

Г.И. Кулик
В.М. Пивнюк
М.М. Носко
И.Н. Тодор
В.Ф. Чехун

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: цисплатин,
лекарственная устойчивость,
липосомальный цисплатин,
противоопухолевая активность,
резистентная к цисплатину
карцинома Герена.

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ПУТЬ К ПРЕОДОЛЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ЦИСПЛАТИНУ

Резюме. В статье описаны причины возникновения лекарственной устойчивости к цисплатину. Дана характеристика липосомам как переносчикам лекарственных средств. Приведены данные литературы об опыте применения липосомальных форм цисплатина для преодоления лекарственной устойчивости к препарату. Представлены данные собственных экспериментальных исследований применения липосомальной формы цисплатина у животных с резистентной к нему карциномой Герена.

Производные платины относятся к наиболее широко применяемым при злокачественных новообразованиях цитостатическим средствам. Платиносодержащие схемы химиотерапии (ХТ) показали высокую эффективность при опухолях головы и шеи, раке легкого, яичника, яичка, молочной железы, кишечника и других солидных новообразованиях [21, 24]. Первое упоминание о цисдихлородиаминоплатине (цисплатине) встречается в 1844 г.; соединение описано, как хлорид Пейрона, которому тогда не придавали клинического значения. И только спустя 120 лет было выявлено ингибирование активности *Echerichia coli* продуктами электролиза платиновых электродов. [42], а также химиотерапевтическая противоопухолевая активность платиновых соединений [43]. Несмотря на 150-летнюю историю исследования платиновых производных (со времени первого синтеза цисплатина), клиническое применение их ограничивается последними 30 годами.

В настоящее время наиболее часто применяемыми в онкологической практике производными платины являются цисплатин (Цп) (применяется с 1978 г.), карбоплатин, оксалиплатин. Эффективность платиновых производных при раковых опухолях связана с повреждением ДНК опухолевой клетки [6], в результате чего формируются Цп–ДНК–аддукты, которые в свою очередь блокируют репликацию, транскрипцию и, как результат, клеточную пролиферацию. Клетки с повышенной активностью восстановления ДНК заведомо резистентны к Цп, что подтверждает важность ингибирования репликации ДНК [44]. Некоторое время назад определенное внимание ученых заслужила и митохондриальная ДНК, которая более чувствительна к повреждающему действию Цп, чем ядерная [20, 30, 36].

Резистентность к препаратам платины рассматривают как многофакторное явление, обеспечиваемое снижением внутриклеточного накопления

цитостатика, повышением активности глутатиона и металлотионеинов, повышением репарации поврежденной ДНК и рядом других процессов [5, 45, 46]. Металлотионеины относятся к внутриклеточным тиоловым детоксикационным системам вместе с системой глутатиона. Их роль при возникновении резистентности к Цп следующая: сами металлотионеины, являясь нуклеофильными соединениями, в свободном состоянии связываются с электрофильными цитостатическими средствами, к которым относятся, в частности, Цп и доксорубин. Установлено, что клетки, которые гиперэкспрессируют металлотионеины, часто (но не всегда) [27] являются резистентными к цитостатикам, в том числе к Цп [15, 33]. Указанный факт может представлять интерес с точки зрения прогностического значения, например при планировании ХТ. Другим существенным механизмом резистентности к Цп является повышение репарации Цп–ДНК–аддуктов [49]. В резистентных к Цп клетках повышена способность ликвидировать основные аддукты ДНК и Цп, а также определяется повышение активности ДНК-полимераз [23, 25]. После обработки резистентных к Цп клеток афидикоином (ингибитором ДНК-полимераз) их чувствительность к Цп повышалась [48]. Помимо указанных существует ряд дополнительных механизмов, обуславливающих резистентность платиновых соединений, к которым можно отнести повышение экспрессии антиапоптотических белков, потерю р53, геномный дисбаланс и модуляцию экспрессии генов, которые отвечают за чувствительность к Цп [4, 12, 17, 18, 29, 35, 37, 38, 41]. Возникающая при этом приобретенная резистентность опухолей к Цп обуславливает большое количество неудач в клинической практике [31].

