УДК 615.84

ИНЖЕНЕРНЫЙ ДИЗАЙН КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МАКРОМОЛЕКУЛ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Анохин Ю.Н., Захаркив А.Ю.

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

Биомедицинская инженерия – одно из современных направлений науки и практики на стыке биофизики, физико-химической биологии, генной инженерии и компьютерного дизайна. Общие интересы исследователей в этих областях позволили перейти от изучения природных биоструктур к их модификации и усовершенствованию, созданию искусственных белков и других макромолекул с заданными функциями, полезными для медицинской науки и практики. В современной биомедицинской науке уже сконструированы сложные комплексы, состоящие из модифицированных биомолекул, полимерных, органических и неорганических соединений. Эти комплексы обладают улучшенными свойствами при использовании в диагностике и лечении заболеваний, прежде всего онкологических и сердечно-сосудистых. Современный технологический уровень позволяет осуществлять дизайн диагностических и/или лекарственных агентов, лишенных традиционных проблем в медицинской практике – чужеродности, токсичности, неспецифичности, слабой деградируемости. Такие нововведения значительно продвинули возможности диагностики и лечения заболеваний методами ядерной медицины. Радионуклидная диагностика и терапия получили высокоспецифические и эффективные инструменты, в состав которых входят различные радионуклиды и активные молекулы. Конструирование комплексов таких молекул с радионуклидами – отнюдь не тривиальная задача, поскольку необходимо совместить в одном комплексе источник ионизирующего излучения и очень чувствительную к любым воздействиям молекулу белка или пептида. И тем не менее такие задачи решаются с помощью бифункциональных агентов как элементов дизайна.

Ключевые слова: конструирование, инженерия, заболевания, ядерная медицина, диагностика и терапия, комплексы

ENGINEERED COMPLEXES ON THE BASIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE MOLECULES FOR CANCER DIAGNOSIS AND TREATMENT

Anokhin Y.N., Zakharkiv A.Y.

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

Biomedical engineering is one of the modern trends of science and practice at the junction of biophysics, physical and chemical biology, genetic engineering and computer design. Common interests in these areas will move from the investigation of natural biological structures to their modification and improvement, creation of artificial proteins and other macromolecules with desired features useful in medical science and practice. In modern biomedical science has constructed a complexes consisting of the modified biomolecules, polymers, organic and inorganic compounds. These complexes possess improved properties when used in the diagnosis and treatment of diseases, especially cancer and cardiovascular diseases. Modern technological level enables the design of diagnostic and / or therapeutic agents, devoid of the traditional problems in medical practice – alien, toxicity, non-specific, low degradability. Such innovations significantly advanced diagnostic capabilities and treatment in nuclear medicine. Radionuclide diagnostics and therapy received a highly specialized and effective tools, which include a variety of radionuclides and active molecules. Construction of facilities including such molecules with radionuclides is not a trivial task, since it is necessary to combine in the same complex the source of ionizing radiation and sensitive protein or peptide molecules. And, nevertheless such problems are solved by means of bifunctional agents used as design elements.

Keywords: engineering, diseases, nuclear medicine, diagnostics and therapy, complexes, radiopharmaceuticals

В настоящее время для диагностики опухолевых заболеваний с успехом применяются 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). Конструирование опухоле-специфичных контрастных веществ на основе наноматериалов существенно увеличивает специфичность и чувствительность именно этих методов неинвазивной визуализации опухолей в клинической практике в сравнении с традиционными методами визуализации. Нанотехнологии, пришедшие из областей химии, инженерии, материаловедения, позволяют решить и многие проблемы эффективной терапии опухолей. Основу новых нанотехнологий составляют наночастицы (далее НЧ) – вещества органической, неорганической или композиционной природы, имеющие размеры от 1 до 200 нм и обладающие уникальными свойствами взаимодействия с биологическими системами на

молекулярном уровне. Вследствие особенностей пространственной структуры, НЧ способны к самоорганизации и поддержанию специфичности и стабильности – важным свойствам для конструирования (инжиниринга) на их основе диагностических и лечебных биосовместимых агентов. Успехи в области нанотехнологий дают надежды на разработку персональной тактики в диагностике и терапии онкологических заболеваний на основе знаний о молекулярном профиле конкретных пациентов. В этом обзоре проведен анализ различных вариантов конструирования агентов на основе наноматериалов, перспективных или уже используемых в онкологии. Представлены отдельные направления такого конструирования с точки зрения их преимуществ и возникающих проблем. Кроме того, исследованы вопросы повышения эффективности диагностики и лечения онкологических заболеваний с помощью НЧ, которые являются специфическими контейнерами для направленного транспорта (далее – НТ) лекарственных и контрастных веществ к опухолевому очагу. И наконец, исследованы возможные пути дальнейшего расширения спектра диагностических и лекарственных препаратов инженерными решениями для диагностики и терапии опухолей.

Наночастицы для направленного транспорта и доставки лечебно-диагностических препаратов к опухоли. 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 [11, 28, 48, 52, 53, 55]. Липосомы представляют собой самоорганизующиеся, сферические, коллоидные структуры, состоящие из липидного бислоя. Внутри Л находится водная среда. Л – наиболее популярный наноматериал для направленного транспорта лекарств в организме (табл. 1). 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 доксорубицин (Доксил), липосомальный даунорубицин – с успехом используются в терапии метастазирующего рака молочных желез и саркомы Капоши [13, 22, 23, 28, 42].

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 ткани 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) [12, 64, 66, 78].

