

УДК 616-006.04-085.277.3

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434407>

**ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИСПЛАТИНА ПРИ
ТРАДИЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ
ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ
ХИМИОПЕРФУЗИИ**

(ОБЗОР И МАТЕРИАЛЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ)

Пыхтеева Е.Д.

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса

**ТОКСИЧНА ДІЯ ЦИСПЛАТИНУ ПРИ ТРАДИЦІЙНІЙ
ХІМІОТЕРАПІЇ ТА ГІПЕРТЕРМІЧНІЙ ІНТРАОПЕРАЦІЙНІЙ
ІНТРАПЕРІТОНЕАЛЬНІЙ ХІМІОПЕРФУЗІЇ**

(ОГЛЯД І МАТЕРІАЛИ ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ)

Пихтєєва Е.Д.

Український НДІ медицини транспорту, Одеса

**CYSPLATIN TOXICITY IN TRADITIONAL CHEMOTHERAPY AND
HYPERTHERMIC INTRA-OPERATIVE INTRAPERITONEAL
CHEMOPRAPHY**

(REVIEW AND MATERIALS OF OWN OBSERVATIONS)

Pykhtieieva E.D.

State Enterprise «Ukrainian Research Institute For Medicine of Transport», Odessa

Резюме (Summary)

Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиооперфузия (HIPEC) препаратами платины в сочетании с циторезекцией делает перитонеальный карциноматоз потенциально излечимым заболеванием и способна продлить время и улучшить качество жизни пациента. Независимо от происхождения опухоли, положительные результаты, побочное действие и рецидивы зависят от общего состояния пациента, распространенности опухоли, наличия метастазов в брюшной полости и полноты циторезекции. Для получения обнадеживающих результатов особенно важно обеспечить раннюю диагностику и правильный выбор стратегии ведения пациента. Применение препаратов платины при HIPEC оправдано клинически и экономически. Несмотря на декларируемую малую системную токсичность препаратов платины в условиях HIPEC, вопрос системной токсичности и нефропротекции от побочного действия ЦП в таких условиях мало изучен и требует патофизиологического обоснования.

Ключевые слова: *цисплатин, HIPEC, системная токсичность*

Гіпертермічна інтраопераційна інтраперитонеальна хіміоперфузія (HIPEC) препаратами платини в поєднанні з циторезекцією робить перитонеальний карциноматоз потенційно виліковним захворюванням і здатна продовжити час і поліпшити якість життя пацієнта. Незалежно від походження пухлини, позитивні результати, побічна дія та рецидиви залежать від загального стану пацієнта, поширеності пухлини, наявності метастазів в черевній порожнині і повноти циторезекції. Для отримання обнадійливих результатів особливо важливо забезпечити ранню діагностику і правильний вибір стратегії ведення пацієнта. Застосування препаратів платини при HIPEC виправдано клінічно і економічно. Незважаючи на декларовану малу системну токсичність препаратів платини в умовах HIPEC, питання системної токсичності та нефропротекції від побічної дії ЦП в таких умовах мало вивчене і вимагає патофізіологічного обґрунтування.

Ключові слова: *цисплатин, HIPEC, системна токсичність*

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) with platinum drugs in combination with cytorectomy makes peritoneal carcinomatosis a potentially curable disease and can prolong the time and improve the patient's quality of life. Regardless of the origin of the tumor, the positive results, side effects and relapses depend on the general condition of the patient, the prevalence of the tumor, the presence of metastases in the abdominal cavity and the completeness of the cytoplasm. To obtain encouraging results, it is especially important to provide early diagnosis and the right choice of a patient management strategy. The use of platinum drugs with HIPEC is justified clinically and economically. Despite the declared low systemic toxicity of platinum preparations under HIPEC conditions, the issue of systemic toxicity and nephroprotection from side effects of CP is poorly understood in such conditions and

requires a pathophysiological justification.

Key words: *cisplatin, HIPEC, systemic toxicity*

Актуальность

По данным Национального канцерреестра Украины (Бюллетень НКР «Рак в Україні») на начало 2018 г. на учете по поводу онкологических заболеваний находилось 1219100 человек, 129000 человек впервые поставлены на учет в 2017 г. В Одесской области на учете состоит 68600 чел., у 7100 из которых заболевание выявлено впервые в 2017 г. Ожидается, что за ближайшие 20 лет число новых случаев заболевания возрастет примерно на 70 %. По прогнозам, число заболевших раком будет продолжать расти от 14 миллионов в 2012 году до 22 миллионов в следующие десятилетия [1].

Основным методом лечения боль-

шинства видов рака является хирургическое удаление опухоли — циторедукция — с последующей адьювантной терапией — химиотерапией или радиационной терапией. Целью адьювантной терапии является длительное подавление метастазов рака после хирургического лечения. Невидимые микрометастазы приводят к диссеминации болезни и, в конечном счете, являются причиной гибели этой категории больных. С этих позиций цель адьювантной терапии — увеличить выживаемость больных и продлить безрецидивный период.

Современные методы хирургического лечения и адьювантной терапии способствуют увеличению времени жизни пациентов, особенно при ранней диагностике. Это особенно важно для назначения надлежащего и эффективного лечения, так как для каждого типа рака требуется особый подход, включающий

хирургическое вмешательство и/или радиотерапию и/или химиотерапию. Основной целью является излечение рака или значительное продление жизни с улучшением качества жизни пациента. В таких условиях минимизация побочных эффектов химиотерапии (ХТ), а именно снижение нефротоксического и нейротоксического действия цитостатиков является актуальной задачей.

Противоопухолевая химиотерапия является одним из передовых способов лечения злокачественных опухолей разного вида. В основу лечения положен принцип введения в организм пациента специального химического препарата (противоопухолевый химиотерапевтический агент), который сам по себе является мощным ядовитым веществом. Существует два вида противоопухолевой химиотерапии, которые значительно отличаются друг от друга за счет механизма воздействия на опухоль:

1. Цитостатическая — терапия, которая осуществляется с помощью приема препаратов, тормозящих клональную пролиферацию злокачественных опухолей.
2. Цитотоксическая — терапия, основывающаяся на приеме препаратов, которые способствуют скорой гибели клеток, поскольку лекарство нарушает их жизненный цикл, результатом чего является некроз опухоли.

Строение и основные механизмы противоопухолевого действия цисплатина

Цисплатин (ЦП) (цис-[Pt(NH₃)₂Cl₂], цис-диамминдихлороплатина (II), соль Пейроне) достаточно простое по строению комплексное неорганическое соединение.

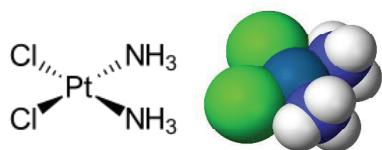


Рис. 1. Химическая формула и пространственное строение цисплатина (SP-4-2)-диамминдихлороплатина).

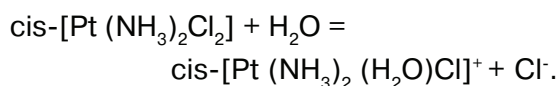
ЦП обладает выраженными цитотоксическими, бактерицидными и мутагенными свойствами [2, 3, 4]. Цисплатин был одобрен FDA в качестве химиотерапевтического препарата еще в 1978 году, и его эффективность при лечении рака яичка превышает 90 % при ранней диагностике [5]. Цисплатин используется для лечения многих видов злокачественных новообразований, в том числе яичников, шейки матки, головы и шеи, пищевода и немелкоклеточного рака легкого [3].

