

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ ЗЛОЯКІСНИХ КЛІТИН І ПУХЛИН З ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИМИ НАНОКОМПЗИТИВНИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

С.П. Туранська, Т.В. Крупська, В.В. Туров, П.П. Горбик

Інститут хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України, вул. Генерала Наумова, 17, Київ 03164, Україна, sturanska@ukr.net

Метою огляду є пошук, узагальнення і аналіз наукових даних, що стосуються особливостей взаємодії хіміотерапевтичних офіційних препаратів та нанокмпозитів на їх основі зі злоякісними клітинами і пухлинами, в першу чергу, що характеризуються виникненням лікарської резистентності, визначення перспективних напрямків і шляхів її подолання та створення нових ефективних нанокмпозитних лікарських засобів для застосування в протипухлинній хіміотерапії.

Наведені дані свідчать про актуальність тематики. Цілеспрямовані дослідження резистентності злоякісних клітин і новоутворень до хіміотерапевтичних препаратів провадяться з 90-років минулого століття.

Переважає кількість робіт виконана за методологією, що передбачає традиційне використання хіміотерапевтичних препаратів. В цих роботах встановлено принцип багатофакторної природи резистентності, вивчено процеси і механізми її реалізації, пов'язані зі зменшенням накопичення хіміотерапевтичного препарату в клітинах, підвищенням активності систем детоксикації, посиленням процесів репарації ДНК, зниженням апоптозу, автофагією. Встановлено ряд перспективних речовин та факторів впливу, що сприяють подоланню резистентності. Однак, виявлені шляхи подолання резистентності злоякісних клітин і новоутворень до відповідних препаратів перебувають на стадіях лабораторних, доклінічних, або, в кращому випадку, клінічних досліджень. При цьому не виключається, що використання новітніх високоефективних хіміотерапевтичних препаратів призведе до виникнення нових механізмів резистентності. Таким чином, результати досліджень за традиційним використанням хіміотерапевтичних препаратів на цей час складають значний фундаментальний та практично важливий доробок щодо встановлення механізмів лікарської резистентності, однак проблема її лікарського подолання до цього часу залишається далекою від вирішення, а використані підходи справляють враження тупикових.

З розвитком нанотехнологій започатковано нові наукові напрямки та виконано значну кількість досліджень, присвячених створенню та пошуку перспективних застосувань в онкології нанокмпозитів на основі біоінертних, біосумісних і біоактивних наночастинкових матеріалів та сучасних хіміотерапевтичних препаратів. Слід підкреслити, що всі ці роботи містять дані, що свідчать про переваги впровадження нанокмпозитних лікарських засобів в клінічну практику, в порівнянні із застосуванням хіміотерапевтичних препаратів в традиційних формах.

На цьому тлі виділяються цілеспрямовані дослідження вчених ІХП ім. О.О. Чуйка НАН України та ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України в галузі створення сучасних поліфункціональних нанокмпозитних хіміотерапевтичних засобів для застосування в

протипухлинній терапії, здатних до подолання лікарської резистентності злоякісних клітин і новоутворень.

Так, в ІХП ім. О.О. Чуйка НАН України вперше синтезовано магнітні рідини, що містять протипухлинні препарати цисплатин, доксорубіцин, гемцитабін, відповідні антитіла, вивчено їх фізико-хімічні властивості та встановлено параметри для стандартизації.

В ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України вивчено протипухлинні властивості магнітних рідин. На основі магнітної рідини з цисплатином запропоновано перший вітчизняний магніточутливий онкологічний лікарський засіб «Фероплат», який не має аналогів у світі. Фероплат є стандартизованим засобом для підвищення ефективності хіміотерапії та подолання медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень, призначений для доставки цитостатика безпосередньо до пухлинної тканини. Це забезпечує максимальне надходження його у клітини і сприяє підвищенню терапевтичного ефекту. З метою впровадження фероплату у виробництво та клінічну практику успішно виконано його доклінічні випробування.

Аналіз наведених даних свідчить про пріоритетність робіт в галузі створення нових нанокомпозитних хіміотерапевтичних лікарських засобів для застосування в протипухлинній терапії, здатних до подолання лікарської резистентності злоякісних клітин і новоутворень. Факти подолання медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень до цисплатину новим вітчизняним онкологічним лікарським засобом «Фероплат», а також високі показники цитотоксичної / цитостатичної активності нанобіокомпозитів на основі фізіологічного розчину, магнетиту та цисплатину, доксорубіцину, гемцитабіну тощо, можуть свідчити про принципову необхідність зміни підходів до застосування сучасних протипухлинних хіміотерапевтичних засобів – заміною їх традиційних молекулярних форм відповідними нанокомпозитними формами.

Ключові слова: *злоякісні клітини і пухлини, хіміотерапевтичні препарати, нанокомпозити, резистентність*

Вступ

Приклад коронавірусної пандемії COVID-19 переконливо свідчить, що конкурентна боротьба живих організмів за виживання на планеті Земля сягнула критичного рівня, тому людство повинне зробити все можливе, щоб вижити, і, якщо не перемогти у цій боротьбі, то, в крайньому випадку, забезпечити собі гідне співіснування. Тому питання медикаментозної ефективності лікування важких захворювань, зокрема, інфекційних вірусних та бактеріальних, злоякісних клітинних новоутворень тощо лікарськими препаратами в наш час набуло надзвичайної гостроти і актуальності у всьому світі, пошук шляхів його вирішення набув планетарного значення.

Серед основних проблем, які перешкоджають ефективному використанню сучасної протипухлинної хіміотерапії, найбільш актуальною є розвиток резистентності злоякісних клітин до хіміотерапевтичних препаратів [1-3], зокрема, цитостатиків на основі платини. Як відомо, такі препарати, наприклад, на основі платини, характеризуються високою протипухлинною активністю з широким спектром дії та застосовуються практично в усіх схемах сучасної клінічної хіміотерапії. На цей час навіть проблема їх гострої кардіо-, нефро- та нейротоксичності знаходить своє вирішення, зокрема, шляхом застосування адресної доставки до органів- чи клітин-мішеней та методів локальної терапії [4-9], тоді як

резистентність з 90-років минулого сторіччя стала всесвітньо визнаною проблемою [10, 11], що з часом лише ускладнюється виникненням нових її типів і механізмів [12, 13].

Причина такого становища полягає в природній чи набутій здатності пухлинних клітин чинити опір при застосуванні навіть новітніх хімотерапевтичних засобів. Як наслідок, виникають нові механізми резистентності, що викликає потребу створення нових ліків [11, 13]. Причини і наслідки проблеми замикаються, становище стає безвихідним.

У цьому зв'язку варто згадати знаменну подію, що відбулася в Інституті хімії поверхні НАН України в 2003 році – вийшла в світ колективна монографія, що стала першим узагальненням результатів фундаментальних фізико-хімічних і біо-медичних досліджень адсорбційних взаємодій високодисперсного кремнезему з біоактивними молекулами, біополімерами, біомембранами, клітинами, мікроорганізмами, вірусами: *Медична хімія і клінічне застосування діоксид у кремнію. За редакцією академіка НАН України О.О. Чуйка. Проект «Наукова книга». Київ, Наукова Думка, 415 с.* В ній, зокрема, викладено наукові принципи й окреслено сфери клінічного застосування високодисперсного кремнезему у вигляді індивідуального й композитних лікувальних засобів детоксикаційної, антимікробної, гемостатичної та антисклеротичної дії. Серед іншого вказувалось, що композиції частинок кремнезему з антибіотиками та багатьма іншими медичними препаратами значно підвищували їх ефективність. По суті книга вказувала шлях створення високоефективних поколінь новітніх лікарських засобів, багато з яких знайшли застосування в клінічній практиці. Загалом, вказана книга стала унікальним прикладом міждисциплінарних академічних досліджень, отримала широке визнання в Україні та за її межами, склала основу впровадження нанотехнологій ІХП НАН України у вітчизняну біо-медичну галузь.

В минулі 10-15 років в ІХП ім. О.О. Чуйка НАН України, як перспективний, з точки зору практичного використання в медицині, біології, біотехнології, новий науковий напрям, розвиток отримали роботи, спільною ідеєю яких було хімічне конструювання магніточутливих нанокомпозитів (НК) типу ядро-оболонка з багаторівневою ієрархічною наноархітектурою, здатних виконувати комплекс функцій, характерних медико-біологічним нанороботам [14-22]: розпізнавання мікробіологічних об'єктів у біологічних середовищах; адресної доставки лікарських препаратів до клітин- та органів-мішеней і депонування; комплексної локальної хіміо-, імуно-, нейтронзахоплювальної-, гіпертермічної-, фотодинамічної терапії та магнітно-резонансної томографічної (МРТ) діагностики в режимі реального часу, детоксикації організму шляхом адсорбції токсинів, вірусних частинок, іонів важких металів тощо та їх видалення за допомогою магнітного поля.

На цій основі було створено, досліджено та запатентовано ряд унікальних моделей новітніх медичних тераностичних магнітокерованих засобів, в першу чергу, для потреб онкології [14-22]. У складі вказаних засобів в якості протипухлинних препаратів використовували цисплатин, доксорубіцин, гемцитабін, а також відповідні антитіла, які формували багаторівневі оболонки, в певному порядку закріплені навколо ядра НК – нанорозмірного носія, наночастинки однодоменного магнетиту. За потреби поверхню носіїв модифікували необхідними хімічними групами, чи речовинами. Щоб забезпечити ефективне функціонування НК у біологічному середовищі, було створено, вивчено та запатентовано нові магнітні рідини (МР) на їх основі, досліджено фізико-хімічні та магнітні властивості, оптимізовано хімічний склад, терапевтичну ефективність, здійснено заходи щодо стандартизації, контролю параметрів МР та НК і НЧ у їх складі тощо.

Зокрема, синтезовані МР та розроблені підходи до їх магнітної діагностики, використані при створенні ІХП ім. О.О. Чуйка НАН України спільно з Інститутом експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

нового вітчизняного онкологічного лікарського засобу «Фероплат» [22, 23], який не має аналогів у світі, являє собою кон'югат наночастинок магнетиту у складі МР з цисплатиною, є стандартизованим засобом для підвищення ефективності хіміотерапії та подолання медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень, призначений для доставки цитостатика безпосередньо до пухлинної тканини, що забезпечує максимальне надходження його у клітини і сприяє підвищенню терапевтичного ефекту. З метою впровадження фероплату у виробництво та клінічну практику успішно виконано його доклінічні випробування.

Факти подолання медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень до цисплатину новим вітчизняним онкологічним лікарським засобом «Фероплат» [23], а також високі показники цитотоксичної / цитостатичної активності серії нанобіокомпозитів мають, на наш погляд, важливе наукове і практичне значення. Тому метою огляду є пошук, узагальнення і аналіз наукових даних, що стосуються особливостей взаємодії хіміотерапевтичних офіційних препаратів та нанокомпозитів на їх основі зі злоякісними клітинами і пухлинами, в першу чергу, що характеризуються виникненням лікарської резистентності, визначення перспективних напрямків і шляхів її подолання та створення нових ефективних нанокомпозитних лікарських засобів для застосування в протипухлинній хіміотерапії.

1. Багатофакторна природа резистентності

В онкологічній лікарській практиці звичайним явищем стала позитивна динаміка стану хворих на початку лікування препаратами платини та втрата досягнутого ефекту і виникнення резистентності на більш пізніх етапах лікування. Зазвичай, резистентність до цисплатину виявляється більш ніж одним з великої кількості встановлених механізмів, які полягають у зміні рівня експресії різноманітних білків внаслідок генетичних (мутації, генетична трансформація) чи епігенетичних (зміни метилювання ДНК, експресії мікроРНК) факторів. За даними [1], наявність більш ніж одного механізму резистентності клітин до цисплатину свідчить про багатофакторну природу резистентності. Встановлено, що резистентність пухлинних клітин може бути пов'язана зі зменшенням накопичення хіміотерапевтичного препарату в клітинах, підвищенням активності систем детоксикації, посиленням процесів репарації ДНК, зниженням апоптозу, автофагією (рис. 1) [1, 13].

2. Зменшення накопичення хіміотерапевтичного препарату в клітинах

Одним із найбільш ефективних протипухлинних препаратів, що застосовується практично у всіх схемах сучасної хіміотерапії є цисплатин. Він використовується в клінічній практиці з початку 1980-х років та є найбільш вивченим з точки зору впливу на злоякісні клітини і пухлини, вивчення механізмів їх резистентності. Діюча речовина – сіль Пейроне, комплексна сполука *цис*-діамінодіхлорплатина (*цис*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]). Реєстраційний номер речовини в базі Американського хімічного товариства (CAS number): 15663-27-1. Серійно випускається промисловістю у вигляді розчину. Механізм протипухлинної дії цисплатину пов'язаний зі здатністю до біфункціонального алкілювання ланцюгів ДНК, що на клітинному рівні викликає порушення реплікації і транскрипції та призводить до затримки клітинного циклу і апоптозу.

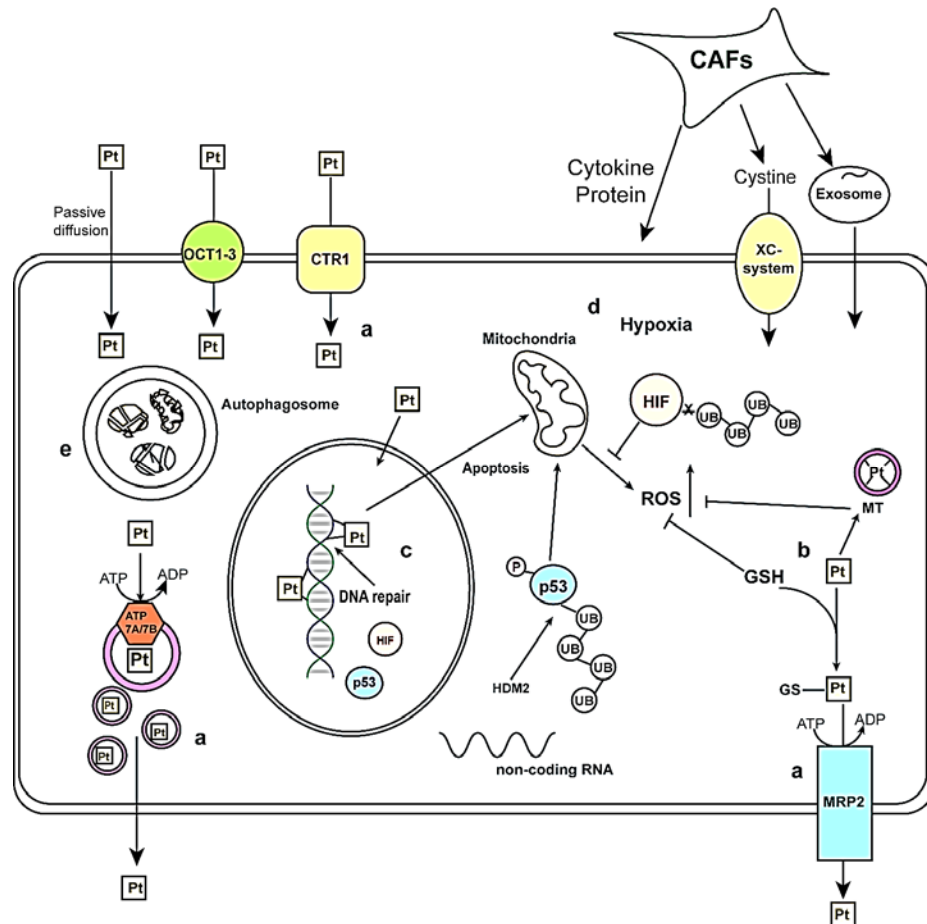


Рис. 1. Схема механізмів, що обумовлюють реакцію клітини на платину [13]. Реакція на протипухлинні засоби на основі платини може бути результатом багатьох факторів. (a) Накопичення препаратів у клітині. Окрім пасивної дифузії, поглинання платинових речовин опосередковується кількома транспортерами. Транспортери органічних катіонів (OCT1-3) та CTR1 опосередковують приплив, тоді як ATP7A / 7B та MRP2 беруть участь у видаленні платинових агентів або GS-платинового комплексу. (b) Система детоксикації. Платинові агенти можуть бути дезактивовані при зв'язуванні з компонентами детоксикації, глутатіоном (GSH) та металотіонеїном (MT). (c) Процес відновлення ДНК. Атом платини може ковалентно зв'язуватися з положеннями N7 пуринових основ, утворюючи аддукти платина-ДНК та викликати цитотоксичність, але пошкоджені ДНК можуть відновлюватися. (d) Апоптоз. Як тільки відновлення ДНК не вдається або буде неможливим через занадто велику кількість уражень ДНК, спрацьовує апоптоз. Мітохондрії генерують надмірно активні форми кисню (АФК) для знищення клітин, які можуть бути нейтралізовані GSH та MT. Білок p53 та мікросередовище пухлини [включаючи індукований гіпоксією фактор (HIF) та пов'язані з раком фіброласти (CAF)] відіграють ключову регуляторну роль в апоптозі. (e) Автофагія. Процес самоперетравлення, може призводити до виживання, або загибелі клітини, в залежності від стадії захворювання

Накопичення протипухлинних сполук платини всередині клітин є необхідною умовою забезпечення цитотоксичності, зменшення надходження чи збільшення витікання

обумовлюють резистентність [13]. Резистентність може бути пов'язана з підвищеним витоком цисплатину (рис. 1) з клітин [12] чи з ядра в цитоплазму [24].

Протягом багатьох років вважалося, що платина входить у клітини шляхом пасивної дифузії чи через мембранні канали. Дослідженнями встановлено наявність активного транспорту платини за участі різних переносників та вивчено їх роль в клітинному поглинанні/витіканні (рис. 1).

2.1. Переносники, залучені до поглинання/витікання сполук платини

2.1.1. Надродина мембранних переносників розчиненої речовини

Надродина переносників розчиненої речовини (SLCs, група мембранних транспортних білків) налічує більш ніж 300 членів і 65 підродин [13]. До неї входять поліпептиди, які переносять лише органічні аніони, а також які переносять органічні аніони і катіони (OCTs). У нормальному стані в організмі відбувається експресія OCTs, які є посередниками перенесення ендогенних і екзогенних речовин для підтримки клітинного гомеостазу. Однак, експресія чи розподіл OCTs можуть змінюватися при захворюванні чи внаслідок ефекту взаємодії між лікарськими препаратами, і це виявляє значний вплив на поглинання клітинами лікарських препаратів і призводить до появи резистентності.

Цисплатин є субстратом поліморфних варіантів генів hOCT1 (*SLC22A1*), hOCT2 (*SLC22A2*) і hMATE1 (*SLC47A1*), а оксаліплатин є субстратом hOCT2, hOCT3 (*SLC22A3*), hMATE1 (*SLC47A1*) і hMATE2-K (*SLC47A2*). Карбоплатин і надаплатин не транспортуються вказаними переносниками. Пригнічення експресії, несприятливе розташування чи інгібування активності OCTs можуть знижувати внутрішньоклітинну концентрацію платини. Наприклад, омепразол може знижувати рівень білку OCT2, що призводить до зменшення накопичення цисплатину в клітинах [25].