Поскольку модификация поверхности решала проблему быстрого клиренса из циркуляции, а следовательно, обеспечивала длительное присутствие Л в крови, оставалась проблема селективного их накопления в опухолевой ткани. Одна из стратегий для достижения направленного опухолеспецифического транспорта Л состоит в их конъюгации с агентами, взаимодействующими с рецепторами клеток органа-мишени или ткани-мишени [10, 31, 59, 63, 68]. 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 [40, 65, 67, 69]. Исследования *in vitro* с использованием Л, нагруженных доксорубицином и имеющих на поверхности антитела против антигена СД44 показали, что культивируемые клетки меланомы B16F10 поглощали противоопухолевый антибиотик более эффективно, чем свободный доксорубицин. При этом усиленное внутриклеточное поглощение коррелировало с повышенной цитотоксичностью препарата [26]. 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 [10, 78]. Недавно были получены удовлетворительные результаты 1-й фазы клинических испытаний иммунолипосом MCC-465, представляющих собой

обработанные полиэтилен-гликолем (ПЭГ) (пэгилированные) Л, нагруженные доксорубицином и конъюгированные с F(ab)2-фрагментами человеческих моноклональных антител (далее – монАТ) у пациентов с метастазирующим раком желудка [38, 56].

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 [35, 49, 54]. Такое покрытие эффективно защищает НЧ от захвата макрофа-гами. Повышение гидратации также способствует увеличению растворимости НЧ и меньшей их чувствительности к ферментативной деградации, улучшая т.о. биосовместимость [32, 35, 51]. Недавно был испытан нанокомплекс *paclitaxel* с альбумином (торговая марка Abraxane или ABI-007) для лечения метастазирующего рака молочных желез [34]. 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 (табл. 2).

Например, препарат «DOX-OXO» показал в 4–5 раз меньшую токсичность для пациентов в сравнении с антибиотиком антрациклином [19, 24, 75]. Препарат обладает существенной противоопухолевой активностью у пациентов, не чувствительных к стандартной химиотерапии. Недавно стало известно, что один из противоопухолевых препаратов на основе НЧ –paclitaxel poliglumex (Xyotax) обладает еще и радиосенсибилизирующим действием [25].

Наноматериалы и нанотехнологии для радиоиммунотерапии онкологических заболеваний. Радиоиммунотерапия (РИТ) – это перспективное направление, сочетающее достижения современной ядерной медицины, иммунологии и биотехнологии. Она основана на таргетной терапии, т.е. на принципах направленного транспорта комплекса терапевтических монАТ с радиоактивными веществами (радионуклидами). Антитела специфически связываются с антигенными детерминантами на опухолевых или других клетках, а радионуклиды уничтожают эти клетки путем локального облучения. РИТ более эффективна применительно к небольшой опухолевой массе или для лечения минимальной остаточной болезни. Именно в этих случаях монАТ, конъюгированные с радионуклидом, способны связаться с клеточными мишенями и оказать цитотоксический эффект за счет доставленной дозы радиации [3, 17, 62]. Радиоиммунотерапия стала активно изучаться почти 50 лет назад, но прошло около 25 лет, прежде чем теоретические знания нашли свое клиническое применение.

Таблица 1

Липосомальные противоопухолевые препараты клинического применения

Соединение	Торговая марка	Статус	Применение в терапии
Липосомальный дауномицин	DaunoXome	В продаже	Саркома Капоши
Иммунолипосомальный доксорубицин	MCC	Фаза 1 испытаний	Различные опухоли, в основном рак желудка
Липосомальный доксорубицин	Myocet	В продаже	Рак яичников, рак молочной железы (в комбинации с циклофосфамидом)
Липосомальный цисплатин	SRI-077	Фаза 2 испытаний	Различные опухоли
Липосомальный интерлейкин-2	Онколипин	Фаза 2 испытаний	Иммуностимулятор при лечении немелкоклеточного рака легкого
Липосомальный ингибитор тимидилат синтазы	OSI-7904L	Фаза 2 испытаний	Прогрессирующие солидные (плотные) опухоли
Липосомальный паклитаксель	LEP ETU	Фаза 2 испытаний	Прогрессирующие солидные (плотные) опухоли
Липосомальный метаболит иринотекана	OSI -211	Фаза 2 испытаний	Возвратные опухоли яичников, мелкоклеточный рак легкого
Липосомальный оксалиплатин	Ароплатин	Фаза 2 испытаний	Прогрессирующие опухоли прямой кишки

Таблица 2

Примеры полимерных наночастиц для клинического применения

Наночастицы	Наименование	Статус	Применение
Альбумин-паклитаксель	Абраксан	В продаже	Метастазирующие опухоли молочных желез
Паклитаксель-полиглумекс	Ксиотакс	3-я фаза испытаний	Немелкоклеточные опухоли легких, рак яичников
Мицеллы на основе ПЭГ-аспарагиновой кислоты и доксорубицина	NK 911	Фаза 1 испытаний	Рак поджелудочной железы
Кополимер ГПМА-доксорубицин	PK1	Фаза 2 испытаний	Рак легких, рак молочных желез
ГПМА-кополимер доксорубицина с галактозамином	PK2	Фаза 1–2 испытаний	Гепатоцеллюлярный рак
кополимер ГПМА с паклитакселем	PNU166945	Фаза 1 испытаний	Различные опухоли
Кополимер ГПМА с камптотецином	MAG-CPT	Фаза 1 испытаний	Различные опухоли
Кополимер ГПМА с платинатом	APS 280	Фазы 1–2 испытаний	Различные опухоли
Декстран-доксорубицин	AD-70, DOX-OXO	Фаза 1 испытаний	Различные опухоли
Модифицированный декстран-камптотецин	DE-310	Фаза 2 испытаний	Различные опухоли
ПЭГ-камптотецин	Протекан	Фаза 2 испытаний	Различные опухоли

Сокращения: ПЭГ – полиэтиленгликоль, ГПМА –N(2-гидроксипропил)метакриламид.

