

## НАНОТЕХНОЛОГИИ И НАНОМАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Анохин Ю.Н.

*Обнинский институт атомной энергетики (ИАТЭ НИЯУ МИФИ),  
филиал ГАОУ «Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ», Обнинск,  
e-mail: Yuri@iate.obninsk.ru*

Исследования последних лет в области нанотехнологий снабдили практическую медицину новыми инструментами для диагностики и лечения опухолей. Комплексы на основе наноструктур стали использоваться в качестве селективных опухоле-специфических транспортеров (носителей) для доставки лекарственных и диагностических препаратов в опухолевый очаг. Для радиоиммунодиагностики и радиоиммунотерапии (РИТ) опухолевых заболеваний используют антитела, конъюгированные с диагностическими или терапевтическими радионуклидами. Наиболее часто для РИТ используют моноклональные антитела (монАТ) против опухолеассоциированных антигенов, меченные радионуклидами. Используя эту технологию, были достигнуты положительные результаты лечения некоторых видов опухолей. Несмотря на определенные успехи РИТ, необходим поиск новых наиболее перспективных и значимых мишеней для радиоиммунодиагностики и РИТ.

**Ключевые слова:** наноматериалы, радиоиммунотерапия, радиоиммунодиагностика, злокачественные новообразования, моноклональные антитела, опухолеассоциированные антигены, радионуклиды, направленный транспорт

## NANO-TECHNOLOGIES AND NANO-MATERIALS FOR CANCER IMAGING AND THERAPY

Anokhin Y.N.

*Obninsk Institute of Nuclear Power Engineering, National Research Nuclear University «МЭФТИ»,  
Obninsk, e-mail: Yuri@iate.obninsk.ru*

Developments in last 10-15 years in nanotechnology have provided clinical and experimental researchers with new tools for cancer imaging and treatment. Therefore, their application as cancer cell-specific delivery vehicles will be a significant addition to the currently available armory for cancer therapeutics and imaging. Molecular nuclear medicine plays an important role in the diagnosis and therapy of cancer. Radioimmunodetection and radioimmunotherapy (RIT) involve the use of antibodies conjugated with diagnostic or therapeutic radionuclides, respectively. More often for RIT use the radiolabeled monoclonal antibodies against tumor-associated antigens. Encouraging results have been achieved with this technology in the management of cancer. Despite these encouraging results, new potential targets for radioimmunodetection and RIT should be found.

**Keywords:** nano-materials, radioimmunotherapy, radioimmunodetection, cancer, monoclonal antibodies, cancer-associated antigens, radiopharmaceuticals, targeted transport

Смертность и заболеваемость раком в мире уже несколько десятилетий весьма высокая и эти показатели имеют тенденцию к увеличению. Наиболее распространенными подходами в лечении рака являются методы поли-химио-радиотерапии и хирургические методы. Как правило, методы химиотерапии обеспечивают неспецифическую доставку противоопухолевых агентов с кровотоком, неадекватную концентрацию лечебных препаратов в ткани опухоли и ограниченные возможности для слежения за результатами лечебных процедур. Низкая эффективность доставки лечебных агентов к мишени (опухолевому очагу) приводит нередко к значительным осложнениям, например, лекарственной устойчивости. Более высокая избирательность и лучшая эффективность доставки лекарственных средств к патологическому очагу – вот два основных направления поиска и разработки новых терапевтических агентов и контрастных веществ для успешной терапии и не-

инвазивной визуализации опухолей. Наиболее эффективный путь – это конъюгация лекарственных агентов с моноклональными антителами или другими лигандами, селективно взаимодействующими с антигенами или рецепторами на поверхности опухолевых клеток. Такой подход является частным случаем важнейшего принципа гуморальной регуляции физиологических функций – направленного транспорта веществ в организме. Уже разработаны и с успехом применяются в клинической практике некоторые технологии, использующие этот принцип – например конструирование иммунотоксичных, радиофармпрепаратов на основе антител, иммуноконъюгаты лекарств с антителами [1-4]. Хотя такие комбинированные лекарственные и диагностические препараты обещают высокую эффективность, остаются некоторые проблемы с их внедрением в клиническую практику [31, 61, 84].

В настоящее время для диагностики опухолевых заболеваний с успехом применя-

ются новейшие неинвазивные технологии, такие как рентгеновская компьютерная томография (РКТ), позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), визуализация с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [49, 53, 69]. Разработка опухоли-специфичных контрастных веществ на основе нанотехнологий и наноматериалов может увеличить специфичность и чувствительность методов неинвазивной визуализации опухолей в клинической практике в сравнении с традиционными методами визуализации. Успехи в области нанотехнологий дают надежды на разработку персональной тактики в диагностике и терапии онкологических заболеваний на основе знаний о молекулярном профиле конкретных пациентов.

Наночастицы для направленного транспорта лечебно-диагностических препаратов в опухоль. НЧ могут состоять из разных компонентов, таких как полимеры, металлы, керамика. В зависимости от методов изготовления они могут иметь различную конфигурацию, размеры и свойства. Многие из НЧ находятся на различных стадиях внедрения в качестве средств доставки лекарств, такие как липосомы (далее – Л) и другие носители на основе липидов (например – липидные эмульсии, комплексы липидов с лекарствами), конъюгаты лекарств с полимерами, микросферы из полимеров, мицеллы, иммуноконъюгаты [57, 62, 70].

Липосомы и другие липидные НЧ. Липосомы (далее – Л) – наиболее популярный наноматериал для направленного транспорта лекарств в организме. Сейчас разработано немало противоопухолевых препаратов на основе Л. Такая популярность Л объясняется их способностью улучшать фармакокинетику и фармакодинамику связанных с ними препаратов ([1]. Некоторые противоопухолевые препараты на основе Л – липосомальный доксорубин (Доксил), липосомальный даунорубин, с успехом используются в терапии метастазирующего рака молочных желез и саркомы Капоши [21, 31, 32, 66]. Первые Л имели немодифицированную фосфолипидную поверхность, связывающую белки плазмы крови. Эти белки способствовали процессам распознавания и поглощения Л мононуклеарными клетками, что в свою очередь приводило к быстрому клиренсу Л из циркуляции. Это препятствовало накоплению Л и содержащихся в них препаратов в тка-

ни опухоли или других местах действия лекарств. В последующем эти неудовлетворительные свойства Л были сняты с помощью модификации их поверхности гидрофильными карбогидратами или полимерами; такими как полиэтиленгликоль (ПЭГ) [10, 78, 84, 94]. Одна из стратегий для достижения направленного опухоли-специфического транспорта Л состоит в их конъюгации с агентами, взаимодействующими с рецепторами клеток органа-мишени или ткани-мишени [9, 10, 78]. К примеру, иммунолипосомы состоят из антител (далее – АТ) или их фрагментов, конъюгированных с терминальной группировкой ПЭГ на поверхности Л. Применение таких Л свидетельствует об их повышенной терапевтической эффективности в сравнении с обычными [79, 91]. Исследования *in vitro* с использованием Л, нагруженных доксорубином и имеющих на поверхности антитела против антигена CD44 показали, что культивируемые клетки меланомы В16F10 поглощали противоопухолевый антибиотик более эффективно, чем свободный доксорубин. При этом, усиленное внутриклеточное поглощение коррелировало с повышенной цитотоксичностью препарата [29].

Инкапсулированный в Л цисплатин, не обладающий противоопухолевой активностью в таком состоянии, приобретал ее в случае включения в состав иммунолипосом, направленных против цитоплазматического антигена опухолевых клеток [11, 94]. Недавно были получены удовлетворительные результаты 1-й фазы клинических испытаний иммунолипосом МСС-465, представляющих собой обработанные полиэтилен-гликолем (ПЭГ) (пэгилированные) Л, нагруженные доксорубином и конъюгированные с F(ab)<sub>2</sub>-фрагментами человеческих моноклональных антител (далее – монАТ) у пациентов с метастазирующим раком желудка [46, 66].