2.1.2. Переносники міді *ctr1* і *ctr2*

За даними [12], переносник міді CTR1 сприяє поглинанню клітинами платини, а клітини з дефіцитом CTR1 виявляли резистентність до цисплатину (рис. 1). Переносники міді показують швидкий перехід в цитоплазму після обробки цисплатином, що призводить до зменшення експресії переносника на поверхні клітин і обмеження подальшого поглинання цисплатину.

Переносник міді CTR1 експресується в тканинах і характеризується високою афінністю поглинання міді [13]. Вважається, що CTR1 переносить цисплатин, оксаліплатин і карбоплатин. Делеція дріжджового гена CTR1 призводить до зменшення внутрішньоклітинного накопичення цисплатину і прояву резистентності, а у клітинах людини посилення надлишкової експресії hCTR1 покращувало чутливість дрібноклітинного раку легені до цисплатину, карбоплатину і оксаліплатину. Внутрішньоклітинна мідь знижує активність цього переносника, як і обробка цисплатином/оксаліплатином, які викликають швидку втрату hCTR1 шляхом макропіноцитозу і протеасомної деградації, що спостерігали в клітинах карциноми яєчників і гепатоцелюлярної карциноми [13, 26].

Було показано, що хелатор міді тетратіомолібдат може специфічно підвищувати поглинання цисплатину пухлинними клітинами [27]. Також повідомлялося про часткове подолання резистентності до платини при комбінованому лікуванні карбоплатином і триентином (триетилтетрамін – антидот міді, комплексоутворюючий засіб), у п'яти пацієнтів з раком епітеліальних клітин яєчників [28]. Застосовувалися протеасомні інгібітори бортезоміб [29] і природна сполука β -елемін для підвищення чутливості клітин гепатоцелюлярної карциноми (НСС) до оксаліплатину шляхом запобігання індукованої

оксалиплатином деградації CTR1 [30]. Виявлено, що β -елемін (1-метил-1-вініл-2, 4-диізопропеніл-циклогексан, $C_{15}H_{24}$), який у моностосуванні мав незначний вплив на проліферацію клітин НСС, викликав синергічний антипроліферативний ефект на клітини НСС при його застосуванні з оксалиплатином, що значною мірою підвищувало накопичення платини і утворення аддуктів (пар) платина-ДНК та посилювало індукований оксалиплатином апоптоз. Синергічний вплив β -елеміну і оксалиплатину потребує подальшої оцінки у клінічному застосуванні [30].

CTR2 – слабкоафінний переносник міді, що має гомологію амінокислотної послідовності 41% з CTR1 і подібні домени, важливі для транспортування міді (рис. 1). Він локалізується на пізніх ендосомах і лізосомах, хоча також був виявлений на плазматичній мембрані. Деградація CTR2 в деяких клітинах призводить до зростання накопичення цисплатину, тоді як надлишкова експресія CTR2 знижує чутливість до цисплатину.

2.1.3. Аденозинтрифосфатази *atp7a* і *atp7b*

Аденозинтрифосфатази (АТФ-ази) – група ферментів класу гідролаз, що каталізують відщеплення від аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) одного або двох залишків фосфорної кислоти зі звільненням енергії, що використовується в процесах м'язового скорочення, транспортування речовин через мембрани (рис. 1). АТФ-ази АТР7А/7В належать до Р-типу та відповідають за гомеостаз міді. Після входження у клітини, платина може зв'язуватися з певними ділянками АТР7А/В, потім комплекс переміщується у везикулу в АТФ-залежний спосіб за участю мідного шаперона Atox1 [13]. Як відомо, до шаперонів відносять клас білків, головна функція яких полягає у відновленні правильної нативної третинної або четвертинної структури білків, а також утворення та дисоціація білкових комплексів.

АТР7А діє як ізолятор, що утримує цисплатин далеко від ядра в резистентних клітинах. Виявлено, що при високій експресії АТР7А вміст платини у клітинах низький і вона видаляється з ядра. Вважається, що АТР7В також робить внесок у резистентність до платини і може слугувати як фактор прогнозу. Пацієнти з найнижчими рівнями експресії мРНК АТР7В мали значно довший час до прогресування і оптимальні терапевтичні ефекти після лікування оксалиплатином/5-фторурацилом при колоректальному раковому захворюванні [13].

Хелатор міді тетратіомолібдат амонію ($[(NH_4)_2MoS_4]$) може відновлювати чутливість до цисплатину, викликаючи димеризацію зв'язуючого метал домену АТР7В [13].

Особлива увага приділяється дослідженню мікроРНК, оскільки вони є основними регуляторами генів, задіяних у канцерогенезі [31]. Мішенями мікроРНК є значна кількість генів – щонайменше третина геному. МікроРНК – це малі некодуєчі РНК довжиною приблизно 22 нуклеотиди, які регулюють рівень експресії матричних РНК (мРНК) шляхом взаємодії (інтерференції) з їх специфічними ділянками. МікроРНК забезпечують деградацію мРНК і, таким чином, знижують рівень експресії білків-мішеней завдяки зв'язуванню з 3'-некодуєчою ділянкою мРНК. Порушення експресії мікроРНК може бути наслідком мутації або метилування відповідних генів. Гени мікроРНК еволюційно консервативні й розміщені по всьому геному. МікроРНК регулюють понад 30% генів людини, що беруть участь у багатьох життєво важливих процесах. Саме тому порушення регуляції мікроРНК може впливати на всі стадії канцерогенезу – від виникнення злоякісного новоутворення до його прогресії [31].

МікроРНК-495 використовували для підвищення чутливості клітин недрібноклітинного раку легені до протипухлинних сполук платини шляхом безпосереднього зв'язування з 3'-

некодуючою ділянкою мРНК АТР7А [32]. Чутливість клітин Нер-2 до цисплатину підвищували шляхом пригнічення експресії АТР7В за допомогою мікроРНК-133а [33].

2.1.4. Білки множинної лікарської резистентності

Дослідження фенотипу множинної лікарської резистентності пухлинних клітин привело до відкриття Р-глікопротеїну, білку плазматичної мембрани величиною 170 кДа, який опосередковує витікання протипухлинних препаратів, таких як доксорубіцин, вінкристин і таксол. Було виявлено, що надлишкова експресія цієї експортної помпи в пухлинних клітинах тісно пов'язана з декількома фенотипами множинної лікарської резистентності [10]. Р-глікопротеїн, чи білок множинної лікарської резистентності 1 (MDR1; CD243) – мембранний білок, глікопротеїн з родини АВС-переносників, є продуктом гену АВСВ1 (АТФ-зв'язуючий касетний член 1 підродини В). Забезпечує перенесення багатьох речовин, таких як ліпіди, стероїди, пептиди, білірубін та ін., через клітинну мембрану [34].

До надродини АВС належать білки, що мають АТФ-зв'язуючий домен характерної структури. Багато білків цієї групи є транспортерами, що переносять найрізноманітніші сполуки. Білки цієї родини є у всіх живих організмів. Білки людини родини АВС ділять на сім підродин (від А до G) за їх доменною структурою. Крім того, дослідження АВС-білків є важливими як для медицини, так і для біології, оскільки вказані сполуки виконують захисні функції у всіх живих клітинах [35].

До підродини білків множинної лікарської резистентності (MRP, ABCC) належать АТФ-зв'язуючі касетні переносники, що виконують функцію АТФ-залежної помпи для односпрямованого витікання аніонних амфіфільних сполук (рис. 1). Білки, що належать до родини MRP, опосередковують витікання ендогенних молекул, фізіологічного субстрату і лікарських препаратів [13]. Декілька членів родини MRP, з яких найбільш відомими є MRP1 (ABCC1) і MRP2 (ABCC2 чи cMOAT), являють собою GS-X помпу, що виконує функцію транспортування кон'югатів глутатіону через клітинну мембрану [36]. MRP2, але не MRP1 чи MDR1, тривалий час розпізнавали як переносник для витікання кон'югату препаратів платини з GSH (глутатіоном). Надлишкова експресія MRP2 у клітинах після трансфекції призводила до резистентності щодо метотрексату, цисплатину, етопозиду, доксорубіцину, епірубіцину, а також мітоксантрону. Перелік препаратів, резистентність до яких викликана MRP2, може бути подібним до MRP1 за винятком: MRP2 викликає резистентність до цисплатину, що не було виявлено для клітин з надлишковою експресією MRP1 [37]. MRP4 також ідентифікується як кандидат, пов'язаний з резистентністю до препаратів платини [13]. Надлишкова експресія MRP4 відповідає за резистентність до цисплатину, його пригнічення призводить до накопичення оксаліплатину і цисплатину [37, 38].

Переважними субстратами для MRP1 є органічні аніони, наприклад, лікарські препарати, кон'юговані з глутатіоном (GSH), глюкуронатом чи сульфатом, тоді як Р-глікопротеїн має низьку афінність до таких негативно заряджених сполук. MRP1 є однією з pomp глутатіон-S-кон'югатів – переносників, здатних викачувати з клітини лікарські препарати, кон'юговані з GSH [39].

У роботі [40] досліджували рівень експресії мРНК і білку двох генів, пов'язаних з лікарською резистентністю: глутатіон S-трансферази (GST)-π і білку множинної лікарської резистентності 1 (MDR1). МікроРНК-133b може знижувати резистентність клітин раку яєчників до хіміотерапевтичних препаратів шляхом пригнічення експресії білків, пов'язаних з резистентністю, GST-π і MDR1.

Зазначимо, що роль глутатіона в формуванні резистентності пухлинних клітин більш детально викладено в наступному розділі.

3. Підвищення активності систем детоксикації

3.1. Глутатіон

Основною фазою ферментативної детоксикації є кон'югація активованих ксенобіотиків (X, чужорідних для організму речовин) з відновленою формою глутатіону (GSH) (рис. 1), що каталізується глутатіон-S-трансферазою (GST) (рис. 2) [41].

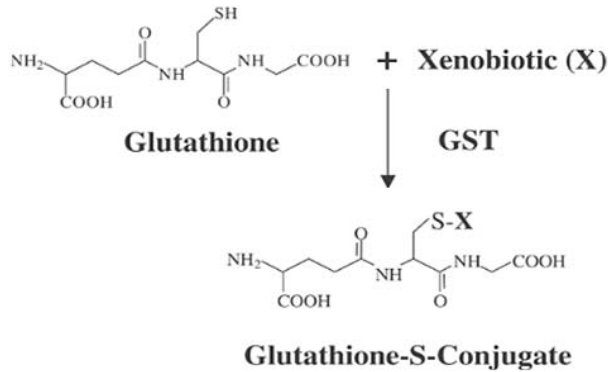
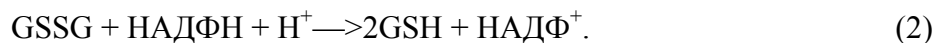
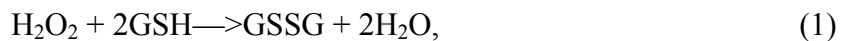


Рис. 2. Схема кон'югації активованих ксенобіотиків з відновленою формою глутатіону, що каталізується глутатіон-S-трансферазою

Глутатіон – трипептид (γ -глутаміл-цистеїніл-гліцин), що містить тиольну групу, який синтезується майже у всіх еукаріотичних клітинах [42]; це сильний електронодонор, який захищає клітини від шкідливого впливу різних ендогенних чинників шляхом гасіння активних вільних радикалів, а також радикальних центрів ДНК та інших біомолекул [43]. Таким чином, GSH здатний захищати клітини від цитотоксичного впливу різних хіміотерапевтичних препаратів, зокрема цисплатину, а також радіотерапії. За даними [42], глутатіон-S-трансфераза утворює суперродину ізоформ, які каталізують кон'югацію глутатіону з широким рядом неполярних сполук ендогенного і екзогенного походження, що містять електрофільні атоми карбону, сульфуру, нітрогену і фосфору, та складають важливий внесок у захист клітини від можливого токсичного впливу цих сполук.

Окисно-відновні процеси за участю глутатіону також впливають на резистентність до препаратів платини. GSH може окиснюватися в GSSG GSH-пероксидазою з використанням H_2O_2 як субстрату (1), тоді як GSSG може відновлюватися знову до GSH GSSG-редуктазою з використанням коферменту НАДФН (2) (рис. 3) [13, 42]. Підвищена експресія глутатіонредуктази, що супроводжується зниженням рівня ендогенних активних форм кисню (АФК), сприяє резистентності до цисплатину [44].



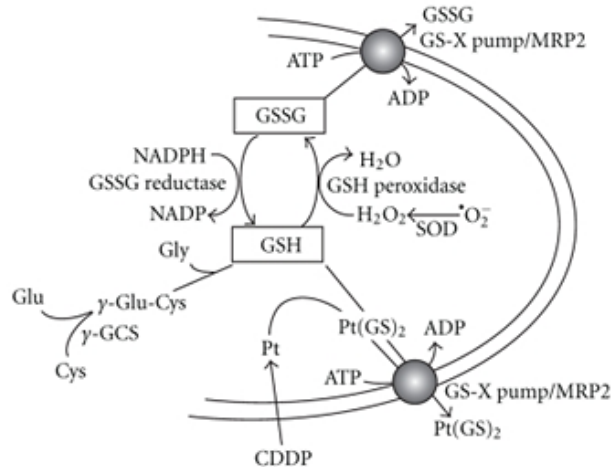


Рис. 3. Роль глутатіону і GS-X помпи (білку MRP2) у виведенні цисплатину (CDDP) з клітини [45]

Кон'юговані з GSH сполуки активно викачуються з клітини численними членами родини MRP/ABCC, які можуть мати по відношенню до субстрату широку специфічність, що частково перебивається [46].

У [10] вперше було виявлено, що цисплатин може утворювати комплекси з GSH: $(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2 + 2\text{GSH} \leftrightarrow (\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{SG})_2 + 2\text{HCl}$. Більше того, автори [10] показали, що ці комплекси є токсичними і вони можуть видалятися з клітин за допомогою GS-X помпи.

За даними [45], видалення $\text{Pt}(\text{GS})_2$ через мембрану потребує АТФ і відбувається із залученням енергозалежного переносника GSH-кон'югату (GS-X помпа). MRP2-опосередковане витікання цисплатину потребує участі GSH. Ці результати показали, що MRP2 – це і є GS-X помпа для видалення цисплатину. MRP2, як і MRP1, може переносити GSSG, окиснену форму GSH, з відносно більш високою афінністю, ніж глутатіон (рис. 2) [45].

Виявилось, що експресія GSH, пов'язаних з глутатіоном ферментів і GS-X помпи чи MRP, є підвищеною чи надлишковою в багатьох резистентних клітинах [10, 13]. Підвищена детоксикація протипухлинних препаратів цією системою може обумовлювати резистентність. Пригнічення вказаної системи детоксикації є стратегією впливу на резистентність клітин до лікарських препаратів.

3.1.1. Шляхи підвищення чутливості до цисплатину: застосування конкурентних інгібіторів, пригнічення біосинтезу глутатіона

Авторами [13] встановлено, що в клітинах лейкемії комплекс цисплатину з глутатіоном досягав близько 60% внутрішньоклітинного вмісту препарату після 12 год інкубації, а підвищена експресія GSH і глутатіон-S-трансферази часто спостерігається в резистентних клітинах. Запобігання формуванню комплексу сполук платини з глутатіоном може ефективно зменшувати резистентність до препаратів платини. Так, чутливість до цисплатину резистентних клітин лейкемії і раку яєчників відновлювалася в присутності $[\text{Cu}(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ (C0) (phen – 1,10-фенантролін) [47]. Також досліджували вплив $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{ClO}_4)_2]$ (C10) і GSSG, окисненої форми GSH. Було виявлено, що цисплатин є здатним до взаємодії з цими комплексами міді і з GSH чи GSSG. Однак, у сумішах, що містили цисплатин, GSH чи GSSG і C0 чи C10, були виявлені лише комплекси мідь-

глутатіон, у той час як аддукти (пари) платина-глутатіон не спостерігалися [47]. Було виявлено, що Cu може утворювати комплекс Cu-GSH шляхом безпосередньої взаємодії з внутрішнім залишком цистеїну (групою –SH) глутатіону. На відміну від утворення Pt(GS)₂, формування Cu(GS) є майже спонтанною реакцією і не потребує участі ферментів, що призводить до зниження рівня внутрішньоклітинної біодоступності Cu [45].

Таким чином, один зі шляхів підвищення чутливості до цисплатину полягає в застосуванні конкурентних інгібіторів, таких як C10 [13]. Іншим шляхом може бути пригнічення синтезу GSH. Два ферменти беруть участь в утворенні глутатіону, *g*-глутамілцистеїнлігаза і GSH-синтетаза. На першому кроці, *g*-глутамілцистеїнлігаза каталізує утворення *g*-глутамілцистеїну з глутамату і цистеїну; на другому кроці, GSH-синтетаза каталізує утворення GSH з *g*-глутамілцистеїну і гліцину. Засобом, що знижує рівень (кількість) GSH, є бутіонін сульфоксимін – корисний препарат для інгібування *g*-глутамілцистеїнлігази, який зменшував резистентність злоякісної гліоми до цисплатину. Проте неспецифічне зниження кількості GSH може завдавати незворотної шкоди природним процесам у більшості нормальних тканин. Тому селективне зменшення рівня GSH у пухлині виглядає кращим способом, але залишається досить складною задачею. Звичайно попередником для синтезу GSH слугує цистин у зв'язку з хімічною нестабільністю цистеїну, внутрішньоклітинний рівень цистеїну/цистину підтримується ХС⁻ системою [48], яка забезпечує обмін зовнішньоклітинного L-цистину і внутрішньоклітинного L-глутамату через плазматичну мембрану клітини (рис. 2). Тому одним зі шляхів блокування синтезу GSH може бути пригнічення ХС⁻ системи. Повідомлялося, що сульфасалазин і салюбринал є потужними блокаторами [13]. Також використання епігенетичних процесів дозволяє впливати на синтез GSH, зокрема, мікроРНК-27а пригнічує ХС⁻ систему [48]. Було ідентифіковано ряд мікроРНК, регуляція яких порушується в резистентних до цисплатину клітинах. Виявлено, що експресія мікроРНК-27а впливає на біосинтез GSH. Пригнічення експресії мікроРНК-27а призводить до підвищення рівня переносника цистину/глутамату SLC7A11, і такий механізм не є унікальним для певної клітинної культури, а зустрічається в пухлинах *in vivo*. Чутливість клітинних ліній до цисплатину відновлювалася шляхом забезпечення експресії мікроРНК-27а або зниження активності SLC7A11 за допомогою сульфасалазину чи сіРНК (малі інтерферуючі РНК – клас дволанцюгових РНК довжиною 20-25 нуклеотидів, які в результаті взаємодії з матричною РНК (мРНК) цільового гена призводять до її деградації, запобігаючи трансляції мРНК на рибосомах у білок, який вона кодує, і, таким чином, знижують експресію гена). Трансфекція резистентних клітин комерційним препаратом, що містив попередник мікроРНК-27а, знижувала експресію SLC7A11 і підвищувала чутливість у 100 разів після обробки цисплатином у концентрації 12 ммоль/л [48].