Платина относится к переходным металлам, имеет незавершенный d-электронный уровень), вследствие чего они способны образовывать комплексы с различными лигандами (анионами, нейтральными молекулами). Комплексы платины — достаточно прочные комплексные соединения; их пространственное строение зависит от степени окисления платины (II или IV). Комплексы двухвалентной платины Pt (II) имеют плоское строение с атомом платины в центре квадрата, в углах которого располагаются четыре лиганда.

Лиганды в комплексах в зависимости от их способности к замещению подразделяют на два типа: лиганды-носители, которые не замещаются молекулами воды и многими другими лигандами и относительно инертно связаны с платиной, и уходящие лиганды, связанные с платиной лабильно, замещаемые в водных растворах молекулами воды (реакция аквафикации), вследствие чего образуется связь Pt (II) с биомолекулами. В структуре цисплатина лигандами-носителями являются молекулы аммиака, а уходящими лигандами — анионы хлора.

Биологическая активность платиновых препаратов тесно связана с их химическими свойствами. Относительно

высокая концентрация хлорид-ионов в цитоплазме препятствует замещению хлора в цисплатине на воду; однако в клеточном ядре, где концентрация хлорида существенно ниже, происходит акватация — поэтапное замещение хлорид-ионов молекулами воды. В результате образуются заряженные аквакомплексы. Например, первая стадия аквакации:



Далее происходит встраивание платинового комплекса в ДНК, вода при этом замещается основаниями ДНК, образующими связь с платиной через атомы азота. Расстояние между сшиваемыми платиной N7-смежных гуанинов или гуанина и аденина в одной нити ДНК хорошо соответствует геометрии именно цис-изомера — в обоих случаях это порядка 3,3 Å.

Механизм противоопухолевого действия препарата (и других производных платины) связан со способностью к бифункциональному алкилированию нитей ДНК, ведущему к длительному подавлению биосинтеза нуклеиновых кислот и гибели клетки. Способность препарата вызывать регрессию первичных опухолей и метастазов связана также с влиянием на иммунную систему организма.

В клетке комплексы платины (II) трансформируются в заряженные аквакомплексы, внутри клетки цисплатин связывается с ДНК и образует аддукты. с двумя нуклеофильными атомами (с повышенной электронной плотностью) биомакромолекул (ДНК, РНК, белков), образуя сшивки между участками макромолекул, где находятся эти атомы. В ДНК связывание платины происходит через атомы азота нуклеиновых оснований, которые могут находиться в одной нити ДНК — внутринитевые сшивки или в разных нитях — межнитевые сшивки

(interstrand-linking). В этом отношении комплексы Pt (II) подобны бифункциональным алкилирующим агентам. Сшивки белок-Pt (II)-ДНК также наблюдаются в клетках, но считается, что эти повреждения играют несущественную роль в противоопухолевом действии этих препаратов. Основной внутриклеточной мишенью, повреждение которой четко коррелирует с гибелью клеток, является ДНК. Благодаря повышенной электронной плотности (высокой нуклеофильности) на атоме азота в положении 7 (N7) гуанина (Г) и аденина (А) цисплатин связывается предпочтительно именно с N7 этих пуриновых оснований, преимущественно гуанина. Цисплатин и карбоплатин формируют примерно одинаковые повреждения в ДНК, но время образования этих повреждений для цисплатина короче, чем для карбоплатина. Основные повреждения ДНК при действии цисплатина выявлены в виде внутринитевых сшивок ДНК (98 %) и только менее 2 % в виде межнитевых сшивок ДНК. Первичной формой повреждения ДНК являются N7-d (GpG) и N7-d (ApG) внутрицепочечные ДНК-платиновые аддукты. Эти объемные аддукты приводят к существенному перекошу ДНК, которая репарируется путем нуклеотидного удаления. При этом процессе, который требует участия более 30 белков, аддукт ДНК-платины впервые распознается ХРЕ и ХРС-DDB1/2. Комплекс транскрипционного фактора II H (TFIIH) проверяет повреждение и собирает комплекс предварительного разреза: RPA, XPA и XPG. Затем ДНК разматывают геликазы XPB и XPD. Эндонуклеазы ERCC1-XPF и XPG иссекают нескольких оснований вверх и вниз от аддукта ДНК-платина. Это высвобождает олигонуклеотид, содержащий аддукт. Зазор заполняется комплексом синтеза репарации ДНК, содержащим RPA, RFC, PCNA и Pol δ/ε. На последней стадии ДНК лигируют ДНК-лигазой I, что завершает репа-

рацию ДНК. Баланс повреждения и восстановления ДНК диктует смерть и выживаемость после терапии цисплатином [6]. При высоком уровне дефектов или невозможности их репарации включается механизм апоптоза. Апоптоз может происходить как по зависимому, так и независимому от TP53 пути (TP53 — ген супрессор опухоли), что и объясняет высокую противоопухолевую эффективность цисплатина. Индукция апоптоза в эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев человека, как и повреждение цитоскелета этих клеток, лежит в основе почечной токсичности цисплатина. Интересно, что основные типы сшивок, возникающие при действии препаратов платины (сшивки между смежными парами ГГ и АГ в одной цепи), при встраивании в геном кишечной палочки оказались примерно в равной мере цитотоксичными, но сшивки АГ вызывали на порядок больше мутаций. Изменения в способности восстанавливать аддукты ДНК приводят к изменениям чувствительности к цисплатину.

Причины резистентности к цисплатину

В практике использования цисплатина при химиотерапии онкозаболеваний в Университетской клинике ОНМедУ мы сталкиваемся с тем фактом, что многие виды опухолей первоначально реагируют на лечение препаратами платины, но при рецидиве заболевания часто возникает резистентность. Устойчивость к цисплатину объясняется тремя молекулярными механизмами: увеличением репарации ДНК, снижением внутриклеточного накопления и повышенной инактивацией препарата [7].

Как правило, если прошло более 2-х лет после последней химиотерапии платиной, пациент считается чувствительным (вероятность того, что пациент будет реагировать на лечение платиной, более 70 %) [8]. Процент пациентов,

которые реагируют на цисплатин, уменьшается с сокращением безрецидивного периода. Пациенты с рецидивом заболевания в первые месяцы после недавней дозы платины будут иметь низкую вероятность ответа на лечение цисплатином и считаются резистентными к платине.

Существует предположение, что цисплатин можно экспортировать из клетки с помощью трансмембранной транспортной системы. Кроме того, цисплатин может быть химически нейтрализован связыванием с сульфгидрильными группами в белках, таких как глутатион или металлотионеины. Наконец, цисплатин неспецифически реагирует с различными субклеточными компонентами: белками, РНК и ДНК. Преимущественность связывания снижается в ряду РНК > ДНК > белок. Первичным и общепринятым механизмом действия цисплатина является связывание с клеточной ДНК, что приводит к аддуктам ДНК-платины. Это не позволяет клетке реплицировать ДНК до тех пор, пока повреждение не будет восстановлено. Если клетка не может восстановить ДНК или повреждение слишком тяжелое — клетка умирает. Сопrotивление цисплатину происходит по следующим молекулярным механизмам: изменению клеточного накопления цисплатина, измененному восстановлению ДНК и цитозольной инактивации препарата. При низких уровнях резистентности к цисплатину примерно в 10-15 раз выше исходного уровня, основным механизмом резистентности была репарация ДНК. Промежуточные уровни резистентности, до 40-50 раз по сравнению с исходным уровнем, были связаны с уменьшением накопления клеточного цисплатина. При очень высоких уровнях резистентности основным механизмом была цитозольная инактивация цисплатина.