Полимерные наночастицы Для того чтобы достичь мишеневых тканей, НЧ должны оставаться в кровотоке достаточно длительное время. НЧ с немодифицированной поверхностью обычно захватываются клетками ретикуло-эндотелиальной системы печени и селезенки в процессе их циркуляции в зависимости от размеров и характеристики поверхности. Для преодоления этой проблемы НЧ могут покрываться гидрофильными полимерами. Такое покрытие эффективно защищает НЧ от захвата макрофагами [40, 58, 71]. Повышение гидратации также способствует увеличению растворимости НЧ и меньшей их чувствительности

к ферментативной деградации, улучшая т. обр. биосовместимость (50). Недавно был испытан наноконплекс paclitaxel с альбумином (торговая марка Abрахane или ABI-007) для лечения метастазирующего рака молочных желез [41, 42]. На 3-й фазе клинических испытаний ABI-007 оказал поразительную эффективность. В настоящее время более 10 противоопухолевых препаратов на основе полимерных НЧ включены в клинические исследования. Например, препарат НРМА-DOX показал в 4-5 раз меньшую токсичность для пациентов в сравнении с препаратом (антибиотиком) антрациклином [18, 27]. Препарат обладает существенной противоопухо-левой активностью у пациентов, нечувствительных к стандартной химиотерапии [27]. Недавно стало известно, что один из противоопухолевых препаратов на основе НЧ—paclitaxel poliglumex (Хуотax) обладает еще и радиосенсибилизирующим действием [42].

Направленный транспорт лекарственных нанопрепаратов. Пассивный направленный транспорт. Пассивный транспорт лекарств в организме осуществляется за счет таких характеристик, как размер НЧ и уникальные свойства кровоснабжения опухолевой ткани – усиленная проницаемость сосудистой стенки и эффект задержки (накопления) в опухоли [34, 50]. Эти свойства могут усилить эффективность действия лекарств.

Усиленная проницаемость и эффект задержки. Ангиогенез является важным фактором прогрессивного роста опухоли. Ангиогенные кровеносные сосуды в опухолевой ткани, в отличие от нормальных тканей, имеют щели между прилегающими эндотелиальными клетками размером 600-800 нм [8, 30]. Такая дефектная сосудистая архитектура, в совокупности со слабым лимфатическим дренажом и создает условия для реализации эффекта задержки, обеспечивая экстравазацию НЧ через межклеточные щели в опухолевую ткань. Эффект усиленной проницаемости и задержки в 10 и более раз увеличивает накопление лекарственного препарата в составе НЧ в опухоли в сравнении с содержанием свободного препарата [75]. Однако локализация НЧ в опухолевой ткани неравномерная. По-видимому, здесь играют роль размер НЧ, их поверхностные характеристики, время циркуляции НЧ в кровотоке, уровень ангиогенеза в опухоли. Обычно, слабое накопление НЧ происходит в пре-ангиогенных или некротизированных опухолях [8]. Длительно циркулирующие НЧ пассивно накапливаются

в ткани опухоли за счет процессов увеличенной проницаемости и задержки.

Микроокружение в опухоли. Опухолевые клетки с высокой пролиферативной активностью обладают повышенным действием на факторы микроокружения. В частности, опухоли могут адаптироваться к гипоксии за счет активации гликолиза (81). Опухолевые клетки в повышенном количестве продуцируют и высвобождают некоторые ферменты, способствующие миграции клеток, метастазированию. Например, такие как металлопротеиназы [28]. Если некоторые рН-чувствительные молекулы инкорпорировать в липосомы вместе с лекарством, то его высвобождение из Л будет происходить при изменении рН среды (91). При этом, рН-чувствительные Л сохраняют стабильность в физиологических условиях (рН 7.2), но распадаются в закисленной (гипоксичной) среде в опухолевой ткани. Таким же образом, термолабильные Л могут быть активированы для высвобождения инкапсулированного в них лекарства путем локальной гипертермии [54].

Активный направленный транспорт. Морфо-функциональные особенности опухолевой ткани, создающие условия для реализации пассивного накопления лекарств в ней, не решают всех проблем селективной доставки лекарства и его накопления в опухоли. Существенно большей селективности удается добиться при конъюгации НЧ с мишеневым лигандом или с антителами против опухолевых антигенов. Один из таких носителей –N-(2-гидроксипропил) метакриламид (ГПМА) – кополимер доксорубин – галактозамина, связывается с асиало-гликопротеиновым рецептором гепатоцитов [27, 86]. На 1-2 стадиях предклинических испытаний эти направленные НЧ в 12-50 раз больше накапливались в ткани гепатоцеллюлярного рака печени, чем свободный доксорубин (DOX). При этом у пациентов отмечался явный противоопухолевый эффект. Покрытая опухоле-специфическими лигандами или антителами НЧ с лекарством внутри связывалась с поверхностными рецепторами и поглощалась опухолевыми клетками. Попадая в кислую среду клеточных эндосом, лекарство высвобождалось из НЧ в цитоплазму.

Поиски лигандов для направленного транспорта Поиск транспортных молекул для доставки лекарств к тканям-мишеням – воистину важнейшая задача. При этом весьма желательно, чтобы такая молекула индуцировала бы опосредованный рецепторами эндоцитоз. Сейчас уже имеется целый

спектр таких молекул – это прежде всего антитела, ростовые факторы, цитокины [43, 44, 54, 65]. Недавние достижения в молекулярной биологии и генетической инженерии позволили создать модифицированные антитела для еще большей селективности доставки лекарств к мишеневым тканям. Моноклональные антитела (далее – мо-нАТ) или их F(ab)<sub>2</sub>-фрагменты в последние годы активно исследуются на предмет селективных носителей для направленного транспорта лекарств и достижения значительного терапевтического эффекта. Использование F(ab)<sub>2</sub>-фрагментов в качестве специфических транспортных молекул предпочтительно перед полными мо-нАТ еще и потому, что фрагменты антител обладают намного меньшей иммуногенностью. Это значительно улучшает фармакокинетику конъюгированных с ними НЧ с лекарством [84, 85]. Такая стратегия улучшила терапевтическое действие иммунолипосом с доксорубицином направленных против антигенов серии CD19 на клетках человеческой В-клеточной лимфомы, трансплантационной животным [84, 85].

Мульти-функциональные наночастицы для визуализации опухолей. Традиционные технологии визуализации, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), фокусируют внимание на морфологических характеристиках опухолей. – топографии, плотности и размерах, в зависимости от уровня разрешения аппаратуры и контрастных свойств тканей. Однако, при использовании неспецифических контрастных веществ, как это происходит в традиционных методах КТ и МРТ, чувствительность и информативность в значительной степени ограничены, снижая тем самым раннюю диагностику и возможности мониторинга лечебного процесса.

Исследования последних лет стимулировали развитие нового направления – т. н. «молекулярной визуализации» (МВ), которое ориентировано на визуализацию биологических процессов в живых системах, в том числе и у пациентов [7, 95]. Направления в области МВ включают такие технологии, как позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ), одно-фотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), оптические методы визуализации – к примеру флуоресцентную томографию, инфракрасную флуоресценцию. Эти новые методы обладают высокой чувствительностью и при этом неинвазивны [39, 49, 65]. Наиболее часто используемая в технологии ПЭТ проба –

<sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкоза (ФДГ), определяет только те опухоли, клетки которых содержат повышенную концентрацию глюкозы. Однако такая проба мало эффективна для опухолей с низким содержанием глюкозы. Применение нанотехнологий и наноматериалов дает более универсальные инструменты – мульти-функциональные НЧ, применимые как для диагностических, так и лечебных, целей. В сравнение с той же радиоактивной меткой <sup>18</sup>F-ФДГ для ПЭТ, НЧ обладают намного большей суммарной поверхностью и большим числом функциональных групп для связывания с различными диагностическими и лекарственными препаратами.

