 мм, каудальные пакеты справа и слева до 11,5×10×9 мм, подмышечные лимфатические узлы (ЛУ) увеличены до 12 мм, паховый до 12,1 мм, а также одиночные узелки в лёгких до 3 мм. В сторонней клинике было проведено шесть сеансов химиотерапии препаратом доксорубицин 1 мг/кг (без объективного ответа). На фоне введения доксорубицина развилось сопутствующее заболевание — хроническая болезнь почек (ХБП).

С марта 2025 года начал приём таргетного препарата сорафениб 5 мг/кг два раза в сутки. Поскольку доксорубицин может индуцировать развитие МЛУ [24], одновременно с сорафенибом был назначен приём БАВ дигидрокверцетин в дозе 50 мг/гол/24 часа во время кормления (суточная доза делилась на количество кормлений). На фоне приёма сорафениба опухоли уменьшились, выделения стали более скудными.

27.04.2025 была выполнена паллиативная регионарная мастэктомия MR3-4+ML3-4 *en block* с удалением паховых регионарных лимфоузлов. Послеоперационный период — без особенностей, послеоперационные осложнения не были отмечены. В связи с ухудшением почечных показателей с 30.05.2025 препарат сорафениб был заменён на препарат лапа-

тиниб 20 мг/кг 1 раз в сутки. Приём дигидрокверцетина был продолжен параллельно с лапатинибом.

26.06.2025 выполнена паллиативная регионарная мастэктомия ML1-2 *en block* с удалением основных подмышечных лимфоузлов (изменены, субъективно существенно увеличены). На контрольных рентгенограммах отмечено исчезновение метастатических узлов в лёгких, что свидетельствует об эффективности применённого протокола противоопухолевой терапии.

Пациент 2. Основной диагноз: мастоцитомы высокой степени злокачественности с метастазированием в регионарный лимфатический узел. Иммунофенотип с уровнем пролиферативной активности Ki-67 $\geq 10,6\%$ и цитоплазматическим типом экспрессии CD117 в наибольшей степени соответствует диагнозу мастоцитомы неблагоприятной группы риска. С-kit мутация не обнаружена (ПЦР). На первичный приём онколога поступил 14.06.2025, в анамнезе — проведение трёх нерадикальных операций в сторонней клинике и эксцизионная биопсия. В последние три недели отмечали резкое увеличение предлопаточного ЛУ. В связи агрессивным развитием опухолевого процесса сразу был назначен препарат перорально в дозе 1,9 мг/кг/48 часов. На фоне приёма тоцераниба развился выраженный синдром Дарье в области изменённого ЛУ.

15.06.2025 на КТ выявлены: 1) объёмное образование, перекрывающее границы предлопаточного лимфатического узла с правой стороны; форма неправильная, структура однородная, размер до 47×39,5×77,3 мм; 2) на внутренней поверхности правой грудной конечности (предплечье) объёмное образование, структура неоднородная, размер до 24×19×15 мм (рисунок 1).

На фоне приёма тоцераниба проведены две хирургические операции: лимфаденэктомия (01.07.25) и высокая ампутация правой грудной конечности (20.07.25). На контрольном осмотре 03.08.25 было выявлено формирование

новообразования по ходу трубки перфорированного дренажа, поставленного после лимфаденэктомии (при цитологическом исследовании подтверждён имплантационный метастаз мастоцитомы). Дополнительно к тоцеранибу была назначена химиотерапия препаратом винбластин. В исследовании J.E. Todd [25] эта комбинация показала свою эффективность при мастоцитомах высокой степени злокачественности и с метастазами. Для уменьшения резистентности опухоли к тоцеранибу было добавлено БАВ дигидрокверцетин в дозе 50 мг/гол/24 часа во время кормления (суточная доза делилась на количество кормлений). Несмотря на то, что и тоцераниб, и винбластин могут вызывать выраженную ЖКТ-токсичность, на фоне приёма дигидрокверцетина у собаки, страдавшей от хронической диареи, наладился стул. Общее состояние на фоне комбинированного лечения удовлетворительное. После окончания курса винбластина дополнительно к тоцеранибу был назначен препарат иматиниб. На фоне сочетанного приёма препаратов метастаз уменьшился (на данный момент не пальпируется).