Внутри клетки платина связывается

с глутатионом и другими пептидами и белками, содержащими сульфгидрильные группы. Эти конъюгаты выводятся из клеток с помощью АТФ-зависимых транспортеров, поэтому увеличение внутриклеточного уровня глутатиона часто коррелирует с развитием устойчивости к химиотерапии. В некоторых типах клеток мутации TP53 также связаны с развитием устойчивости к препаратам платины. Недавно установлено, что индукцию апоптоза цисплатином во многих типах опухолевых клеток можно модулировать некоторыми цитокинами. Например, IL-6 тормозит индуцированный цисплатином апоптоз, а IL-1a и IL-1b усиливают чувствительность клеток к цисплатину. Экспрессия в клетках IL-6 связана с внутриклеточным уровнем глутатиона. Антитела к IL-6 снижают уровень глутатиона и восстанавливают чувствительность лейкозных клеток к цисплатину. Фактор некроза опухолей (ФНО) также несколько повышает чувствительность клеток к цисплатину, но не преодолевает устойчивость к нему.

Наиболее изученным механизмом противоопухолевого действия цисплатина является повреждение ДНК, кроме того он также вызывает дисфункцию цитоплазматических органелл, особенно эндоплазматического ретикулума и митохондрий, активирует апоптотические пути и повреждает клетки через окислительный стресс и воспаление.

Влияние ЦП на синтез и репарацию ДНК приводит к остановке клеточного цикла. Исследования показали, что цисплатин также участвует в образовании реакционноспособных видов кислорода (ROS), влияет на белок-супрессор опухоли p53, индуцирует апоптоз через взаимодействие фактора некроза опухолевых рецепторов и внутренних каспаз, вызывает митохондриальную дисфункцию, а также влияет на сигнализацию кальция в клетке посредством стресса на эндоплазматическом ретикулуме (ER)

[9]. Это лишь некоторые из механизмов, с помощью которых ЦП оказывает противоопухолевое действие. Продолжением противоопухолевых эффектов является токсическое действие цисплатина на разные части нефрона. Известно, что он вызывает повреждение канальцев, воспалительный процесс в интерстиции, а также повреждение сосудов [10].

Данные недавних исследований показывают, что эндоплазматический ретикулум (ЭР) и митохондрии могут играть критическую роль в клеточной токсичности ЦП [11]. Mandic et al. показали повышенную активность каспазы-12 в этих клетках. Каспаза-12 локализуется в ЭР и активируется любыми изменениями в гомеостазе кальция, а именно ЭР является важным регулятором гомеостаза кальция в цитозоле [12].

Другой важной цитозольной мишенью цисплатина считаются митохондрии. Hirama et al. показали, что цисплатинрезистентные опухолевые клетки яичников обладают более низким потенциалом митохондриальной мембраны по сравнению с чувствительными к цисплатину клетками [13], что ограничивает проникновение цисплатина в митохондрии. У резистентных к цисплатину клеток также было меньше повреждений митохондриальной ДНК. Митохондриальная ДНК не обладает эффективными механизмами восстановления ДНК и более подвержена повреждению. Митохондриальная дисфункция приводит к каскаде реакций. Снижение синтеза АТФ заставляет клетку функционировать в режиме голодания. Это вызывает активацию апоптоза путем высвобождения медиаторов каспазы-9. Аномальное перекисное окисление липидов, гипоксическое влияние цисплатина на локальную сосудистую сеть и нарушение процесса синтеза АТФ приводит к образованию свободных радикалов или реакционноспособных видов кислорода

[14]. Исследуя клетки почек мышей, Portilla et al. показали роль цисплатина в ингибировании окисления жирных кислот с помощью регуляции в пероксисомах активации транскрипции рецептора β (PPAR β), что влияет на энергетический обмен [15, 16].

Qian et al. показали интересную связь между чувствительностью клеток к цисплатину и количеством митохондрий в ней. Они показали, что в клетках кишечного эпителия, где плотность митохондрий снижается при переходе от двенадцатиперстной к подвздошной кишке, к цисплатину более чувствительны клетки двенадцатиперстной кишки, по сравнению с подвздошной кишкой [17]. Это интересно, так как известно, что клетки проксимальных канальцев имеют наивысшую плотность митохондрий по сравнению с другими клетками и именно здесь обычно отмечается максимальное повреждение, вызванное цисплатином.

Окислительный стресс — это дисбаланс между производством и потреблением свободных радикалов. Сейчас рассматривается три основных механизма действия платины, которые приводят к возникновению активных форм кислорода (ROS) [18]. Во-первых, это взаимодействие с глутатионом, который таким образом исключается из ГАОС. Во-вторых, это влияние на митохондриальную дыхательную цепь, приводящую к получению ROS, а третье — через влияние на цитохром р450 в микросомах [19]. Хотя эффект от введения антиоксидантов для нефропротекции (введение витамина С, витамина Е, селена, альфа-липоевой кислоты, убихинона и других ферментных антиоксидантов) был отмечен в исследованиях на мышах *in vitro* и *in vivo* [32], применение антиоксидантных добавок у людей (витамин С, витамин Е и селен) не показало никакой пользы [20].

Многие противоопухолевые препара-

ты, блокирующие прохождение клеток через клеточный цикл или повреждающие систему репарации, могут увеличивать чувствительность клеток к цисплатину, что лежит в основе создания эффективных схем комбинированной химиотерапии. Цисплатин блокирует индуцированный паклитакселем апоптоз [21]. Препараты, содержащие тиосульфатные группы, могут инактивировать платиновые препараты уже в крови. Так Амифостин инактивирует цисплатин преимущественно в нормальных тканях, не снижая его противоопухолевого эффекта.

ЦП неэффективен при пероральном приеме, поскольку соединения платины плохо всасываются в ЖКТ. При внутривенном введении быстро и в значительном количестве поступает в почки, желудочно-кишечный тракт, печень, яичники; обнаруживается в коже, мышцах, костной ткани. Через гематоэнцефалический барьер не проникает. В значительном количестве (90 %) связывается с белками плазмы. Медленно выделяется почками: в небольших количествах в первые часы и около 40 % — после 5-дневного введения.

Клеточный транспорт цисплатина

Механизм проникновения соединений платины в клетку малоизучен. На сегодня не выявлено специфических трансмембранных переносчиков для платиновых препаратов, и пути их поступления в клетку неизвестны.

Первоначально доминирующим процессом считалась пассивная диффузия через клеточный липидный бислой, однако в последнее время основной является концепция опосредованного носителем активного переноса [22]. Таким образом, мембранные транспортеры и каналы (транспортная система) [23], все чаще признаются важными детерминантами хемочувствительности и хеморезистентности опухолевых клеток.