Наночастицы типа «Quantum dot» – квантовые точки. Полупроводниковые квантовые точки (КТ) представляют собой структуры нанометровых размеров, способные к светоиспусканию с уникальными оптическими и электронными свойствами. Такими например, как туннельным светоиспусканием, усиленной яркостью свечения, повышенной стабильностью флуоресцентного сигнала, способностью к испусканию флуоресцентного света разной длины волны [63]. Эти свойства квантовых точек позволяют улучшить диагностические возможности при молекулярном изображении примерно в 2 раза. Впервые Gao et al [34] показали возможность использовать НЧ для одновременного направленного транспорта лекарства и визуализации опухоли простаты на экспериментальной модели у животных. Для этого были использованы КТ против мембранного антигена рака простаты. Этот новый класс биосенсоров состоял из слоя амфифильного трех-блочного ко-полимера. Такие контейнеры обладают высокой стабильностью и дают четкий сигнал при диагностических процедурах. Другое преимущество – КТ испускают свет разной длины волны и могут быть использованы одновременно для визуализации и транспортировки нескольких опухолевых маркеров, тем самым потенциально увеличивая специфичность и чувствительность диагностики опухолей.

Совсем недавно были сконструированы КТ, испускающие световые сигналы в ближней инфракрасной области спектра [22, 88]. Свет этой длины волны проникает более глубоко в ткани в сравнении с видимой флуоресценцией и позволяет таким образом получать световой сигнал из глубоких областей тела экспериментальных животных. Основное преимущество КТ инфракрасной области – возможность получения четкого изображения с большой разницей между сигналом и фоном [95]. Уже удается получать четкое изображение лимфатических

узлов у больших экспериментальных животных в реальном времени [22]. Т. обр, КТ стали прекрасными нанопробами для выявления специфичности опухолевых лигандов у животных и в культуре клеток *in vitro*. С их помощью возможно также изучение тканевого распределения специфичных КТ в режиме реального времени с использованием систем визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне. Однако, существует проблема токсичности многих КТ из-за присутствия в них кадмия.

Магнитные НЧ на основе окислов железа. НЧ с суперпарамагнитными свойствами на основе окислов железа (ОЖ) являются новым исходным материалом для конструирования магнито-резонансных контрастных агентов направленной специфичности. НЧ этого типа обладают уникальными парамагнитными свойствами, позволяющими создать четкий T2 и T2 –контраст при магнито-резонансной компьютерной томографии (МРТ) и T1-эффекты при очень низких концентрациях [92, 98]. Кроме того, частицы ОЖ длительно присутствуют в крови, сравнительно слаботоксичны и биodeградируемы [72]. Некоторые НЧ на основе ОЖ уже используются в клинических работах, поскольку их токсичность для человека невелика [47, 64]. Такие НЧ могут поглощаться клетками, т. е. их можно использовать для магнитного «мечения» клеток-мишеней. Это свойство дает НЧ на основе ОЖ большее преимущество для визуализации опухолей и направленного транспорта лекарств в сравнение с другими типами НЧ.

Для решения задач направленного транспорта к клеткам-мишеням важнейшим является активация поверхностных свойств НЧ и конъюгация с биомолекулами. Большая площадь поверхности НЧ на основе ОЖ и низкая токсичность стали поводом для их использования в качестве наноконтейнеров для направленного транспорта противоопухолевых агентов. Был сконструирован нанокомплекс, пригодный одновременно для получения изображения методом МРТ и доставки противоопухолевого антибиотика доксорубинина в опухоль [73]. Он представлял собой полимерные мицеллы, покрытые снаружи антителами против альфа-бета-гамма-интегринов и содержащие внутри доксорубинин. Недавние работы позволили создать ультра-чувствительные магнитные нанопробы для визуализации опухолей. Lee et al [60] сконструировали НЧ, конъюгированные с мон АТ против HER-2 антигена. Эти НЧ обладали

улучшенными характеристиками для МРТ экспериментальных опухолей в сравнении с обычными НЧ на основе ОЖ.

Наноматериалы и нанотехнологии для радиотерапии онкозаболеваний. Радиоиммунотерапия (РИТ) – это перспективное направление, сочетающее достижения современной ядерной медицины, иммунологии и биотехнологии. Она основана на таргетной терапии с использованием терапевтических монАТ, соединенных с радиоактивными веществами (радионуклидами). Антитела специфически связываются с антигенными детерминантами на опухолевых или других клетках, а радионуклид уничтожает эти клетки путем локального облучения. РИТ более эффективна применительно к небольшой опухолевой массе или для лечения минимальной остаточной болезни. Именно в этих случаях меченные мон АТ способны связаться с клеточными мишенями и оказать тумороцидный эффект за счет доставленной дозы радиации [55, 62, 74]. Радиоиммунотерапия стала активно изучаться почти 50 лет назад, но прошло около 25 лет, прежде чем теоретические знания нашли свое клиническое применение.

В настоящее время более 20 моноклональных антител (CD20, CD22, CD25, CD37, CD71, HLA-DR и др. ) отобраны в развитых странах для клинического применения и уже многие из них используются для диагностики и лечения различных онкологических и других заболеваний, в том числе и методами РИТ. В зависимости от основных свойств радиоизотопа, он может быть более полезен для диагностики и/или для радиотерапии. Например, радиоиммунотерапия использует преимущества специфического взаимодействия антитела с антигеном, чтобы осуществить направленный транспорт радиофармпрепарата для локального облучения патологического очага. В России первые исследования с использованием меченных радионуклидами противоопухолевых антител для диагностики и терапии опухолей были проведены группой Анохина Ю.Н. в 1984-1988 годах [1, 2]. Результаты экспериментальных работ на животных с трансплантатами солидных опухолей были обнадеживающими и показали высокую специфичность взаимодействия меченных  $^{131}\text{I}$  противоопухолевых антител с мишеневыми антигенами в сравнение с неспецифическими иммуноглобулинами, меченными  $^{125}\text{I}$  [2]. Концентрация противоопухолевых антител в ткани опухоли превышала в 7-10 раз содержание этих антител в нормальных тканях.

Выбор радионуклида. Терапевтическая эффективность РИТ напрямую зависит от выбора радионуклида. Выбор радионуклидов с оптимальными ядерно-физическими характеристиками и носителей для селективной доставки радионуклидов к очагу опухолевого или неопухолевого поражения является основой для создания эффективных и безопасных радиофармпрепаратов. Обычно используемые агенты, как правило, основаны на радиоактивных галогенсоединениях на основе изотопов йода. Однако эти агенты имеют ряд ограничений. Например, использование изотопов йода в значительной степени ограничено высокой скоростью разрушения связи углерод-йод *in vivo*. Другое ограничение относится к не идеальным характеристикам фармакокинетики и ядерно-физическим характеристикам (периодам полураспада) радионуклидов йода. В соответствии с этим были сделаны попытки разработки новых агентов для обнаружения

опухолевых клеток, чтобы преодолеть недостатки радиоактивных агентов для мечения на основе галогенов. Бета-частицы  $^{131}\text{I}$  и  $^{90}\text{Y}$  наиболее часто используются для радиоиммунотерапии (таблица). Радиоизотопы  $^{186}\text{Re}$  и  $^{177}\text{Lu}$  стали применяться относительно недавно. Физические характеристики этих четырех радионуклидов значительно отличаются по периоду полураспада, присутствию гамма-лучей, энергии бета-излучения и глубине проникновения бета-частиц в биологические ткани. В качестве дополнительных радионуклидов используют  $^{125}\text{I}$ ,  $^{188}\text{Rh}$  ( $\gamma$ -излучение),  $^{67}\text{Co}$  ( $\beta$ -излучение),  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  ( $\alpha$ -излучение) и др. Конъюгированные с радионуклидами антитела открыли возможность избирательного облучения опухолевой ткани без значимого воздействия на окружающие нормальные ткани. Антитела выполняют ключевую роль в целенаправленной доставке радиоизотопа к опухолевым клеткам-мишеням.