В настоящее время более 20 моноклональных антител кластера CD (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 при дизайне радиоиммунных РФП для диагностики и/или для радиотерапии. Например, в радиоиммунотерапии используются 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}I противоопухолевых антител с мишеневыми антигенами в сравнении с неспецифическими иммуноглобулинами, меченными ^{125}I. Концентрация противоопухолевых антител в ткани опухоли превышала в 7–10 раз содержание этих антител в нормальных тканях.

Выбор радионуклида для конструирования лечебных РФП нового типа

Терапевтическая эффективность РИТ напрямую зависит от выбора радионуклида, входящего в состав комплекса. При инженерии РФП конструирование связей радионуклидов с носителем для селективной доставки радионуклидов к очагу опухолевого поражения является основой для создания эффективных и безопасных радиофармпрепаратов. Обычно использующиеся комплексы, как правило, состоят их радиоактивных галогенсоединений на основе изотопов йода. Однако эти комплексы имеют ряд недостатков. Например, использование изотопов йода в значительной степени ограничено высокой скоростью разрушения связи углерод-йод *in vivo*. Другое ограничение связано с неудовлетворительной фармакокинетикой и ядерно-физическими характеристиками (периодом полураспада) радионуклидов йода. В соответствии с этим были сделаны попытки разработки новых агентов для обнаружения необходимых клеток, чтобы преодолеть недостатки радиоактивных агентов для мечения на основе галогенов. Радио-

нуклиды ^{131}I и ^{90}Y наиболее часто используются в качестве источника излучения при радиоиммунотерапии (табл. 3). Радиоизотопы ^{186}Re и ^{177}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}I, ^{188}Rh (γ-излучение), ^{67}Co (β-излучение), ^{213}Bi, ^{211}At, ^{225}Ac (α-излучение) [7]. Лишь в 2014–2015 годах появились первые отечественные работы по конструированию комплексов антител с альфа-излучающими радионуклидами для РИТ- ^{212}Bi и ^{212}Pb [8]. Авторам удалось получить устойчивый конъюгат этих радионуклидов с моноклональными антителами против человеческого онкомаркера – рецептора к человеческому эпидермальному фактору роста Her-2/neu с высокой эффективностью мечения. Однако потребуются длительные биологические исследования на экспериментальных животных с опухолями для выяснения многих вопросов фармакокинетики, биораспределения и лечебной эффективности таких радиофармпрепаратов.

Конъюгированные с радионуклидами антитела открыли возможность избирательного облучения пораженных клеток без значимого воздействия на окружающие нормальные ткани. Антитела выполняют ключевую роль в целенаправленной доставке радиоизотопа к опухолевым клеткам-мишеням. Для изучения связывания монАТ с опухолевыми клетками (опухолеассоциированными антигенами) используют современные методы иммунофлуоресценции и конфокальную сканирующую микроскопию. В качестве модельной системы используют различные опухолевые клеточные линии, которые выращивают *in vitro* и метят антителами, конъюгированными с флуоресцентными красителями.

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. Например, эффективные радионуклиды должны быть выбраны в соответствии с их физическими, химическими и биологическими свойствами. 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 [7, 9].

Моноклональные антитела, которые служат для доставки радионуклида к целевой опухоли, выбирают на основе распределения их антигенной мишени, специфичности и сродства связывания антитела с его мишенью.

Другой важный аспект при конструировании комплексов радионуклидов с монАТ относится к выбору хелатирующего агента (ХА), используемого для конъюгирования радионуклида с антителами. Например, эффективные, хелатированные с радиоактивным металлом монАТ должны быть стабильны *in vivo* [5]. Эта стабильность зависит от условий, при которых как связывание хелата, так и мечение радиоактивным изотопом не изменяют специфичность и биораспределение антител в органах реципиентов после их внутривенного введения. 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 сравнении с традиционно применяемым окислителем «хлорамином-Т» (натриевая соль N-хлор-р-толуолсульфонамина) [3]. При этом иммунологическая реак-тивность антител после проведения процедуры связывания с радионуклидной меткой снижалась на 15–20%. Таким образом, при выборе адекватных хелатов для конструирования комплексов РФП на основе монАТ следует принимать во внимание несколько критериев. Присоединение ХА не должно изменять специфичность или сродство связывания антител с антигенной мишенью. Связь ХА к антителам не должна повреждать молекулу антитела и изменять скорость его катаболизма или картину распределения в ткани. Хелат должен плотно удерживать радиоактивный изотоп так, чтобы не происходило его преждевременного отщепления из комплекса монАТ – ХА *in vivo*. Связывание с монАТ не должно изменять способность хелата удерживать радионуклид, а также способ связывания с монАТ должен быть настолько специфичным, насколько возможно облегчить методику специфичного обнаружения и терапии целевых опухолей, а также анализа данных, относящихся к обнаружению и лечению опухолей. Хелат должен быть

способен помочь освободить радионуклид после катаболизма комплекса монАТ – ХА – радионуклид [17]. В последние годы появилась тенденция использовать биологически активные молекулы в качестве молекулярных конструкторов для инжиниринга лекарственных и диагностических препаратов. Например, отечественными авторами разработан комплекс, включающий противоопухолевые антитела и хелатирующий агент на основе модуля барназы-барнстар(фермент-белок), способный эффективно связываться с α-излучающими терапевтическими радионуклидами ^{212}Bi и ^{212}Pb[8]. Технология получения антител против опухолевого маркера HER2/ERBB2/neu защищена патентом на изобретение.