Например, в линиях раковых клеток, устойчивых к цисплатину, наблюдалось снижение концентрации Pt на 20-70 %. Это уменьшенное накопление может быть результатом снижения поступления или увеличения элиминации из клетки, или того и другого.

Экспериментальные доказательства, рассмотренные Hall et al. [24] привели к выводу, что цисплатин, скорее всего, попадает в клетку двумя путями: (а) пассивная диффузия и (б) облегченное и активное поглощение с помощью ряда транспортных белков [25]. Мембранные транспортеры противораковых агентов на основе Pt, определяющие активные пути поглощения и оттока Pt, а также их клиническое значение, также недавно были рассмотрены Burger et al. [26]. В их число вошли переносчики меди (Ctrs), переносчики органических веществ (CTS), носители растворенных веществ (SLC) и АТФ-зависимые транспортеры (ABC). Другие исследования также указывают на вовлечение различных транспортных механизмов в общую биологическую активность соединений платины, в т.ч. Na⁺-зависимый перенос глюкозы [27] и другие АТФ-зависимые процессы, помимо тех, которые регулируются Na⁺, K⁺-АТФазой [28]; однако до сих пор не была проведена экспериментальная проверка таких механизмов. В обзоре [29] представлен ряд исследований *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований, которые разъясняют механизмы накопления цисплатина и подобных ему противоопухолевых препаратов Pt (II), а также информацию о структурных особенностях и распределении клеточных транспортеров.

В центре внимания многих недавних исследований был переносчик меди CTR1 [30]. Показано существование клинической корреляции между уровнями CTR1 и эффективностью платины, а исследования на клеточном уровне дали убедительные доказатель-

ства, касающиеся взаимосвязи между цисплатином и CTR1. В работе [31] исследовали взаимосвязи между цисплатином и гомеостазом меди в клетках рака толстой кишки человека. Хотя накопление меди и платины, по-видимому, не конкурируют друг с другом, исследователи показали, что цисплатин нарушает распределение CTR1 в течение 10 мин, что намного раньше, чем обычно регистрировали в клеточных исследованиях цисплатина. Кроме того, цисплатин вызывает увеличение цитоплазматического лабильного медного пула. В то время как преобладающий фокус исследований на сегодняшний день был на CTR1, эти исследования подчеркивают важность исследования взаимодействия цисплатина с другими белками меди.

Кроме того, по данным мета-анализа [32, 33], пациенты с раком яичников с повышенными уровнями экспрессии hCtr1 в опухолях имели более благоприятные результаты лечения препаратами Pt, чем пациенты с низким уровнем hCtr1. Эти результаты обеспечивают механическую основу для преодоления резистентности к цисплатину с использованием стратегии хелатирования Cu.

Цисплатин — это препарат, который не только свободно фильтруется, но и активно выводится с мочой. После химиопрепаратами цисплатином мы фиксировали повышенные уровни платины в моче, причем концентрации были выше в случае внутривенного введения, по сравнению с HIPEC. Содержание платины в моче максимально в первые сутки и быстро снижается, приходя в норму к 3-5 суткам. Абсолютное значение концентрации платины зависит от объема циторедукции и общего состояния пациента.

Движение цисплатина через клетки почечных канальцев происходит в направлении от базолатерального к

апикальному слою. В транспортировке цисплатина в этих клетках участвуют два первичных транспортера: белок переноса меди человека 1 (Ctr1) и транспортер органических катионов 2 (OCT2). Ctr1 представляет собой белок, основная физиологическая роль которого заключается в переносе меди, но в последнее десятилетие была показана его важная роль также в транспорте цисплатина [41]. В моделях на животных Pabla et al. обнаружили высокую экспрессию Ctr1 как в проксимальных, так и в дистальных канальцах, преимущественно локализованных на базалатеральной стороне [42]. Мыши, нокаутные по гену Ctr1, показали также снижение поглощения цисплатина, что приводило к уменьшению апоптоза клеток канальцев при воздействии низких доз, а также некроза клеток при высокой дозе цисплатина. Присутствие избыточной меди ухудшает и снижает регуляцию экспрессии Ctr1. Подобный эффект индуцируется цисплатином [41]. Это привело к открытию того, что некоторые устойчивые к цисплатину опухоли имеют низкую экспрессию Ctr1 [43]. Также было отмечено, что некоторые устойчивые опухоли имеют высокую экспрессию мембранных транспортеров, отвечающих за выход меди из раковых клеток. Недавно было показано, что использование хелатора меди может улучшить чувствительность ранее резистентных опухолей к цисплатину [44]. Поэтому, учитывая решающую роль Ctr1 в введении цисплатина в опухолевую клетку, была высказана обеспокоенность по поводу того, что нацеливание на этот транспортер при ренопротективных мероприятиях может влиять на противоопухолевые эффекты препарата.

Кроме того, биомаркерами устойчивости к цисплатину могут быть (после проведения дополнительных клинических исследований и стандартизации методов и процедур анализа) и другие кле-

точные белки NER, CTR1 и CTR2, OCT2, ATP7A и ATP7B, GST и металлотioneины [8].

Побочные действия цисплатина

Долгое время ЦП рассматривался в качестве цитостатика №1 в ХТ опухолей различных локализаций, при этом его широкое применение ограничивалось серьезными токсическими реакциями, среди которых выделялись нефротоксичность и нейротоксичность, являющиеся дозолимитирующими.

ЦП обладает выраженным системным токсическим действием. Хотя НИРЕС считается менее опасным для пациента с точки зрения системной токсичности, после этой процедуры у пациентов мы наблюдали симптомы общетоксического действия — рвоту, нарушение диуреза, рост содержания белка и билирубина в моче.

Для своевременного реагирования на побочное действие ЦП во время лечения необходимо систематически исследовать функцию почек (определение содержания белка, креатинина, мочевины, мочевой кислоты), проводить анализы крови, осуществлять измерение остроты слуха, поскольку проявления нефротоксичности, тошнота, рвота, потеря аппетита, головокружение, шум в ушах, понижение слуха [34, 35, 36], анафилактические реакции [37], лейкопения, тромбоцитопения, анемия являются достаточно распространенными побочными действиями ЦП. Отмечены нейропатии с преимущественным поражением нервов нижних конечностей, особенно нервов икроножных мышц. Одновременное применение цисплатина с урикозурическими противоподагрическими средствами может увеличивать риск возникновения нефропатии. Сочетанное применение с антигистаминными средствами, фенотиазинами, тиоксантенами может маскировать симптомы ототоксического действия цисплати-

на. При одновременном применении с препаратами, оказывающими ототоксическое, нефротоксическое, нейротоксическое действие, возможно усиление токсических эффектов [38].

Женщины детородного возраста во время терапии цисплатином должны применять надёжные методы контрацепции, поскольку в экспериментальных исследованиях установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие цисплатина [39, 40, 41], которое может частично нейтрализовываться введением селената натрия [42]. Как известно [43], селенат натрия является мощным индуктором металлотионеина, который выполняет важные протекторные функции в клетке (от связывания соединений платины до участия в репарации ДНК и борьбы с оксидативным стрессом). При этом следует понимать, что токсическое действие платины является продолжением ее терапевтического действия, поэтому введение селената натрия снижает также противоопухолевую активность. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

В последние годы в мире разработан современный протокол, позволяющий значительно снизить эффекты побочного анафилактического действия цисплатина [44]. Проводятся исследования по снижению ототоксического [45] действия.