Некоторые радионуклиды, пригодные для радиоиммунотерапии

Радионуклид	Период полураспада	Тип распада, (%)	Область применения
Фосфор-32	14, 3 сут.	$\beta^-$ (100)	Терапия костных опухолей
Скандий-47	3, 4 сут.	$\beta^-$ (100)	Терапия опухолей печени, селезенки
Медь-67	61, 7 ч	$\beta^-$ (100)	Терапия опухолей с монАТ
Иттрий-86	14, 7 ч	$\text{ЭЗ}$ (66) $\beta^+$ (34)	РИТ колоректальных опухолей
Иттрий-88	106, 6 сут.	$\text{ЭЗ}$ (100)	РИТ гематогенных и колоректальных опухолей
Иттрий-90	64, 1 ч	$\beta^-$ (100)	Терапия гематогенных опухолей (не-ходжкиновских лимфом)
Рутений-97	2, 9 сут.	$\text{ЭЗ}$ (100)	РИТ рака щитовидной железы с монАТ
Палладий-103	17, 0 сут.	$\text{ЭЗ}$ (100)	Терапия опухолей простаты
Серебро-111	7, 47 сут.	$\beta^-$ (91, 9)	Терапия заболеваний лимфо-системы
Индий-111	2, 81 сут.	$\text{ЭЗ}$ (100)	РИТ эпидермальных опухолей с монАТ
Кадмий-115	53, 5 ч.	$\beta^-$ (100)	Терапия артритов
Йод-124	4, 15 сут.	$\text{ЭЗ}$ (75) $\beta^+$ (25)	РИТ опухолей толстого кишечника с монАТ
Йод-125	60, 0 сут.	$\text{ЭЗ}$ (100)	РИТ опухолей мозга и микрометастазов с монАТ
Йод-131	3, 0 сут.	$\beta^-$ (100)	Терапия опухолей щитовидной железы, почек, печени, простаты, гематогенных опухолей
Самарий-153	46, 7 ч.	$\beta^-$ (100)	Терапия костных опухолей и метастазов
Гадолиний-159	18, 5 ч.	$\beta^-$ (100)	Терапия солидных опухолей
Гольмий-166	26, 8 ч.	$\beta^-$ (100)	Терапия ревматоидных артритов
Европий-169	9, 4 сут.	$\beta^-$ (100)	Терапия ревматоидных артритов
Туллий-170	128, 6 сут.	$\beta^-$ (99, 85)	Терапия лейкозов
Лютеций-177m	160, 0 сут.	$\beta^-$ (100)	Терапия рака яичников с монАТ
Рений-186	90, 62 ч	$\beta^-$ (93, 1) $\text{ЭЗ}$ (6, 9)	Терапия опухолей костной системы
Рений-188	17, 0 ч.	$\beta^-$ (100)	Терапия карциномы мозга, костных метастазов
Золото-198	2, 7 сут.	$\beta^-$ (100)	Терапия ревматоидных артритов
Висмут-212	60, 6 мин.	$\beta^-$ (64) $\gamma$ (36)	Терапия миелолейкозов с монАТ
Астат-211	7, 2 ч.	$\alpha$ (100)	Терапия асцитных и эпидермальных опухолей
Фермий-253	20, 5 сут.	$\alpha$ (100)	Терапия лейкозов с монАТ

Примечание. ЭЗ – электроны захвата.

При разработке эффективных, хелатированных (конъюгированных) с радиоактивным изотопом антител для получения изображения и обнаружения трансформированных или инфицированных клеток и/или иммунотерапии, следует рассматривать несколько факторов. Оптимальный радионуклид должен быть практически доступным, легко связываться с монАТ и иметь подходящий физический период полураспада, чтобы селективно обнаружить и/или ликвидировать измененную клетку при сохранении нормальной ткани.

В первых отечественных работах для увеличения эффективности связывания монАТ с радионуклидом впервые был использован новый хелатирующий окислитель «йодоген» (1, 3, 4, 6-тетрахлор-3-альфа, 6-альфа-дифенилглюкозурил) (Pierce, Нидерланды). Он на 20-40% увеличивал эффективность связывания антител с радионуклидом в сравнение с традиционно применяемым «хлорамином-Т» – (натриевая соль N-хлор-р-толуол-сульфонамина) [3, 4, 5]. При этом, иммунологическая реактивность антител после проведения процедуры связывания с радионуклидной меткой снижалась на 15–20%.

Радиоиммунотерапия лимфопролиферативных заболеваний. В настоящее время радиоиммунотерапия уже используется для лечения лимфопролиферативных заболеваний. В этом направлении были достигнуты некоторые положительные результаты [17, 25, 45, 52, 99]. Для лечения неходжкинских лимфом (НХЛ) сейчас одобрены два препарата:  $^{90}\text{Y}$ -ибритумомаб тиуксетан (Zevalin) и  $^{131}\text{I}$ -тозитумомаб (Веххар). Однако лечение солидных новообразований гораздо хуже поддается воздействию. В нескольких работах было отмечено положительное воздействие РИТ на минимальный объем опухоли или микрометастазы [14, 15, 83, 90].

Излечения от вялотекущей лимфомы, как правило, не наступает. Вялотекущая лимфома составляет примерно 45-50% от общего числа заболеваний НХЛ.

Зевалин (Zevalin® или  $^{90}\text{Y}$ -Ibritumomab Tiuxetan) – это первый доступный на международном рынке препарат для радиоиммунотерапии В-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности. Он сочетает в себе высокую способность связываться монАТ к антигену В-лимфоцитов CD20 с клетками-мишенями и эффективность радиоизотопа иттрия-90. В феврале 2002 года он был одобрен комиссией по пищевым веществам и лекарственным средствам США (FDA) для лечения рецидивирующей или

резистентной фолликулярной или трансформированной форм НХЛ низкой степени злокачественности. Результаты клинических испытаний препарата при НХЛ демонстрируют эффективность и безопасность РИТ В-клеточных лимфом. Зевалин доказал свою эффективность у неоднократно леченых пациентов, которые были резистентны к предшествующей терапии антителами благодаря чувствительности клеток лимфомы к облучению.

В отличие от стандартной химиотерапии или терапии другими МАТ, Зевалин применяется однократно. Исследования препарата Зевалин подтверждают высокую частоту и длительность ответа у пациентов с рецидивирующей или рефракторной фолликулярной или трансформированной В-клеточной НХЛ. На сегодняшний день показана 10-летняя выживаемость пациентов с неходжкинскими лимфомами, прошедшими курс лечения Зевалином [97].

Одно из значимых клинических исследований показало, что лечение препаратом Зевалин пациентов, которые были резистентны или мало чувствительны к лечению чистыми антителами, привело к увеличению числа общих положительных ответов на РИТ до 74%. В рандомизированное контролируемое клиническое исследование 3-й фазы были включены 143 пациента. Задачей исследования являлось сравнение эффективности РИТ с применением препарата Зевалин и монотерапией препаратом Ритуксимаб (Мабтера) пациентов с фолликулярной или трансформированной НХЛ низкой степени злокачественности. В результате лечения 80% пациентов, получавших Зевалин, дали положительный ответ на терапию, причем у 30% пациентов отмечено полное исчезновение симптомов заболевания. Суммарное количество ответов у пациентов при лечении препаратом Зевалин было значительно и статистически достоверно выше, чем в группе пациентов, проходивших терапию Ритуксимабом (Зевалин – 80%, Ритуксимаб – 30%) [25, 45].