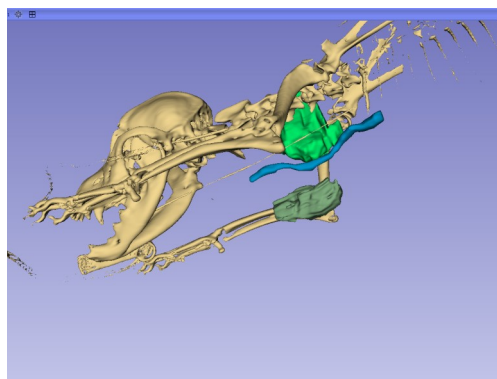


Рисунок 1 – Пациент 2 (сегментация тканей в программе 3d Slicer).

Пациент 3. Основной диагноз: переходно-клеточный рак почки с метастазированием в лёгкие (подтверждено цитологическим исследованием образований в лёгких). На первичный приём онколога поступил 03.11.2024, в анамнезе — выяв-

ленное на УЗИ 28.10.24 образование в левой почке, в последующем подтвержденное на КТ 02.11.24. Пациенту была назначена комбинированная терапия препаратами сорафениб и траметиниб. Так как у обоих препаратов описана ЖКТ-токсичность (в том числе токсическое действие на печень) для снижения токсичности был назначен фитопрепарат «Токсидонт-май с дигидрокверцетином», в состав которого входит концентрированный сок свежего (собранного в мае) корня лопуха большого (*Arctium lappa*), дигидрокверцетин (9,0 мг дигидрокверцетина в 6 г экстракта). На фоне применения БАВ отмечалось удовлетворительное общее состояние собаки.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Результаты нашего поискового исследования подтверждают необходимость проведения клинических исследований применения дигидрокверцетина в качестве ингибитора ABCB1 (MDR1) белка-транспортера у животных, проходящих противораковую терапию.

AN EXPLORATORY STUDY OF THE USE OF P-GLYCOPROTEIN INHIBITORS IN THERAPY IN ANIMALS WITH ONCOLOGICAL PATHOLOGIES

Nazarova A. V.* – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of surgery (ORCID: 0000-0003-4726-6204); **Semenov B. S.** – Doctor of Veterinary Sciences, Professor (ORCID: 0000-0003-0149-9360); **Kuznetsova T. Sh.** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-8981-0696).

St. Petersburg State University of Veterinary Medicine

* anna.v.nazarova@mail.ru

ABSTRACT

ATP binding cassette (ABC) transporters are a group of proteins whose function is to transport nutrients into the cell and excretion endogenous and exogenous molecules from the cell. The ABCB1(MDR1) gene encodes P-glycoprotein (P-gp), a cellular

membrane pump. P-glycoprotein mediated drug transport is present in more places (including the blood brain barrier). P-gp also regulates intestinal absorption. The ABCB1 gene and the P-glycoprotein encoded by it are also responsible for the formation of multidrug resistance (MDR). P-glycoprotein dysfunction can occur both as resulting from neoplasia and as resulting from drug-drug interactions in dog or cat. This makes it relevant to study the mechanisms of MDR formation in animals undergoing cancer therapy, as well as to find effective ways to prevent and reduce MDR. One of the options to increase the effectiveness of cancer therapy and improve the survival of animals, including relapses, metastases and unresectable tumors, is the inclusion of ABC transporter inhibitors in treatment protocols. One of the substances that are considered as inhibitors of ABC transporters is quercetin—a natural biochemical substance of the flavonoid group. In the period from 2024 to 2025, in order to assess the feasibility of further studying the use of quercetin as an inhibitor of the multidrug efflux transporter ABCB1 (MDR1) in animals undergoing cancer therapy, we conducted an exploratory study. The animals included in the study were treated with toceranib, imatinib, sorafenib, lapatinib and trametinib. The biologically active substance dihydroquercetin was used as an adjuvant at a dose of 2-10 mg/kg/24 hours per os. The results of our exploration study confirm the need for clinical studies of the use of quercetin as ABCB1 (MDR1) transporter inhibitor in animals undergoing cancer therapy.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. 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>
2. Thurm, C.; Schraven, B.; Kahlfuss, S. ABC Transporters in T Cell-Mediated Physiological and Pathological Immune Responses. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 9186. <https://>