3.2. Металотіонеїни

Протипухлинні препарати платини також інактивуються при утворенні хелатів з металотіонеїнами (МТ). Металотіонеїни – низькомолекулярні металозв'язуючі білки, що містять одну третину залишків цистеїну, завдяки яким МТ стають легкими мішенями для утворення хелатів з платиною [13] (рис. 1). Вплив цисплатину і карбоплатину на резистентні і чутливі пухлинні клітинні лінії нейробластоми UKF-NB-4 досліджували в [49]. На відміну від чутливих ліній, резистентні пухлинні клітинні лінії відповідали на присутність цитостатика значним підвищенням експресії МТ. За даними [49], препарати платини можуть зв'язуватися також з інгібітором транскрипції, що призводить до вивільнення

транскрипційного фактора 1 і запуску біосинтезу МТ. Було виявлено, що рівень МТ підвищується не лише в пухлинній тканині, але також у сироватці крові пацієнтів, хворих на рак [50].

Для пригнічення надлишкової експресії МТ автори [51] використовували коротку шпилькову РНК. У результаті спостерігали зниження життєздатності клітин на 45% у порівнянні з монозастосуванням цисплатину.

Рівень експресії металотіонеїнів вважається важливим біологічним фактором хіміотерапії препаратами платини [13]. МТ-1 і МТ-2 мають сайти зв'язування для багатьох мікроРНК, зокрема miR23 і miR224. Це вказує на те, що в регуляції МТ можуть брати участь мікроРНК, які можуть використовуватися для зменшення рівня експресії МТ.

4. Посилення процесів репарації днк

За даними [1], репарація ДНК (рис. 1) не є універсально розповсюдженою в усіх резистентних до цисплатину клітинних лініях. Однак, якщо такий механізм присутній, внесок підвищеної репарації у резистентність є низьким і зазвичай призводить до резистентності порядку 1,5-2,0 разів. Це обмежене зростання, тим не менш, вважається значним і йому надається велике значення у розумінні того факту, що неактивність спорідненого трансплатину значною мірою обумовлена швидкою репарацією його аддуктів з ДНК.

Білки MMR (рис. 1) є необхідними для підтримки міжланцюгових поперечних з'єднань ДНК цисплатином, обумовлюючи підвищену чутливість клітин [13]. Процесинг аддуктів ДНК зі сполуками платини за участю білків MMR після реплікації призводить до апоптозу і підвищеної чутливості до платини. Клітини зі зниженим вмістом у ядрі білків MMR hMLH1, hMSH2 чи hMSH6 мали парадоксально підвищену резистентність до цисплатину і знижений апоптоз, але не в усіх дослідженнях [12].

Оксаліплатин має більш сильну цитотоксичну дію, ніж цисплатин, шляхом індукування швидких вторинних дволанцюгових розривів і масового апоптозу [13]. Однак повідомлялося, що оксаліплатин призводить до загибелі клітин скоріше внаслідок порушення рибосомного біогенезу, ніж пошкодження ДНК [13].

За даними [2], відомо декілька внутрішньоклітинних комплексів, що здійснюють репарацію ДНК: 1) комплекс видалення нуклеотидів (NER); 2) комплекс гомологічної рекомбінації; 3) комплекс негомологічного з'єднання кінців (тип генетичної рекомбінації, що використовується клітинами для відновлення дволанцюгових розривів ДНК); 4) комплекс BER, здатний розпізнавати точкові пошкодження нуклеотидів і усувати їх за допомогою ферментів глікозилаз), 5) комплекс репарації невідповідності (MMR). На відміну від BER, комплекс видалення нуклеотидів NER розпізнає об'ємні пошкодження зв'язків між ланцюгами ДНК і здійснює висікання пошкодженого сегмента ДНК [2]. Більшість внутрішньоланцюгових поперечних з'єднань вилучаються системою NER шляхом висікання пошкоджених нуклеотидів і синтезу ДНК для відновлення генетичної цілісності, інші пошкодження відновлюються комплексними механізмами [13]. Ці механізми є дуже складними і недостатньо вивченими. Наприклад, комплекс видалення нуклеотидів NER являє собою цілу систему, до якої входять декілька основних складових: XPA-XPB, ERCC1, білок реплікації А (RPA), Rad23A, ДНК полімерази δ і ϵ та ДНК-лігаза [2]. Ключове значення в комплексі NER належить білку ERCC1 через його здатність відновлювати поперечні зв'язки і подвійні розриви ланцюгів ДНК, усуваючи індуковані цисплатином пошкодження ДНК [2].

Всі члени родини ERCC відіграють унікальні ролі в процесі репарації ДНК, рівень їх експресії чи наявність однонуклеотидного поліморфізму (SNP, відмінностей в послідовності ДНК розміром в один нуклеотид, що виникають в результаті точкових мутацій) має значний вплив на резистентність до сполук платини [13]. Генетичні варіанти кодування білків репарації ДНК впливають на ефективність хіміотерапії на основі сполук платини. Було проаналізовано 17 SNP у восьми генах (ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, XPA, XRCC1 and XRCC2), залучених до механізмів репарації ДНК, і їх зв'язок з результатом лікування недрібноклітинного раку легень (NSCLC). За даними [52], експресія ERCC1 корелює з резистентністю до цисплатину NSCLC, і при низьких рівнях експресії ERCC1 спостерігаються кращі клінічні результати. ERCC4 (XPF) є необхідним компонентом у NER, репарації міжланцюгових поперечних з'єднань, репарації шляхом гомологічної рекомбінації, але не бере участі в негомологічному з'єднанні кінців, сприяє резистентності до цисплатину, і рівень його експресії є тканиноспецифічним [13]. ERCC1 і XPF можуть утворювати у клітинах людини комплекс ERCC1–XPF, який виконує роль нуклеази в NER і на пізній стадії гомологічної рекомбінації. У дослідженні [52] здійснювали зниження експресії комплексу ERCC1–XPF у клітинах NSCLC, раку яєчника і молочної залози шляхом трансфекції цих клітин малими інтерферуючими РНК, спрямованими окремо проти ERCC1 і XPF чи ERCC1–XPF одночасно. Було показано, що комплекс ERCC1–XPF є дієвою мішенню для підвищення цитотоксичності і ефективності цисплатину. Зниження експресії ERCC1–XPF призводило до послаблення внутрішньоланцюгової репарації і репарації міжланцюгових поперечних з'єднань, що спричиняло приблизно чотири-шестикратні зміни значення IC 50 цисплатину для клітин NSCLC [52]. Багато інгібіторів комплексу ERCC1–XPF було запропоновано для підвищення чутливості пухлинних клітин до хіміотерапії на основі сполук платини, серед яких поліфенол зеленого чаю епігаллокатехін-3-галлат, катехоли, 3-гідроксипіридоні, N-гідроксиіміді і гідроксипіримідони, але їх клінічне застосування потребує подальшого дослідження [13]. ERCC5 (XPG) також виконує функцію нуклеази, подібну до ERCC1–XPF. Повідомлялося, що пригнічення XPF і XPG підвищує цитотоксичність препаратів платини до клітин остеосаркоми. Виявлено, що носії поліморфного варіанту rs751402 у 5'-некодуючій області ERCC5 були помітно резистентними до лікування сполуками платини.

Окрім ERCC, багато ключових компонентів, таких як BRCA, FANCD2, PCNA, XRCC1 і RAD51, беруть участь у різноманітні шляхів репарації ДНК. Краще розуміння регуляторних процесів репарації ДНК дозволить у майбутньому здійснювати більш точний підхід до персоналізованої хіміотерапії препаратами платини [13].

Якщо репарація ДНК виявиться невдалою або її перевершать надто численні пошкодження ДНК, стане можливим запуск процесу загибелі клітини (апоптоз) [13].

5. Зниження апоптозу

Резистентні до препаратів платини пухлинні клітини зазвичай мають більш високий поріг індукції апоптозу, головним чином, внаслідок надлишкової експресії антиапоптотичних білків чи порушення мітохондріальних сигнальних шляхів [13].

На цей час відома велика кількість протоонкогенів та антионкогенів, які кодують білки, залучені до сигнальних шляхів регуляції мітозу (поділу клітин). Протоонкогени – це гени, які можуть після виникнення в них мутацій або підвищення експресії призвести до неконтрольованого поділу клітин. Антионкогени – пухлинні супресори, які кодують антионкобілки, що часто негативно регулюють поділ і ріст клітин, а також ухилення від апоптозу. Крім того, антионкогени можуть кодувати і мікроРНК [53].

На цей час формується розуміння важливої ролі некодуючих РНК у різноманітних клітинних процесах. Дослідження показали, що некодуючі РНК беруть участь у регуляції проапоптотичних/антиапоптотичних білків і можуть слугувати терапевтичними мішенями чи маркерами прогнозу [13].

Головним фактором, який призводить до втрати функції апоптозу, є мутація гену p53, що спостерігається приблизно в половині випадків раку [1]. Проте резистентність у клітинах з неушкодженим p53 може бути істотно більшою, ніж у пухлинних клітинах з мутантним p53 чи його відсутністю. Резистентність у клітинах з неушкодженим p53 може бути пов'язана з пригніченням функції p53 і його нездатністю активувати апоптотичний шлях передачі сигналів.

5.1. Механізми пригнічення апоптотичних сигналів

Багатофакторна природа резистентності до цисплатину спричинила різні механізми пригнічення апоптотичного сигналу в резистентних до цисплатину пухлинних клітинах [1].

Так, виведення внутрішньоклітинного цисплатину, що відбувається внаслідок підвищеної активності білків-переносників, призводить до дефекту поглинання цього препарату. Формування і продовження існування аддуктів (пар) ДНК-цисплатин є життєво важливими для індукції апоптозу. Тому підвищення швидкості репарації ДНК призводить до послаблення апоптотичного процесу. Також пригнічення апоптозу відбувається внаслідок втрати функції пухлинного супресора – білку p53.

Слабка реакція ракових захворювань людини на цисплатин може бути пов'язана з ампліфікацією (збільшенням кількості) і надмірною експресією гену HER-2/neu [1], що були виявлені у 20-30% пацієнтів з раком молочної залози і яєчника. HER-2/neu – це прото-онкоген, що кодує трансмембранний рецептор – тирозинкіназу, яка має обширну гомологію з рецептором епідермального фактора росту (EGFR). Як тільки рецептор HER-2/neu активується, відбувається процес передачі сигналу або через провідний шлях SHC/GRB2/SOS, який у свою чергу активує шлях Ras/MAPK, або через провідний шлях PI3-K/Akt (рис.1). Крім того, Akt сприяє фосфорилуванню онкопротеїну Mdm2 і його транслокації в ядро, де Mdm2 пригнічує активність білку-супресора p53 і спричиняє резистентність. Однак основною причиною виникнення резистентності до цисплатину, обумовленою HER-2/neu, може також бути інактивація проапоптотичного білку Bad [1] внаслідок його фосфорилування білком Akt. Фосфорилування Bad білками ERK MAPK в альтернативному сайті так само послаблює цитотоксичну дію цисплатину, і це може бути обумовлено надмірною експресією HER-2/neu. Крім того, антиапоптотичний сигнал може виникати внаслідок опосередкованого Akt фосфорилування прокаспаз 9, що призводить до її інактивації. Більше того, процес передачі антиапоптотичних сигналів може бути обумовлений посиленням активності Akt під дією XIAP (інгібітора білків апоптозу), що сприяє пригніченню активності каспазного каскаду (каспаз – протеолітичні ферменти, які розщеплюють білки і відіграють важливу роль у процесах апоптозу, а також некрозу і запальних процесах). Порушення провідного шляху MAPK може бути обумовлено дисфункцією іншого прото-онкогену – H-Ras [1].

Надлишкова експресія молекул-інгібіторів апоптозу, таких як сурвівін і XIAP, впливає на активність каспаз. Активація каспаз 3, 8 і 9 послаблюється в резистентних до цисплатину клітинах. Пригнічення активації каспаз 3 і 8 може бути обумовлено зниженням апоптотичного сигналу як результат недостатньої експресії Fas [1].

Члени родини Bcl-2 (рис. 1) є ключовими молекулами в регуляції апоптозу. Вони локалізуються в мітохондріях і мають або про-, або антиапоптотичні функції [1].

5.2. Гіпоксія

Порушення балансу між швидким ростом пухлинних клітин і недостатнім постачанням через кровоносні судини призводить до зміни мікрооточення пухлини (ТМЕ), і однією з суттєвих характеристик є гіпоксія, що сильно асоціюється з поганим прогнозом при різних онкологічних захворюваннях, таких як гепатоцелюлярна карцинома, рак яєчника, недрібноклітинний рак легені та ін. [13]. Гіпоксія запускає регуляцію фактора, індукованого гіпоксією, що належить до родини HIF (рис. 1), на транскрипційному і білковому рівнях. HIF – це гетеродимерні фактори транскрипції, що складаються з двох субодиниць: оксиген-лабільної альфа-субодиниці (HIF1 α , HIF2 α чи HIF3 α) і стабільної бета-субодиниці (HIF1 β). HIF1 α має сильний зв'язок з апоптозом і регулює пов'язані з апоптозом гени (наприклад, Bcl-2, Bax (рис. 1), каспаза 3, каспаза 8) і сигнальні шляхи виживання клітин. Крім того, накопичення HIF полегшує секрецію деяких факторів росту. Деактивація цих сигнальних шляхів за рахунок зниження рівня HIF може бути перспективним підходом.

Класичні стратегії полягають у прямому/непрямому націлюванні на HIF та впливі на регулятори HIF/ сигнальні шляхи. Розробляється велика кількість проліків, специфічних інгібіторів HIF і неселективних інгібіторів для зниження рівня HIF за багатьма різними механізмами, зокрема, пригнічення димеризації HIF, синтезу мРНК чи білку, транскрипційної активності і здатності до зв'язування з ДНК.

Некодуючі РНК також можуть підвищувати експресію HIF1 α , що призводить до резистентності до препаратів платини.

Окрім HIF1 α , HIF2 α також асоціюється з відповіддю на лікування сполуками платини. Клітини GBM виявляли підвищення резистентності до цисплатину після виникнення гіпоксії, і пригнічення активності HIF2 α значною мірою підвищує чутливість до цисплатину клітин U251 і U87 (клітинні лінії GBM) і A549 [13].

5.3. Вплив фібробластів

Виникненню резистентності пухлинних клітин можуть сприяти також фібробласти, асоційовані з раком (CAFs, рис. 1), які утворюють основну частину пухлинної строми, постійно перебувають в активному стані і не набувають нормального фенотипу, не підлягають апоптозу та елімінації [13]. Ці незлоякісні клітини секретують специфічні цитокіни, білки чи екзосомальні мікроРНК, які призводять до активації певних антиапоптотичних сигнальних шляхів, таких як PI3K/Akt, ANXA3/JNK і IL-11/IL-11R/STAT3, і обумовлюють проліферацію, метастазування і хіміорезистентність пухлинних клітин. CAFs виділяють цистеїн і GSH, що зменшує внутрішньоклітинну концентрацію препаратів платини, також їхня природжена резистентність до цисплатину може бути пов'язана з високою експресією ERCC1 і ERCC4 [13].

6. Автофагія

Автофагія – процес перетравлення клітиною власних органел та ділянок цитоплазми за допомогою лізосом, може призводити до виживання, або загибелі клітини, в залежності від стадії захворювання (рис. 1). Автофагія виконує функцію позбавлення від старих і пошкоджених частин. Виявилось, що пригнічення автофагії (шляхом застосування інгібітора цього процесу чи впливу на регуляторні елементи або некодуючі РНК) може зменшити резистентність до сполук платини [13]. Використання 3-метиладеніну або хлорохіну для пригнічення автофагії на ранній/пізній стадії дозволяє посилити цитотоксичність препаратів платини. Дослідження [54] показало, що в порівнянні з чутливими до цисплатину клітинами SKOV3, автофагія зростає в резистентних до цисплатину клітинах SKOV3/DDP після

лікування цисплатином. Пригнічення автофагії на ранній стадії посилювало цитотоксичний вплив цисплатину на клітини SKOV3/DDP, але пригнічення автофагії на більш пізній стадії (порушення злиття автофагосом з лізосомами) є більш ефективним. Виявилось, що клітини SKOV3/DDP мали більшу кількість лізосом, ніж чутливі до цисплатину клітини SKOV3 [54].

Автофагія значною мірою контролюється регуляторними елементами за участю сигнального шляху PI3K–Akt–mTOR, а також Bcl-1, Bcl-2, Ras, p53 і некодуючих РНК (довгих некодуючих РНК і коротких інтерферуючих РНК) [13]. Також повідомлялося про такі регулятори як фосфатаза подвійної специфічності 1 (DUSP1), гепариназа, HMGB1 і GFRA1. Вплив на ці регуляторні елементи може підвищити ефективність препаратів платини.

7. Фізико-хімічний аспект подолання лікарської резистентності клітин і пухлин

7.1. Резистентність до антибіотиків

Резистентність до антибіотиків – здатність мікроорганізмів виживати й розмножуватись, незважаючи на присутність антибіотиків. Традиційно антибіотики поділяють на природні та напівсинтетичні (продукти модифікації природних молекул). “Золотою” порою у дослідженні антибіотиків вважаються 1950-60-ті роки. Відтоді мікроби значно покращили свою резистентність до антибіотиків. В наш час джерелом для виробництва нових антибіотиків є бактерії ґрунту [55], але знаходження нових ефективних антибіотиків є досить складною задачею, а з часом і до них мікроорганізми розвивають механізми резистентності. Це спостерігається навіть при не занадто частому вживанні нового антибіотика.

В останні десятиліття у зв'язку з винаходом багатьох дуже сильних антибактеріальних хіміопрепаратів, поняття «антибіотик» стало розмиватися і розширюватися, тому тепер часто вживається не лише по відношенню до природних і напівсинтетичних сполук, але і до багатьох сильних антибактеріальних хіміопрепаратів.

7.1.1. Особливості біоактивності наноконструкції левоміцетин – нанодисперсний кремнезем

У роботі [56] вивчено вплив левоміцетину, адсорбційно закріпленого на поверхні нанодисперсного кремнезему (наноконструкція (НК) левоміцетин-SiO₂), на ріст колоній хлібопекарських дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* (непатогенний мікроорганізм) та клітини кишкової палички *Escherichia coli* (умовно патогенний мікроорганізм) у водних суспензіях (рис. 4).

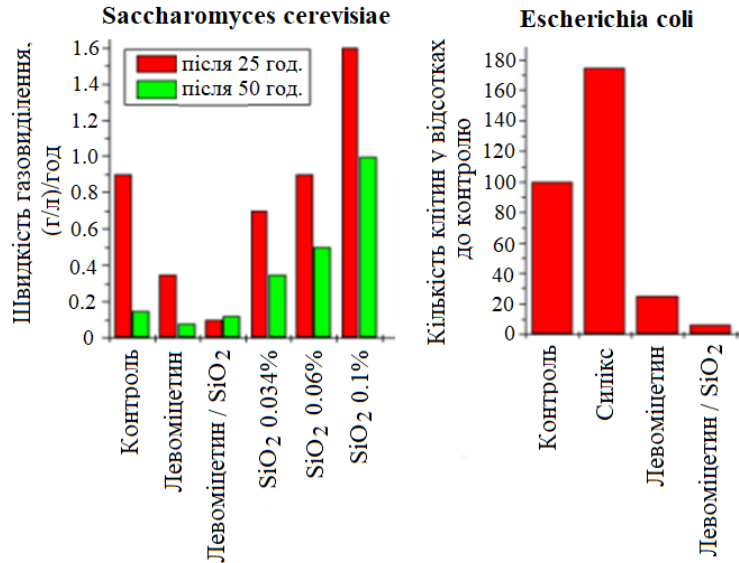


Рис. 4. Вплив ВДК та нанокompatитів на основі левоміцетину на розвиток тест-культур дріжджових клітин та клітин *Escherichia coli* [56]

Для визначення впливу НК левоміцетин-SiO₂ на дріжджові клітини були проведені експерименти щодо вивчення взаємодії *Saccharomyces cerevisiae* з нанокремнеземом, чистим левоміцетином, а також з НК – нанокремнеземом, імпрегнованим антибіотиком. Вимірювали об'єм та динаміку виділення вуглекислого газу в процесі бродіння за одиницю часу, а також приріст біомаси.