Недавно в рандомизированном исследовании, проведенном израильскими учеными, показано, что пациенты с рецидивирующей и рефрактерной агрессивной неходжкинской лимфомой, готовящиеся к трансплантации аутологичных стволовых клеток, имеют более хорошие результаты приживления клеток костного мозга при РИТ препаратом Зевалин совместно с высокодозной химиотерапией. Радиоиммунотерапия Зевалином в комбинации с высоко-

дозной химиотерапией более эффективна, чем просто химиотерапия в 59 % случаев по сравнению с 37 % [93].

Радиоиммунотерапия солидных опухолей. РИТ применяется и при раке предстательной железы, молочной железы, меланоме, раке яичников и шейки матки, лейкозах, карциноме легкого, колоректальном раке и глиоме головного мозга высокой степени злокачественности [16, 20, 59, 83, 90].

Большинство моАТ было разработано против опухолевых антигенов с высокой клеточной экспрессией, включая HER-2/neu [51, 59, 77], рецептор эпидермального фактора роста, раковоэмбриональный антиген [52, 68], MUC1 [35, 37], Lewis Y [19, 26] и антитела 14C5 [36]. Сегодня ведется поиск новых мишеней для радиоиммунотерапии.

Радиоиммунотерапия метастатических поражений. Многие врачи и исследователи интересуются опытом применения РИТ для лечения метастатической меланомы – одного из распространенных и плохо поддающихся лечению видов рака. Только в США ежегодно выявляется около 40 тысяч пациентов с меланомой, а во всем мире около 100 тыс. человек. Пятилетняя выживаемость пациентов с метастатической меланомой составляет всего 6- % [35]. Результаты одного израильского проекта, находящегося на I/II фазе клинических испытаний, опубликовали в 2008 году в журнале ядерной медицины [53]. Ученые соединили моАТ, которое связывается с меланином, с радиоактивным изотопом  $^{188}\text{Re}$  и ввели этот препарат 12-ти пациентам с метастатической меланомой на 4-ой стадии заболевания. Препарат был назван  $^{188}\text{Re}$ -PTI-6D2. Результаты сцинтиграфии, ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ показали, что  $^{188}\text{Re}$ -PTI-6D2 накапливается в значительном количестве в метастазах мягких тканей, но не в костях. Остальные органы тела при этом не получают серьезной дозы радиации.

Другое законченное клиническое испытание (фаза I) по лечению пациентов  $^{188}\text{Re}$ -PTI-6D2 с метастатической меланомой проходило в США с 2006 по 2012 гг., в результате которого была получена информация по биораспределению антител, меченных ренийем-188 в организме человека. Показано, что рений-188 менее токсичен и более эффективен, чем другие изотопы, которые применяются сегодня [82, 90]. Таким образом, применение меченных  $^{188}\text{Re}$  антимиеланиновых IgM при метастатической меланоме можно использовать в дальнейших иммунотерапевтических исследованиях.

Вторая фаза клинического испытания радиоиммунотерапии проводится специально для пациентов с метастазами солидных опухолей в головной мозг [12]. Целью этого исследования является определение терапевтического потенциала антител L19SIP, меченых  $^{131}\text{I}$ , в комбинации с лучевой терапией. Антитела L19SIP полностью человеческие и способны связываться с эндотелием вновь образующихся сосудов, которые присутствуют у большинства видов агрессивных опухолей. Результаты предыдущих фаз I и I/II клинических испытаний показали хорошую переносимость и безопасность радиоиммунотерапии. Предварительные результаты второй фазы исследования были опубликованы только в середине 2013 года.

Новые мишени и стратегии для радиоиммунотерапии. Агрессивные солидные опухоли и гематологические опухоли, такие как лимфомы, миеломная болезнь и лейкозы напрямую зависят от образования новых кровеносных сосудов, которые обеспечивают питание, рост и диссеминацию опухолевых клеток. Т. к. ангиогенез в норме практически отсутствует у здоровых людей, исключая женщин репродуктивного возраста, множество подходов и терапевтических стратегий направлено на поиск мишеней во вновь образующихся сосудах и их блокировку. Ингибирование роста сосудов кровоснабжающих опухоль, является основной целью направленной иммунотерапии [94]. Результаты первой фазы испытания моАТ к сосудам, кровоснабжающим опухоль, были опубликованы в журнале Blood в 2009 году [12]. В 2010 году этой же группой ученых была разработана новая диагностическая технология по обнаружению ранних метастазов опухоли в регионарные лимфоузлы [74]. В её основе лежит визуализация лимфоангиогенеза с использованием МАТ к эпителию лимфатических сосудов, меченных  $^{124}\text{I}$ , методом позитронно-эмиссионной томографии.

Большинство процедур с применением методов ядерной медицины проходят безболезненно и редко сопровождаются существенным дискомфортом или побочными эффектами. Определенные неприятные ощущения вызывает только внутривенное введение радиофармпрепарата. Самым серьезным осложнением при проведении РИТ, которое развивается в течение нескольких месяцев после лечения, является снижение содержания форменных элементов периферической крови. Как и при химио- или радиотерапии, это может при-

водить к кровотечениям или развитию инфекций. При этом важно контролировать гемограмму пациента. Более редкими побочными эффектами при проведении РИТ являются гипотиреоз (снижение гормональной активности щитовидной железы) и повреждение красного костного мозга. Из побочных эффектов также описаны головная боль и тошнота. В клинике эти симптомы снимаются медикаментозно. У некоторых пациентов вообще не возникает никаких побочных эффектов, что говорит о перспективности такого вида лечения.

Стратегия пре-таргетинга. Метод РИТ постоянно совершенствуется. Одна из наиболее эффективных его модификаций получила название «пре-таргетинга» (англ. pre-targeting – предварительная обработка для направленного транспорта). Эта модификация была разработана в середине 80-х годов 20-го столетия [89]. Появление этой модификации обусловлено тем, что после инъекции меченных радионуклидами антител в кровотоке долгое время персистирует значительная их доля. В особенности это актуально при терапевтическом использовании РФП такого типа. Для снижения радиационной нагрузки на циркулирующую кровь и красный костный мозг и увеличения накопления радиоактивности в опухолевой ткани и была разработана технология пре-таргетинга.

Ее сущность состоит в том, что генно-инженерными методами конструируются би-специфические противоопухолевые антитела, одна часть которых направлена против соответствующего антигена (опухоле-ассоциированного), а другая – для связывания с молекулой хелатирующего агента [89]. Затем эти антитела вводятся внутривенно и накапливаются с высокой специфичностью в опухоли. После этого проводят инъекцию конъюгата хелатирующего вещества с радионуклидом, который связывается с противоопухолевыми антителами в опухоли и обеспечивает в ней радиотоксический эффект. При этом, такой конъюгат быстро выводится из кровотока, минимально создавая радиационную нагрузку.

Впервые такая технология была применена в клинической практике с Fab-фрагментами антител против раковоэмбриональных антигенов и конъюгатами хелата с  $^{111}\text{In}$  [96]. Впоследствии она усовершенствовалась в результате использования в качестве хелатирующих агентов комплексов авидин-биотин, и эта модификация в настоящее время считается практически иде-

альной для создания в опухоли достаточной терапевтической поглощенной дозы радиоактивности с минимальными повреждениями здоровых тканей [38, 51, 81].

Возможные применения НЧ в противоопухолевой терапии и направления исследований в будущем.

Общеизвестно, что канцерогенез – многоэтапный процесс, в который вовлечены такие феномены, как само-регуляция ростовых явлений, нечувствительность к ингибирующим сигналам, уход от апоптоза, подкрепленный ангиогенез, способность к метастазированию [48]. Терапия опухолей строится в зависимости от клинико-патологической стадийности процесса, определяемой по морфологическим критериям – радиологическим и гисто-патологическим. Однако, пути развития даже одного и того же типа опухолей у разных пациентов уникальны.