Мультифункциональные наночастицы для визуализации опухолей. Визуализация опухолей играет ключевую роль в клинической онкологии, позволяя проводить диагностику солидных опухолей, отслеживать периоды обострения заболевания и осуществлять наблюдение за эффективностью лечения. Традиционные технологии визуализации, такие как КТ и МРИ, 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 при ранней диагностике опухолевого роста и возможности мониторинга лечебного процесса.

Таблица 3

Некоторые радионуклиды, пригодные для радиоиммунотерапии [по 9]

Радионуклид	Период полураспада	Тип распада, (%%)	Область применения
Фосфор-32	14, 3 сут.	β^- (100)	Терапия костных опухолей
Скандий-47	3,4 сут.	β^- (100)	Терапия опухолей печени, селезенки
Медь-67	61,7 ч	β^- (100)	Терапия опухолей с монАТ
Иттрий-86	14,7 ч	ЭЗ (66) β^+(34)	РИТ колоректальных опухолей
Иттрий-88	106,6 сут.	ЭЗ (100)	РИТ гематогенных и колоректальных опухолей
Иттрий-90	64,1 ч	β^- (100)	Терапия гематогенных опухолей (неходжкинских лимфом)
Рутений-97	2, 9 сут.	ЭЗ(100)	РИТ рака щитовидной железы с монАТ
Палладий-103	17, 0 сут.	ЭЗ(100)	Терапия опухолей простаты
Серебро-111	7,47 сут.	β^- (91,9)	Терапия заболеваний лимфосистемы
Индий-111	2.81 сут.	ЭЗ(100)	РИТ эпидермальных опухолей с монАТ
Кадмий-115	53,5 ч	β^- (100)	Терапия артритов
Йод-124	4,15 сут.	ЭЗ(75) β^+(25)	РИТ опухолей толстого кишечника с монАТ
Йод-125	60, 0 сут.	ЭЗ(100)	РИТ опухолей мозга и микрометастазов с монАТ
Йод-131	3,0 сут.	β^- (100)	Терапия опухолей щитовидной железы, почек, печени, простаты, гематогенных опухолей
Самарий-153	46,7 ч	β^- (100)	Терапия костных опухолей и метастазов
Гадолиний-159	18,5 ч	β^- (100)	Терапия солидных опухолей
Гольмий-166	26,8 ч	β^- (100)	Терапия ревматоидных артритов
Европий-169	9,4 сут.	β^- (100)	Терапия ревматоидных артритов
Туллий-170	128,6 сут.	β^- (99,85)	Терапия лейкозов
Лютеций-177m	160,0 сут.	β^- (100)	Терапия рака яичников с монАТ
Рений-186	90,62 ч	β^- (93,1) ЭЗ(6,9)	Терапия опухолей костной системы
Рений-188	17,0 ч	β^- (100)	Терапия карциномы мозга, костных метастазов
Золото-198	2,7 сут.	β^- (100)	Терапия ревматоидных артритов
Висмут-212	60,6 мин.	β^- (64) γ(36)	Терапия миелолейкозов с монАТ
Астат-211	7,2 ч	α (100)	Терапия асцитных и эпидермальных опухолей
Фермий-253	20,5 сут.	α (100)	Терапия лейкозов с монАТ

Примечание. ЭЗ – электроны захвата.

Исследования последних лет стимулировали развитие нового направления – т.н. «молекулярной визуализации» (МВ), которое ориентировано на визуализацию молекулярных процессов в живых системах, в том числе и у пациентов [14, 77]. Направления в области МВ включают такие технологии, как позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография(ОФЭКТ), оптические методы визуализации – к примеру флуоресцентную томографию, инфракрасную флуоресценцию. Эти новые методы обладают высокой чувствительностью и неинвазивны [36, 44, 46]. Часто используемая в технологии ПЭТ проба^{18}F- флуородеоксиглюкоза (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 – мультифункциональные НЧ, применимые как для диагностических, так и лечебных, целей. В сравнении с той же радиоактивной меткой ^{18}F-ФДТ для ПЭТ, НЧ обладают намного большей суммарной поверхностью и большим числом функциональных групп для связывания с различными диагностическими и лекарственными препаратами.

Одна из стратегий МВ заключается в том, что необходимо создать такой комплекс, который бы имел часть для специфического взаимодействия с мишеневой молекулой на опухолевой клетке, другую часть – индикаторную молекулу (с радиоактивной меткой, оптическим излучателем или парамагнетиком). Недавно такие комплексы были сконструированы и апробированы на экспериментальных опухолевых моделях и в ограниченнных клинических работах [16, 30, 50, 58, 76]. Однако для дизайна и создания пригодных в клинической практике новых мульти-функциональных препаратов на основе НЧ придется решать такие проблемы, как:

1) идентификация опухоле-специфических или опухоле-ассоциированных маркеров на опухолевых клетках,

2) получение в большом количестве стабильных и высоко-аффинных молекул, взаимодействующих с такими маркерами,

3) конструирование визуализирующего соединения, дающего четкий, детектируемый аппаратурой, сигнал. При этом, такое соединение должно быть нетоксично для органов и тканей,

4) оно должно длительно циркулировать в крови для того, чтобы в достаточном количестве насытить опухолевую ткань. Достижения инженерных нано-технологий позволяют сейчас создать высокоспецифические соединения для направленного транспорта лекарств и диагностических препаратов к опухоли [27, 29, 39, 57]. НЧ в силу своих уникальных фармако-кинетических свойств слабо захватываются в ретикуло-эндотелиальной системе печени и мало экскретируются (выводятся) почками. Т.е. с их помощью преодолены основные трудности накопления достаточного количества лекарств в патологическом очаге для диагностики или лечения. В настоящее время возможен дизайн НЧ с заданными размерами и многими специфическими свойствами в зависимости от лечебных или диагностических задач [29, 50]. Дизайн НЧ позволяет создавать многофункциональные соединения, в состав которых входят опухоле-специфические лиганды для направленного транспорта, контейнеры для лекарств, диагностические контрастные вещества.