В процесі бродіння відбувається активний процес поділу клітин, що має місце в умовах достатньої кількості поживних речовин. Згодом у розчині накопичуються продукти життєдіяльності, а кількість поживних речовин зменшується. Це призводить до уповільнення процесу поділу клітин та зменшення газовиділення (рис. 4, а, контрольні зразки 1).

Присутність левоміцетину (рис. 4, а, зразки 2) значно пригнічує життєдіяльність дріжджових клітин та, відповідно, зменшується швидкість утворення вуглекислого газу. Бродіння при наявності кремнезему у складі НК з левоміцетином у цій же дозі ще більше підсилює дію антибіотика, що супроводжується зменшенням кількості утвореного вуглекислого газу (рис. 5, а, зразки 3). Проте маса CO₂, що утворилася в присутності кремнезему в концентрації 0,034-0,06% (без левоміцетину), була близька до такої для контрольного зразка, та навіть перевершувала її значення при концентрації 0,1% SiO₂ (рис. 4, а, зразки 4-6).

Аналогічні дослідження були проведені також щодо впливу на *Escherichia coli* НК левоміцетин-SiO₂ та його інгредієнтів. Отримані результати наведено на рис. 4, б. Так, щодо клітин кишкової палички зафіксовано значне підвищення активності левоміцетину, іммобілізованого на поверхні ВДК (рис. 4, б, зразки 4), порівняно з дією індивідуального левоміцетину (рис. 4, б, зразки 3) та стимулюючий вплив чистого кремнезему на клітини (рис. 4, б, зразки 2), порівняно з контролем (рис. 4, б, зразки 1).

Таким чином, встановлено значний активуючий ефект кремнезему на приріст біомаси клітин у водних суспензіях. Так, розвиток клітин у присутності нанокремнеземому дає приріст біомаси майже вдвічі, а при взаємодії з дріжджовими клітинами деяка стимулююча активність спостерігається навіть для зразків кремнезему з імпрегнованим левоміцетином. Вказаний ефект можна пояснити сприятливим впливом на проліферацію клітин

адсорбційного очищення середовища від продуктів життєдіяльності клітин малими дозами нанорозмірного кремнеземного біосумісного адсорбента.

Особливо важливе значення має встановлення того факту, що антимікробна активність левоміцетину, іммобілізованого на поверхні ВДК, у суспензіях *Escherichia coli* зростає майже в 4 рази в порівнянні з розчином чистого антибіотика тієї ж концентрації. Таким чином, нанорозмірний кремнезем у складі НК суттєво підвищує активність антибіотика, і це значно розширює можливості його застосування. Механізм активації іммобілізованого на поверхні кремнезему лікарського препарату автори [56] пояснюють можливістю появи на межі нанокompозиту з поверхнею клітинних мембран слабкоасоційованої води, що полегшує його проникнення до внутрішньоклітинного простору. При цьому, альтернативно, можна допустити, що механізм підвищеної активності композиту левоміцетину з наночастинками кремнезему полягає у відсутності резистентності дослідних клітин до нової нанокompозитної лікарської форми, або подоланням резистентності застосуванням кон'югату левоміцетину з кремнеземом.

7.1.2. Біоактивність нанокompозитів на основі доксорубіцину і нанодисперсного магнетиту

Доксорубіцин (C₂₇H₂₉NO₁₁) [57] – протипухлинний антибіотик антрациклінового ряду, характеризується антимітотичною і антипроліферативною дією. Механізм протипухлинної активності полягає у взаємодії з ДНК, створенні вільних радикалів і прямій дії на мембрани клітин з придушенням синтезу нуклеїнових кислот. Клітини чутливі до препарату в S- і G₂-фазах.

Для досліджень біоактивності нанокompозитів на основі доксорубіцину і нанодисперсного магнетиту синтезували нанокompозити: Fe₃O₄/доксорубіцин(ДР), Fe₃O₄/кремнезем(SiO₂)/ДР, Fe₃O₄/диоксид титану(TiO₂)/ДР, Fe₃O₄/гідроксиапатит(ГАП)/ДР. Синтез вихідного однодоменого магнетиту та нанокompозитів Fe₃O₄/SiO₂, Fe₃O₄/TiO₂, Fe₃O₄/ГАП здійснювали за описаними раніше методиками. Іммобілізацію ДР на поверхнях магнетиту Fe₃O₄ та наноструктур Fe₃O₄/SiO₂, Fe₃O₄/TiO₂, Fe₃O₄/ГАП здійснювали адсорбційним методом із середовища фізіологічного розчину (ФР) [58].

Дослідження біосумісності нанокompозитів здійснювали за їх впливом на життєздатність клітин хлібопекарських дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. Життєздатність клітин визначали цитохімічним методом із використанням камери Горяєва та застосуванням методу оптичної мікроскопії (біологічний мікроскоп «Bresser Erudit») і барвника метиленового синього шляхом реєстрації зміни їх концентрації при розмноженні в суспензіях за температури 22 °С із вмістом нанокompозитів, клітин дріжджів, мінімального синтетичного живильного середовища (МСЖС) [59] та фізіологічного розчину (ФР). Чисельно життєздатність K оцінювали за формулою: $K = M_1 / (M_1 + M_2) \cdot 100\%$, де: M_1 – кількість живих клітин, M_2 – кількість загиблих клітин. Отримані дані порівнювали з результатами досліджень контрольних серій зразків: дріжджових клітин (початкова концентрація ($n_0 \approx 2,5 \cdot 10^7$ мл⁻¹) у ФР з МСЖС; ФР та вихідного нанорозмірного однодоменого магнетиту (170 мкг/мл) із вмістом клітин дріжджів ($n_0 \approx 2,5 \cdot 10^7$ мл⁻¹) та МСЖС.

Біоактивність модифікованих ДР нанокompозитів Fe₃O₄/ГАП оцінювали за їх цитотоксичним впливом на клітини *Saccharomyces cerevisiae* та зниженням темпу проліферації клітин. Ці ефекти зумовлені, зокрема, участю доксорубіцину в редокс-циклічних реакціях та відповідним збільшенням кількості вільнорадикальних молекул,

індукуванням оксидативного стресу і затримками клітинного циклу в G₁- та S-фазах. Концентрацію клітин n (мл⁻¹) підраховували за формулою для камери Горяєва: $n = N \cdot 2,5 \cdot 10^5$, де N – кількість клітин над великим квадратом камери. Отримані дані порівнювали з результатами досліджень контрольних зразків (серій 1 і 2).

Наведені дані свідчать, що магніточутливі наноккомпозити Fe₃O₄/ДР, Fe₃O₄/SiO₂/ДР, Fe₃O₄/TiO₂/ДР, Fe₃O₄/ГАП/ДР виявляють високу цитотоксичну та протипроліферативну активність щодо клітин дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, дія яких є характерною для антибіотика антрациклінового ряду доксорубіцин [58]. На вибраних об'єктах відпрацьовано досить ефективну, надійну, безпечну та відносно недорогу методику контролю цитотоксичної активності наноккомпозитів, яка може бути корисною для використання в розробках нових лікарських магнітокерованих засобів спрямованої доставки.

7.2. Особливості біоактивності наноккомпозитів на основі магнетиту і цисплатину

В [60, 61] узагальнено та систематизовано результати розробок і досліджень, що стосуються синтезу нанорозмірного однодоменого магнетиту (Fe₃O₄), хімічного модифікування його поверхні молекулами, групами та речовинами різної хімічної природи, лікарськими препаратами різних механізмів дії, вивчення адсорбційних властивостей Fe₃O₄ і поліфункціональних НК на його основі, біосумісності та біоактивності НК та напрямів їх медико-біологічних застосувань тощо, а також наведено дані щодо умов та параметрів, за яких здійснювались відповідні хімічні, фізичні та біологічні експерименти, тести, випробування.

В табл. 1 наведено дані щодо адсорбційної ємності поверхні магніточутливих Fe₃O₄ і НК типу Fe₃O₄/димеркаптосукцинова кислота (ДМСК), Fe₃O₄/γ-амінопропілтриетоксисилан (АПС), Fe₃O₄/поліакриламід (ПАА), Fe₃O₄/гідроксапатит (ГАП) комплексів *цис*-дихлордіамінплатини (ЦП) та їх коефіцієнта розподілу і ступеня вилучення при іммобілізації з середовища ФР. Результати численних тестів, перевірок і випробувань засвідчили, що синтезовані та досліджені наноструктури Fe₃O₄/ЦП, Fe₃O₄/ДМСК/ЦП, Fe₃O₄/γ-АПС/ЦП, Fe₃O₄/ПАА/ЦП, Fe₃O₄/ГАП/ЦП характеризуються терапевтично значимим вмістом ЦП, а процеси його адсорбційної іммобілізації на поверхні носія Fe₃O₄ та його модифікованих форм є перспективними для створення відповідних магнітних рідин з цитотоксичними властивостями. Зазначимо, що модифікування поверхні магніточутливих носіїв Fe₃O₄ у цій роботі здійснювалися з метою пошуку можливостей керування вмістом лікарського препарату в складі НК.

Таблиця 1. Адсорбційна ємність *цис*-дихлордіамінплатини магніточутливих наноструктур з різною хімічною природою поверхні [61]

Тип наноструктури	Адсорбційна ємність A , мг/г	Коефіцієнт розподілу E , л/г	Ступінь вилучення R , %
Fe ₃ O ₄	80,10	2,16	66,20
Fe ₃ O ₄ /ДМСК	83,40	4,77	85,40
Fe ₃ O ₄ /γ-АПС	84,00	12,92	93,80
Fe ₃ O ₄ /ПАА	109,5	16,2	99,90
Fe ₃ O ₄ /ГАП	54,00	1,08	64,80

В табл. 2 наведено результати досліджень впливу магніточутливих нанокompatивів комплексної терапевтичної дії (з адсорбованим ЦП та кон'югованими моноклональними антитілами CD 95, у відповідних концентраціях, C) на життєздатність клітин раку молочної залози людини лінії MCF-7.

Таблиця 2. Вплив магніточутливих НК з адсорбованим ЦП, кон'югованих моноклональними антитілами CD 95, на життєздатність клітин лінії MCF-7 [61]

Контроль порівняння	Кількість загиблих клітин, %						
	Дія контролю	Fe ₃ O ₄ /+ ЦП	Fe ₃ O ₄ /+ CD 95	Fe ₃ O ₄ /+ ЦП + CD 95	Fe ₃ O ₄ /γ-АПС + ЦП	Fe ₃ O ₄ /γ-АПС + CD 95	Fe ₃ O ₄ /γ-АПС + ЦП + CD 95
ЦП, 2,5 мкг/мл	25	34	—	—	31	—	—
CD 95, 0,2 мкг/мл	10	—	25	—	—	20	—
ЦП + CD 95	38	—	—	46	—	—	46

Продовження табл. 2

Контроль порівняння	Кількість загиблих клітин, %						
	Дія контролю	Fe ₃ O ₄ /ПАА + ЦП	Fe ₃ O ₄ /ПАА + CD 95	Fe ₃ O ₄ /ПАА + ЦП + CD 95	Fe ₃ O ₄ /ГАП + ЦП	Fe ₃ O ₄ /ГАП + CD 95	Fe ₃ O ₄ /ГАП + ЦП + CD 95
ЦП, 2,5 мкг/мл	25	38	—	—	48	—	—
CD 95, 0,2 мкг/мл	10	—	21	—	—	27	—
ЦП + CD 95	38	—	—	57	—	—	57

Як контрольні зразки використано чисте поживне середовище, ЦП (C = 2,5 мкг/мл, відповідає IC 0,25) і моноклональне антитіло CD 95, C = 0,2 мкг/мл. Попередньо вихідний магнетит та нанокompatиви Fe₃O₄/ДМСК, Fe₃O₄/γ-АПС, Fe₃O₄/γ-АПС, Fe₃O₄/ГАП досліджено на біосумісність із лінією MCF-7.

Аналіз даних табл. 2 дозволяє зробити висновок, що у всіх досліджених випадках цитотоксичність по відношенню до клітин раку молочної залози людини лінії MCF-7 магніточутливих НК на основі магнетиту та цисплатину, а також за наявності модельного антитіла CD 95, виявилась значно вищою, ніж при моновикористанні вказаних препаратів. Подібний висновок виявився справедливим також при дослідженні впливу цисплатину на життєздатність клітин епітеліальної карциноми яєчника людини лінії A2780 (табл. 3).

Таблиця 3. Вплив цисплатину на життєздатність клітин лінії A2780 [61]

Зразок	IC ₅₀
	Кількість клітин, що загинули, %
ЦП	52
Fe ₃ O ₄ /ПАА	2
Fe ₃ O ₄ /ПАА + ЦП	65

7.3. Дослідження *in vivo* магнітних рідин, модифікованих Цисплатином

Зразки синтезованих магнітних рідин на основі нанокompatитів з іммобілізованим цисплатином та додатково модифікованих поліетиленгліколем було досліджено в ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Визначено цитотоксичну дію (на асцитній Ерліха та солідній Герена карциномах) таких нанокompatитних магнітних рідин, як: Fe₃O₄/O1.Na/ПЕГ (C_{MP} = 3 мг/мл); Fe₃O₄/O1.Na/ПЕГ/цисплатин.

7.3.1. Дослідження цитотоксичної дії магнітних рідин на Асцитній карциномі ерліха

Дослідження проведено на мишах-самцях-гібридах (лінія С57В1/6хДВА/21). Тваринам внутрішньочеревно перещеплювали асцитну карциному Ерліха у кількості по 2·10⁶ клітин на кожну мишу. Доза Fe₃O₄ становила 2 мг/кг маси їх тіла, цисплатину – 2 мг/кг. Надалі протипухлинну активність магнітних рідин визначали за середнім числом діб, які прожили піддослідні миші (порівняно з контрольними).

Відсоток гальмування росту (γ , %) асцитної пухлини Ерліха оцінювали за формулою:

$\gamma = (\alpha/\beta)100$, де α – різниця між числами прожитих діб тваринами контрольної та піддослідної груп; β – число діб, прожитих тваринами контрольної групи.

Як видно з наведених нижче даних, різницю між середніми числами діб, прожитих тваринами контрольної групи, й тими, яким внутрішньочеревно вводили магнітну рідину Fe₃O₄/O1.Na/ ПЕГ, вірогідно не встановлено, що ілюструють дані табл. 4.

Таблиця 4. Протипухлинна активність *in vivo* магнітної рідини щодо клітин асцитної карциноми Ерліха [61]

Група тварин	Тривалість життя, доба
Контроль (фізрозчин)	17,0 ± 1,4
ЦП**	23,0 ± 1,0*
Fe ₃ O ₄ /O1.Na/ПЕГ	18,2 ± 1,1
Fe ₃ O ₄ /O1.Na/ПЕГ/ЦП	24,8 ± 1,2*

Примітка. * Достовірність – <0,05 порівняно з контрольною групою тварин; ** цисплатин

Водночас ці самі дані засвідчили, що у мишей, які отримували цисплатин та магнітну рідину Fe₃O₄/O1.Na/ПЕГ/ЦП на основі ФР, на достовірній основі виявлено збільшення тривалості життя відповідно на 35 і 46 % (порівняно з контрольною групою тварин).

Отже, експериментально доведено ефективність використання магнітної рідини Fe₃O₄/O1.Na/ПЕГ/цисплатин для лікування пухлин асцитної карциноми Ерліха.

7.3.2. ДОСЛІДЖЕННЯ цитотоксичної дії магнітних рідин на Солідній карциномі герена

Дослідження проведено на лабораторних щурах-самцях лінії «Вістар» масою тіла 120 ± 5 г. Піддослідним тваринам перещеплювали підшкірно на спину 25%-ву суспензію пухлинної тканини карциноми Герена у ФР (по 0,4 мл суспензії на кожного щура). Протипухлинну активність *in vivo* магнітної рідини Fe₃O₄/O1.Na/ПЕГ/цисплатин щодо клітин карцино-

ми Герена ($n = 10$) порівняно з цисплатином залежно від впливу маси пухлини (МП) характеризують дані табл. 5.

Таблиця 5. Протипухлинна активність *in vivo* магнітної рідини щодо клітин солідної карциноми Герена [61]

Група тварин	МП, г
Контроль (фізрозчин)	$31,8 \pm 2,4$
ЦП**	$23,4 \pm 2,5^*$
ЦП+МП	$19,6 \pm 2,9^*$
Fe ₃ O ₄ /Ol.Na/ПЕГ/ЦП	$19,2 \pm 2,1^*$
Fe ₃ O ₄ /Ol.Na/ПЕГ/ЦП+магнітне поле	$13,4 \pm 1,7^*$

Примітка. * Достовірність – $<0,05$ порівняно з контрольною групою тварин; ** цисплатин

Встановлено, що цисплатин (зразок порівняння) гальмував ріст пухлини за масою на 26,4 %. Показано, що у тварин, яким вводили МР Fe₃O₄/Ol.Na/ПЕГ/цисплатин, маса пухлини зменшувалась на 40,2 % порівняно з контрольною групою тварин. Найбільший відсоток відповідного гальмування встановлено у щурів, яким вводили магнітну рідину Fe₃O₄/Ol.Na/ПЕГ/цисплатин (у комбінації з постійним магнітним полем). У цих піддослідних тварин маса пухлин зменшувалась на 57,9 % порівняно з тваринами контрольної групи.

Отже, експериментально доведено ефективність використання магнітної рідини Fe₃O₄/Ol.Na/ПЕГ/цисплатин у комбінації з постійним магнітним полем для лікування пухлин карциноми Герена.

7.4. Подолання резистентності злоякісних клітин і пухлин до цисплатину застосуванням феромагнітного нанокompозиту

В дослідженнях використовували феромагнітний нанокompозит на основі магнітної рідини, що містить ФР, нанорозмірний магнетит, та цисплатин. Параметри стандартизованої МР наведені в табл. 6 [23, 61].