### Заключение

Достижения последних лет в областях молекулярной биологии, генетики свидетельствуют, что рост и развитие опухолей контролируется сложными многофакторными процессами, а не каким-то одним или несколькими факторами [23]. Успех целенаправленной терапии зависит от мишеневых молекул на клетках, которые являются опухоле-специфическими маркерами. Современными методами нанотехнологий теперь можно быстро и точно подсчитать опухоле-ассоциированные молекулы в отдельных опухолевых срезах или пробах тканей [24, 67]. К примеру, в одном срезе опухолевой ткани сейчас с помощью технологии квантовых точек выявляются до 5 опухоле-ассоциированных белков [33]. Разработка мульти-функциональных НЧ создает базу для индивидуальной противоопухолевой терапии. В идеале, для конструирования таких НЧ, подходящая комбинация агентов (лекарства и мишеневой молекулы) может быть найдена на основе знания молекулярных маркеров конкретного пациента и с помощью визуализирующего агента, локализованного на поверхности НЧ. Они способны одновременно включать лекарство, молекулы для направленного транспорта (антитела или другие лиганды) и вещества для визуализации. Т. обр, НЧ могут доставлять к опухоли специфические противоопухолевые лекарства, выявлять циркулирующие опухолевые клетки и с их помощью возможно следить за лечебным эффектом в режиме реального времени. Магнитные

нанокристаллы, состоящие из молекул FeCo и покрытые графитовой оболочкой, давали длительный и усиленный позитивный сигнал при МРИ у экспериментальных животных. Они сильно нагревали окружающие ткани после лазерного облучения. Следовательно, имеется возможность для одновременной визуализации и фото-термической абляционной терапии [87]. Недавние исследования на экспериментальных животных с трансплантированными опухолями человека показали улучшенные результаты визуализации опухоли методом МРТ и фотодинамической терапии с использованием мультифункциональных НЧ в сравнении с обычными НЧ [56]. В связи со значительным прогрессом в диагностике и терапии опухолей на пути использования нанотехнологий возникает необходимость лучшего понимания основных принципов дизайна и тактики применения НЧ в различных клинических ситуациях.

Радиоиммунотерапия сегодня – это многообещающее направление радиологии и иммунологии. В этом направлении идут серьезные разработки не только в США и Европе, но и за их пределами. Российские ученые занимаются созданием радиофармпрепаратов и ищут пути увеличения активности препаратов и повышения их безопасности [3, 4, 6]. В настоящее время на стадии разработки в развитых странах находятся различные радиоиммунопрепараты. Некоторые из них уже изучаются в клинических исследованиях. Клинические испытания радиоиммунотерапии пациентов с лимфо-пролиферативными и распространенными солидными опухолями находятся только на I/II фазах исследования, т. к. сложно подобрать адекватные критерии оценки результатов терапии. Однако с каждым годом расширяется спектр мишеней для РИТ. Перспективным направлением современной радиоиммунотерапии является изучение новых би- и триспецифических антител для лечения локализованных и небольших новообразований. Исследователи утверждают, что РИТ может помочь в лечении онкологических заболеваний, в том числе при диссеминации процесса и метастазировании, а также дает надежду на предотвращение заболеваний на ранних стадиях развития.

#### Список литературы

1. Анохин Ю.Н., Норец Т.А., Деденков А.Н. Моноклональные антитела в радионуклидной диагностике и терапии опухолевых заболеваний // Мед. Радиология. 1985. №6, С. 72-78.
2. Анохин Ю.Н., Петрова Г.А., Норец Т.А. и соавт. Избирательное накопление меченных <sup>131</sup>I моноклональных

антител ИКО-1 в ткани мышинного лимфолейкоза L1210 // Мед. Радиология. 1988. №1. С. 31-33.

3. Анохин Ю.Н. Меченые антитела для радионуклидной диагностики и терапии опухолевых заболеваний // Материалы 1-го евразийского конгресса по мед. физике. – М. 2001. №11. С. 10.

4. Анохин Ю.Н. Использование нанотехнологий и наноматериалов для визуализации и терапии злокачественных опухолей // Материалы научн. сессии НИЯУ МИФИ-2010, Фундамент проблемы науки, НИЯУ МИФИ, Москва, – 2010 г. – Т. 3. – С. 221-224.

5. Анохин Ю.Н. Повышение эффективности связывания <sup>131</sup>I с моноклональными антителами для радионуклидной диагностики и терапии опухолей. // Докл. научной сессии НИЯУ МИФИ-2012, т. 1, стр. 269

6. Сморязанова О.А., Новикова И.С., Скворцов В.Г. и соавт. Перспективы использования металлотионина в качестве хелатирующего агента для разработки радиофармпрепаратов на основе <sup>213</sup>Bi // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2010. № 1. С. 44–49.

7. Atri M. New technologies and directed agents for applications of cancer imaging // J. Clin. Oncol. 2006, 24, 3299–3308 [Abstract].

8. Allen T.M. and Cullis P.R. Drug delivery systems: entering the mainstream // Science. 2004 303, 1818–1822 [Abstract].

9. Allison S.D. Liposomal drug delivery // J. Infus. Nurs., 2003, 30, 89–95.

10. Allen T.M. Long-circulating (sterically stabilized) liposomes for targeted drug delivery // Trends. Pharmacol. Sci. 1994, 15, 215–220.

11. Abra R.M., Bankert R.B., Chen F. et al. The next generation of liposome delivery systems: recent experience with tumor-targeted, sterically-stabilized immunoliposomes and active-loading gradients // J. Liposome Res. 2002, 121–3.

12. Behr T. M., Blumenthal R. D., Memtsoudis S. et al. Cure of metastatic human colonic cancer in mice with radiolabeled monoclonal antibody fragments // Clin Cancer Res. 2000. Vol. 6. P. 4900–4907.

13. Behr T.M., Sharkey R.M., Juweid M.E. et al. Variables influencing tumor dosimetry in radioimmunotherapy of CEA-expressing cancers with anti-CEA and antimucin monoclonal antibodies // J Nucl Med. 1997. N 38. P. 409–418.

14. Bieker R., Kessler T., Schwoppe C. et al. Infarction of tumor vessels by NGR-peptide-directed targeting of tissue factor: experimental results and first-in-man experience // Blood. 2009. Vol. 113, N 20. P. 5019–5027.

15. Brechbiel M.W., Gansow O.A. Synthesis of C-fimctionalized trans-cyclohexyl-diethylene-triaminepenta – acetic acids for labeling of monoclonal antibodies with the bismuth-212 alpha-particle emitter // J Chem Soc. 1992. № 9, P. 1173-1178.

16. Bryan R.A., Jiang Z., Huang X. et al. adioimmunotherapy is effective against a high infection burden of Cryptococcus neoformans in mice and does not select for radiation-resistant phenotypes in cryptococcal cells // Antimicrob. Agents. Chemother. 2009. Vol. 53, N 4, P. 1679–1682.

17. Burvenich I., Schoonoghe S., Cornelissen B. et al. In vitro and In vivo targeting properties of Iodine-123- or Iodine-131 labeled monoclonal antibody 14C5 in a non small cell lung cancer and colon carcinoma model // Clin. Cancer. Res. 2005. Vol. 11, P. 7288–7296.

18. Bilim V. Technology evaluation: PK1, Pfizer/Cancer Research UK Curr. Opin. Mol. Ther. 2003 5, 326–330.

19. Cheson B.D. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas // Blood. 2003. № 101. P. 391–398.

20. Clarke K., Lee F.T., Brechbiel M.W. et al. In vivo biodistribution of a humanized anti-Lewis Y monoclonal antibody (hu3S193) in MCF-7 xenografted BALB/c nude mice // Cancer Res. 2000. Vol. 60, P. 4804–4811.

21. Charrois G.J. and Allen T.M. Drug release rate influences the pharmacokinetics, biodistribution, therapeutic activity, and toxicity of pegylated liposomal doxorubicin formulations in murine breast cancer // Biochim. Biophys. Acta 2004, 1663, 167–177.