Фармакокинетика препаратов платины при развитии резистентности играет достаточно важную роль. В условиях клиники о фармакокинетической резистентности приходится говорить, например,

при высоком клиренсе у пациентов комплексов платины, при котором эффективность лечения этими препаратами достаточно низкая. В таких случаях можно говорить о неадекватности дозы, при ее назначении в зависимости от площади поверхности тела пациента. Показано повышение вариабельности клинического ответа при таком расчете дозы и целесообразность индивидуальной ее адаптации на основании расчетов клиренса общей концентрации платины в плазме крови [13].

Однако следует учесть, что повышение дозы препарата неизбежно приводит к эскалации токсических эффектов (тошнота/рвота, нефротоксичность, ототоксичность, нейротоксичность), и без того выраженных при применении платиносодержащих соединений [10, 28, 50]. Несмотря на рекомендации по назначению гипергидратации, мочегонных препаратов для уменьшения токсического влияния на почки [2, 32], проблема наличия побочного действия платиносодержащей ХТ остается актуальной.

Исходя из вышеизложенного, вырисовываются две основные причины неудачи применения у онкологических больных платиновых химиотерапевтических средств: их выраженная органный токсичность и появление химиорезистентности злокачественных новообразований. На наш взгляд, интегральным способом преодоления указанных проблем является применение новых форм лекарственных препаратов, по многим критериям отличающихся от исходных препаратов платины: способом доставки препарата к клетке-мишени, фармакокинетикой и биораспределением в органах и тканях, низкой токсичностью и высокой эффективностью. К таким лекарственным формам можно отнести инкапсулированные в липосомы препараты [1]. В последнее десятилетие достигнуты успехи в развитии новых направлений, основанных на доставке лекарственных средств в опухолевую ткань при помощи биоматериалов и наночастиц [9].

Липосомы (Лс) представляют собой микроскопические замкнутые пузырьки жидкости, окруженные одним или несколькими слоями фосфолипидов, сходных по своей структуре с фосфолипидами клеточной мембраны [1]. Напомним, что при возникновении резистентности изменения происходят в том числе и в липидной мембране [3]. Первое упоминание о Лс связано с именем Алека Бангема: в 1965 г. он с коллегами показали их подобие структуре мембран клеток; название «липосома» утвердилось 3 годами позже. Классифицируют Лс по следующим характеристикам: в зависимости от размера; в зависимости от количества билипидных слоев.

Многослойные Лс состоят из нескольких (вплоть до 14) липидных слоев (по подобию строения лука), которые разделены между собой слоями водного раствора. Размер таких Лс больше нескольких сотен нанометров в диаметре. Малые однослойные Лс окружены одним липидным слоем, и их размеры колеблются в пределах 25–50 нм в диаметре. Боль-

шие однослойные Лс — очень гетерогенная группа Лс, которые подобны по структуре малым однослойным Лс. Диаметр таких Лс колеблется от 100 нм до размеров клетки (гигантские Лс) [54].

Результаты исследований на клеточных культурах показывают, что лекарственная резистентность может быть частично обратима при использовании липосомальной формы доксорубина, хотя резистентные клетки оставались значительно менее чувствительными, чем нерезистентные [39, 40, 47]. При этом причины и механизмы такой частичной обратимости резистентности не достаточно ясны [14]. Существуют предположения, основанные на факте наличия в Лс отрицательно заряженных фосфолипидных компонентов, таких как фосфотидилсерин [16] или кардиолипин [39, 47], которые могут напрямую регулировать Р-гликопротеиновый транспортер. С другой стороны, Лс обеспечивают высокий уровень препарата в резистентных клетках длительное время [22]. Путем эндоцитоза Лс могут доставлять препарат в цитоплазму, что предотвращает непосредственное взаимодействие с Р-гликопротеиновым транспортером, находящимся в плазматической мембране. Липосомальные формы доставки препаратов также могут помочь преодолеть лекарственную резистентность вследствие более длительной циркуляции в крови (измененной фармакокинетики) [14]. Таким образом, согласно литературе, повышение степени противоопухолевого ответа у пациентов с имеющейся резистентностью может быть объяснено повышением концентрации препаратов в опухоли после лечения их липосомальной формой. Несмотря на указанные данные, ведется дискуссия о низкой водной растворимости Лс и низкой липофильности Цп, а также о том, что липосомальные препараты Цп имеют относительно низкое соотношение «препарат — липиды», чем может ограничиться противоопухолевая активность, выявленная в клинических исследованиях [11]. Однако на примере паклитаксела, который также имеет низкую водную растворимость, было показано, что при инкапсулировании в Лс этот показатель повышается за счет повышения физико-химической стабильности [57]. Аналогичные данные о повышении водной растворимости путем инкапсулирования в Лс камптотецина представлены другой группой авторов [52].