- doi.org/10.3390/ijms22179186
3. Nguyen, Thi-Thao-Linh, Van-An Duong, and Han-Joo Maeng. 2021. "Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability" *Pharmaceutics* 13, no. 7: 1103. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071103>.
4. Colclough N, Chen K, Johnström P, Strittmatter N, Yan Y, Wrigley GL, Schou M, Goodwin R, Varnäs K, Adua SJ, Zhao M, Nguyen DX, Maglennon G, Barton P, Atkinson J, Zhang L, Janefeldt A, Wilson J, Smith A, Takano A, Arakawa R, Kondrashov M, Malmquist J, Revunov E, Vazquez-Romero A, Moein MM, Windhorst AD, Karp NA, Finlay MRV, Ward RA, Yates JWT, Smith PD, Farde L, Cheng Z, Cross DAE. Preclinical Comparison of the Blood-brain barrier Permeability of Osimertinib with Other EGFR TKIs. *Clin Cancer Res*. 2021 Jan 1;27(1):189-201. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1871. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33028591.
5. Soussa RW, Woodward A, Marty M, Cannon CM. Breed is associated with the ABCB1-1Δ mutation in Australian dogs. *Aust Vet J*. 2020 Mar;98(3):79-83. doi: 10.1111/avj.12896. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31743433.
6. Ивершина Анастасия Андреевна, Позднякова Татьяна Эрастовна, Дементьева Наталья Викторовна Полиморфизм гена abcb1 (mdr1), ассоциированного с лекарственной чувствительностью у собак породы восточноевропейская овчарка // Известия СПбГАУ. 2024. №4 (78). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-gena-abcb1-mdr1-assotsiirovannogo-s-lekarstvennoy-chuvstvitelnostyu-u-sobak-porody-vostochnoevropeyskaya-ovcharka> (дата обращения: 24.10.2025).
7. Gramer I, Karakus E, Hartmann MF, Wudy SA, Bauer N, Moritz A, Aktürk Z, Geyer J. Urinary cortisol metabolites are reduced in MDR1 mutant dogs in a pilot targeted GC-MS urinary steroid hormone metabolome analysis. *J Vet Pharmacol Ther*. 2022 May;45(3):265-272. doi: 10.1111/jvp.13050. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35277861.
8. Mealey KL, Owens JG, Freeman E. Canine and feline P-glycoprotein deficiency: What we know and where we need to go. *J Vet Pharmacol Ther*. 2023 Jan;46(1):1-16. doi: 10.1111/jvp.13102. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36326478; PMCID: PMC10092536.
9. Lim GH, An JH, Park SM, Youn GH, Oh YI, Seo KW, Youn HY. Macrophage induces anti-cancer drug resistance in canine mammary gland tumor spheroid. *Sci Rep*. 2023 Jun 27;13(1):10394. doi: 10.1038/s41598-023-37311-w. PMID: 37369757; PMCID: PMC10300191.
10. Małek A, Taciak B, Sobczak K, Grzelak A, Wójcik M, Mieczkowski J, Lechowski R, Zabielska-Koczywas KA. Enhanced Cytotoxic Effect of Doxorubicin Conjugated to Glutathione-Stabilized Gold Nanoparticles in Canine Osteosarcoma-In Vitro Studies. *Molecules*. 2021 Jun 8;26(12):3487. doi: 10.3390/molecules26123487. PMID: 34201296; PMCID: PMC8227216.
11. Lim GH, An JH, Lee JH, Seo KW, Youn HY. TSG6 affects anti cancer drug resistance and angiogenesis in 3D spheroid model of canine mammary gland tumor cells. *Sci Rep*. 2025 Aug 22;15(1):30852. doi: 10.1038/s41598-025-12950-3. PMID: 40846720; PMCID: PMC12373961.
12. Cavalca AMB, Brandi A, Fonseca-Alves RH, Laufer-Amorim R, Fonseca-Alves CE. P-Glycoprotein and Androgen Receptor Expression Reveals Independence of Canine Prostate Cancer from Androgen Hormone Stimulation. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 21;23(3):1163. doi: 10.3390/ijms23031163. PMID: 35163087; PMCID: PMC8835304.
13. Hyokai S, Tanaka H, Aihara N, Kamiie J. Expression of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein in three cases of canine lymphoma showing drug resistance. *J Vet Med Sci*. 2021 Apr 3;83(3):473-477. doi: 10.1292/jvms.20-0718. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33518631; PMCID: PMC8025433.
14. Levi M, Salaroli R, Parenti F, De Maria R, Zannoni A, Bernardini C, Gola C, Brocco A, Marangio A, Benazzi C, Muscatello LV, Brunetti B, Forni M, Sarli G. Doxorubicin treatment modulates chemoresistance and affects the cell cycle in two canine mammary tumour cell lines. *BMC Vet Res*. 2021 Jan