Нефротоксические эффекты цисплатина и методы нефропротекции

Именно почки являются основным органом-мишенью побочного действия ЦП [46].

Для нефропротекции предложено применять диету со сниженной калорийностью и физические упражнения [47], традиционную китайскую народную медицину (Qiong-Yu-Gao (QYG), популярная традиционная китайская ле-

карственная формула, описанная 840 лет назад — Корень ремании, Корень Пори кокосовой, и корень женьшеня в соотношении 7: 2: 1) [48], использование полисульфидов [49] и др. Важнейшим условием нефропротекторной терапии является сохранение противоопухолевого действия платины.

Нефротоксичность сопряжена с повреждением канальцевой системы почек. Введение даже 50 мг/м² ЦП приводит к снижению функции почек у 28–36 % больных. Риск острой почечной недостаточности в настоящее время в значительной степени снизился благодаря внедрению нефропротекторных лечебных режимов. Первые проявления нефротоксического действия цисплатина возникают на 2-й неделе после введения и проявляются повышением в крови уровней креатинина, мочевой кислоты, остаточного азота и/или снижением клиренса креатинина.

По протоколу внутривенного использования цисплатина, для уменьшения нефротоксичности рекомендуется до начала введения гидратировать организм больного, вводя в течение 8-12 ч 1-2 л изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы [50].

Стандартные химиотерапевтические рекомендации предусматривают [51]:

1. до ХТ:

- а) гипергидратация 0,9 % раствором NaCl — 1,5–2 л в течение 4–8 ч;
- б) назначение KCl 20 ммоль/л и MgSO₄ 10 ммоль/л;
- в) введение маннитола (10 % 200 мл или 20 % 100 мл) для достижения диуреза 100–150 мл/ч;
- г) в крайних случаях при отсутствии адекватного диуреза назначение фуросемида 20–40 мг внутрь или внутривенно;

2. во время ХТ:

- а) введение ЦП в 0,5–1 л 0,9 % раствора NaCl в зависимости от времени инфузии, т. е. в течение 4–6 ч;
- б) назначение KCl 20 ммоль/л и MgSO₄ 10 ммоль/л;
- в) при неадекватном диурезе дополнительные введения маннитола;

3. после ХТ:

- а) постгидратация 0,9 % раствором NaCl — 2–3 л в течение 8–18 ч в зависимости от дозы ЦП и функции почек;
- б) назначение KCl 20 ммоль/л и MgSO₄ 10 ммоль/л.

Особенности и преимущества HIPEC с цисплатином

HIPEC (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия, ГИПХ, ГИИХ) — метод лечения первичных и вторичных опухолей брюшины, заключающийся в интраоперационной перфузии перитонеальной полости растворами, содержащими цитотоксические агенты, при температуре больше физиологической нормы (41–43°C) [52, 53], такой продолжительности, которая позволит лекарственному препарату достигнуть своей максимальной эффективности (30–90 минут). Цель HIPEC — фармакологическое удаление микроскопических опухолевых очагов, неизбежно остающихся после хирургического удаления опухоли («макроскопической циторедукции»). Для HIPEC используются традиционные препараты для химиотерапии (Цисплатин, Доксорубин, Митомин С, Иринотекан, Оксалиплатин), но эффективность их применения при ПК в этом случае значительно выше, чем при внутривенном введении [54]. На сегодня описано несколько методов для HIPEC [55], однако в литературе нет достаточных доказательств, подтверждающие превосходство одного метода над другим с точки зрения результата, заболеваемо-

сти и безопасности

Преимущество интраперитонеальной химиотерапии в сравнении с внутривенным введением химиопрепаратов доказано многочисленными рандомизированными исследованиями [56, 57]. Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (HIPEC) сочетает в себе преимущества в фармакокинетике при внутриполостном введении химиопрепарата (местном увеличении дозы), а также гипертермию (селективный противоопухолевый эффект метода, усиление абластического воздействия, и глубины проникновения).

Высокая эффективность HIPEC обеспечивается за счет механического вымывания свободных опухолевых клеток (а также сгустков крови, лимфы, на которых эти клетки могут фиксироваться) потоком циркулирующей жидкости, собственно противоопухолевого действия цитостатиков, повышения температуры раствора.

Температура 44–46 °C сама по себе вызывает повреждение и гибель опухолевых клеток. Биологическое действие гипертермии весьма разнообразно и проявляется ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, белков, их агрегацией и денатурацией, нарушением репарации ДНК, ингибированием дыхания клеток, подавлением активности репарационных ферментов и лизосом, модификацией митотического цикла, изменением трансмембранного переноса и т.д. Принципиальной основой для включения искусственной гипертермии в программу многокомпонентного лечения онкологических больных является использование морфофункциональных особенностей опухолей, отличающих последние от нормальных тканей по ряду весьма важных и взаимосвязанных физиологических параметров: несостоятельность кровоснабжения, особенности микроциркуляции, степени оксигенации. В результате строго дозирован-

ных режимов гипертермии создается возможность управлять указанными морфофункциональными параметрами опухолевых и нормальных тканей, при этом расширяется терапевтический интервал, и в конечном счете реализуется на практике концепция избирательного усиления чувствительности опухоли к лекарственным и лучевым воздействиям. Действие высокой температуры на опухолевые клетки связано с поломкой целого ряда биохимических механизмов. В условиях перегрева происходит нарушение синтеза нуклеиновых кислот и белка, ингибируется тканевое дыхание, что приводит к активации лизосомальных ферментов. Изменение целого ряда биохимических процессов в опухолевых клетках повышает чувствительность опухоли к воздействию ионизирующего излучения и противоопухолевых лекарственных препаратов. Нагревание до температуры 40-42°C способствует ускорению обменных процессов и переходу части покоящихся клеток в пролиферативный пул, где на них начинают действовать препараты-ингибиторы синтеза ДНК. Во внутренних частях опухолевых масс наблюдается тенденция развития гипоксии (клетки, обедненные снабжением кислородом). Такие клетки устойчивы к воздействию радиации, но они очень чувствительны к тепловому воздействию. Вот почему гипертермия является идеальным дополнением к воздействию радиации: радиация убивает оксигенированные клетки в наружной части, тогда как гипертермическое воздействие влияет на обедненные кислородом клетки внутренней части опухоли.

Существуют свидетельства, что гипертермия имеет также антиангиогенное воздействие и выполняет иммунотерапевтическую функцию благодаря наличию белков теплового шока, производимых опухолевыми клетками, находящимися в напряженном состоянии. В

настоящее время следует считать установленным, что противоопухолевый эффект термохимиотерапии связан с нарушением механизмов репарации ДНК опухолевых клеток вследствие термической инактивации ферментов с летальным повреждением клеток, активацией процесса перекисного окисления мембран опухолевых клеток с повышением их проницаемости для химиопрепарата [58]. Благодаря фундаментальным исследованиям [например, 59, 60 и др], посвященным изучению патофизиологии высоких температур, сегодня уже нет сомнений относительно возможности стимуляции защитных сил организма с помощью гипертермии [61]. Местная гипертермия, как правило, вызывает положительный иммунный ответ, увеличение абсолютного количества лимфоцитов, увеличение соотношения CD8/CD4, восстанавливая нормальные соотношения регуляторных и эффекторных лимфоцитов, усиливает функциональную активность Т-клеток. Запуск цитокинового каскада подтверждается увеличением плазменного уровня интерлейкинов — 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, интерферонов альфа, гамма, колониестимулирующих факторов (гранулоцитарного и лимфоцитарного), факторов некроза опухоли и др. Эти пептиды не только обладают самостоятельной противоопухолевой активностью, но также значительно усиливают эффективность некоторых химиопрепаратов — антиметаболитов, антрациклиновых антибиотиков, виналкалоидов. Имеются также данные об индукции гипертермией апоптоза опухолевых клеток [62].