Таблиця 6. Параметри стандартизованої МР

Величина та одиниця вимірювання	Значення величини
Концентрація магнетиту, мг/мл	14
Розмір частинок магнетиту, нм	4 - 22
Середній розмір частинок магнетиту, нм	10,8
Середній розмір частинок магнетиту, стабілізованих олеатом натрію, нм	16,8
Намагніченість насичення M _s , Гс	$14,1 \pm 2,5$ %
Гіпсометрична висота, см	25 ± 10 %
Густина ρ_{MP} , г/см ³	$1,14 \pm 1,0$ %

Цитотоксичну активність феромагнітного нанокompозиту визначали *in vitro* на резистентних до цисплатину клітинах раку молочної залози (PM3) людини лінії MCF-7. Клітини культивували в культуральному модифікованому середовищі Dulbecco ISCOV (Sigma, Німеччина) з додаванням ембріональної телячої сироватки ("Сангва", Україна) за температури 37 °С. Клітини пересівали двічі на тиждень зі щільністю посіву $2-4 \times 10^4$ клітин

на см² поверхні. Пересів клітин робили, коли 50 % поверхні зайнято клітинами. Резистентні до цисплатину клітини лінії MCF-7 (у концентрації 1×10^4 клітин/мл) висаджували по 100 мкл в 96-лункові пластикові планшети. Клітини культивували на модифікованому середовищі Dulbecco-ISCOV (Sigma, Німеччина) із додаванням ембріональної телячої сироватки та антибіотика - гентаміцину в концентрації 40 мкг/мл в стандартних умовах при 37 °С. Після 24-годинної адаптації клітин до умов культивування додавали нанокompозит у різних концентраціях (кожна у 3 паралелях, у 100 мкл) та інкубували за таких самих умов. Визначення цитотоксичності проводили через 24 години інкубації. Ефективність оцінювали за МТТ-колориметричним тестом. В основу методу покладено здатність мітохондріальних ферментів живої клітини перетворювати 3-[4,5-диметилтіазол-2-іл]-2,5-дифенілтетразол бромід (МТТ) – сіль жовтого кольору – в кристалічний МТТ-формазан лілового кольору. Для цього в лунки 96-лункового планшета додавали по 20 мкл розчину МТТ (5 мг/мл у фосфатно-сольовому буфері) та інкубували протягом 3-х годин. Після центрифугування планшета (1500 об/хв., 5 хв.) за допомогою напівавтоматичного відсмоктувача видаляли супернатант. Для розчинення кристалів формазану в кожен лунку додавали 100 мкл диметилсульфоксиду. Величину оптичного поглинання розчину вимірювали за допомогою мультилункового спектрофотометра при довжині хвилі 540 нм.

За результатами МТТ-тесту встановлено, що концентрація IC₅₀ для цисплатину складала 12,5 мкг цисплатину/мл, а для феромагнітного нанокompозиту – 7,5 мкг цисплатину/мл, що пояснює вищий цитотоксичний ефект нанокompозиту щодо клітин РМЗ, резистентних до цисплатину (рис. 5).

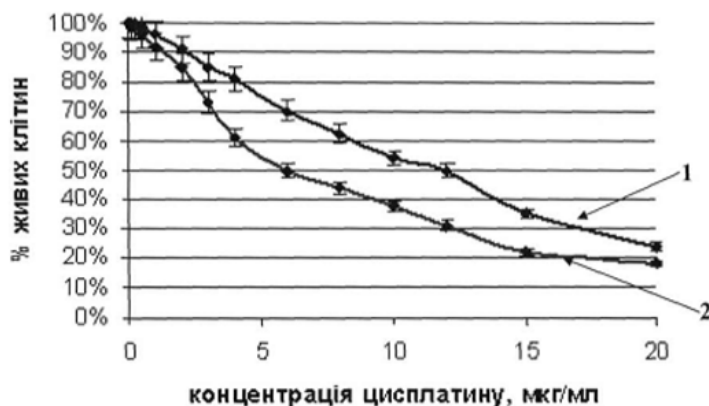


Рис. 5. Цитотоксична активність цисплатину та феромагнітного нанокompозиту щодо резистентних до цисплатину клітин РМЗ людини лінії MCF-7. Вісь абсцис - концентрація цисплатину (мкг/мл), вісь ординат – відсоток живих клітин. Позначення: 1 – цисплатин; 2 – феромагнітний нанокompозит [23]

Протипухлинний ефект феромагнітного нанокompозиту визначали на щурах з резистентною до цисплатину карциномою Герена, яку перещеплювали під шкіру на спину по 0,4 мл 23 % суспензії пухлинної тканини у фізіологічному розчині. Через 8 діб після перещеплення починали курс терапії: п'ять внутрішньочеревних ін'єкцій у дозі 1,2 мг цисплатину/кг маси тварини. Нанокompозит вводили 1 раз у 2 доби на фоні наркозу (Каліпсовет-Плюс, 1 мкл/г маси, в/м). Протипухлинний ефект оцінювали за зміною об'єму пухлин у тварин з резистентною карциномою Герена, яким вводили феромагнітний нанокompозит, порівняно з групою тварин, яким вводили цисплатин.

Феромагнітний нанокompозит чинив достовірний протипухлинний ефект на пухлини резистентного до цисплатину штаму: середній об'єм пухлин знижувався з $20,2 \pm 1,0 \text{ см}^3$ у контрольній групі до $12,1 \pm 2,4 \text{ см}^3$ у тварин, яким вводили нанокompозит (рис. 6), відсоток гальмування росту пухлин склав 40 % (рис. 7).



Рис. 6. Середній об'єм пухлин резистентної до цисплатину карциноми Герена після терапії цисплатином та феромагнітним нанокompозитом. Вісь абсцис – групи тварин, на які діяли різними чинниками, вісь ординат – об'єм пухлини (см³) [23]

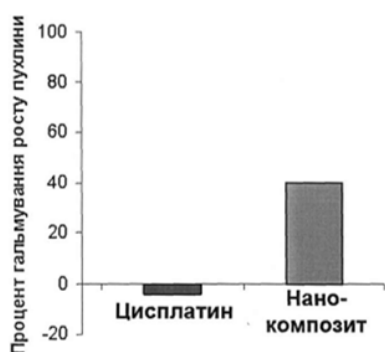


Рис. 7. Процент гальмування росту резистентної до цисплатину карциноми Герена при терапії цисплатином та феромагнітним нанокompозитом [23]

Біологічну безпеку феромагнітного нанокompозиту у порівнянні до цисплатину, оцінювали за загальними та біохімічними показниками крові щурів лінії Wistar після завершення курсу терапії.

За результатами досліджень встановлено, що феромагнітний нанокompозит не є більш токсичним за офіційний протипухлинний препарат цисплатин за загальними і біохімічними показниками крові. Встановлено також, що побічні ефекти феромагнітного нанокompозиту не відрізняються від таких офіційного цисплатину за впливом на життєво важливі органи тварин. Крім того, протипухлинний феромагнітний нанокompозит здатний до вибіркового накопичення в пухлинному вогнищі і поліпшує протипухлинний ефект цисплатину щодо пухлин з фенотипом лікарської резистентності при збереженні рівня біологічної безпеки і токсичних ефектів.

7.5. Особливості цитотоксичної дії нанокompозитів на основі магнетиту і цисплатину

У [62] на системах *in vitro* та *in vivo* доведено переваги застосування магніточутливих нанобіокompозитів на основі магнетиту і цисплатину порівняно з традиційним використанням цисплатину. Виявлено, що по відношенню до резистентної лінії MCF-7/CP такі нанобіокompозити характеризуються найвищою цитотоксичною активністю. Це пояснюється більш ефективним накопиченням наночастинок оксиду заліза в клітинах за рахунок високого рівня рецепторів трансферину (pTФ) та порушення системи антиоксидантного захисту резистентних клітин (підвищення ролі активних форм кисню та важких і легких ланцюгів Фер). Експериментально встановлено, що нанокompозит здатний викликати в клітинах резистентної лінії більш виражені цитоморфологічні зміни і генотоксичні ефекти, порівняно з клітинами чутливої лінії. В дослідях *in vivo* показано, що

наноккомпозит здатний гальмувати ріст резистентної до цисплатину карциноми Герена на 41% (рис. 7). Отримані дані засвідчують про вищу терапевтичну ефективність нанобіоккомпозиту та вибірковість його дії стосовно резистентних пухлин і вказують на перспективність його використання з метою подолання медикаментозної резистентності до цисплатину. При цьому встановлено, що прояви побічної дії наноккомпозиту на організм тварин і токсичність щодо життєво важливих органів є толерантнішими за дію цисплатину. По суті, вперше в системі *in vitro* досліджено механізми впливу наноккомпозиту на чутливі та резистентні до цитостатику пухлинні клітини MCF-7. Встановлено, що в механізмах реалізації апоптичної програми під впливом наноккомпозиту суттєву роль відіграють порушення обміну ендогенного заліза. Під впливом наноккомпозиту в клітинах раку молочної залози людини MCF-7 спостерігається значне підвищення рівня «вільного заліза», яке сприяє утворенню активних форм кисню та спричиняє оксидативний стрес (реакція Фентона). Наслідком оксидативного стресу, під впливом наноккомпозиту в резистентних клітинах, є індукція апоптозу та посилення процесів перекисного окиснення ліпідів. Доведено, що наноккомпозит здатний ініціювати апоптичну програму в клітинах резистентної лінії за мітохондріальним шляхом. Встановлено, що наноккомпозит здатний викликати структурно-функціональні перебудови біологічних мембран та знижувати інвазивні властивості клітин з фенотипом медикаментозної резистентності до цисплатину [62].

Слід допустити також можливість істотного зменшення ролі глутатіону і GS-X помпи у виведенні з клітини комплексів магнетит-цисплатин при використанні нанобіоккомпозиту, порівняно з цисплатином в традиційній хіміотерапії.

7.6. Магніточутливі наноккомпозити і магнітні рідини на основі магнетиту, гемцитабіну та антитіла her2

Гемцитабін (ГЦ) – (2-дезоксидифторцитидин монохлорид) – цитотоксичний препарат, антиметаболіт з групи антагоністів піримідинів. ГЦ відноситься до Переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я та найбільш ефективних і безпечних ліків, необхідних в системі охорони здоров'я. Механізм дії препарату полягає в інгібуванні ферменту рибонуклеотидредуктази, що призводить до порушення синтезу ДНК, іншим імовірним механізмом дії препарату вважається можливість гемцитабіну вбудовуватися у структуру ДНК і РНК, внаслідок чого гальмується синтез піримідинових нуклеотидів у S-фазі мітозу. Оскільки мітотична активність більш виражена у клітин, які швидко ростуть, то гемцитабін більш активний до клітин злоякісних пухлин, а також клітин крові. Характеризується вираженою протипухлинною активністю при ряді солідних пухлин (недрібноклітинний рак легені), рак підшлункової залози, сечового міхура, молочної залози, яєчників), задовільною переносимістю і можливістю успішного комбінування з іншими протипухлинними препаратами. Використовується для лікування холангіокарциноми та інших видів раку жовчних шляхів. Загальні побічні ефекти включають пригнічення кісткового мозку, проблеми з печінкою і нирками, нудоту, лихоманку, висип, задишку і випадання волосся [63, 64]. Тому на цей час можливість використання ГЦ у складі магніточутливих НК з метою створення багатофункціональних протипухлинних лікарських засобів адресної доставки та локальної терапії, наприклад, раку молочної залози, гепатоцелюлярної карциноми, остеосаркоми тощо активно вивчається [65-67].

АТ Her2 (Neu, ErbB-2, CD340) – мембранний білок, тирозинава протеїнкіназа сімейства рецептора епідермального фактора росту EGFR/ErbB, який кодується геном людини ERBB2. Ампліфікація гена HER2 грає важливу роль в патогенезі та прогресуванні певних агресивних типів раку [68-70]. Her2 є важливим біомаркером і терапевтичною мішенню захворювання,

асоційований з агресивністю пухлини і несприятливим прогнозом. Відомо, що АТ Her2 вважається одним з оптимальних для лікування таких захворювань, як рак органів шлунково-кишкового тракту, зокрема, за наявності метастаз в печінці [71].

Тому в [72-76] синтезовано магніточутливі наноконізпозити та магнітні рідини на основі ФР, магнетиту, гемцитабіну та антигіла (АТ) Her2, досліджено їх властивості та активність *in vitro* проти пухлинних клітин гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) печінки людини лінії HerG2. В наш час ГЦК – найбільш поширена первинна злоякісна форма раку печінки, результат злоякісної трансформації гепатоцитів, важке високолетальне захворювання.

Дані щодо методик експериментів, виготовлення зразків, допоміжних матеріалів тощо наведено в [72-76]. Для вивчення прямої цитотоксичної/цитостатичної дії серій експериментальних зразків магнітних рідин на основі НЧ Fe₃O₄, ГЦ, НК Fe₃O₄@ГЦ, АТ Her2, в моно- або комплексному застосуванні на клітини лінії HerG2 *in vitro* визначали показник IC50. Всього для досліджень були виготовлені серії таких зразків:

1. МР: Fe₃O₄@OINa/PEG+ФР (контроль 1),
2. Гемцитабін (контроль 2),
3. АТ HER2 (контроль 3),
4. МР + ГЦ: Fe₃O₄@ГЦ/OINa/ПЕГ+ФР,
5. МР + АТ: Fe₃O₄@OINa/ПЕГ+ФР+HER2,
6. МР + ГЦ + АТ: Fe₃O₄@ГЦ/OINa/ПЕГ+ФР+HER2,
7. ГЦ + HER2 (контроль 4),
8. ФР (контроль 5).

Результати впливу дослідних зразків на життєздатність клітин ГЦК печінки людини лінії HerG2 наведено в табл. 7.

Таблиця 7. Вплив дослідних зразків на життєздатність клітин ГЦК печінки людини лінії HerG2 [76]

Зразок			МР	ГЦ	АТ HER2	МР +	МР + HER2	МР + ГЦ + HER2	ГЦ + HER2	ФР
Концентрація										
МР*, мг/мл	ГЦ, мг/мл	HER2, мкг/мл	Кількість живих клітин, % **							
1,5	0,125	0,38	—***	36,0 ± 2,9	89,7 ± 4,0	— ***	—***	—***	52,4 ± 0,9	87,9 ± 4,0
0,75	0,063	0,19	—***	40,0 ± 2,1	83,7 ± 2,1	— ***	—***	—***	64,8 ± 2,1	86,5 ± 2,7
0,38	0,031	0,1	—***	44,9 ± 2,0	92,6 ± 8,6	— ***	—***	—***	65,2 ± 4,0	93,0 ± 5,1
0,19	0,016	0,05	26,7 ± 2,0	47,6 ± 1,2	98,0 ± 8,2	— ***	—***	—***	65,2 ± 0,2	92,7 ± 3,0
0,1	0,008	0,025	95,4 ± 7,8	78,2 ± 1,6	100,8 ± 3,3	68,7 ± 6,7	85,9 ± 4,3	55,0 ± 5,7	65,7 ± 3,5	91,3 ± 5,2
0,05	0,004	0,013	96,1 ± 9,0	80,4 ± 3,0	95,5 ± 13,6	71,0 ± 7,7	95,0 ± 10,3	62,7 ± 3,9	75,9 ± 3,4	92,7 ± 1,1
0,025	0,002	0,007	96,0 ± 7,7	84,6 ± 3,2	101,9 ± 3,6	72,4 ± 3,8	94,3 ± 13,4	62,5 ± 6,4	80,8 ± 2,1	98,4 ± 2,0

Примітка: * – концентрацію МР визначали за вмістом магнетиту, ** – в порівнянні з клітинами контрольної групи, які культивували без додавання зазначених табл. 5 речовин (100%), *** – не визначається, або достовірно не визначається

Аналіз даних табл. 7 дозволяє виявити особливості впливу композитної системи МР+ГЦ+АТ ($\text{Fe}_3\text{O}_4@GQ/ONa/PEG+FR+HER2$) та кожного її компоненту окремо (МР, ГЦ, АТ, ФР, відповідно) на клітини ГЦК.

IC50 для МР складала 0,155 мг/мл (контроль 1). В зразках з концентрацією МР більше 0,19 мг/мл кількість живих клітин не визначається, що, вірогідно, обумовлено високою оптичною густиною зразків.

Можна стверджувати, що АТ HER2 в монозастосуванні (контроль 3) в досліджених концентраціях не впливає на життєздатність або проліферацію клітин карциноми печінки людини лінії HepG2, оскільки його дія не призводить до зниження життєздатності клітин та практично не відрізняється від впливу ФР (контроль 5).

Культивування клітин HepG2 одночасно в присутності МР і АТ HER2 за концентрацій, менших 0,05 мг/мл і 0,013 мкг/мл, відповідно, практично не впливало на життєздатність клітин карциноми печінки. Однак, комплексне застосування МР і HER2 в концентрації 0,1 мг/мл і 0,025 мкг/мл, відповідно, зменшувало кількість життєздатних клітин зазначеної лінії до ~ 85,9 %.

IC50 для ГЦ становило 0,015 мг/мл (контроль 2). Дія ГЦ у монозастосуванні в концентрації 0,008 мг/мл залишала в життєздатному стані ~ 78 % клітин. Використання ГЦ у цій концентрації в комплексі з МР (0,1 мг/мл) виявляло синергічну дію та підвищувало ефективність цитостатику на ~ 10 % (кількість живих клітин складала ~ 68 %).

Комплексне застосування ГЦ і АТ HER2 (контроль 4) за концентрації 0,008 мг/мл і 0,025 мкг/мл, відповідно, також виявляло синергічну дію, що призводило до зменшення кількості життєздатних клітин до ~ 65 %.

Застосування композитної системи, що складається з ГЦ та HER2 в концентраціях 0,008 мг/мл і 0,025 мкг/мл, відповідно, та МР (в концентрації 0,1 мг/мл за Fe_3O_4) призводило до зменшення кількості життєздатних клітин карциноми печінки людини лінії HepG2 до ~ 55 %, що вказує на значний синергічний ефект дії зазначених складових (табл. 7).

Виявлений синергічний цитотоксичний/цитостатичний ефект можна пояснити високою біологічною активністю комплексу з інтегрованим лігандом Fe_3O_4 -ГЦ-HER2 внаслідок розпізнавання рецепторів пухлинних клітин HepG2 та фармакологічної корекції обміну ендogenous заліза, що забезпечується застосуванням залізовмісної МР, ГЦ та АТ HER2.

Дійсно, в механізмах реалізації програми апоптозу внаслідок формування медикаментозного впливу НК суттєву роль відіграють порушення обміну ендogenous заліза в онкоклітинах [62]. Вказані порушення викликають підвищену потребу клітин в залізі, яка задовільняється накопиченням значної кількості наночастинок Fe_3O_4 з МР. Високий рівень «вільного заліза» у формі накопиченого Fe_3O_4 та кислого середовища в клітинах обумовлює прискорене утворення іонів заліза та активних форм кисню (реакція Фентона), що, в свою чергу, призводить до оксидативного стресу клітин та апоптозу. При цьому відбувається також підсилення ефективності дії як ГЦ, так і АТ HER2. Прикладом цього є підвищення на ~ 10 % дії ГЦ при концентрації 0,008 мг/мл у складі МР та виникнення цитотоксичної дії комплексу МР+HER2 на рівні ~ 10% при концентрації HER2 0,025 мкг/мл, порівняно з відсутністю активності АТ в цих дозах при монозастосуванні (табл. 7).

Таким чином, спільна дія МР, ГЦ та АТ HER2 на клітини лінії HepG2 значно перевершує їх вплив у монозастосуванні в тих же концентраціях, що і обумовлює виявлений синергічний ефект.

Отже, *in vitro* на прикладі впливу нової магнітокерованої колоїдної системи, до складу якої входить магнетит, протипухлинний препарат ГЦ і антитіло HER2, на клітини ГЦК печінки людини лінії HepG2, показана можливість досягнення цитотоксичного ефекту при суттєво менших концентраціях хіміо- і імунотерапевтичних препаратів та створення умов для зменшення токсико-алергічних реакцій організму в цілому. Крім того, отримані експериментальні дані свідчать, що досліджені МР можуть бути перспективними для використання в методі адресної доставки та локальної терапії онкологічних захворювань.