- 18;17(1):30. doi: 10.1186/s12917-020-02709-5. PMID: 33461558; PMCID: PMC7814552.
15. Braconi L, Bartolucci G, Contino M, Chiramonte N, Giampietro R, Manetti D, Perrone MG, Romanelli MN, Colabufo NA, Riganti C, Dei S, Teodori E. 6,7-Dimethoxy-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline amides and corresponding ester isosteres as multidrug resistance reversers. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020 Dec;35(1):974-992. doi: 10.1080/14756366.2020.1747449. PMID: 32253945; PMCID: PMC7178819.
16. Nielsen, R.B.; Holm, R.; Pijpers, I.; Snoeys, J.; Nielsen, U.G.; Nielsen, C.U. Combinational Inhibition of P-Glycoprotein-Mediated Etoposide Transport by Zosquidar and Polysorbate 20. *Pharmaceutics* 2023, 15, 283. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010283>.
17. Vicente IST, de Moura FBC, Rozolen JM, Dos Anjos DS, Sobral RA, Alves CEF. Analysis of VEGFR-2 and PDGFR- β expression in canine splenic hemangiosarcoma to identify drug repositioning candidates. *Braz J Vet Med.* 2024 Aug 6;46:e001524. doi: 10.29374/2527-2179.bjvm001524. PMID: 39131208; PMCID: PMC11315467.
18. Sapino S, Peira E, Chirio D, Chindamo G, Accomasso G, Vercelli C, Riganti C, Salaroglio IC, Gambino G, Re G, Amadori M, Gallarate M. Human and canine osteosarcoma cell lines: How do they react upon incubation with calcium phosphate-coated lipid nanoparticles carrying doxorubicin and curcumin? *Int J Pharm.* 2025 Jan 5;668:124970. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124970. Epub 2024 Nov 19. PMID: 39566701.
19. Bae S, D'Cunha R, Shao J, An G. Effect of 5,7-dimethoxyflavone on Bcrp1-mediated transport of sorafenib in vitro and in vivo in mice. *Eur J Pharm Sci.* 2018 May 30;117:27-34. doi: 10.1016/j.ejps.2018.02.004. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29425861.
20. 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.
21. Liu XW, Zhang YH, Xu L, Xing JB, Wang ZX, Hu ML, Chen Y, Qi ZL, Ding Y, Zhang X, Ding MX, Zhang XJ, Wan J. Exploring the effects of quercetin-added pancreatic diet on metabolic homeostasis in dogs via metabolomics. *PLoS One.* 2025 Feb 13;20(2):e0318159. doi: 10.1371/journal.pone.0318159. PMID: 39946409; PMCID: PMC11824997.
22. Móritz AV, Kovács H, Jerzsele Á, Psáder R, Farkas O. Flavonoids in mitigating the adverse effects of canine endotoxemia. *Front Vet Sci.* 2024 Aug 13;11:1396870. doi: 10.3389/fvets.2024.1396870. PMID: 39193369; PMCID: PMC11347451.
23. Terekhov RP, Savina AD, Pankov DI, Korochkina MD, Taldaev A, Yakubovich LM, Zavadskiy SP, Zhevlakova AK, Selivanova IA. Insights into the stereoisomerism of dihydroquercetin: analytical and pharmacological aspects. *Front Chem.* 2024 Jul 5;12:1439167. doi: 10.3389/fchem.2024.1439167. PMID: 39050369; PMCID: PMC11267486.
24. Zhou C, Lin Z, Li X, Zhang D, Song P. Establishment and characterization of a multi-drug resistant cell line for canine mammary tumors. *Front Vet Sci.* 2023 Mar 30;10:1129756. doi: 10.3389/fvets.2023.1129756. PMID: 37077947; PMCID: PMC10108679.
25. Todd JE, Nguyen SM, White J, Langova V, Thomas PM, Tzannes S. Combination vinblastine and palladia for high-grade and metastatic mast cell tumors in dogs. *Can Vet J.* 2021 Dec;62(12):1335-1340. PMID: 34857971; PMCID: PMC8591577.