Уменьшенная системная адсорбция цитотоксических химиопрепаратов через поверхность перитонеальной полости и внутренние органы обеспечивает уменьшение системной токсичности; а возможность использовать гораздо более высокие, а потому более эффективные, концентрации цитотоксических

химиопрепаратов повышает эффективность процедуры. Возможность регионального введения лекарственного препарата при высокой температуре обуславливает увеличение (в зависимости от каждого конкретного препарата) как его цитотоксической активности, так и его проникновения в неопластические клеточные слои (глубиной до 3 мм). С одной стороны, это позволяет использовать противоопухолевые препараты в дозах, в сотни (в некоторых случаях — в тысячи) раз выше, чем дозы, которые могут быть использованы при введении тех же самых веществ внутривенно. Все это происходит с минимальным числом случаев возникновения общих нежелательных эффектов.

Циторедуктивная хирургия с перитонэктомией в комбинации с HIPEC представляет собой комплексный подход к лечению, направленный на окончательную эрадикацию опухоли, что следует рассматривать как эффективный метод в лечении перитонеального канцероматоза. Это лечение включает в себя перитонэктомию с мультिवисцеральной резекцией (удаление макроскопически видимых опухолевых узлов) и HIPEC для уничтожения микроскопической резидуальной опухоли.

Хирургическое вмешательство и хемогипертермия — отдельные части вмешательства, но они в одинаковой степени важны для достижения хорошего результата лечения. Для того, чтобы эти процедуры были по-настоящему эффективными, они должны быть осуществлены непосредственно друг за другом: фактически, даже по прошествии одной недели проведение хемогипертермии уже неэффективно, поскольку свободные опухолевые клетки «захватываются» в течение короткого времени рубцовой тканью, где они абсорбируются, и там они уже надежно спрятаны и защищены.

Использование внутрибрюшинной

химиотерапии лимитировано размером очагов остаточной опухоли, поскольку метод является локальным, при этом происходит непосредственный контакт опухоли и препарата, глубина проникновения которого в опухолевую ткань соответствует нескольким миллиметрам [63]. Ряд исследований показал, что при применении карбоплатина в качестве интраперитонеального агента в сыроворотке крови наблюдается его концентрация, аналогичная таковой при внутривенном введении, в то время как в брюшной полости концентрация химиопрепарата в 17 раз выше, чем при внутривенном введении [64]. Таким образом, предполагается, что при интраперитонеальном введении карбоплатина оказывает не только локальное, но и системное воздействие. Экспериментальные исследования по внутрибрюшинному использованию оксалиплатина начались в 90-е годы XX века [65], а первые клинические исследования внутрибрюшинного применения оксалиплатина были опубликованы в начале XXI века [66]. Оксалиплатин действует независимо от клеточного цикла, что делает возможным однократное внутрибрюшинное введение этого препарата.

Единовременная процедура HIPEC под общим наркозом является более безопасной и потенциально вызывает меньшее количество осложнений и меньший дискомфорт для пациента, чем повторяющиеся амбулаторные введения внутрибрюшинной химиотерапии. Об единственном случае смерти после интраоперационного HIPEC сообщается в исследовании [67]. Кроме того, интраоперационный HIPEC меньше мешает адъювантной системной терапии. HIPEC под общей анестезией позволяет использовать гипертермию и гарантирует равномерное распределение цитотоксического агента по всей брюшной полости. Учитывая глубину проникновения химиопрепарата в ткани, лапароскопи-

ческий подход предпочтительнее открытого подхода из-за увеличения внутрибрюшного давления, что было показано в исследовании на животных [68].

На сегодня перспективным является использование профилактической HIPEC для предотвращения ПК у больных с высоким риском развития перитонеальных метастазов [69]. При лечении саркоматоза из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST) и небольших круглоклеточных опухолей (round-cell tumors), клинические результаты ограничены, и эффективность HIPEC в настоящее время не доказана. Тем не менее, на сегодня циторедуктивную хирургию (CRS) и HIPEC можно рассматривать как новый стандарт лечения больных ПК [70].

Риски и побочные эффекты HIPEC

HIPEC – инвазивное и очень агрессивное вмешательство, которое требует достаточно длительной госпитализации. Однако благодаря этому виду терапии сегодня возможно лечение таких пациентов, которые всего несколько лет назад не имели надежды на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни. Кандидаты на CRS и HIPEC обычно уже ранее проходили несколько операций и циклов системной химиотерапии, и многие из них находятся на момент операции в тяжелом состоянии. Потенциальные побочные эффекты мультивисцеральных резекций и HIPEC являются дополнительными факторами высокого риска. Системные эффекты HIPEC могут быть опасным для жизни после сложной и длительной хирургической процедуры [71, 72]. Литература показывает общую заболеваемость в диапазоне от 12 % до 56 % и смертности от 0 % до 12 %. Степень карциноматоза и циторедукции, возраст, количество резецированных органов и потеря крови, а также продолжительность операции определяют повышение рисков [73, 74]. В частности, в качестве ве-

дущей причины ухудшения состояния были указаны инфекционные осложнения [75]. Существуют специфические риски, связанные с каждой из двух стадий данного вида лечения: могут возникать осложнения в процессе хирургического вмешательства (в среднем 15 % от всех случаев) или негативные реакции на используемый препарат (в среднем у 20 % пациентов). После вмешательства, в некоторых случаях, может быть необходим цикл системной химиотерапии.

Выводы

1. Использование циторезекции и HIPEC делает перитонеальный карциноматоз потенциально излечимым заболеванием. Независимо от происхождения, положительные результаты, минимальная смертность и рецидивы зависят от общего состояния пациента, распространенности опухоли, наличия метастазов в брюшной полости и полноты циторезекции. Для получения обнадеживающих результатов особенно важно обеспечить раннюю диагностику и правильный выбор стратегии ведения пациента.
2. Применение препаратов платины при HIPEC оправдано клинически и экономически.
3. Несмотря на декларируемую малую системную токсичность препаратов платины в условиях HIPEC, вопрос системной токсичности и нефропротекции от побочного действия ЦП в таких условиях мало изучен и требует патофизиологического обоснования.