Наночастицы типа Quantum dot – квантовые точки

Полупроводниковые квантовые точки (КТ) представляют собой многослойно-организованные сферические структуры нанометровых размеров (2–10 нм), способные к полупроводника селенида кадмия; 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 [58]. Эти свойства квантовых точек позволяют улучшить диагностические возможности при молекулярном изображении примерно в 2 раза. Впервые Gao et al [29] 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 трехблочного кополимера. 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 транспорти-

ровки 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 [21, 70]. 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 [77]. Уже удается получать четкое изображение ЛУ у больших экспериментальных животных в реальном времени. Т.о., КТ стали прекрасными нанопробами для выявления специфичности опухолевых лигандов у животных и в культуре клеток ин витро. 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.

Применение сконструированных наноматериалов в термотерапии опухолей. Нано-микросферы с успехом могут быть использованы при фототермической абляции опухолевых тканей, как это было показано в исследованиях *in vitro* на клетках рака молочной железы и в экспериментах *in vivo* у мышей [41, 51]. Конструкционные наномикросферы представляли собой однослойные сферические наночастицы, состоящие из диэлектрической кремниевой сферы (SiO_2), внутри которой содержатся частицы коллоидного золота. Такие керамические наночастицы имеют диаметр 100–200 нм с толщиной внешней стенки 10 нм. Путем манипулирования размерами кремниевого слоя и золотых микрочастиц можно добиться высокого резонансного эффекта в клеточных и тканевых объектах при термотерапии [15]. Это будет суммарный эффект действия световой энергии, вызванный осцилляцией кондуктивных электронов металла на поверхности микрочастиц золота. В свою очередь, нано плазмонный эффект определяет поглощение и рассеивающий эффект микрочастиц золота таким образом, что эта наночастица может быть селективно активирована. Золото обычно поглощает свет в интервале от видимого до ультрафиолетового спектра, проникающего в живые ткани. Однако электромагнитные взаимодействия между частицами золота изменяют свойства металла, делая его способным поглощать свет из инфракрасной части спектра, который может проникать в живые ткани уже на несколько сантиметров без их повреждения.

Термотерапия с использованием углеродных нанотрубок. С помощью однослойных углеродных наноконтейнеров в виде трубок (нанотрубок) удается достичь существенного терапевтического эффекта (гипертермической деструкции) в отношении опухолевых клеток в культуре *in vitro* без какого-либо повреждения нормальных клеток [45]. В сравнении с оптическими свойствами других наноматериалов, таких как содержащие золото кремниевые наносферы, углеродные нанотрубки имеют преимущество по таким показателям, как требуемая меньшая интенсивность лазерного излучения и более короткое время облучения, необходимые для эффективной деструкции опухолевых клеток. Уникальные свойства углеродных нанотрубок, конъюгированных с распознающими био-молекулярными структурами, такими как антитела, позволили создать миниатюрные электронные устройства, такие как биосенсоры и биочипы. Свойства и применение функционально ориентированных углеродных нанотрубок можно узнать из недавнего обзора [71].

Эффективность противоопухолевого действия веществ с направленным транспортом может быть усилена с помощью систем, контролирующих высвобождение агентов из нанокапсул. Например, уже созданы наночастицы с противоопухолевым препаратом, инкапсулированные в pH-чувствительные микросферы и термочувствительные микросферы [47]. В последнем случае весьма значительные успехи были достигнуты при лечении опухолей печени в результате синергического действия локальной лазерной гипертермии и введенных внутривенно термочувствительных липосом с противоопухолевыми лекарственными препаратами.

Магнитные НЧ на основе окислов железа. НЧ с суперпарамагнитными свойствами на основе окислов железа (ОЖ) являются прекрасным исходным материалом для конструирования магнитно-резонансных контрастных агентов направленной специфичности. НЧ этого типа обладают уникальными парамагнитными свойствами, позволяющими создать четкий сигнал при очень низких концентрациях [20, 43,

73, 79]. Кроме того, частицы ОЖ длительно присутствуют в крови, сравнительно слаботоксичны и биодеградируемы [60]. Некоторые НЧ на основе ОЖ уже используются в клинических работах, поскольку их токсичность для человека невелика [37, 61]. Такие НЧ могут поглощаться клетками, т.е. их можно использовать для магнитного «мечения» клеток-мишеней. Это свойство дает наночастицам на основе ОЖ большее преимущество для визуализации опухолей и направленного транспорта лекарств в сравнении с другими типами контрастирующих агентов.