Митомицин С (ММС) при инкапсулировании в Лс показал высокую эффективность в отношении клеток резистентной карциномы яичника человека (линия A2780/AD) [56]. Авторы указывают, что для сравнения эффективности использовали как свободную форму ММС, так и его комбинации с доксорубином, в том числе липосомальным.

В обзоре [8], посвященном липосомальной форме Цп (Липоплатина) описаны различные аспекты действия этой формы. Введение животным «пустых» (без цитостатика) Лс внутривенным и внутривенным способом не приводило к токсическим эффектам, что доказывает безопасность этой формы

переносчиков. При исследовании токсичности на крысах липосомальной формы Цп было показано, что внутривенное введение Липоплатина даже в дозе 30 мг/кг не вызывало токсических проявлений в органах и тканях, тогда как введение только 5 мг/кг свободного Цп сопровождалось выраженной нефротоксичностью. Авторы показали, что внутривенное введение липосомальной формы менее токсично в сравнении с внутривенным (гибель экспериментальных животных в течении 15 дней). В настоящее время проведено довольно много исследований терапевтической эффективности липосомальных форм Цп, параметров их фармакокинетики и биораспределения в органах и тканях; несмотря на это, многие аспекты до сих пор не раскрыты.

На клеточных линиях опухоли легкого (A549) и рака желудка (SGC-7901) человека оценивали цитотоксический эффект новой липофильной формы Цп; показана ее более высокая эффективность в сравнении с карбоплатином и оксалиплатином [58]. На мышцах с карциномой Эрлиха исследовано распределение по тканям липосомального Цп и свободного Цп, меченных радиоактивной меткой. Результаты показали более значительный подъем времени под кривой, а также более продолжительную циркуляцию липосомальной формы препарата в крови и соответственно в опухоли. Также отмечено более значительное накопление липосомального препарата в печени и селезенке и снижение накопления в почечной ткани. Резюмировав результаты, авторы указывают на перспективы применения Цп в липосомальной форме для снижения почечной токсичности и повышения терапевтической активности [26]. Разные исследования терапевтического действия SPI-77 (липосомального стабилизированного Цп) показали более высокую его эффективность, чем свободного Цп на экспериментальных опухолевых моделях: карциноме легких Льюис и C26 карциноме толстой кишки [34, 55].

Проведено сравнение фармакокинетических параметров и биораспределения в органах и тканях крыс инкапсулированного в липосомы Цп и свободного препарата (особенностью указанного липосомального Цп является его стабильность при температуре 40 °С в течение 30 мес). Доза цитостатиков составляла 4,5 мг/кг массы тела животного. После введения свободного препарата концентрация платины в сыворотке через 15 мин составляла 12 мг/л, липосомальной формы — 51 мг/л, то есть наблюдали 4-кратное превышение уровня. К 8 ч после введения свободного препарата концентрация платины в сыворотке снизилась до 1 мг/л, липосомальной формы — до 10 мг/л (превышение в 10 раз). Исследование биораспределения по органам выявило следующие особенности: в печени и селезенке пиковая концентрация препаратов достигалась только к 24 ч, при этом концентрация Цп, введенного в липосомальной форме, была в 3–4 раза выше, чем введенного свободного. В почках концентрации обоих ци-

тостатических средств были подобны. Концентрация липосомального Цп в сердце, легких и гонадах (яичках) была несколько выше, чем свободного препарата. В исследовании установлено, что только 25% липосомального препарата выделилось в период 0–48 ч [51].