References / Литература

1. World Cancer Report 2014 /Edited by Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild / ISBN 978-92-832-0429-9
2. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin”DNA Adducts/Elizabeth R. Jamieson, and Stephen J. Lippard// Chemical Reviews. 1999. Vol. 99, N. 9. P. 2467—2498, DOI: 10.1021/cr980421n

3. Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs/Ernest Wong, and Christen M. Giandomenico/ Chemical Reviews. 1999. Vol. 99, N. 9. P. pp 2451–2466, DOI: 10.1021/cr980420v
4. Why Does Cisplatin Reach Guanine-N7 with Competing S-Donor Ligands Available in the Cell?/ Jan Reedijk// Chemical Reviews. 1999. Vol. 99, N. 9. pp 2499–2510, DOI: 10.1021/cr980422f P. 2467–2498.
5. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2010-2011 гг // Clinical recommendations of the European Association of Urology 2010-2011
6. Li, Q., et al., Association between the level of ERCC 1 expression and the repair of cisplatin induced DNA damage in human ovarian cancer cells. *Anticancer Res*, 2000. 20(2A): p. 645–52.
7. Amable L. Cisplatin resistance and opportunities for precision medicine // *Pharmacological research*. – 2016. – T. 106. – С. 27–36.
8. Markman, M., et al., Second line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol*, 1991. 9(3): p. 389–93.
9. Florea AM, Busselberg D (2011) Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers (Basel)* 3(1):1351–1371
10. Pabla N, Dong Z (2008) Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 73(9):994–1007
11. Cullen KJ, Yang Z, Schumaker L, Guo Z (2007) Mitochondria as a critical target of the chemotherapeutic agent cisplatin in head and neck cancer. *J Bioenerg Biomembr* 39(1):43–50.
12. Mandic A, Hansson J, Linder S, Shoshan MC (2003) Cisplatin induces endoplasmic reticulum stress and nucleus-independent apoptotic signaling. *J Biol Chem* 278(11):9100–9106.
13. Hiramama M, Isonishi S, Yasuda M, Ishikawa H (2006) Characterization of mitochondria in cisplatin-resistant human ovarian carcinoma cells. *Oncol Rep* 16(5):997–1002
14. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint I, Deray G [Anticancer drug-induced nephrotoxicity]. *Nephrol Ther* – 2005 - № 1(2) – P.101–114
15. Portilla D, Dai G, McClure T, Bates L, Kurten R, Megyesi J, Price P, Li S (2002) Alterations of PPARalpha and its coactivator PGC-1 in cisplatin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 62(4):1208–1218
16. Li S, Wu P, Yarlagadda P, Vadjunec NM, Proia AD, Harris RA, Portilla D (2004) PPAR alpha ligand protects during cisplatin-induced acute renal failure by preventing inhibition of renal FAO and PDC activity. *Am J Physiol Renal Physiol* 286(3):F572–580
17. Qian W, Nishikawa M, Haque AM, Hirose M, Mashimo M, Sato E, Inoue M Mitochondrial density determines the cellular sensitivity to cisplatin-induced cell death. *Am J Physiol Cell Physiol* – 2005 - № 289(6) - C1466–C1475
18. Ramesh G, Reeves WB (2005) p38 MAP kinase inhibition ameliorates cisplatin nephrotoxicity in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 289(1):F166–174
19. Chirino YI, Pedraza-Chaverri J (2009) Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Exp Toxicol Pathol* 61(3):223–242
20. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentjes EG, Hopman GD, WipkinkBakker A, Zwinderman AH, Cleton FJ, Osanto S Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* – 2004 - № 40(11) – P.1713–1723
21. А.А. Фильченков. Реактиваторы апоптоза как препараты целевой противоопухолевой терапии /Биомедицинская химия, 2013 том 59, вып. 2, с. 119-143.// АА Filchenkov. Reactivators of apoptosis as drugs of target antitumor therapy / *Biomedical Chemistry*, 2013 volume 59, no. 2, p. 119-143.
22. Л.М.Шафран, Е.Г.Пыхтеева, Д.В.Большой. Тяжелые металлы: система биологического транспорта. Одесса: «Феникс», 2018. – 312 с.// LM Shafran, EG

- Pikhteeva, DV Bolshoy. Heavy metals: biological transport system. Odessa: "Phoenix", 2018. - 312 p.
23. Brunschweiler, A; Hall, J. A Decade of the Human Genome Sequence—How Does the Medicinal Chemist Benefit? *ChemMedChem* 2012, 7, 194–203.
 24. Hall, M.D.; Okabe, M.; Shen, D.W.; Liang, X.J.; Gottesman, M.M. The role of cellular accumulation in determining sensitivity to platinum-based chemotherapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2008, 48, 495–535.
 25. Howell, S.B.; Safaei, R.; Larson, C.A.; Sailor, M.J. Copper Transporters and the Cellular Pharmacology of the Platinum-Containing Cancer Drugs. *Mol. Pharmacol.* 2010, 77, 887–894.
 26. Burger, H.; Loos, W.J.; Eechoute, K.; Verweij, J.; Mathijssen, R.H.J.; Wiemer, E.A.C. Drug transporters of platinum-based anticancer agents and their clinical significance. *Drug Resist. Updates* 2011, 14, 22–34.
 27. Ikari, A; Nagatani, Y; Tsukimoto, M.; Harada, H.; Miwa, M.; Takagi, K. Sodium-dependent glucose transporter reduces peroxytrite and cell injury caused by cisplatin in renal tubular epithelial cells. *Biochim. Biophys. Acta-Biomembr.* 2005, 1717, 109–117.
 28. Schneider, V.; Krieger, M.L.; Bendas, G.; Jaehde, U.; Kalayda, G.V. Contribution of intracellular ATP to cisplatin resistance of tumor cells. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2013, 18, 165–174.
 29. Spreckelmeyer S., Orvig C., Casini A. Cellular transport mechanisms of cytotoxic metallodrugs: an overview beyond cisplatin // *Molecules.* – 2014. – T. 19. – №. 10. – С. 15584-15610.
 30. Цірквік Н., Thiele D. J. The role of Ctr1 and Ctr2 in mammalian copper homeostasis and platinum-based chemotherapy // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* – 2015. – T. 31. – С. 178-182.
 31. Akerfeldt M. C. et al. Interactions of cisplatin and the copper transporter CTR1 in human colon cancer cells // *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry.* – 2017. – T. 22. – №. 5. – С. 765-774.
 32. Liang, Z.D.; Long, Y.; Tsai, W.B.; Fu, S.Q.; Kurzrock, R.; Gagea-Iurascu, M.; Zhang, F.; Chen, H.H.W.; Hennessy, B.T.; Mills, G.B.; et al. Mechanistic Basis for Overcoming Platinum Resistance Using Copper Chelating Agents. *Mol. Cancer Ther.* 2012, 11, 2483–2494.
 33. Fu, S.Q.; 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, 1221–1225.
 34. Anniko M., Sobin A. Cisplatin: evaluation of its ototoxic potential // *American journal of otolaryngology.* – 1986. – T. 7. – №. 4. – С. 276-293.
 35. Sheth S. et al. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and otoprotection // *Frontiers in cellular neuroscience.* – 2017. – T. 11. – С. 338.
 36. Akdemir F. N. E. et al. The effect of ferulic acid against cisplatin-induced ototoxicity. – 2018.
 37. Abramavicius S. et al. Cisplatin-induced sudden cardiac death with hemodynamic collapse: a severe adverse drug reaction: Case report // *Medicine.* – 2017. – T. 96. – №. 48.
 38. Dobson, P.D.; Kell, D.B. Opinion—Carrier-mediated cellular uptake of pharmaceutical drugs: An exception or the rule? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7, 205–220.
 39. Keller K. A, Aggarwal S. K. Embryotoxicity of cisplatin in rats and mice // *Toxicology and applied pharmacology.* – 1983. – T. 69. – №. 2. – С. 245-256.
 40. Parashar V. et al. Teratological effects of carboplatin: a morphological study in mice // *Int J Anat Res.* – 2016. – T. 4. – №. 2. – С. 2358-64.
 41. Fruscio R. et al. Ovarian cancer in pregnancy // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2017. – T. 41. – С. 108-117.
 42. Hassan M. S. et al. Teratogenic effect of cisplatin in rats and the protective role of sodium selenate // *Experimental and Toxicologic Pathology.* – 2016. – T. 68. – №. 5. – С. 277-287.
 43. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Металлотионеины / Под редакцией проф. Л.М. Шафрана – Одесса: Издательство "Чорномор'я", 2011. – 428 с. // Shafran L.M., Pykhteeva E.G., Bolshoi D.V. Metallothionein's / Under the editorship of prof. L.M. Shafran - Odessa: Publishing house "Chornmor'ya", 2011. - 428 p.