В последние годы сделан большой прогресс в разработке специфичных к мишеням контрастных агентов для МРИ на основе ОЖ. Созданы НЧ, конъюгированные с антителами против клеточных поверхностных маркеров, таких как MUC1, альфа-гамма-бета-интегринов, рецепторов к Her-2/Neu или к фолату [21, 60]. Однако осталось несколько проблем. К примеру, ведется поиск и дизайн поверхностно-активного материала, способного не только стабилизировать НЧ, но обеспечивать контролируемую конъюгацию с маркерными лигандами. Для решения задач визуализации желательно иметь суперпарамагнитные НЧ с высокими показателями намагничивания при малых размерах. Для решения задач направленного транспорта к клеткам-мишеням важнейшими являются 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 МРИ и доставки противоопухолевого антибиотика доксорубицина в опухоль [26]. Он представлял собой полимерные мицеллы, покрытые снаружи антителами против альфа-бета-гамма-интегринов и содержащие внутри доксорубицин. Недавние работы позволили создать ультрачувствительные магнитные нанопробы для визуализации опухолей. Lee et al сконструировали НЧ, конъюгированные с монАТ против HER-2 антигена. Эти НЧ обладали улучшенными характеристиками для МРИ экспериментальных опухолей в сравнении с обычными НЧ на основе ОЖ [50].

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 фототермической аблационной терапии. Недавние исследования на экспериментальных животных с трансплантированными опухолями человека показали улучшенные результаты визуализации опухоли методом МРИ и фотодинамической терапии с использованием мультифункциональных НЧ в сравнении с обычными НЧ [34].

Возможные применения НЧ и направления исследований в будущем. Общеизвестно, что канцерогенез – многоэтапный процесс, в который вовлечены такие феномены, как саморегуляция ростовых явлений, нечувствительность к ингибирующим сигналам, уход от апоптоза,подкрепленный антиогенез, способность к метастазированию [38].Терапия опухолей строится в зависимости от клинико-патологической стадийности процесса, определяемой по морфологическим критериям – радиологическим и гистопатологическим. Однако пути развития даже одного и того же типа опухолей у разных пациентов уникальны. 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. Успех целенаправленной терапии зависит от мишеневых молекул на клетках, которые являются опухоле-специфическими маркерами [54]. Современными методами нанотехнологий теперь можно быстро и точно подсчитать опухоле-ассоциированные молекулы в отдельных опухолевых срезах или пробах тканей [32, 49]. К примеру, в одном срезе опухолевой ткани сейчас с помощью КТ выявляются до 5 опухоле-ассоциированных белков. Разработка мультифункциональных НЧ создает базу для индивидуальной противоопухолевой терапии. В идеале для конструирования таких НЧ подходящая комбинация агентов (лекарства и минешевой молекулы) может быть найдена на основе знания молекулярных маркеров конкретного пациента и с помощью визуализирующего агента, локализованного на поверхности НЧ. В связи со значительным прогрессом в диагностике и терапии опухолей на пути использования нанотехнологий возникает необходимость лучшего понимания основных принципов дизайна и тактики примене-

ния НЧ в различных клинических ситуациях. Эти вопросы существенны для создания и клинического применения новых типов лечебно-диагностических препаратов которые должны обладать улучшенными характеристиками по избирательности и эффективности действия, безвредности для пациента. А это возможно лишь при тесном контакте физиков, химиков, инженеров, биологов и медиков на пути создания эффективных нано-материалов для диагностики и лечения опухолей.

Список литературы

1. Анохин Ю.Н., Норец Т.А., Деденков А.Н. Моноклональные антитела в радионуклидной диагностике и терапии опухолевых заболеваний // Мед. радиология. – 1985. – Том 30, № 6. – С. 72–78.

2. Анохин Ю.Н., Петрова Г.А., Норец Т.А., Деденков А.Н., Ендолов В.В., Трофимова М.Н., Новиков В.В. Избирательное накопление меченных ^{131}I моноклональных антител ИКО-1 в ткани мышиного лимфолейкоза L 1201.// Медицинская радиология. –1988. – № 1. – С. 31–34.

3. Анохин Ю.Н. Метод повышения эффективности связывания ^{131}I с моноклональными антителами для радиоиммунодиагностики и радиоиммунотерапии опухолей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. –2014. – № 8. – С. 29–34.

4. Анохин Ю.Н. Нанотехнологии и наноматериалы для визуализации и терапии злокачественных опухолей. Успехи современного естествознания. – 2014. – № 5(2). – С. 14–25.

5. Анохин Ю.Н., Степаненко В.Ф., Белуха И.Г., Яськова Е.К., Хасаева У.А., Петухов А.Г. Дозы внутреннего облучения от радиофармпрепаратов на основе моноклональных антител // Мед.физика. – 2014. – т. 62, № 2. – С. 56–64.

6. Абакушина Е.В., Абакушин Д.Н., Анохин Ю.Н. Экспериментальные и клинические под-ходы к радиоиммунотерапии в онкологии.// Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 56–64.

7. Анохин Ю.Н. Меченые антитела для радиоизотопной диагностики и терапии опухолевых заболеваний.1-й евразийский конгресс по мед. физике. – Москва, 2001. – № 11. – С. 10.

8. Болдырев П.П., Деев С.М., Головаченко В.А., Загрядский В.А., Прошин М.А., Семенов А.Н., Чувилин Д.Ю. Критерии отбора радионуклидов для радиоиммунотерапии. // Мед. физика. – 2013. – № 3 (59). – С. 66–72.

9. Болдырев П.П., Кочеткова Н.Ю., Прошин М.А., Нуртдинов Р.Ф., Семенов А.Н. Исследо-вание мечения альфа-излучающими радионуклидами ^{212}Bi и ^{212}Pb биоконъюгата, специфичного к онкомаркеру HER-2/neu.// Мед.физика, – 2015. – № 1(65). – С. 315–318.