REFERENCES

1. 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>.
2. Thurm, C.; Schraven, B.; Kahlfuss, S. ABC Transporters in T Cell-Mediated Physiological and Pathological Immune Responses. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 9186. <https://doi.org/10.3390/ijms22179186>

3. Nguyen, Thi-Thao-Linh, Van-An Duong, and Han-Joo Maeng. 2021. "Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability" *Pharmaceutics* 13, no. 7: 1103. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071103>.
4. Colclough N, Chen K, Johnström P, Strittmatter N, Yan Y, Wrigley GL, Schou M, Goodwin R, Varnäs K, Adua SJ, Zhao M, Nguyen DX, Maglennon G, Barton P, Atkinson J, Zhang L, Janefeldt A, Wilson J, Smith A, Takano A, Arakawa R, Kondrashov M, Malmquist J, Revunov E, Vazquez-Romero A, Moein MM, Windhorst AD, Karp NA, Finlay MRV, Ward RA, Yates JWT, Smith PD, Farde L, Cheng Z, Cross DAE. Preclinical Comparison of the Blood-brain barrier Permeability of Osimertinib with Other EGFR TKIs. *Clin Cancer Res.* 2021 Jan 1;27(1):189-201. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1871. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33028591.
5. Soussa RW, Woodward A, Marty M, Cannon CM. Breed is associated with the ABCB1-1Δ mutation in Australian dogs. *Aust Vet J.* 2020 Mar;98(3):79-83. doi: 10.1111/avj.12896. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31743433.
6. IVERSHINA A.A., POZDNYAKOVA T.E., DEMENTIEVA N.V. POLYMORPHISM OF THE ABCB1 (MDR1) GENE ASSOCIATED WITH DRUG SENSITIVITY IN EASTERN EUROPEAN SHEPHERD DOGS// IZVESTIYA SAINT-PETERSBURG STATE AGRARIAN UNIVERSITY. 2024. #4 (78). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-gena-abcb1-mdr1-assotsirovannogo-s-lekarstvennoy-chuvstvitelnostyu-u-sobak-porody-vostochnoevropeyskaya-ovcharka>.
7. Gramer I, Karakus E, Hartmann MF, Wudy SA, Bauer N, Moritz A, Aktürk Z, Geyer J. Urinary cortisol metabolites are reduced in MDR1 mutant dogs in a pilot targeted GC-MS urinary steroid hormone metabolome analysis. *J Vet Pharmacol Ther.* 2022 May;45(3):265-272. doi: 10.1111/jvp.13050. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35277861.
8. Mealey KL, Owens JG, Freeman E. Canine and feline P-glycoprotein deficiency: What we know and where we need to go. *J Vet Pharmacol Ther.* 2023 Jan;46(1):1-16. doi: 10.1111/jvp.13102. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36326478; PMCID: PMC10092536.
9. Lim GH, An JH, Park SM, Youn GH, Oh YI, Seo KW, Youn HY. Macrophage induces anti-cancer drug resistance in canine mammary gland tumor spheroid. *Sci Rep.* 2023 Jun 27;13(1):10394. doi: 10.1038/s41598-023-37311-w. PMID: 37369757; PMCID: PMC10300191.
10. Małek A, Taciak B, Sobczak K, Grzelak A, Wójcik M, Mieczkowski J, Lechowski R, Zabielska-Koczywas KA. Enhanced Cytotoxic Effect of Doxorubicin Conjugated to Glutathione-Stabilized Gold Nanoparticles in Canine Osteosarcoma-In Vitro Studies. *Molecules.* 2021 Jun 8;26(12):3487. doi: 10.3390/molecules26123487. PMID: 34201296; PMCID: PMC8227216.
11. Lim GH, An JH, Lee JH, Seo KW, Youn HY. TSG6 affects anti cancer drug resistance and angiogenesis in 3D spheroid model of canine mammary gland tumor cells. *Sci Rep.* 2025 Aug 22;15(1):30852. doi: 10.1038/s41598-025-12950-3. PMID: 40846720; PMCID: PMC12373961.
12. Cavalca AMB, Brandi A, Fonseca-Alves RH, Laufer-Amorim R, Fonseca-Alves CE. P-Glycoprotein and Androgen Receptor Expression Reveals Independence of Canine Prostate Cancer from Androgen Hormone Stimulation. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 21;23(3):1163. doi: 10.3390/ijms23031163. PMID: 35163087; PMCID: PMC8835304.
13. Hyokai S, Tanaka H, Aihara N, Kamiie J. Expression of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein in three cases of canine lymphoma showing drug resistance. *J Vet Med Sci.* 2021 Apr 3;83(3):473-477. doi: 10.1292/jvms.20-0718. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33518631; PMCID: PMC8025433.
14. Levi M, Salaroli R, Parenti F, De Maria R, Zannoni A, Bernardini C, Gola C, Brocco A, Marangio A, Benazzi C, Muscatello LV, Brunetti B, Forni M, Sarli G. Doxorubicin treatment modulates chemoresistance and affects the cell cycle in two canine mammary