44. Park H. J. et al. A new practical desensitization protocol for oxaliplatin-induced immediate hypersensitivity reactions: a necessary and useful approach // *J Invest Allergol Clin Immunol*. – 2016. – Т. 26. – №. 3. – С. 168-176.
45. Xu H. et al. Common variants in ACYP2 influence susceptibility to cisplatin-induced hearing loss // *Nature genetics*. – 2015. – Т. 47. – №. 3. – С. 263.
46. Manohar S., Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature // *Journal of nephrology*. – 2017. – С. 1-11.
47. Estrela G. R. et al. Caloric restriction is more efficient than physical exercise to protect from cisplatin nephrotoxicity via PPAR-alpha activation // *Frontiers in physiology*. – 2017. – Т. 8. – С. 116.
48. Teng Z. Y. et al. Ancient Chinese formula Qiong-Yu-Gao protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without reducing anti-tumor activity // *Scientific reports*. – 2015. – Т. 5. – С. 15592.
49. Cao X. et al. Renal protective effect of polysulfide in cisplatin-induced nephrotoxicity // *Redox biology*. – 2018. – Т. 15. – С. 513-521.
50. Официальная инструкция к препарату «Цисплатин» Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG (Австрия) // Official Instruction for the drug "Cisplatin" Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG (Austria)
51. С. А. Крыжановский, М. Б. Вититнова. Современные лекарственные препараты: полное практическое руководство. Москва, 2000. // S.A Kryzhanovsky, M.B. Vititnov. Modern medicines: complete practical guidance. Moscow, 2000.
52. Kampinga NH, Dynlacht JR, Dikomey E. Mechanism of radiosensitization by hyperthermia (& gt; or = 43 degrees C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. *Int J Hyperthermia* 2004;20:131-139.
53. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2008;44:2546-2554.
54. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2001;1:142-148.
55. Sugarbaker PH. Surgical responsibilities in the management of peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2010;101:713-724.
56. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*.2003;21:3737-3743.
57. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 2010;116:3756-3762.
58. Курпешев, О.К. Гипертермические методы лечения / О.К. Курпешев // *Онкология: Национальное руководство* / Гл. ред. В.И. Чиссов, М.И. Давыдов. - М.: GEOTAR-Медиа, 2008. С. 438-447. // Kurpeshev O.K. Hyperthermal methods of treatment / O.K. Kurpashev // *Oncology: National leadership* / Ch. Ed. IN AND. Chissov, M.I. Davydov. - Moscow: GEOTAR-Media, 2008. P. 438-447.
59. Arnestad, J.P. Isolated hyperthermic liver perfusion with cytostatic-containing perfusate activates the complement cascade / J.P Arnestad, A Bengtsson, J.P. Bengtson [et al.] // *Br. J. Surg*. 1992. Vol. 79, N9. P. 948 - 951.
60. Dewhrist, M.W. Future directions in hyperthermia biology // *Int. J. Hyperthermia* 1994. Vol. 10, №3. P. 339-345.
61. Кисличко А.Г., Кисличко С.А., Поздеев Н.М. Лечебный эффект гипертермии в комбинированном лечении при мелко-клеточном раке легкого (обзор литературы) // *Вятский медицинский вестник*. 2012. №1 С.54-59. // Kislichko A.G., Kislichko S.A, Pozdeev N.M. Therapeutic effect of hyperthermia in combined treatment for non-small cell lung cancer (review of literature) // *Vyatsky medical bulletin*. 2012. №1 P.54-59.
62. Robins, H.I. Phase 1 clinical trial of melphalan and 41,8 whole-body hyperthermia in cancer patients / H.I.

- Robins, D. Rushing, M. Kutz [et al.] // J. Clin. Oncol. 1997. Vol. 1, №15. P. 158 – 164.
63. Fujiwara K., Armstrong D., Morgan M., Markman M. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2007. Vol. 17 (1). P. 1–20.
64. Miyagi Y., Fujiwara K., Kigawa J., Itamochi H., Nagao S., Aotani E., Terakawa N., Kohno I. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy: a comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs intravenous infusion of carboplatin – a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 99 (3). P. 591–596.
65. Los G, Mutsaers PH, Ruevekamp M, McVie JG. The use of oxaliplatin versus cisplatin in intraperitoneal chemotherapy in cancers restricted to the peritoneal cavity in the rat. Cancer Lett. 1990;51 (2):109–117.
66. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, Pignon JP, Drouard-Troalen L, Ouellet JF, Ducreux M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. Ann Oncol. 2002;13 (2):267–272
67. Tentes AA, Spiliotis ID, Korakianitis OS, Vaxevanidou A, Kyziridis D. Adjuvant perioperative intraperitoneal chemotherapy in locally advanced colorectal carcinoma: preliminary results. ISRN Surg. 2011;2011:529876.
68. Gesson-Paute A, Ferron G, Thomas F, de Lara EC, Chatelut E, Querleu D. Pharmacokinetics of oxaliplatin during open versus laparoscopically assisted heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): an experimental study. Ann Surg Oncol. 2008;15 (1):339–344.
69. Sugarbaker PH. Early intervention for treatment and prevention of colorectal carcinomatosis: a plan for individualized care. Surg Oncol Clin N Am. 2012;21:689–703.
70. Sugarbaker PH. Evolution of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: are there treatment alternatives? Am J Surg. 2011;201:157–159.
71. Di Miceli D, Alfieri S, Caprino P, Menghi R, Quero G, Cina C, Pericoli Ridolfini M, Doglietto GB. Complications related to hyperthermia during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) treatment. Do they exist? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:737–742.
72. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Oztop I, Karabulut B, Ozzeybek D, Sarioglu S, Fuzun M. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2013;20:1082–1087.
73. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco M. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. Cancer. 2006;106:1144–1153.
74. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, Trillet-Lenoir V, Sayag-Beaujard AC, Francois Y, Vignal J, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. Ann Surg Oncol. 2003;10:863–869.
75. Capone A, Valle M, Proietti F, Federici O, Garofalo A, Petrosillo N. Postoperative infections in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. J Surg Oncol. 2007;96:507–513.

*Впервые поступила в редакцию 25.08.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*