Интересными представляются результаты 1 фазы исследования аэрозольной формы липидного Цп у больных раком легкого [53]. В исследовании принимало участие 17 пациентов, которые 2 раза в день вдыхали аэрозоль. Результаты показали удовлетворительную переносимость, низкую токсичность и удовлетворительный терапевтический эффект препарата: у 12 пациентов отмечена стабилизация процесса после нескольких курсов [19].

В литературе освещены и другие экспериментальные стратегии для преодоления резистентности к Цп, основанные на использовании альтернативных химических соединений — переносчиков препарата как, например, материалы по типу гелей, водорастворимой поли-L-глутаминовой кислоты [7]. Однако такие исследования ограничены и имеют значение как перспективное направление исследований.

Сотрудниками ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого проведено исследование по сравнению противоопухолевой активности свободного и липосомального Цп (ЗАТ «Біолік», Харьков) при лечении животных (самки крыс Вистар) с перевитым подштабмом резистентной к Цп карциномы Герена. Животные с перевитой резистентной к Цп карциномой Герена были разделены на 3 группы: 1-я — животные, которым вводили свободный Цп; 2-я — животные, которым вводили Цп в липосомальной форме и 3-я — животные контрольной группы, которым вводили физиологический раствор хлорида натрия. Лечение цитостатиками начинали проводить с 9-х суток после трансплантации опухоли (по достижении опухоли объема 0,3 см³) в дозе 1,2 мг/кг массы тела через день (всего 5 инъекций, суммарная доза 6,0 мг/кг). В динамике (после каждой инъекции цитостатика) проводили измерение объема опухоли по формуле Шрека и оценивали процент торможения роста опухоли (ПТРО). Продемонстрирована более высокая эффективность применения Цп в липосомальной форме по сравнению со свободным. Уже после 2-го введения препаратов наблюдали уменьшение объема опухоли у животных 2-й группы, в отличие от 1-й (10,7 ± 4,3 против 13,6 ± 3,4 см³). Отличия в показателях объемов опухолей в обеих группах до 2-й инъекции не наблюдали. Достижение наибольшего показателя ПТРО в 1-й группе фиксировали после 3–4-й инъекций, во 2-й группе — после 2-й инъекции. Показатель ПТРО у животных 2-й группы на 6-е и 8-е сутки после 1-й инъекции был выше, чем у животных 1-й группы (79 и 81% против 30 и 34%). Полученные данные свидетельствуют о более ранней и стабильной эффективности Цп в липосомальной форме по сравнению со свободным, что опреде-

ляет липосомальной форме Цп одну из существенных ролей в преодолении сформированной к нему резистентности.