Слід зазначити, що в наведених дослідженнях резистентність пухлинних клітин HepG2 до гемцитабіну спеціально не вивчалась. Однак, можна припустити, що природа виявленого синергічного цитотоксичного/цитостатичного ефекту полягає в подоланні (можливо, частковому) резистентності клітин HepG2 до гемцитабіну в присутності наночастинок Fe₃O₄.

7.7. Магнітокеровані рідинні протипухлинні векторні системи на основі нанорозмірного Fe₃O₄, цитотоксичного лектину *b. Subtilis imb b-7724*, колоїдних наночастинок золота

В роботі [77] вивчено цитотоксичність бактеріального лектину *B. subtilis IMB B-7724* до клітин раку передміхурової залози людини різної злоскісності в системі *in vitro* за наявності магнітної рідини на основі ФР, однодомного магнетиту та колоїдних частинок золота в залежності від складу та концентрації компонентів.

Для вивчення впливу на життєздатність клітин карциноми передміхурової залози людини ліній LNCaP, Du-145, PC-3 виготовляли 5 експериментальних серій вихідних зразків з такими концентраціями активних компонентів:

- 1 - Fe₃O₄ у складі МР Fe₃O₄/ол.Na/ПЕГ/ФР – 300 мкг/мл;
- 2 - Fe₃O₄+ЦЛ у складі МР Fe₃O₄/ол.Na/ПЕГ/ЦЛ/ФР – 300 мкг/мл і 1000 мкг/мл, відповідно;
- 3 - Fe₃O₄+ЦЛ+Au у складі МР Fe₃O₄/ол.Na/ПЕГ/ЦЛ/Au/ФР – 300 мкг/мл, 1000 мкг/мл, 10 мкг/мл, відповідно;
- 4 - ЦЛ *B.subtilis IMB B-7724* у фізіологічному розчині (ЦЛ) – 1000 мкг/мл;
- 5 - ЦЛ+Au у середовищі фізіологічного розчину – 1000 мкг/мл, 10 мкг/мл, відповідно.

Дані щодо методик експериментів, виготовлення зразків, використання допоміжних матеріалів тощо наведено в [77].

Вивчено цитотоксичний/цитостатичний вплив нанобіокомпозитів на життєздатність і проліферацію клітин раку передміхурової залози людини різного ступеня злоскісності в системі *in vitro*. Синергічну цитотоксичну дію нанобіокомпозиту спостерігали на гормон-резистентних клітинах лінії Du-145. Статистично достовірне посилення ефектів феромагнетика і лектину відмічали лише за наявності Au в складі препарату: показники IC₅₀ були нижче на 94% для нанобіокомпозиту і на 21% для цитотоксичного лектину. Додавання Au до складу нанобіокомпозиту з лектином привело до збереження цитотоксичної активності препаратів через 45 діб з часу їх виготовлення.

Результати досліджень свідчать про перспективність використання магнітних рідин на основі ФР, нанорозмірного магнетиту, що містять біоактивні природні сполуки з цитотоксичними / цитостатичними властивостями для створення магніточутливих протипухлинних векторних систем з мінімізованими проявами побічного впливу на організм людини та покращеною сумісністю з іншими лікарськими засобами.

7.8. Фізико-хімічні основи створення новітніх засобів для подолання лікарської резистентності клітин і пухлин

Одним із найважливіших результатів досліджень магніточутливих НК для протипухлинної терапії було виявлення загальної закономірності – синергізму сумісної дії хіміотерапевтичного препарату, антитіла та залізовмісного нанорозмірного носія, ефективність якої достовірно перевершувала дію відповідних лікарських засобів в індивідуальному використанні у тих же дозах [16, 18, 23, 62, 72, 76, 77]. Виявлений синергічний цитотоксичний/цитостатичний ефект дії залізовмісного нанобіокомпозиту на основі магнітної рідини і протипухлинного препарату та подолання *in vitro*, *in vivo* резистентності клітин і пухлин раку молочної залози людини MCF-7 було пояснено високою біологічною активністю комплексу Fe_3O_4 з хіміотерапевтичним лікарським препаратом та фармакологічною корекцією процесів обміну ендogenous заліза з пухлиною [23, 62].

Допускається також можливість істотного зменшення ролі глутатіону і GS-X помпи у виведенні з клітини комплексів магнетит-цисплатин при використанні нанобіокомпозиту, порівняно з цисплатином в традиційній хіміотерапії. За даними авторів цього огляду, ефективність взаємодії пухлинних клітин з магнітними рідинами на основі ФР та залізовмісних магніточутливих нанорозмірних носіїв з іммобілізованим протипухлинним препаратом, наприклад ЦП, принципово відрізняється від взаємодії таких клітин з вільними (молекулярними, традиційними) формами відповідного препарату.

Що б це пояснити, зазначимо, що у складі цитотоксичної МР завжди є певна кількість «вільного» ЦП в рідкій фазі та «зв'язаного», що перебуває в іммобілізованому стані на поверхні магніточутливого нанорозмірного носія. При взаємодії клітин і пухлин з МР, вільний і іммобілізований ЦП разом з носієм проникають через клітинну мембрану у внутрішньоклітинний простір. Там вільний ЦП «обробляється» клітиною, яка намагається позбутися його впливу за всіма можливими механізмами її резистентності, зокрема за механізмом дії GS-X помпи. Як свідчать експериментальні дані, відомі механізми клітинної резистентності є доволі ефективними стосовно молекулярних форм хіміотерапевтичного препарату (розділи 1-6) і малоефективними стосовно іммобілізованого на поверхні наночастинок (розділ 7). Тому зв'язаний ЦП, перебуваючи у внутрішньоклітинному просторі разом з носієм, має можливість досягати ядра, проникати в нього та з синергічним ефектом виконувати свою апоптатичну функцію.

Виходячи з наведених даних можна запропонувати новий фізико-хімічний принцип подолання лікарської резистентності злоякісних клітин та пухлин: діючу протипухлинну речовину використовувати в складі нанобіокомпозиту, в якому вона знаходиться в іммобілізованому стані на поверхні нанорозмірного магніточутливого залізовмісного носія. Реалізація цього принципу може бути досягнена, зокрема, шляхом хімічного конструювання магніточутливих нанокомпозитів типу ядро-оболонка з багаторівневою ієрархічною наноархітектурою, здатних виконувати комплекс функцій, характерних медико-біологічним нанороботам [9, 14-22, 72-80].

Висновки

Здійснено пошук, узагальнення і аналіз наукових даних щодо особливостей взаємодії хіміотерапевтичних офіційних препаратів та нанокомпозитів на їх основі зі злоякісними клітинами і пухлинами, виникнення лікарської резистентності, визначення перспективних

напрянків і шляхів її подолання та створення нових ефективних нанокомпозитних лікарських засобів для застосування в протипухлинній хіміотерапії.

Наведені дані свідчать про актуальність тематики. Цілеспрямовані дослідження резистентності злоякісних клітин і новоутворень до хіміотерапевтичних препаратів провадяться з 90-років минулого століття.

Переважає кількість робіт виконана за методологією, що передбачає традиційне використання хіміотерапевтичних препаратів. В цих роботах встановлено принцип багатофакторної природи резистентності, вивчено процеси і механізми її реалізації, пов'язані зі зменшенням накопичення хіміотерапевтичного препарату в клітинах, підвищенням активності систем детоксикації, посиленням процесів репарації ДНК, зниженням апоптозу, автофагією. Встановлено ряд перспективних речовин та факторів впливу, що сприяють подоланню резистентності. Однак, виявлені шляхи подолання резистентності злоякісних клітин і новоутворень до відповідних препаратів перебувають на стадіях лабораторних, доклінічних, або, в кращому випадку, клінічних досліджень. При цьому не виключається, що використання новітніх високоефективних хіміотерапевтичних препаратів призведе до виникнення нових механізмів резистентності. Результати досліджень за традиційним використанням хіміотерапевтичних препаратів на цей час складають значний фундаментальний та практично важливий доробок щодо встановлення механізмів лікарської резистентності, однак проблема її лікарського подолання до цього часу залишається далекою від вирішення, а використані підходи справлять враження тупикових.

З розвитком нанотехнологій започатковано нові наукові напрямки та виконано значну кількість досліджень, присвячених створенню та пошуку перспективних застосувань в онкології нанокомпозитів на основі біоінертних, біосумісних і біоактивних наночастинкових матеріалів та сучасних хіміотерапевтичних препаратів. Слід підкреслити, що всі ці роботи містять дані, що свідчать про переваги впровадження нанокомпозитних лікарських засобів в клінічну практику, в порівнянні із застосуванням хіміотерапевтичних препаратів в традиційних формах.

На цьому тлі виділяються цілеспрямовані дослідження вчених ІХП ім. О.О. Чуйка НАН України та ІЕПОР ім. Р.С. Кавецького НАН України в галузі створення сучасних поліфункціональних нанокомпозитних хіміотерапевтичних засобів для застосування в протипухлинній терапії, здатних до подолання лікарської резистентності злоякісних клітин і новоутворень.

Так, в ІХП ім. О.О. Чуйка НАН України вперше синтезовано магнітні рідини, що містять протипухлинні препарати цисплатин, доксорубіцин, гемцитабін, відповідні антитіла, вивчено їх фізико-хімічні властивості та встановлено параметри для стандартизації.

В ІЕПОР ім. Р.С. Кавецького НАН України вивчено протипухлинні властивості магнітних рідин. На основі магнітної рідини з цисплатином запропоновано перший вітчизняний магніточутливий онкологічний лікарський засіб «Фероплат», який не має аналогів у світі. Фероплат є стандартизованим засобом для підвищення ефективності хіміотерапії та подолання медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень, призначений для доставки цитостатика безпосередньо до пухлинної тканини. Це забезпечує максимальне надходження його у клітини і сприяє підвищенню терапевтичного ефекту. З метою впровадження фероплату у виробництво та клінічну практику успішно виконано його доклінічні випробування.

Аналіз наведених даних свідчить про пріоритетність робіт в галузі створення нових нанокомпозитних хіміотерапевтичних лікарських засобів для застосування в протипухлинній терапії, здатних до подолання лікарської резистентності злоякісних клітин і новоутворень.

Факти подолання медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень до цисплатину новим вітчизняним онкологічним лікарським засобом «Фероплат», а також високі показники цитотоксичної / цитостатичної активності нанобіокомпозитів на основі фізіологічного розчину, магнетиту та цисплатину, доксорубіцину, гемцитабіну тощо, можуть свідчити про принципову необхідність зміни підходів до застосування сучасних протипухлинних хіміотерапевтичних засобів – заміною їх традиційних молекулярних форм відповідними нанокompозитними формами.

Робота виконана за підтримки цільової програми фундаментальних досліджень Національної академії наук України «Перспективні фундаментальні дослідження та інноваційні розробки наноматеріалів і нанотехнологій для потреб промисловості, охорони здоров'я та сільського господарства» на 2020-2024 роки.

Література

1. *Siddik Z.H.* Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance // *Oncogene*. – 2003. – V. 22. – P. 7265–7279. doi:10.1038/sj.onc.1206933
2. *Шевченко А.И., Колесник А.П., Каджоян А.В., Кузьменко В.А.* Факторы химиорезистентности при немелкоклеточном раке лёгкого // *Патология*. – 2016. – Т. 36, № 1. – С. 4–9.
3. *Zhou P., Ma L., Zhou J. et al.* miR-17-92 plays an oncogenic role and conveys chemoresistance to cisplatin in human prostate cancer cells // *Int. J. Oncol.* – 2016. – V. 48, No 4. – P. 1737–1748. doi: 10.3892/ijco.2016.3392
4. *Petranovska A.L., Abramov N.V., Turanska S.P. et al.* Adsorption of cis-dichlorodiammineplatinum by nanostructures based on single-domain magnetite // *J. Nanostruct. Chem.* – 2015. – V. 5, No 3. – P. 275–285.
5. *Abramov M.V., Petranovska A.L., Kusyayak N.V. et al.* Synthesis and properties of magnetosensitive nanocomposites and ferrofluids based on magnetite, gemcitabine and HER2 antibody // *Funct. Mater.* – 2020. – V. 27, No 2. – P. 283–295.
6. *Pylypchuk I.V., Abramov M.V., Petranovska A.L. et al.* Multifunctional magnetic nanocomposites on the base of magnetite and hydroxyapatite for oncology applications: International Conference on Nanotechnology and Nanomaterials. – Springer, 2018. – P. 35–47.
7. *Абрамов М.В., Петрановська А.Л., Пулицчук Е.В. та ін.* Магніточутливі поліфункціональні нанокompозити на основі магнетиту і гідроксиапатиту для застосування в онкології // *Поверхня*. – 2018. – № 10(25). – С. 245–285. doi: 10.15407/Surface.2018.10.245
8. *Abramov M.V., Kusyayak A.P., Kaminskiy O.M. et al.* Magnetosensitive Nanocomposites Based on Cisplatin and Doxorubicin for Application in Oncology // *Horizons in World Physics*. – 2017. – V. 293. – P. 1–56. https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=63046
9. *Kusyayak A.P., Petranovska A.L., Turanska S.P. et al.* Synthesis and properties of nanostructures based on lanthanum fluoride for photodynamic therapy of tumors of the cranial cavity and bone tissue // *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. – 2021. – V. 12, No 3. – P. 216–225. DOI: <https://doi.org/10.15407/hftp12.03.216>
10. *Ishikawa T., Wright C.D., Ishizuka H.* GS-X pump is functionally overexpressed in cis-diamminedichloroplatinum(II)-resistant human leukemia HL-60 cells and down-regulated by cell differentiation // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269, No 46. – P. 29085–29093.

11. *Chekhun V.F., Lukyanova N.Yu., Burlaka A.P. et al.* Iron metabolism disturbances in the MCF-7 human breast cancer cells with acquired resistance to doxorubicin and cisplatin // *Int. J. Oncol.* – 2013. – V. 43. – P. 1481–1486. DOI: 10.3892/ijo.2013.2063
12. *Stewart D.J.* Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin // *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* – 2007. – V. 63. – P. 12–31.
13. *Zhou J., Kang Y., Chen L. et al.* The drug-resistance mechanisms of five platinum-based antitumor agents // *Front. Pharmacol.* – 2020. – V. 11, No 343. – P. 1–17. doi: 10.3389/fphar.2020.00343
14. *Шпак А.П., Горбик П.П.* Физико-химия наноматериалов и супрамолекулярных структур. Т. 1. – Київ: Наукова думка, 2007. – 430 с.
15. *Shpak A.P., Gorbyk P.P.* Nanomaterials and Supramolecular Structures: Physics, Chemistry, and Applications. – Netherlands: Springer, 2009. – 420 p.
16. *Горбик П.П., Туров В.В.* Наноматериалы и нанокompозиты в медицине, биологии, экологии. – Киев: Наукова думка, 2011. – 444 с.
17. *Пат. UA 99211.* Нанокapsула з функціями наноробота / Горбик П.П., Петрановська А.Л., Турелик М.П., Туранська С.П., Васильєва О.А., Чехун В.Ф., Лук'янова Н.Ю., Шпак А.П., Кордубан О.М. – Опубл. 2012.
18. *Gorbyk P.P., Chekhun V.F.* Nanocomposites of medicobiologic destination: reality and perspectives for oncology // *Funct. Mater.* – 2012. – V. 19, No 2. – P. 145–156.
19. *Горбик П.П.* Нанокompозити з функціями медико-біологічних нанороботів: синтез, властивості, застосування // *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології.* – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 323–436.
20. *Gorbyk P.P., Lerman L.B., Petranovska A.L., Turanska S.P.* Magnetosensitive Nanocomposites with Functions of Medico-Biological Nanorobots: Synthesis and Properties // *Advances in Semiconductor Research: Physics of Nanosystems, Spintronics and Technological Applications.* – NY: Nova Science Publishers, 2014. – P. 161–198.
21. *Gorbyk P.P., Lerman L.B., Petranovska A.L. et al.* Magnetosensitive Nanocomposites with Hierarchical Nanoarchitecture as Biomedical Nanorobots: Synthesis, Properties, and Application // *Fabrication and Self-Assembly of Nanobiomaterials, Applications of Nanobiomaterials.* – Elsevier, 2016. – P. 289–334.
22. *Горбик П.П.* Медико-біологічні нанокompозити з функціями нанороботів: стан досліджень, розробок та перспективи практичного впровадження // *Хімія, фізика та технологія поверхні.* – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 128–143. doi: 10.15407/hftp11.01.128
23. *Пат. UA 112490.* Протипухлинний феромагнітний нанокompозит / Чехун В.Ф., Лук'янова Н.Ю., Горбик П.П., Тодор І.М., Петрановська А.Л., Бошицька Н.В., Божко І.В. – Опубл. 2016.
24. *Wang W., Ke S., Chen G. et al.* Effect of lung resistance-related protein on the resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines // *Oncol. Rep.* – 2004. – V. 12. – P. 1365–1370.
25. *Gao H., Zhang S., Hu T. et al.* Omeprazole protects against cisplatin-induced nephrotoxicity by alleviating oxidative stress, inflammation, and transporter-mediated cisplatin accumulation in rats and HK-2 cells // *Chem. Biol. Interact.* – 2019. – V. 297. – P. 130–140. doi: 10.1016/j.cbi.2018.11.008
26. *Holzer A.K., Howell S.B.* The Internalization and Degradation of Human Copper Transporter 1 following Cisplatin Exposure // *Cancer Res.* – 2006. – V. 66, No 22. – P. 10944–10952. doi: 10.1158/0008-5472.can-06-1710

27. *Ishida S., McCormick F., Smith-McCune K., Hanahan D.* Enhancing tumor-specific uptake of the anticancer drug cisplatin with a copper chelator // *Cancer Cell*. – 2010. – V. 17, No 6. – P. 574–583. doi: 10.1016/j.ccr.2010.04.011
28. *Fu S., Naing A., Fu C. et al.* Overcoming platinum resistance through the use of a copper-lowering agent // *Mol. Cancer Ther.* – 2012. – V. 11, No 6. – P. 1221–1225. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0864
29. *Al-Eisawi Z., Beale P., Chan C. et al.* Carboplatin and oxaliplatin in sequenced combination with bortezomib in ovarian tumour models // *J. Ovarian Res.* – 2013. – V. 6, No 1. – P. 78. doi: 10.1186/1757-2215-6-78
30. *Li X., Lin Z., Zhang B. et al.* beta-elemene sensitizes hepatocellular carcinoma cells to oxaliplatin by preventing oxaliplatin-induced degradation of copper transporter 1 // *Sci. Rep.* – 2016. – V. 6, No 21010. doi: 10.1038/srep21010
31. *Лук'янова Н.Ю., Борікун Т.В., Базась В.М. та ін.* Циркулюючі мікроРНК: Перспективи використання для ранньої діагностики та моніторингу перебігу пухлинного процесу // *Онкологія*. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 181–191.
32. *Song L., Li Y., Li W. et al.* miR-495 enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to platinum by modulation of copper-transporting P-type adenosine triphosphatase A (ATP7A) // *J. Cell Biochem.* – 2014. – V. 115, No 7. – P. 1234–1242. doi: 10.1002/jcb.24665
33. *Wang X., Zhu W., Zhao X., Wang P.* miR-133a enhances the sensitivity of Hep-2 cells and vincristine-resistant Hep-2v cells to cisplatin by downregulating ATP7B expression // *Int. J. Mol. Med.* – 2016. – V. 37, No 6. – P. 1636–1642. doi: 10.3892/ijmm.2016.2569
34. *Aller S.G., Yu J., Ward A. et al.* Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding // *Science*. – 2009. – V. 323, No 5922. – P. 1718–1722. doi:10.1126/science.1168750
35. *Dean M., Rzhetsky A., Allikmets R.* The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily // *Genome Res.* – 2001. – V. 11, No 7. – P. 1156–1166.
36. *Yang P., Ebbert J.O., Sun Z., Weinshilboum R.M.* Role of the Glutathione Metabolic Pathway in Lung Cancer Treatment and Prognosis: A Review // *Journal of clinical oncology*. – 2006. – V. 24, No 11. – P. 1761–1769.
37. *Zhang Y.H., Wu Q., Xiao X.Y. et al.* Silencing MRP4 by small interfering RNA reverses acquired DDP resistance of gastric cancer cell // *Cancer Lett.* – 2010. – V. 291, No 1. – P. 76–82. doi: 10.1016/j.canlet.2009.10.003
38. *Beretta G.L., Benedetti V., Cossa G. et al.* Increased levels and defective glycosylation of MRPs in ovarian carcinoma cells resistant to oxaliplatin // *Biochem. Pharmacol.* – 2010. – V. 79, No 8. – P. 1108–1117. doi: 10.1016/j.bcp.2009.12.002
39. *Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J.* A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. – *JNCI*. – 2000. – V. 92, No 16. – P. 1295–1302. DOI:10.1093/jnci/92.16.1295
40. *Chen S., Jiao J.-W., Sun K.-X. et al.* MicroRNA-133b targets glutathione S-transferase π expression to increase ovarian cancer cell sensitivity to chemotherapy drugs // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2015. – V. 9. – P. 5225–5235. DOI:10.2147/DDDT.S87526
41. *Ramsay E.E., Dilda P.J.* Glutathione S-conjugates as prodrugs to target drug-resistant tumors // *Front. Pharmacol.* – 2014. – V. 5. – P. 181. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00181>
42. *Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д.* Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // *Успехи биологической химии*. – 2014. – Т. 54. – С. 299–348.