10. Дмитриев С.Н., Зайцева Н.Г. Радионуклиды для биомедицинских исследований. Ядерные данные и методы получения на ускорителях заряженных частиц // Физика элементарных частиц и атомного ядра. – 1996. – т. 27, вып. 4. – С. 977–1016.

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. P. 121–123.

12. Allen T.M. Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy.// Nat. Rev. Cancer. 2002, v. 2, P. 750–763.

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

14. Allison S.D. Liposomal drug delivery.// J .Infus. Nurs. 2007, 30, 89–95.

15. Atri M. New technologies and directed agents for applications of cancer imaging. // J. Clin. Oncol. 2006, v. 24, P. 3299–3308.

16. Averitt R.D., Sarkar D. and Halas N.J. Plasmon resonance shifts of Au-coated Au2S nanoshells: Insight into multicomponent nanoparticle growth.// Rev. Lett. 1997, v. 78, P. 4217–4220.

17. Begent R.H., Verhaar M.J., Chester K.A., et al. Clinical evidence of efficient tumor targeting based on single-chain Fv antibody selected from a combinatorial library. //Nat. Med. 1996, v.2, P. 979–984.

18. 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. № 38. P. 409–418.

19. Behr T.M., Sharkey R.M., Juweid M.E., Dunn R.M., Ying Z., Zhang C.H., Siegel J.A., Goldenberg D.M. Variables influencing tumor dosimetry in radioimmunotherapy of CEA-expressing cancers with anti-CEA and antimucin monoclonal antibodies // J. Nucl. Med. 1997. № 38. P. 409–418.

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

21. Bulte J.W. and Kraitchman DL. Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging. // NMR. Biomed. 2004, v.17, P. 484–499.

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, v. 6, P. 669–676.

23. 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, v. 1663, P. 167–177.

24. Duncan R. The dawning era of polymer therapeutics.// Nat. Rev. Drug. Discov. 2003, v. 2, P. 347–360.

25. Duncan R., Vicent M.J., Greco F., Nicholson R.I. Polymer-drug conjugates: towards a novel approach for the treatment of endrocine-related cancer // Endocr. Relat. Cancer, 2005, v. 12(suppl). S189–S199.

26. Dipetrillo T., Milas L., Evans D., et al. Paclitaxel poliglumex (PPX-Xyotax) and concurrent radiation for esophageal and gastric cancer: a phase I study. //Am. J. Clin. Oncol. 2006, v. 29, P. 376–379.

27. Eliaz R.E., Nir S., Marty C., Szoka F.C. Jr. Determination and modeling of kinetics of cancer cell killing by doxorubicin and doxorubicin encapsulated in targeted liposomes.// Cancer Res. 2004. v. 64, P. 711–718.

28. Farokhzad O.C., Karp J.M., Langer R. Nanoparticle-aptamer bioconjugates for cancer targeting. // Expert. Opin. Drug Deliv. 2006, v. 3, P. 311–324.

29. Fassas A. and Anagnostopoulos A. The use of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in acute myeloid leukemia. // Leuk. Lymphoma. 2005, v. 46, p.795–802.

30. Gao X., Cui Y., Levenson R.M., et al. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots.// Nat. Biotechnol. 2004, v. 22, P. 969–976.

31. Gao X., Yang L., Petros J.A., et al. In vivo molecular and cellular imaging with quantum dots. // Curr. Opin. Biotechnol. 2005, v. 16, P. 63–72.

32. Gabizon A., Shmeeda H., Horowitz A.T., Zalipsky S. Tumor cell targeting of liposome-entrapped drugs with phospholipid-anchored folic acid-PEG conjugates .//Adv. Drug. Deliv. Rev. 2004, v. 56, P. 1177–1192/

33. Gref R., Minamitake Y., Peracchia M.T., et al. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres.// Science, 1994, v. 263, P. 1600–1603.

34. Gradishar W.J. Albumin-bound nanoparticle paclitaxel.// Clin Adv Hematol Oncol 2005. 3348–349.

35. 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, v. 23, P. 7794–7803.

36. Gaur U., Sahoo S.K., De T.K., et al. Biodistribution of fluoresceinated dextran using novel nanoparticles evading reticuloendothelial system.// Int. J. Pharm. 2000, v. 202, P. 1–10.

37. Gambhir S.S. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography.// Nat. Rev. Cancer, 2002, v. 2, P. 683–693.

38. 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. v. 4, P. 659–668.

39. 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, v. 95, P. 608–613.

40. Harisinghani M.G., Barentsz J., Hahn P.F., et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer.// N. Engl J.Med. 2003, v. 348, P. 2491–2499.

41. Hatakeyama H., Akita H., Maruyama K., et al. Factors governing the in vivo tissue uptake of transferrin-coupled polyethylene glycol liposomes in vivo.// Int. J. Pharm. 2004, v. 281, P. 25–33.

42. Hirsch L.R., Stafford R.J., Bankson J.A., Sershen S.R., Rivera B., Price R.E., Hazle J.D., Halas N.J. and West J.L. (2003). Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance.// Proc. Natl.Acad. Sci. USA 100, P. 13549–13554.

43. Hofheinz R.D., Gnad-Vogt S.U., Beyer U. Hochhaus A. Liposomal encapsulated anti-cancer drugs. // Anticancer Drugs, 2005, v. 16, P. 691–707.

44. Högemann D., Josephson L., Weissleder R., Basilion J.P. Improvement of MRI probes to allow efficient detection of gene expression.// Bioconjug. Chem. 2000, v. 11, P. 941–946.

45. Iagaru A., Masamed R., Keesara S., Conti P.S. Breast MRI and 18F- FDG PET/CT in the management of breast cancer. // Ann. Nucl. Med. 2007, v. 21, P. 33–38.