22. Cai W., Shin D.W., Chen K., et al. Peptide-labeled near-infrared quantum dots for imaging tumor vasculature in living subjects // *Nano. Lett.* 2006, 6, 669–676.
23. Ciordia S., de Los Rios V., Albar JP. Contributions of advanced proteomics technologies to cancer diagnosis // *Clin. Transl. Oncol.* 2006, 8, 566–580.
24. Clapp A.R., Medintz I.L., Uyeda H.T., et al. Quantum dot-based multiplexed fluorescence resonance energy transfer // *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 18212–18221
25. Dadachova E., Casadevall A. Renaissance of targeting molecules for melanoma // *Cancer Biother Radiopharm.* – 2006. – Vol. 21, N 6. – P. 545–552.
26. De Potter C.R., Schelfhout A.M., De Smet F.H. et al. A monoclonal antibody directed against a human cell membrane antigen prevents cell substrate adhesion and tumor invasion // *Am. J. Pathol.* 1994. Vol. 144. P. 95–103.
27. Duncan R, Vicent MJ, Greco F, Nicholson RI. Polymer-drug conjugates: towards a novel approach for the treatment of endocrine-related cancer // *Endocr. Relat. Cancer.* 2005 12 (suppl)-S. 189–S199.
28. Deryugina EI and Quigley JP. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis // *Cancer Metastasis Rev.* 2006. 259–34.
29. Eliaz RE, Nir S, Marty C, Szoka FC Jr. Determination and modeling of kinetics of cancer cell killing by doxorubicin and doxorubicin encapsulated in targeted liposomes // *Cancer Res.* 2004, 64, 711–718.
30. Edens HA, Levi BP, Jaye DL, et al. Neutrophil transepithelial migration: evidence for sequential, contact-dependent signaling events and enhanced paracellular permeability independent of transjuncta // *Eur. J. Cancer.* 2002, 28, 1124–1128.
31. Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges *Nat Rev Cancer* 2005, 5, 161–171.
32. Fassas A. and Anagnostopoulos A. The use of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in acute myeloid leukemia *Leuk // Lymphoma* 2005, 46, 795–802
33. Fountaine T.J., Wincovitch S.M., Geho D.H., et al. Multispectral imaging of clinically relevant cellular targets in tonsil and lymphoid tissue using semiconductor quantum dots // *Mod. Pathol.* 2006. 19, 1181–1191.
34. Gao X., Cui Y., Levenson R.M, et al. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots // *Nat. Biotechnol.* 2004, 22, 969–976.
35. Goldenberg D.M., Chang C.H., Sharkey R.M. et al. Radioimmunotherapy: is avidin-biotin pretargeting the preferred choice among pretargeting methods? // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003. Vol. 30. P. 777–780.
36. Goldenberg D.M., Nabi H.A. Breast cancer imaging with radiolabeled antibodies // *Semin. Med.* 1999. Vol. 29. – P. 41–48.
37. Grillo-Lopez A.J. Zevalin: the first radioimmunotherapy approved for the treatment of lymphoma. // *Expert. Re. v Anticancer Ther.* 2002. № 2. P. 485–493.
38. Groh V., Rhinehart R., Secrist H. et al. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96. P. 6879–6884.
39. Gambhir S.S. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography // *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 683–693.
40. Gaur U., Sahoo S.K., De T.K., et al. Biodistribution of fluoresceinated dextran using novel nanoparticles evading reticuloendothelial system // *Int. J.* 2000, 202, 1–10
41. Gradishar W.J. Albumin-bound nanoparticle paclitaxel *Clin Adv Hematol Oncol* 2005 3, 348–349.
42. Gradishar W.J., Tjulandin S., Davidson N., et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. 23, 7794–7803
43. Guillemard V. and Uri Saragovi H. Prodrug chemotherapeutics bypass p-glycoprotein resistance and kill tumors in vivo with high efficacy and target-dependent selectivity // *Oncogene.* 2004. 23, 3613–3621
44. Guillemard V. and Saragovi H.U. Novel approaches for targeted cancer therapy // *Curr. Cancer Drug Targets.* 2004. 4, 313–326.
45. Hnatowich D.J., Virzi F., Ruscowski M. Investigations of avidin and biotin for imaging applications // *J Nucl Med.* 1987. Vol. 28. P. 1294–1302.
46. Hamaguchi T., Matsumura Y., Nakanishi Y., et al. Antitumor effect of MCC-465, pegylated liposomal doxorubicin tagged with newly developed monoclonal antibody GAH, in colorectal cancer xenografts // *Cancer Sci.* 2004, 608–613.
47. Hamm B., Staks T., Taupitz M., et al. Contrast-enhanced MR imaging of liver and spleen: first experience in humans with a new superparamagnetic iron oxide // *J. Magn. Reson. Imaging* 1994. 4, 659–668.
48. Hanahan D. and Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // *Cell.* 2000, 100, 57–70
49. Iagaru A., Masamed R., Keesara S., Conti PS. Breast MRI and 18F FDG PET/CT in the management of breast cancer *Ann Nucl Med,* 2001, 21, 33–38
50. Jain T.K., Morales M.A., Sahoo S.K., et al. Iron oxide nanoparticles for sustained delivery of anticancer agents // *Mol. Pharm.* 2005, 2, 194–205
51. Klein M., Shibli N., Friedmann N. et al. Imaging of metastatic melanoma (MM) with a 188Rhenium (188Re)-labeled melanin binding antibody // *J Nucl Med.* 2008. Vol. 49, Suppl. 1. – P. 52.
52. Kobayashi H., Shirakawa K., Kawamoto S. et al. Rapid accumulation and internalization of radiolabeled herceptin aninflammatory breast cancer xenograft with vasculogenic mimicry predicted by the contrast-enhanced dynamic MRI with the macromolecular contrast agent G6- (1B4M-Gd) (256) // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 860–866.
53. Koppe M.J., Bleichrodt R.P., Soede A.C. et al. Biodistribution and therapeutic efficacy of 125/131I-, 186Re-, 88/90Y-, or 177Lu-labeled monoclonal antibody MN-14 to carcinoembryonic antigen in mice with small peritoneal metastases of colorectal origin // *J. Nucl. Med.* 2004. Vol. 45. P. 1224–1232.
54. Kong G., Anyarambhatla G., Petros W.P., et al. Efficacy of liposomes and hyperthermia in a human tumor xenograft model: importance of triggered drug release // *Cancer Res.* 2000, 60, 6950–6957
55. Kjaer A. Molecular imaging of cancer using PET and SPECT // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006, 587, 277–284.
56. Koo Y.E., Fan W., Hah H., et al. Photonic explorers based on multifunctional nanoplateforms for biosensing and photodynamic therapy // *Appl. Opt.* 2007, 46, 1924–1930
57. LaVan D.A., McGuire T., Langer R. Small-scale systems for in vivo drug delivery // *Nat. Biotechnol.* 2003, 21, 1184–1191
58. Laverman P., Carstens M.G., Storm G., Moghimi S.M. Recognition and clearance of methoxypoly(ethyleneglycol)2000-grafted liposomes by macrophages with enhanced phagocytic capacity. Implications in experimental and clinical oncology // *Biochim. Biophys. Acta* 2001, 1526, 227–229.
59. Le Doussal J.M., Martin M., Gautherot E. et al. In vitro and in vivo targeting of radiolabeled monovalent and divalent haptens with dual specificity monoclonal antibody conjugates: enhanced divalent hapten affinity murine model of adult T-cell leukemia with the alpha-emitting radionuclide, for cell-bound antibody conjugate // *J Nucl Med.* 1989. Vol. 30. P. 1358–1366.
60. Lee J.H., Huh Y.M., Jun Y.W., et al. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging // *Nat. Med.* 2007, 13, 95–99.
61. Li K.C., Pandit S.D., Guccione S., Bednarski M.D.. Molecular imaging applications in nanomedicine // *Biomed. Microdevices.* 2004, 6, 113–116.
62. Liu M., Kono K., Fréchet J.M. Water-soluble dendritic unimolecular micelles: their potential as drug delivery agents // *J. Control. Release.* 2000, 65, 121–131.
63. Mahmood U. and Weissleder R. Near-infrared optical imaging of proteases in cancer. // *Mol. Cancer. Ther.* 2003, 2, 489–496.