43. *Pastore A., Federici G., Bertini E., Piemonte F.* Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification // *Clin. Chim. Acta.* – 2003. – V. 333, No 1. – P. 19–39.
44. *Zhu Z., Du S., Du Y. et al.* Glutathione reductase mediates drug resistance in glioblastoma cells by regulating redox homeostasis // *J. Neurochem.* – 2018. – V. 144, No 1. – P. 93–104. doi: 10.1111/jnc.14250
45. *Chen H.H.W., Kuo M.T.* Role of glutathione in the regulation of cisplatin resistance in cancer chemotherapy // *Met. Based Drugs.* – 2010. – V. 2010. – P. 430939.
46. *Ballatori N., Krance S.M., Marchan R., Hammond C.L.* Plasma membrane glutathione transporters and their roles in cell physiology and pathophysiology // *Mol. Aspects Med.* – 2009. – V. 30. – P. 13–28. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.004
47. *Cadoni E., Valletta E., Caddeo G. et al.* Competitive reactions among glutathione, cisplatin and copper-phenanthroline complexes // *J. Inorg. Biochem.* – 2017. – V. 173. – P. 126–133. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2017.05.004
48. *Drayton R.M., Dudzic E., Peter S. et al.* Reduced expression of miRNA-27a modulates cisplatin resistance in bladder cancer by targeting the cystine/glutamate exchanger SLC7A11 // *Clin. Cancer Res.* – 2014. – V. 20, No 7. – P. 1990–2000. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-13-2805
49. *Krizkova S., Fabrik I., Huska D. et al.* An adsorptive transfer technique coupled with brdicka reaction to reveal the importance of metallothionein in chemotherapy with platinum based cytostatics // *Int. J. Mol. Sci.* – 2010. – V. 11, No 12. – P. 4826–4842. doi: 10.3390/ijms11124826
50. *Tariba B., Zivkovic T., Krasnići N. et al.* Serum metallothionein in patients with testicular cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2015. – V. 75, No 4. – P. 813–820. doi: 10.1007/s00280-015-2702-2
51. *Lee J.H., Chae J.W., Kim J.K. et al.* Inhibition of cisplatin-resistance by RNA interference targeting metallothionein using reducible oligo-peptoplex // *J. Control Release.* – 2015. – V. 215. – P. 82–90. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.07.015
52. *Arora S., Kothandapani A., Tillison K. et al.* Downregulation of XPF–ERCC1 enhances cisplatin efficacy in cancer cells // *DNA Repair.* – 2010. – V. 9, No 7. – P. 745–753. doi: 10.1016/j.dnarep.2010.03.010
53. *Lee Y.S., Dutta A.* MicroRNAs in cancer // *Annu Rev. Pathol.* – 2009. – V. 4. – P. 199–227.
54. *Ma L., Xu Y., Su J. et al.* Autophagic flux promotes cisplatin resistance in human ovarian carcinoma cells through ATP mediated lysosomal function // *Int. J. Oncol.* – 2015. – V. 47, No 5. – P. 1890–1900. doi: 10.3892/ijco.2015.3176
55. *Галлахер Д.* Нове відкриття у сфері антибіотиків називають революційним // *BBC NEWS Україна.* – 10 січня 2015.
56. *Гунько В.М., Туров В.В., Горбик П.П.* Вода на межфазній границі (Под ред. В.В. Гончарука). – Київ: Наукова думка, 2008. – 845 с.
57. *Doxorubicin hydrochloride* // *European Pharmacopoeia.* – Sixth Edition, 2005. – P. 1389–1390.
58. *Туранська С.П., Кусяк А.П., Петрановська А.Л. та ін.* Цитотоксична активність магнітокерованих нанокompatитів на основі доксорубіцину на прикладі клітин *Saccharomyces cerevisiae* // *Хімія, фізика та технологія поверхні.* – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 236–245. doi: 10.15407/hftp07.02.2
59. *Саенко Ю.В., Шутов А.М., Расторгуева Е.В.* Доксорубіцин и менадион вызывают задержку клеточной пролиферации *Saccharomyces cerevisiae* с помощью различных механизмов // *Цитология.* – 2010. – Т. 52, № 5. – С. 407–411.
60. *Уварова І.В., Горбик П.П., Горобець С.В. та ін.* Наноматеріали медичного призначення. – Київ: Наукова думка, 2014. – 415 с.

61. Горобець С.В., Горобець О.Ю., Горбик П.П., Уварова І.В. Функціональні біо- та наноматеріали медичного призначення. – Київ: Кондор, 2018. – 479 с.
62. Лук'янова Н.Ю. Експериментальне обґрунтування ефективності використання феромагнітного нанокompозиту у подоланні резистентності пухлинних клітин до цисплатину: автореф. дис. ... д-ра біол. наук: 14.01.07 / ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України. – Київ, 2015. – 43 с.
63. Plentz R.R., Malek N.P. Systemic therapy of cholangiocarcinoma // *Visceral Medicine*. – 2016. – V. 32, No 6. – P. 427–430. doi:10.1159/000453084
64. Jain A., Kwong L.N., Javle M. Genomic profiling of biliary tract cancers and implications for clinical practice // *Current Treatment Options in Oncology*. – 2016. – V. 17, No 11. – P. 58. doi:10.1007/s11864-016-0432-2
65. Arias J.L., Reddy L.H., Couvreur P. Fe₃O₄ / chitosan nanocomposite for magnetic drug targeting to cancer // *J. Mater. Chem.* – 2012. – V. 22. – P. 7622–7632. DOI: 10.1039/c2jm15339d
66. Popescu R.C., Andronescu E., Vasile B.S. et al. Fabrication and cytotoxicity of gemcitabine-functionalized magnetite nanoparticles // *Molecules*. – 2017. – V. 22, No 7. – P. 1080–1106. doi:10.3390/molecules22071080
67. Iglesias G.R., Reyes-Ortega F., Fernandez B.L.C., Delgado Á.V. Hyperthermia-triggered gemcitabine release from polymer-coated magnetite nanoparticles // *Polymers*. – 2018. – V. 10, No 3. – P. 269–284. doi:10.3390/polym10030269
68. Моусеєнко В.М. Возможности моноклональных антител в лечении злокачественных опухолей // *Практическая онкология*. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 253–260. <http://practical-oncology.ru/assets/articles/463.pdf>
69. Tan M., Yu D. Molecular mechanisms of erbB2-mediated breast cancer chemoresistance // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – V. 608. – P. 119–129.
70. Santin A.D., Bellone S., Roman J.J. et al. Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2008. – V. 102, No 2. – P. 128–131. DOI:10.1016/j.ijgo.2008.04.008
71. Городецкая А. Современные подходы к лечению при диссеминированных злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта // *Онкология*. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 111–114. <http://www.oncology.kiev.ua/pdf/48/111-114.pdf>
72. Petranovska A.L., Abramov M.V., Opanashchuk N.M. et al. Magnetically sensitive nanocomposites and magnetic liquids based on magnetite, gemcitabine and antibody HER2 // *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. – 2019. – V. 10, No 4. – P. 419–431.
73. Туранська С.П., Опанащук Н.М., Петрановська А.Л. та ін. Синтез, властивості та застосування в онкотерапії нанокompозитів на основі гемцитабіну // *Поверхня*. – 2019. – № 11(26). – С. 577–616. doi: 10.15407/surface.2019.11.577
74. Gorbyk P.P., Petranovska A.L., Dmytrenko O.P. et al. Adsorption mechanisms of gemcitabine molecules on the surface of Fe₃O₄ nanoparticles with biocompatible coatings // *Nanooptics and Photonics, Nanochemistry and Nanobiotechnology, and Their Applications. Springer Proceedings in Physics*. – 2020. – V. 247. – P. 195–208. https://doi.org/10.1007/978-3-030-52268-1_15
75. Korniiichuk N.M., Turanska S.P., Petranovska A.L. et al. Magnetically sensitive nanocomposites for targeted antitumor therapy with application of gemcitabine // *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. – 2020. – V. 11, No 4. – P. 528–538. DOI: <https://doi.org/10.15407/hftp11.04.528>

76. Abramov M.V., Petranovska A.L., Kusyayak N.V. et al. Synthesis and properties of magnetosensitive nanocomposites and ferrofluids based on magnetite, gemcitabine and HER2 antibody // *Funct. Mater.* – 2020. – V. 27, No 2. – P. 283–295. <https://doi.org/10.15407/fm27.02.283>
77. Petranovska A.L., Kusyayak A.P., Korniiichuk N.M. et al. Antitumor vector systems based on bioactive lectin of *Bacillus subtilis* IMB B-7724 // *Chemistry, Physics and Technology of Surface.* – 2021. – V. 12, No 3. – P. 190–200.
78. Kusyayak A.P., Petranovska A.L., Turanska S.P. et al. Synthesis and properties of X-ray luminescent nano-disperse lanthanum phosphate activated with terbium // *Chemistry, Physics and Technology of Surface.* – 2022. – V. 13, No 4. – P. 425–433.
79. Kusyayak N.V., Kusyayak A.P., Dudarko O.A. et al. Adsorption of doxorubicin on the surface of magnetically sensitive nanocomposite Fe₃O₄/Al₂O₃/C // *Molecular Crystals and Liquid Crystals.* – 2023. – V. 751, No 1. – P. 10–27.
80. Kusyayak A., Petranovska A., Oranska O. et al. Synthesis and properties of nanodispersed luminescent structures based on lanthanum fluoride and phosphate for optopharmacology and photodynamic therapy of tumor diseases localized in cranial organs and bone tissues // *What to Know about Lanthanum. Chapter 3.* – Nova Science Publishers, Inc., 2023. – P. 65–94. DOI: 10.52305/JWMC9723

References

1. Siddik Z.H. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene.* 2003. **22**: 7265. doi:10.1038/sj.onc.1206933
2. Shevchenko A.I., Kolesnik A.P., Kadzhoian A.V., Kuzmenko V.A. Chemoresistance factors in non-small cell lung cancer. *Pathologia.* 2016. **1**(36): 4. [in Russian].
3. Zhou P., Ma L., Zhou J., Jiang M., Rao E., Zhao Y., Guo F. miR-17-92 plays an oncogenic role and conveys chemo-resistance to cisplatin in human prostate cancer cells. *Int. J. Oncol.* 2016. **48**(4): 1737. doi: 10.3892/ijo.2016.3392
4. Petranovska A.L., Abramov N.V., Turanska S.P., Gorbyk P.P., Kaminskiy A.N., Kusyayak N.V. Adsorption of cis-dichlorodiammineplatinum by nanostructures based on single-domain magnetite. *J. Nanostruct. Chem.* 2015. **5**(3): 275.
5. Abramov M.V., Petranovska A.L., Kusyayak N.V., Kusyayak A.P., Korniiichuk N.M., Turanska S.P., Gorbyk P.P., Luk'yanova N.Yu., Chekhun V.F. Synthesis and properties of magnetosensitive nanocomposites and ferrofluids based on magnetite, gemcitabine and HER2 antibody. *Funct. Mater.* 2020. **27**(2): 283.
6. Pylypchuk I.V., Abramov M.V., Petranovska A.L., Turanska S.P., Budnyak T.M., Kusyayak N.V., Gorbyk P.P. Multifunctional magnetic nanocomposites on the base of magnetite and hydroxyapatite for oncology applications. In: *International Conference on Nanotechnology and Nanomaterials* (Springer, 2018). P. 35.
7. Abramov M.V., Petranovska A.L., Pylypchuk I.V., Turanska S.P., Opanashchuk N.M., Kusyayak N.V., Gorobets' S.V., Gorbyk P.P. Magnetosensitive polyfunctional nanocomposites based on magnetite and hydroxyapatite for application in oncology. *Surface.* 2018. **10**(25): 245. [in Ukrainian]. doi: 10.15407/Surface.2018.10.245
8. Abramov M.V., Kusyayak A.P., Kaminskiy O.M., Turanska S.P., Petranovska A.L., Kusyayak N.V., Gorbyk P.P. Magnetosensitive nanocomposites based on cisplatin and doxorubicin for application in oncology. In: *Horizons in World Physics. Chapter 1.* 2017. **293**: 1. https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=63046

9. Kussyak A.P., Petranovska A.L., Turanska S.P., Oranska O.I., Shuba Ya.M., Kravchuk D.I., Kravchuk L.I., Chornyi V.S., Bur'yanov O.A., Sobolevs'kyi Yu.L., Dubok V.A., Gorbyk P.P. Synthesis and properties of nanostructures based on lanthanum fluoride for photodynamic therapy of tumors of the cranial cavity and bone tissue. *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. 2021. **12**(3): 216. DOI: <https://doi.org/10.15407/hftp12.03.216>
10. Ishikawa T., Wright C.D., Ishizuka H. GS-X pump is functionally overexpressed in cis-diamminedichloroplatinum(II)-resistant human leukemia HL-60 cells and down-regulated by cell differentiation. *J. Biol. Chem.* 1994. **269**(46): 29085.
11. Chekhun V.F., Lukyanova N.Yu., Burlaka A.P., Bezdenezhnykh N.A., Shpileva S.I., Tryndyak V.P., Beland F.A., Pogribny I.P. Iron metabolism disturbances in the MCF-7 human breast cancer cells with acquired resistance to doxorubicin and cisplatin. *Int. J. Oncol.* 2013. **43**: 1481. DOI: 10.3892/ijo.2013.2063
12. Stewart D.J. Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2007. **63**: 12.
13. Zhou J., Kang Y., Chen L., Wang H., Liu J., Zeng S., Yu L. The drug-resistance mechanisms of five platinum-based antitumor agents. *Front. Pharmacol.* 2020. **11**(343): 1. doi: 10.3389/fphar.2020.00343
14. Shpak A.P., Gorbyk P.P. *Physics and Chemistry of Nanomaterials and Supramolecular Structures*. Band 1. (Kyiv: Naukova Dumka, 2007). [in Russian].
15. Shpak A.P., Gorbyk P.P. *Nanomaterials and Supramolecular Structures: Physics, Chemistry, and Applications*. (Netherlands: Springer, 2009).
16. Gorbyk P.P., Turov V.V. *Nanomaterials and Nanocomposites in Medicine, Biology, Ecology*. (Kyiv: Naukova Dumka, 2011). [in Russian].
17. Patent UA 99211. Gorbyk P.P., Petranovska A.L., Turelyk M.P., Turanska S.P., Vasylieva O.A., Chekhun V.F., Luk'yanova N.Yu., Shpak A.P., Korduban O.M. Nanocapsule with nanorobot functions. 2012.
18. Gorbyk P.P., Chekhun V.F. Nanocomposites of medicobiologic destination: reality and perspectives for oncology. *Funct. Mater.* 2012. **19**(2): 145.
19. Gorbyk P.P. Nanocomposites with functions of medico-biological nanorobots: synthesis, properties, application. *Nanosystems, Nanomaterials, Nanotechnologies*. 2013. **11**(2): 323. [in Ukrainian].
20. Gorbyk P.P., Lerman L.B., Petranovska A.L., Turanska S.P. Magnetosensitive nanocomposites with functions of medico-biological nanorobots: synthesis and properties. In: *Advances in Semiconductor Research: Physics of Nanosystems, Spintronics and Technological Applications*. (NY: Nova Science Publishers, 2014).
21. Gorbyk P.P., Lerman L.B., Petranovska A.L., Turanska S.P., Pylypchuk I.V. Magnetosensitive nanocomposites with hierarchical nanoarchitecture as biomedical nanorobots: synthesis, properties, and application. In: *Fabrication and Self-Assembly of Nanobiomaterials, Applications of Nanobiomaterials*. (Elsevier, 2016).
22. Gorbyk P.P. Medico-biological nanocomposites with nanorobot functions: state of investigation, development and prospects of practical introduction. *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. 2020. **11**(1): 128. [in Ukrainian]. doi: 10.15407/hftp11.01.128
23. Patent UA 112490. Chekhun V.F., Luk'yanova N.Yu., Gorbyk P.P., Todor I.M., Petranovska A.L., Boshyts'ka N.V., Bozhko I.V. Antitumor ferromagnetic nanocomposite. 2016.
24. Wei W., Shunan K., Gang C., Qinglei G., Sufang W., Shixuan W., Jianfeng Z., Xiaokui Y., Yunping L., Ding M. Effect of lung resistance-related protein on the resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines. *Oncol. Rep.* 2004. **12**(6): 1365.