В целом имеющиеся данные по исследованию липосомальных форм цитостатических средств, в том числе и Цп, обращают нас в сторону более пристального изучения этого направления в ХТ при злокачественных новообразованиях, с уверенностью подтверждая перспективы применения их для преодоления химиорезистентности. Таким образом, применение липосомальных форм цитостатических препаратов является перспективным направлением для преодоления лекарственной устойчивости к химиопрепаратам, а также для снижения токсического действия свободных форм препаратов на органы и ткани. Измененная фармакокинетика и биораспределение липосомальных форм Цп обеспечивает его высокую терапевтическую активность и низкую токсичность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дранов АЛ, Дудніченко ОС, Бутенко КА та ін. Липосомальні форми цитостатиків — новий напрямок в хіміотерапії раку. Вісник фармації 1994; 3–4: 88–92.
2. Кондратьев ВБ, Карасева НА. Лечение и профилактика осложнений химиотерапии препаратами платины и таксанами. Практическая онкол 2000; 3: 38–42.
3. Чехун ВФ, Кулик ГИ, Войцицкий ВМ и др. Влияние координационных соединений платины на изменение физико-химических параметров искусственных и плазматических мембран. Биол мембраны 1993; (6): 650–4.
4. Чехун ВФ, Шишова ЮВ. Современные взгляды на механизмы формирования лекарственной устойчивости опухолей. Онкология 2000; 2 (1–2): 11–5.
5. Юрченко ОВ, Тодор ИН, Трындык ВП и др. Резистентность клеток карциномы Герена к цисплатину: биохимические и морфологические аспекты. Эксперим онкол 2003; 25 (1): 64–8.
6. Beretta GL, Righetti SC, Lombardi L, et al. Electron microscopy analysis of early localization of cisplatin in ovarian carcinoma cells. Ultrastruct Pathol 2002; 26: 331–4.
7. Boulikas T, Vougiouka M. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level (Review). Oncology Reports 2003; 10 (6): 1663–82.
8. Boulikas T. Low toxicity and anticancer activity of a novel liposomal cisplatin (Lipoplatin) in mouse xenografts. Oncology Reports 2004; 12: 3–12.
9. Caraglia M, Marra M, Budillon A. Highlights of the Annual Meeting of the Italian Association for Cell Cultures (AICC): new drug delivery strategies and technological platforms for diagnosis and therapy of tumors. Part II. Expert Opin Biol Ther 2008; 8 (7): 1031–5.
10. Cavaletti G, Marzorati L, Bogliun G, et al. Cisplatin — induced peripheral neurotoxicity is dependent on total dose intensity and single — dose intensity. Cancer 1992; 69: 203–7.
11. Chupin V, de Kroon AIPM, de Kruijff B. Molecular architecture of nanocapsules, bilayer-enclosed solid particles of Cisplatin. J Am Chem Soc 2004; 126 (42): 13816–21.
12. Del Bufalo D, Biroccio A, Trisciuglio D, et al. Bcl-2 has differing effects on the sensitivity of breast cancer cells depending on the antineoplastic drug used. Eur J Cancer 2002; 38: 2455–62.
13. Desoize B, Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2002; 42 (3): 317–25.
14. Drummond DC, Meyer O, Hong K, et al. Optimizing Liposomes for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors. Pharmacological reviews 1999; 51 (4): 691–743.
15. Eichholtz-Wirth H, Reidel G, Hietel B. Radiation-induced transient cisplatin resistance in murine fibrosarcoma cells associated with elevated metallothionein content. Br J Cancer 1993; 67: 1001–6.
16. Fan D, Bucana CD, O'Brian CA, et al. Enhancement of murine tumor cell sensitivity to adriamycin by presentation of the drug in phosphatidylcholine — phosphatidylserine liposomes. Cancer Res 1990; 50: 3619–26.
17. Fedier A, Ruefenacht UB, Schwarz VA, et al. Increased sensitivity of p53-deficient cells to anticancer agents due to loss of Pms2. Br J Cancer 2002; 87: 1027–33.
18. Fokkema E, Groen HJ, Helder MN, et al. JM216, JM118-, and cisplatin-induced cytotoxicity in relation to platinum-DNA adduct formation, glutathione levels and p53 status in human tumour cell lines with different sensitivities to cisplatin. Biochem Pharmacol 2002; 63: 1989–96.
19. Gagnadoux F, Hureauux J, Vecellio L, et al. Aerosolized chemotherapy. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2008; 21 (1): 61–70.
20. Giurgiovich AJ, Diwan BA, Olivero OA, et al. Elevated mitochondrial cisplatin-DNA adduct levels in rat tissues after transplacental cisplatin exposure. Carcinogenesis 1997; 18 (1): 93–6.
21. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. J Clin Oncol 1999; 17: 409–22.
22. Haumann, BF. Liposomes offer hope as medical tools. Inform 1995; 6: 793–802.
23. Hill BT, Scanlon KJ, Hansson J, et al. Deficient repair of cisplatin-DNA adducts identified in human testicular teratoma cell lines established from tumours from untreated patients. Eur J Cancer 1994; 30A: 832–7.
24. Hill JM, Speer RJ. Organo — platinum complexes as antitumor agents (review). Anticancer Res 1982; 2: 173–86.
25. Johnson SW, Swiggard PA, Handel LM, et al. Relationship between platinum-DNA adduct formation and removal and cisplatin cytotoxicity in cisplatin-sensitive and resistant human ovarian cancer cells. Cancer Res 1994; 54: 5911–6.
26. Júnior AD, Mota LG, Nunan EA, et al. Tissue distribution evaluation of stealth pH — sensitive liposomal cisplatin versus free cisplatin in Ehrlich tumor — bearing mice. Life Sci 2007; 80 (7): 659–64.
27. Kikuchi Y, Hirata J, Yamamoto K, et al. Altered expression of γ -glutamylcysteine synthetase, metallothionein and topoisomerase I or II during acquisition of drug resistance to cisplatin in human ovarian cancer cells. Jpn J Cancer Res 1997; 88: 213–7.
28. Krakoff IH. Nephrotoxicity of cis — dichlorodiammineplatinum (II). Cancer Treat Rep 1979; 63: 1523–5.
29. Leyland-Jones B, Kelland LR, Harrap KR, et al. Genomic imbalances associated with acquired resistance to platinum analogues. Am J Pathol 1999; 155: 77–84.
30. Lin X, Okuda T, Holzer A, et al. The copper transporter CTR1 regulates cisplatin uptake in *Saccharomyces cerevisiae*. Mol Pharmacol 2002; 62: 1154–9.
31. Mattem J, Stammer G, Koomagi R, et al. Spontaneous apoptosis in ovarian cancer: an unfavorable prognostic factor. Int J Oncol 1998; 12: 351–4.
32. McKeage M J. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. Drug Saf 1995; 13: 228–44.
33. Mellish KJ, Kelland LR, Harrap KR. In vitro platinum drug chemosensitivity of human cervical squamous cell carcinoma cell lines with intrinsic and acquired resistance to cisplatin. Br J Cancer 1993; 68: 240–50.
34. Newman MS, Colbern GT, Working PK, et al. Comparative pharmacokinetics, tissue distribution and therapeutic effectiveness of cisplatin encapsulated in long-circulating, pegylated liposomes