- tumour cell lines. *BMC Vet Res.* 2021 Jan 18;17(1):30. doi: 10.1186/s12917-020-02709-5. PMID: 33461558; PMCID: PMC7814552.
15. Braconi L, Bartolucci G, Contino M, Chiaramonte N, Giampietro R, Manetti D, Perrone MG, Romanelli MN, Colabufo NA, Riganti C, Dei S, Teodori E. 6,7-Dimethoxy-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline amides and corresponding ester isosteres as multidrug resistance reversers. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020 Dec;35(1):974-992. doi: 10.1080/14756366.2020.1747449. PMID: 32253945; PMCID: PMC7178819.
16. Nielsen, R.B.; Holm, R.; Pijpers, I.; Snoeys, J.; Nielsen, U.G.; Nielsen, C.U. Combinational Inhibition of P-Glycoprotein-Mediated Etoposide Transport by Zosquidar and Polysorbate 20. *Pharmaceutics* 2023, 15, 283. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010283>.
17. Vicente IST, de Moura FBC, Rozolen JM, Dos Anjos DS, Sobral RA, Alves CEF. Analysis of VEGFR-2 and PDGFR- β expression in canine splenic hemangiosarcoma to identify drug repositioning candidates. *Braz J Vet Med.* 2024 Aug 6;46:e001524. doi: 10.29374/2527-2179.bjvm001524. PMID: 39131208; PMCID: PMC11315467.
18. Sapino S, Peira E, Chirio D, Chindamo G, Accomasso G, Vercelli C, Riganti C, Salarglio IC, Gambino G, Re G, Amadori M, Gallarate M. Human and canine osteosarcoma cell lines: How do they react upon incubation with calcium phosphate-coated lipid nanoparticles carrying doxorubicin and curcumin? *Int J Pharm.* 2025 Jan 5;668:124970. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124970. Epub 2024 Nov 19. PMID: 39566701.
19. Bae S, D'Cunha R, Shao J, An G. Effect of 5,7-dimethoxyflavone on Bcrp1-mediated transport of sorafenib in vitro and in vivo in mice. *Eur J Pharm Sci.* 2018 May 30;117:27-34. doi: 10.1016/j.ejps.2018.02.004. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29425861.
20. 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.
21. Liu XW, Zhang YH, Xu L, Xing JB, Wang ZX, Hu ML, Chen Y, Qi ZL, Ding Y, Zhang X, Ding MX, Zhang XJ, Wan J. Exploring the effects of quercetin-added pancreatic diet on metabolic homeostasis in dogs via metabolomics. *PLoS One.* 2025 Feb 13;20(2):e0318159. doi: 10.1371/journal.pone.0318159. PMID: 39946409; PMCID: PMC11824997.
22. Móritz AV, Kovács H, Jerzsele Á, Psáder R, Farkas O. Flavonoids in mitigating the adverse effects of canine endotoxemia. *Front Vet Sci.* 2024 Aug 13;11:1396870. doi: 10.3389/fvets.2024.1396870. PMID: 39193369; PMCID: PMC11347451.
23. Terekhov RP, Savina AD, Pankov DI, Korochkina MD, Taldaev A, Yakubovich LM, Zavadskiy SP, Zhevlakova AK, Selivanova IA. Insights into the stereoisomerism of dihydroquercetin: analytical and pharmacological aspects. *Front Chem.* 2024 Jul 5;12:1439167. doi: 10.3389/fchem.2024.1439167. PMID: 39050369; PMCID: PMC11267486.
24. Zhou C, Lin Z, Li X, Zhang D, Song P. Establishment and characterization of a multi-drug resistant cell line for canine mammary tumors. *Front Vet Sci.* 2023 Mar 30;10:1129756. doi: 10.3389/fvets.2023.1129756. PMID: 37077947; PMCID: PMC10108679.
25. Todd JE, Nguyen SM, White J, Langova V, Thomas PM, Tzannes S. Combination vinblastine and palladia for high-grade and metastatic mast cell tumors in dogs. *Can Vet J.* 2021 Dec;62(12):1335-1340. PMID: 34857971; PMCID: PMC8591577.