25. Huan G., Sixi Z., Tingting H., Xiaoyu Q., Jinghui Z., Yueming Z., Lina T., Jianyuan Y., Yanqing S. Omeprazole protects against cisplatin-induced nephrotoxicity by alleviating oxidative stress, inflammation, and transporter-mediated cisplatin accumulation in rats and HK-2 cells. *Chem. Biol. Interact.* 2019. **297**: 130. doi: 10.1016/j.cbi.2018.11.008
26. Holzer A.K., Howell S.B. The internalization and degradation of human copper transporter 1 following cisplatin exposure. *Cancer Res.* 2006. **66**(22): 10944. doi: 10.1158/0008-5472.can-06-1710
27. Ishida S., McCormick F., Smith-McCune K., Hanahan D. Enhancing tumor-specific uptake of the anticancer drug cisplatin with a copper chelator. *Cancer Cell.* 2010. **17**(6): 574. doi: 10.1016/j.ccr.2010.04.011
28. Fu S., Naing A., Fu C., Kuo M.T., Kurzrock R. Overcoming platinum resistance through the use of a copper-lowering agent. *Mol. Cancer Ther.* 2012. **11**(6): 1221. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0864
29. Al-Eisawi Z., Beale P., Chan C., Yu J.Q., Huq F. Carboplatin and oxaliplatin in sequenced combination with bortezomib in ovarian tumour models. *J. Ovarian Res.* 2013. **6**(1): 78. doi: 10.1186/1757-2215-6-78
30. Xiaoqiang L., Zhenhai L., Bo Z., Lei G., Shuang L., Hui L., Jubo Z., Qinghai Y. beta-elemene sensitizes hepatocellular carcinoma cells to oxaliplatin by preventing oxaliplatin-induced degradation of copper transporter 1. *Sci. Rep.* 2016. **6**: 21010. doi: 10.1038/srep21010
31. Lukianova N.Yu., Borikun T.V., Bazas V.M., Yalovenko T.M., Zadvornyi T.V., Malyshok N.V., Rossylina O.V. Circulating microRNAs: Prospects of use for early diagnostics and monitoring of tumor process. *Oncology.* 2019. **21**(3): 181. [in Ukrainian].
32. Song L., Li Y., Li W., Wu S., Li Z. miR-495 enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to platinum by modulation of copper-transporting P-type adenosine triphosphatase A (ATP7A). *J. Cell Biochem.* 2014. **115**(7): 1234. doi: 10.1002/jcb.24665
33. Wang X., Zhu W., Zhao X., Wang P. miR-133a enhances the sensitivity of Hep-2 cells and vincristine-resistant Hep-2v cells to cisplatin by downregulating ATP7B expression. *Int. J. Mol. Med.* 2016. **37**(6): 1636. doi: 10.3892/ijmm.2016.2569
34. Aller S.G., Yu J., Ward A., Weng Y., Chittaboina S., Zhuo R., Harrell P.M., Trinh Y.T., Zhang Q., Urbatsch I.L., Chang G. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science.* 2009. **323**(5922): 1718. doi:10.1126/science.1168750
35. Dean M., Rzhetsky A., Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.* 2001. **11**(7): 1156.
36. Yang P., Ebbert J.O., Sun Z., Weinshilboum R.M. Role of the glutathione metabolic pathway in lung cancer treatment and prognosis: A review. *J. Clin. Oncol.* 2006. **24**(11): 1761.
37. Zhang Y.H., Wu Q., Xiao X.Y., Li D.W., Wang X.P. Silencing MRP4 by small interfering RNA reverses acquired DDP resistance of gastric cancer cell. *Cancer Lett.* 2010. **291**(1): 76. doi: 10.1016/j.canlet.2009.10.003
38. Beretta G.L., Benedetti V., Cossa G., Assaraf Y.G., Bram E., Gatti L., Corna E., Carenini N., Colangelo D., Howell S.B., Zunino F., Perego P. Increased levels and defective glycosylation of MRPs in ovarian carcinoma cells resistant to oxaliplatin. *Biochem. Pharmacol.* 2010. **79**(8): 1108. doi: 10.1016/j.bcp.2009.12.002
39. Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *JNCI.* 2000. **92**(16): 1295. DOI:10.1093/jnci/92.16.1295
40. Shuo C., Jin-Wen J., Kai-Xuan S., Zhi-Hong Z., Yang Z. MicroRNA-133b targets glutathione S-transferase π expression to increase ovarian cancer cell sensitivity to chemotherapy drugs. *Drug Design, Development and Therapy.* 2015. **9**: 5225. DOI:10.2147/DDDT.S87526

41. Ramsay E.E., Dilda P.J. Glutathione S-conjugates as prodrugs to target drug-resistant tumors. *Front. Pharmacol.* 2014. **5**: 181. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00181>
42. Kalinina Ye.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. The role of glutathione, glutathione transferase and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes. *Uspekhi Biol. Khim.* 2014. **54**: 299. [in Russian].
43. Pastore A., Federici G., Bertini E., Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin. Chim. Acta.* 2003. **333**(1): 19.
44. Zhu Z., Du S., Du Y., Ren J., Ying G., Yan Z. Glutathione reductase mediates drug resistance in glioblastoma cells by regulating redox homeostasis. *J. Neurochem.* 2018. **144**(1): 93. doi: 10.1111/jnc.14250
45. Chen H.H.W., Kuo M.T. Role of glutathione in the regulation of cisplatin resistance in cancer chemotherapy. *Met. Based Drugs.* 2010. **2010**: 430939.
46. Ballatori N., Krance S.M., Marchan R., Hammond C.L. Plasma membrane glutathione transporters and their roles in cell physiology and pathophysiology. *Mol. Aspects Med.* 2009. **30**: 13. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.004
47. Cadoni E., Valletta E., Caddeo G., Isaia F., Cabiddu M.G., Vascellari S., Pivetta T. Competitive reactions among glutathione, cisplatin and copper-phenanthroline complexes. *J. Inorg. Biochem.* 2017. **173**: 126. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2017.05.004
48. Drayton R.M., Dudzic E., Peter S., Bertz S., Hartmann A., Bryant H.E., Catto J.W. Reduced expression of miRNA-27a modulates cisplatin resistance in bladder cancer by targeting the cystine/glutamate exchanger SLC7A11. *Clin. Cancer Res.* 2014. **20**(7): 1990. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-13-2805
49. Krizkova S., Fabrik I., Huska D., Adam V., Babula P., Hrabeta J., Eckschlager T., Pochop P., Darsova D., Kukacka J., Prusa R., Trnkova L., Kizek R. An adsorptive transfer technique coupled with brdicka reaction to reveal the importance of metallothionein in chemotherapy with platinum based cytostatics. *Int. J. Mol. Sci.* 2010. **11**(12): 4826. doi: 10.3390/ijms11124826
50. Tariba B., Zivkovic T., Krasnići N., Marijić V.F., Erk M., Gamulin M., Grgić M., Pizent A. Serum metallothionein in patients with testicular cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2015. **75**(4): 813. doi: 10.1007/s00280-015-2702-2
51. Lee J.H., Chae J.W., Kim J.K., Kim H.J., Chung J.Y., Kim Y.H. Inhibition of cisplatin-resistance by RNA interference targeting metallothionein using reducible oligo-peptoplex. *J. Control. Release.* 2015. **215**: 82. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.07.015
52. Arora S., Kothandapani A., Tillison K., Kalman-Maltese V., Patrick, S.M. Downregulation of XPF-ERCC1 enhances cisplatin efficacy in cancer cells. *DNA Repair.* 2010. **9**(7): 745. doi: 10.1016/j.dnarep.2010.03.010
53. Lee Y.S., Dutta A. MicroRNAs in cancer. *Annu. Rev. Pathol.* 2009. **4**: 199.
54. Ma L., Xu Y., Su J., Yu H., Kang J., Li H., Li X., Xie Q., Yu C., Sun L., Li Y. Autophagic flux promotes cisplatin resistance in human ovarian carcinoma cells through ATP mediated lysosomal function. *Int. J. Oncol.* 2015. **47**(5): 1890. doi: 10.3892/ijo.2015.3176
55. Hallakher D. A new discovery in the field of antibiotics is called revolutionary. BBC NEWS Ukraine. 2015, January 10. [in Ukrainian].
56. Gun'ko V.M., Turov V.V., Gorbyk P.P. *Water at the Interface.* (Kyiv: Naukova Dumka, 2008). [in Russian].
57. Doxorubicin hydrochloride. European Pharmacopoeia. Sixth Edition, 2005.
58. Turanska S.P., Kusyak A.P., Petranovska A.L., Gorobets' S.V., Turov V.V., Gorbyk P.P. Cytotoxic activity of magnetocarried nanocomposites based on doxorubicin with the example

- of *Saccharomyces cerevisiae* cells. *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. 2016. 7(2): 236. [in Ukrainian]. doi: 10.15407/hftp07.02.2
59. Sayenko Yu.V., Shutov A.M., Rastorguyeva Ye.V. Doxorubicin and menadione inhibit *Saccharomyces cerevisiae* cell proliferation through different mechanisms. *Cytologia*. 2010. 52(5): 407. [in Russian].
 60. Uvarova I.V., Gorbyk P.P., Gorobets' S.V., Ivashchenko O.A., Ulianchych N.V. *Nanomaterials of Medical Destination*. (Kyiv: Naukova Dumka, 2014). [in Ukrainian].
 61. Gorobets' S.V., Gorobets' O.Yu., Gorbyk P.P., Uvarova I.V. *Functional Bio- and Nanomaterials of Medical Destination*. (Kyiv: Kondor, 2018). [in Ukrainian].
 62. Lukianova N.Yu. Experimental basis for use of ferromagnetic nanocomposite in overcoming of tumor cells resistance to cisplatin. Doctoral (Biol.) Thesis. (Kyiv, 2015). [in Ukrainian].
 63. Plentz R.R., Malek N.P. Systemic therapy of cholangiocarcinoma. *Visceral Medicine*. 2016. 32(6): 427. doi:10.1159/000453084
 64. Jain A., Kwong L.N., Javle M. Genomic profiling of biliary tract cancers and implications for clinical practice. *Current Treatment Options in Oncology*. 2016. 17(11): 58. doi:10.1007/s11864-016-0432-2
 65. Arias J.L., Reddy L.H., Couvreur P. Fe₃O₄ / chitosan nanocomposite for magnetic drug targeting to cancer. *J. Mater. Chem*. 2012. 22: 7622. DOI: 10.1039/c2jm15339d
 66. Popescu R.C., Andronescu E., Vasile B.S., Truscă R., Boldeiu A., Mogoantă L., Mogosanu G.D., Temelie M., Radu M., Grumezescu A.M., Savu D. Fabrication and cytotoxicity of gemcitabine-functionalized magnetite nanoparticles. *Molecules*. 2017. 22(7): 1080. doi:10.3390/molecules22071080
 67. Iglesias G.R., Reyes-Ortega F., Fernandez B.L.C., Delgado Á.V. Hyperthermia-triggered gemcitabine release from polymer-coated magnetite nanoparticles. *Polymers*. 2018. 10(3): 269. doi:10.3390/polym10030269
 68. Moiseyenko V.M. Possibilities of monoclonal antibodies in the treatment of malignant tumors. *Practical Oncology*. 2002. 3(4): 253. [in Russian]. <http://practical-oncology.ru/assets/articles/463.pdf>
 69. Tan M., Yu D. Molecular mechanisms of erbB2-mediated breast cancer chemoresistance. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007. 608: 119.
 70. Santin A.D., Bellone S., Roman J.J., McKenney J.K., Pecorelli S. Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2008. 102(2): 128. DOI:10.1016/j.ijgo.2008.04.008
 71. Gorodetskaya A. Modern approaches to the treatment of disseminated malignant tumors of the gastrointestinal tract. *Oncology*. 2011. 13(2): 111. [in Russian]. <http://www.oncology.kiev.ua/pdf/48/111-114.pdf>
 72. Petranovska A.L., Abramov M.V., Opanashchuk N.M., Turanska S.P., Gorbyk P.P., Kusiak N.V., Kusiak A.P., Lukyanova N.Yu, Chekhun V.F. Magnetically sensitive nanocomposites and magnetic liquids based on magnetite, gemcitabine and antibody HER2. *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. 2019. 10(4): 419.
 73. Turanska S.P., Opanashchuk N.M., Petranovska A.L., Kusiak N.V., Tarasiuk B.I., Gorobets' S.V., Turov V.V., Gorbyk P.P., Abramov M.V. Synthesis, properties and application in oncotherapy of gemcitabine-based nanocomposites. *Surface*. 2019. 11(26): 577. [in Ukrainian]. doi: 10.15407/surface.2019.11.577
 74. Gorbyk P.P., Petranovska A.L., Dmytrenko O.P., Pavlenko O.L., Pundyk I.P., Busko T.O., Pinchuk-Rugal T.M., Lesiuk A.I., Goncharenko N.A., Honcharova O.O., Denis L.V., Strelchuk V.V., Kulish M.P. Adsorption Mechanisms of Gemcitabine Molecules on the Surface of Fe₃O₄

- Nanoparticles with Biocompatible Coatings. In: *Nanooptics and Photonics, Nanochemistry and Nanobiotechnology, and Their Applications*. Band 247. (Springer Proceedings in Physics, Springer Nature Switzerland AG, 2020). https://doi.org/10.1007/978-3-030-52268-1_15
75. Korniiichuk N.M., Turanska S.P., Petranovska A.L., Abramov M.V., Gorbyk P.P., Luk'yanova N.Yu., Kussyak N.V., Chekhun V.F. Magnetically sensitive nanocomposites for targeted antitumor therapy with application of gemcitabine. *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. 2020. **11**(4): 528. DOI: <https://doi.org/10.15407/hftp11.04.528>
 76. Abramov M.V., Petranovska A.L., Kussyak N.V., Kussyak A.P., Korniiichuk N.M., Turanska S.P., Gorbyk P.P., Luk'yanova N.Yu., Chekhun V.F. Synthesis and properties of magnetosensitive nanocomposites and ferrofluids based on magnetite, gemcitabine and HER2 antibody. *Funct. Mater.* 2020. **27**(2): 283. <https://doi.org/10.15407/fm27.02.283>
 77. Petranovska A.L., Kussyak A.P., Korniiichuk N.M., Turanska S.P., Gorbyk P.P., Lukyanova N.Yu., Chekhun V.F. Antitumor vector systems based on bioactive lectin of *Bacillus subtilis* IMB B-7724. *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. 2021. **12**(3): 190.
 78. Kussyak A.P., Petranovska A.L., Turanska S.P., Oranska O.I., Shuba Ya.M., Kravchuk D.I., Kravchuk L.I., Nazarenko V.G., Kravchuk R.M., Dubok V.A., Chornyi V.S., Bur'yanov O.A., Sobolevs'kyi Yu.L., Gorbyk P.P. Synthesis and properties of X-ray luminescent nano-disperse lanthanum phosphate activated with terbium. *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. 2022. **13**(4): 425.
 79. Kussyak N.V., Kussyak A.P., Dudarko O.A., Korniiichuk N.M., Petranovska A.L., Gorbyk P.P. Adsorption of doxorubicin on the surface of magnetically sensitive nanocomposite Fe₃O₄/Al₂O₃/C. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. 2023. **751**(1): 10.
 80. Kussyak A., Petranovska A., Oranska O., Turanska S., Shuba Ya., Kravchuk D., Kravchuk L., Sotkis G., Nazarenko V., Kravchuk R., Dubok V., Bur'yanov O., Chornyi V., Sobolevs'kyi Yu., Gorbyk P. Synthesis and Properties of Nanodispersed Luminescent Structures Based on Lanthanum Fluoride and Phosphate for Optopharmacology and Photodynamic Therapy of Tumor Diseases Localized in Cranial Organs and Bone Tissues. Chapter 3. In: *What to Know about Lanthanum*. (Nova Science Publishers, Inc., 2023). DOI: 10.52305/JWMC9723

PECULIARITIES OF INTERACTION OF MALIGNANT CELLS AND TUMORS WITH CHEMOTHERAPEUTIC NANOCOMPOSITE REMEDIES

S.P. Turanska, T.V. Krupska, V.V. Turov, P.P. Gorbyk

*O.O. Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine,
17 General Naumov str., Kyiv, 03164, Ukraine, sturanska@ukr.net*

The purpose of the review is to find, generalize and analyze scientific data related to the specifics of the interaction of chemotherapeutic official drugs and nanocomposites based on them with malignant cells and tumors, primarily characterized by the emergence of drug resistance, the determination of promising directions and ways to overcome it, and the creation of new effective nanocomposite remedies for use in antitumor chemotherapy.

The given data indicate the relevance of the topic. Targeted studies of the resistance of malignant cells and neoplasms to chemotherapeutic drugs have been carried out since the 1990s.

The majority of works were performed according to the methodology, that involves the traditional use of chemotherapeutic drugs. In these works, the principle of the multifactorial nature of resistance was determined, the processes and mechanisms of its implementation were studied, related to the reduction of the accumulation of the chemotherapeutic drug in cells, the increase in the activity of detoxification systems, the strengthening of DNA repair processes, the reduction of apoptosis, and autophagy. A number of promising substances and influencing factors contributing to overcoming of resistance have been identified. However, the discovered ways to overcome the resistance of malignant cells and neoplasms to the corresponding drugs are at the stages of laboratory, preclinical, or, in the best case, clinical research. At the same time, it is not excluded that the use of the latest highly effective chemotherapeutic drugs will lead to the emergence of new mechanisms of resistance. Thus, at this time the results of research on the traditional use of chemotherapeutic drugs constitute a significant fundamental and practically important development regarding the determination of mechanisms of drug resistance, however, the problem of its medicinal overcoming remains far from being solved, and the used approaches give the impression of dead ends.

With the development of nanotechnology, new scientific directions have been initiated and a significant amount of researches has been carried out, devoted to the creation and search for promising applications in oncology of nanocomposites based on bioinert, biocompatible and bioactive nanoparticle materials and modern chemotherapeutic drugs. It should be emphasized that all these works contain data indicating the advantages of introducing nanocomposite drugs into clinical practice, compared to the use of chemotherapeutic drugs in traditional forms.

Against this background, purposeful researches are distinguished carried out by scientists of O.O. Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine and R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine in the field of creation of modern polyfunctional nanocomposite chemotherapeutic agents for use in antitumor therapy, capable of overcoming drug resistance of malignant cells and neoplasms.

So, at O.O. Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine for the first time magnetic fluids were synthesized containing antitumor drugs cisplatin, doxorubicin, gemcitabine, corresponding antibodies, their physicochemical properties were studied, and parameters for standardization were determined.

At R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine the antitumor properties of magnetic fluids were studied. On the basis of magnetic fluid with cisplatin, the first native magnetosensitive oncological drug "Feroplat" has been proposed, which has no analogues in the world. Feroplat is a standardized tool for increasing the effectiveness of chemotherapy and overcoming drug resistance of malignant neoplasms, intended for the delivery of cytostatics directly to the tumor tissue. This ensures its maximum entry into the cells and helps to increase the therapeutic effect. In order to introduce "Feroplat" into production and clinical practice, its preclinical tests were successfully performed.

The analysis of the given data indicates the priority of works in the field of creation of new nanocomposite chemotherapeutic drugs for use in antitumor therapy, capable of overcoming drug resistance of malignant cells and neoplasms. The facts of overcoming the drug resistance of malignant neoplasms to cisplatin with the new native oncological drug "Feroplat", as well as high indicators of cytotoxic / cytostatic activity of nanobiocomposites based on saline solution, magnetite and cisplatin, doxorubicin, gemcitabine, etc., may indicate the fundamental need to change approaches to the use of modern antitumor chemotherapeutic agents – by replacing their traditional molecular forms with appropriate nanocomposite forms.

Keywords: *malignant cells and tumors, chemotherapeutic drugs, nanocomposites, resistance*