(SPI-077) in tumor — bearing mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; **43**: 1–7.

35. **Niedner H, Christen R, Lin X, Kondo A, et al.** Identification of genes that mediate sensitivity to cisplatin. *Mol Pharmacol* 2001; **60**: 1153–60.

36. **Olivero OA, Chang PK, Lopez-larraz DM, et al.** Preferential platinum complex effective against cisplatin-DNA adducts in chinese hamster ovary cell mitochondrial DNA as compared to nuclear DNA. *Mutat Res* 1997; **391** (1–2): 79–86.

37. **Pestell KE, Hobbs SM, Titley JC, et al.** Effect of p53 status on sensitivity to platinum complexes in a human ovarian cancer cell line. *Mol Pharmacol* 2000; **57**: 503–11.

38. **Pratesi G, Perego P, Polizzi D, et al.** A novel charged trinuclear platinum complex effective against cisplatin-resistant tumours: hyper-sensitivity of p53-mutant human tumour xenografts. *Br J Cancer* 1999; **80**: 1912–9.

39. **Rahman A, Husain SR, Siddiqui J, et al.** Liposome — mediated modulation of multidrug resistance in human HL-60 leukemia cells. *J Natl Cancer Inst* 1992; **84**: 1909–15.

40. **Richardson VJ, Ryman BE.** Effect of liposomally trapped antitumor drugs on a drug — resistant mouse lymphoma in vivo. *Br J Cancer* 1982; **45**: 552–8.

41. **Rogers PM, Beale PJ, Al-Moundhri M, et al.** Overexpression of BclXL in a human ovarian carcinoma cell line: paradoxical effects on chemosensitivity in vitro versus in vivo. *Int J Cancer* 2002; **97**: 858–63.

42. **Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T.** Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from platinum electrode. *Nature* 1965; **205**: 698–9.

43. **Rosenberg B, Van Camp L, Trosko JE, et al.** Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. *Nature* 1969; **222**: 385–6.

44. **Saris CP, van de Vaart PJ, Rietbroek RC, et al.** In vitro formation of DNA adducts by cisplatin, lobaplatin and oxaliplatin in calf thymus DNA in solution and in cultured human cells. *Carcinogenesis* 1996; **17**: 2763–9.