46. Kam NWS., O'Connell M., Wisdom J.A. and Dai H. (2005). Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction.// Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 11600–11605.

47. Kjaer A. Molecular imaging of cancer using PET and SPECT.// Adv. ExP. Med. Biol, 2006, v. 587, P. 277–284.

48. Kong G., et al. Efficacy of liposomes and hyperthermia in a human tumor xenograft model: importance of triggered drug release.// Cancer Res. 2000;60:6950–6957.

49. LaVan D.A., McGuire T., Langer R. Small-scale systems for in vivo drug delivery.// Nat. Biotechnol. 2003, v. 21, P. 1184–1191.

50. 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, v. 1526, P. 227–229.

51. Lee J.H., Huh Y.M., Jun Y.W., et al. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging.// Nat. Med. 2007, v. 13, P. 95–99.

52. Loo et al, 2004, Oneil et al 2004 Loo C., Lowery A., Halas N., West J. and Drezek R. (2005). Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy. //Nano Lett. 5, 709–711.

53. Liu M., Kono K., Fréchet J.M. Water-soluble dendritic unimolecular micelles: their potential as drug delivery agents.// J. Control Release 2000, v. 65, p.121–131.

54. Moghimi S.M., Hunter A.C., Murray J.C. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. // Pharmacol Rev. 2001, v. 53, P. 283–318.

55. 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, v. 42, P. 463–478.

56. Matsumura Y. Micelle carrier system in clinical trial [in Japanese]. // Nippon Rinsho. 2006, v. 64, P. 316–321.

57. Matsumura Y., Gotoh M., Muro K., et al. Phase I and pharmacokinetic study of MCC-465, a doxorubicin (DXR) encapsulated in PEG immunoliposome, in patients with metastatic stomach cancer. //Ann. Oncol. 2004, v. 15, P. 517–525.

58. Medarova Z., Pham W., Farrar C., et al. In vivo imaging of siRNA delivery and silencing in tumors.// Nat. Med. 2007, v. 13, P. 372–377.

59. Mahmood U. and Weissleder R. Near-infrared optical imaging of proteases in cancer.// Mol. Cancer Ther. 2003, v. 2, P. 489–496.

60. Medina O.P., Zhu Y., Kairemo K. Targeted liposomal drug delivery in cancer.// Curr. Pharm. Des. 2004, v. 10, P. 2981–2989.

61. Moore A., Weissleder R., Bogdanov A. Jr. Uptake of dextran-coated monocrystalline iron oxides in tumor cells and macrophages .//J. Magn. Reson. Imaging. 1997, v. 7, P. 1140–1145.

62. 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, v. 81, P. 53–60.

63. 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.

64. Noble C.O, Kirpotin DB, Hayes ME, et al. Development of ligand-targeted liposomes for cancer therapy .//Expert. Opin. Ther. Targets. 2004, P. 8335–353.

65. Papahadjopoulos D. and Gabizon A. Liposomes designed to avoid the reticuloendothelial system. // Prog.Clin.Biol. Res.1990, v. 34, P. 385–393.

66. Park J.W., Hong K., Kirpotin D.B., et al. Anti-HER2 immunoliposomes: enhanced efficacy attributable to targeted delivery.// Clin. Cancer Res. 2002, v. 8. P. 1172–1181.

67. Roszek P., W.H. de Jong2 and R.E. Geertsma1 Nanotechnology in medical applications:state-of-the-art in materials and devices// RIVM report 2005, 265001001).

68. Sapra P., Tyagi P., Allen T.M. Ligand-targeted liposomes for cancer treatment.// Curr. Drug. Deliv. 2005, v. 2, P. 369–381.

69. Sapra P. and Allen T.M. Internalizing antibodies are necessary for improved therapeutic efficacy of antibody-targeted liposomal drugs. // Cancer Res. 2002, v. 62, P. 7190–7194.

70. 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, v. 10. P. 1100–1111.

71. 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, v. 60, P. 6942–6949.

72. 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, v.79, P. 269–277.

73. Sun Y.P., Fu K., Lin Y. and Huang W (2002). Functionalized carbon nanotubes: Properties and applications.// Acc. Chem. Res. 35, 1095–1104.

74. Stone M.J., B.S., and Bradford J. Wood, Emerging Local Ablation Techniques.//Seminars in Interventional Radiology 2005, v. 7, P. 356–358.

75. Sjögren C.E., Johansson C., Naevestad A., et al. Crystal size and properties of superparamagnetic iron oxide (SPIO) particles. //Magn. Reson Imaging. 1997, v. 15, P. 55–67.

76. Sun Y.P., Fu K., Lin Y. and Huang W. (2002). Functionalized carbon nanotubes: Properties and applications. //Acc. Chem. Res. 35, 1095–1104.

77. Thomson A.H., Vasey P.A., Murray L.S., et al.Population pharmacokinetics in phase I drug develop-ment: a phase I study of PK1 in patients with solid tumours // Br. J. Cancer, 1999, v. 81, P. 99–107.

78. Wang W., Ke S., Wu Q., et al. Near-infrared optical imaging of integrin alphabeta3 in human tumor xenografts. //Mol. Imaging 2004, v. 3, P. 343–351.

79. Weissleder R. Molecular imaging in cancer // Science. 2006, v. 312, P. 1168–1171.

80. Wagner V., Dullaart A., Bock A.K., Zweck A. The emerging nanomedicine landscape.// Nat. Biotechnol. 2006, v. 24, P. 1211–1217.

81. 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, v. 47, P. 292–297.