64. Maier-Hauff K, Rothe R, Scholz R, et al. Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme // *J. Neurooncol.* 2007, 81, 53–60.
65. Mansour A.M., Dreves J., Esser N., et al. A new approach for the treatment of malignant melanoma: enhanced antitumor efficacy of an albumin-binding doxorubicin prodrug that is cleaved by matrix metalloproteinase-2 // *Cancer Res.* 2003, 63, 4062–4066.
66. Matsumura Y. Micelle carrier system in clinical trial [in Japanese] // *Nippon Rinsho*, 2006, 64, 316–321.
67. Medintz I.L., Uyeda H.T., Goldman E.R., Mattoussi H. Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing // *Nat. Mater.* 2005, 4, 435–446.
68. Milenic D.E., Brady E.D., Brechbiel M.W. Antibody-targeted radiation cancer therapy. // *Nat Rev Drug Discov.* 2004. Vol. 3, No. 6. P. 488–499.
69. Montet X., Montet-Abou K., Reynolds F., et al. Nanoparticle imaging of integrins on tumor cells. // *Neoplasia*, 2006, 8, 214–222.
70. Moghimi S.M., Hunter A.C., Murray J.C. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. // *Pharmacol. Rev.* 2001, 53, 283–318 [Abstract/]
71. Moghimi S.M. and Szebeni J. Stealth liposomes and long circulating nanoparticles: critical issues in pharmacokinetics, opsonization and protein-binding properties // *Prog. Lipid Res.* 2003, 42, 463–478.
72. Moore A., Weissleder R., Bogdanov A. Jr. Uptake of dextran-coated monocrySTALLINE iron oxides in tumor cells and macrophages. // *J. Magn. Reson. Imaging* 1997, 7, 1140–1145
73. Nasongkla N., Bey E., Ren J., et al. Multifunctional polymeric micelles as cancer-targeted, MRI-ultrasensitive drug delivery systems. // *Nano Lett.* 2006, 6, 2427–2430
74. Nielsen U.B., Adams G.P., Weiner L.M. et al. Targeting of bivalent anti-erbB2 antibody fragments to tumor cells is independent of the intrinsic antibody affinity // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 6434–6440.
75. Northfelt D.W., Martin F.J., Working P., et al. Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surface-bound polyethylene glycol: pharmacokinetics, tumor localization, and safety in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma // *J. Clin. Pharmacol.* 1996, 36, 55–63.
76. Paganelli G., Chinol M. Radioimmunotherapy: is avidin-biotin pretargeting the preferred choice among pretargeting methods? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003. Vol. 30. P. 772–776.
77. Palumbo A., Hauler F., Dziunycz P. et al. A chemically modified antibody mediates complete eradication of tumours by selective disruption of tumour blood vessels // *Br. J. Cancer.* 2011. Vol. 104, N 7. P. 1106–1115.
78. Papahadjopoulos D. and Gabizon A. Liposomes designed to avoid the reticuloendothelial system. // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1990, 343, 85–93.
79. Park J.W., Hong K., Kirpotin D.B., et al. Anti-HER2 immunoliposomes: enhanced efficacy attributable to targeted delivery. // *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 1172–1181.
80. Pelicano H., Martin D.S., Xu R.H., Huang P. Glycolysis inhibition for anticancer treatment. // *Oncogene.* 2006, 25, 4633–4646.
81. Phaeton R., Wang X.G., Einstein M.H. et al. The influence of proteasome inhibitor MG132, external radiation and unlabeled antibody on the tumor uptake and biodistribution of <sup>188</sup>Re-labeled anti-E6 C1P5 antibody in cervical cancer in mice // *Cancer.* 2010. Vol. 15, Suppl. 4, N 116. P. 1067–074.
82. Reardan D.T., Meares C.F., Goodwin D.A. et al. Antibodies against metal chelates. // *Nature.* 1985. Vol. 316 (6025). P. 265–268.
83. Revskaya E., Jongco A. M., Sellers R. S. et al. Radioimmunotherapy of experimental human metastatic melanoma with melanin-binding antibodies and in combination with dacarbazine. // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15, N 7. P. 2373–2379.
84. Sapra P., Tyagi P., Allen T.M. Ligand-targeted liposomes for cancer treatment. // *Curr. Drug. Deliv.* 2005, 2, 369–381.
85. Sapra P., Moase E.H., Ma J., Allen T.M. Improved therapeutic responses in a xenograft model of human B lymphoma (Namalwa) for liposomal vincristine versus liposomal doxorubicin targeted via anti-CD19 IgG2a or Fab' fragments. // *Clin. Cancer Res.* 2004, 10, 1100–1111.
86. Seymour L.W., Ferry D.R., Anderson D., et al. Hepatic drug targeting: phase I evaluation of polymer-bound doxorubicin. *J. Clin. Oncol.* 2002, 20, 1668–1676.
87. Seo W.S., Lee J.H., Sun X., et al. FeCo/graphitic-shell nanocrystals as advanced magnetic-resonance-imaging and near-infrared agents. *Nat. Mater.* 2006, 5, 971–976.
88. Soltesz E.G., Kim S., Laurence R.G., et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping of the lung using near-infrared fluorescent quantum dots. // *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 79, 269–277.
89. Shimoni A., Avivi I., Rowe J. M. et al. A randomized study comparing yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and high-dose BEAM chemotherapy versus BEAM alone as the conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma // *Cancer.* 2012. Vol. 118, N 19. P. 4706–4714.
90. Stickney D.R., Anderson L.D., Slater J.B., et al. Bifunctional antibody: a binary Radioimmunotherapy of A431 xenografted mice with pretargeted B3 antibody-streptavidin and <sup>90</sup>Y-labeled antibodies // *Cancer Res.* 1991. Vol. 51. P. 6650–6655.
91. Sugano M., Egilmez N.K., Yokota S.J., et al. Antibody targeting of doxorubicin-loaded liposomes suppresses the growth and metastatic spread of established human lung tumor xenografts in severe combined immunodeficient mice // *Cancer Res.* 2000, 60, 6942–6949.
92. Sjögren C.E., Johansson C., Naevestad A., et al. Crystal size and properties of superparamagnetic iron oxide (SPIO) particles // *Magn. Reson. Imaging* 1997, 15, 55–67
93. Tomblin M. Radioimmunotherapy for B-cell non-hodgkin lymphomas // *Cancer Control.* – 2012. – Vol. 19, N 3. – P. 196–203.
94. Wagner V., Dullaart A., Bock A.K., Zweck A. The emerging nanomedicine landscape. // *Nat. Biotechnol.* 2006, 24, 1211–1217.
95. Weissleder R. Molecular imaging in cancer // *Science*, 2006, 312, 1168–1171.
96. Witzig T.E. Zevalin (TM). Treatment of non-Hodgkin's lymphoma // *Drugs Future.* 2002. N 27. P. 563–568.
97. Wu A. M., Senter P. D. Arming antibodies: prospects and challenges for immunoconjugates // *Nat. Biotechnol.* 2005. Vol. 23, N 9. P. 1137–1146.
98. Wunderbaldinger P., Josephson L., Bremer C., et al. Detection of lymph node metastases by contrast-enhanced MRI in an experimental model. *Magn. Reson. Med.* 2002, 47, 292–297.
99. Zhao X-Y, Liu H-L, Liu B. et al. Tomoregulin Internalization Confers Selective Cytotoxicity of Immunotoxins on Prostate Cancer // *Cells Translational Oncology.* 2008, № 1, P. 102–109.