45. **Sharp SY, Rogers PM, Kelland LR.** Transport of cisplatin and bis-acelato-amine-dichlorocyclohexylamine platinum(IV) (JM216) in human ovarian carcinoma cell lines: identification of a plasma membrane protein associated with cisplatin resistance. *Clin Cancer Res* 1995; **1**: 981–9.

46. **Shen DW, Goldenberg S, Pastan I, et al.** Decreased accumulation of [¹⁴C] carboplatin in human cisplatin-resistant cells results from reduced energy-dependent uptake. *J Cell Physiol* 2000; **183**: 108–16.

47. **Thierry AR, Jorgensen TJ, Forst D, et al.** Multidrug resistance in Chinese hamster cells: Effect of liposome encapsulated doxorubicin. *Cancer Commun* 1989; **1**: 311–6.

48. **Turchi JJ, Li M, Henkels KM.** Cisplatin-DNA binding specificity of calf high mobility group I protein. *Biochem* 1996; **35**: 2992–3000.

49. **Vaisman A, Vachenko M, Said I, et al.** Cell cycle changes associated with formation of Pt-DNA adducts in human ovarian carcinoma cells with different cisplatin sensitivity. *Cytometry* 1997; **27**: 54–64.

50. **Vermorken JB, Kapteijn TS, Hart AA, et al.** Ototoxicity of cis — diamminedichloroplatinum (II): influence of dose, schedule and mode of administration. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; **19**: 53–8.

51. **Wang S, Mi J-B, Li Y-Z, et al.** Pharmacokinetics and tissue distribution of iv injection of polyphase liposome-encapsulated cisplatin (KM-1) in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2003; **24** (6): 589–92.

52. **Watanabe M, Kawano K, Toma K, et al.** In vivo antitumor activity of camptothecin incorporated in liposomes formulated with an artificial lipid and human serum albumin. *J Control Release* 2008; **127** (3): 231–8.

53. **Wittgen BPH, Kunst PWA, van der Born K, et al.** Phase I Study of aerosolized SLIT cisplatin in the treatment of patients with carcinoma of the lung. *Clinical Cancer Research* 2007; **13**: 2414–21.

54. **Woodle MC, Papahajopoulos D.** Liposome preparation and size characterization. *Methods Enzymol* 1989; **171**: 193–217.

55. **Working PK, Newman MS, Sullivan T, et al.** Comparative intravenous toxicity of cisplatin solution and cisplatin encapsulated in long — circulating, pegylated liposomes in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 1998; **46**: 155–65.

56. **Zalipsky S, Saad M, Kiwan R, et al.** Antitumor activity of new liposomal prodrug of mitomycin C in multidrug resistant solid tumor: insights of the mechanism of action. *J Drug Target* 2007; **15** (7–8): 518–30.

57. **Yang T, Cui FD, Choi MK, et al.** Liposome formulation of paclitaxel with enhanced solubility and stability. *Drug Deliv* 2007; **14** (5): 301–8.

58. **Ye QS, Lou LG, Liu WP, et al.** Synthesis and in vitro cytotoxicity of novel lipophilic (diamine)platinum(II) complexes of salicylate derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; **17** (8): 2146–9.

LIPOSOMAL DRUGS: APPROACH TO OVERCOME DRUG RESISTANCE TO CISPLATIN

G.I. Kulik, V.M. Pivnyuk, M.M. Nosko, I.N. Todor, V.F. Chekhun

Summary. *The paper describes factors responsible for the drug resistance to cisplatin and characterizes liposomes as drug carriers. Literature is reviewed dealing with the application of liposomal forms of cisplatin to overcome drug resistance. Own experiments are presented where the liposomal form of cisplatin was used in animals with cisplatin-resistant Gurin's carcinoma.*

Key Words: cisplatin, drug resistance, liposomal cisplatin, anti-tumor activity, cisplatin-resistant Gurin's carcinoma.

Адрес для переписки:

Носко М.М.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии

им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

E-mail: preadres@yandex.ru

ОНКОЛОГІЯ

Науково-практичний журнал

Додаток до журналу «Experimental oncology»

Видається 4 рази на рік

Заснований у березні 1999 р.

Т. 11, № 1 (39) 2009