
ОБЗОРЫ

УДК: 616-006-07-08+615.849.1+615.37

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАДИОИММУНОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

Е.В. Абакушина^{1,3}, Д.Н. Абакушин², Ю.Н. Анохин³

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск¹

ООО «Клиника № 1», г. Обнинск²

Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВПО

«Национальный исследовательский ядерный университет» «МИФИ», г. Обнинск³

249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королёва, 4,

e-mail: abakushina@mail.ru¹

Достижения молекулярной ядерной медицины широко применяются для диагностики и терапии заболеваний. Для радиоиммунодиагностики и радиоиммунотерапии (РИТ) используют антитела, конъюгированные с диагностическими или терапевтическими радионуклидами. Наиболее часто для РИТ используют моноклональные антитела (мАТ) против опухолеассоциированных антигенов, меченные альфа- или бета-излучающими радионуклидами. Применяя эту технологию, были достигнуты положительные результаты лечения лимфопролиферативных заболеваний. Менее чувствительными к РИТ оказались солидные опухоли. Считается, что РИТ больше подходит для лечения микроскопических образований и минимальной остаточной болезни благодаря тому, что меченные радионуклидами мАТ доставляют необходимую дозу радиации для уничтожения опухоли. Несмотря на некоторые успехи РИТ, продолжается поиск новых наиболее перспективных и значимых мишеней для радиоиммунодиагностики и РИТ. Для достижения этой цели первоначально требуется проведение экспериментов по изучению биодоступности и терапевтической эффективности меченых мАТ на моделях с использованием клеточных линий и лабораторных животных.

Ключевые слова: радиоиммунотерапия, злокачественные новообразования, моноклональные антитела, опухолеассоциированные антигены, радиоизотоп.

EXPERIMENTAL AND CLINICAL APPROACHES TO A RADIOIMMUNOTHERAPY IN ONCOLOGY

E.V. Abakushina^{1,3}, D.N. Abakushin², Ju.N. Anohin³

Medical radiological research center Ministry of Health of Russia, Obninsk¹

Medical center «Clinic № 1», Obninsk²

Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering of the National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk³

4, Koroleva St., 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,

e-mail: abakushina@mail.ru

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 monoclonal antibodies against tumor-associated antigens, radiolabeled with alpha or beta-emitters. Encouraging results have been achieved with this technology in the management of hematologic malignancies. On the contrary, solid tumors have been less responsive. Radioimmunotherapy therefore is considered more suitable for the treatment of microscopic or minimal residual disease, allowing radiolabeled monoclonal antibodies to achieve uptake in tumors high enough to result in tumoricidal radiation doses. Despite these encouraging results, new potential target for radioimmunodetection and RIT should be found. For this purpose, a series of experiments will be performing to investigate the biodistribution and the therapeutic efficacy of radiolabeled monoclonal antibodies in cell culture and animal models.

Key words: radioimmunotherapy; malignant diseases, monoclonal antibodies, tumor-associated antigens, radionuclide.

Высокая эффективность радионуклидных методов диагностики не вызывают сомнения. Являясь одним из наиболее информативных, точных и чув-

ствительных методов обнаружения патологических изменений в организме, радионуклидная диагностика определяет научный и практический уровень

клинической медицины. Интенсивно развивается также и радионуклидная терапия, которая стала эффективным средством как самостоятельного, так и комбинированного лечения больных. Радиоиммунотерапия (РИТ) – это перспективное направление, сочетающее достижения современной ядерной медицины, иммунологии и биотехнологии. Молекулярная ядерная медицина играет важную роль в диагностике и терапии онкологических и инфекционных заболеваний. Она основана на принципах таргетной терапии, предполагающей направленный транспорт комплексов противоопухолевых антител с радионуклидом в опухолевый очаг. Антитела специфически связываются с антигенными детерминантами на опухолевых или других клетках, а радионуклид уничтожает эти клетки путем локального облучения. РИТ более эффективна при небольших опухолях или для лечения минимальной остаточной болезни. Именно в этих случаях моноклональные антитела (мАТ), связанные с радионуклидом, способны взаимодействовать с клеточными мишенями и оказывать радиотоксический эффект [1, 12, 33, 42, 44]. Радиоиммунотерапия стала активно изучаться почти 50 лет назад, но прошло около 25 лет, прежде чем теоретические знания нашли свое клиническое применение.

Основной подход к РИТ связан с использованием антител, меченных радионуклидами. Это может использоваться у химиорезистентных пациентов и пациентов, не чувствительных к воздействию неконъюгированных лекарственных антител. Также РИТ может быть эффективна при элиминации множественно-резистентных опухолевых клеток. Основная цель применения таких препаратов связана с целенаправленным уничтожением конкретных клеток, например опухолевых.

Использование молекул мАТ, способных специфически присоединиться к трансформированной клетке и уничтожить ее, представляется весьма перспективным направлением как с терапевтической, так и с диагностической точки зрения. Моноклональные антитела, которые служат для доставки радионуклида к опухоли, выбирают на основе распределения их антигенной мишени, специфичности и сродства связывания антитела с его мишенью. В настоящее время более 20 моноклональных антител (к CD20, CD22, CD25, CD30, CD37, CD71, HLA-DR и др.) отобраны 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 ядерно-физических характеристик радиоизотопа он может быть использован 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. За последние 20 лет, кроме мАТ, разработаны и другие соединения направленного транспорта радионуклида (пептиды, нановещества), которые избирательно взаимодействуют с трансформированными клетками. Такие соединения обладают специфической особенностью связываться только с определенной антигенной детерминантой, при этом происходит процесс направленной доставки терапевтического радионуклида к конкретной клетке.

Радиоиммунотерапия лимфопролиферативных заболеваний

В настоящее время радиоиммунотерапия уже используется для лечения лимфопролиферативных заболеваний и метастатических солидных опухолей. В этом направлении были достигнуты некоторые положительные результаты [18, 25, 27, 32, 41]. Для лечения неходжкинских лимфом в настоящее время одобрены 2 препарата: ^{90}Y -ибритумомаб тиуксетан (Зевалин) и ^{131}I -тозитумомаб (Бексар). Однако лечение солидных новообразований гораздо хуже поддается воздействию. В нескольких работах было отмечено положительное воздействие РИТ на минимальный объем опухоли или микрометастазы [14, 15, 36, 37].

Зевалин (Zevalin®) – это первый доступный на международном рынке препарат для радиоиммунотерапии. В феврале 2002 г. он одобрен комиссией по пищевым веществам и лекарственным средствам США (FDA) для лечения рецидивирующей или резистентной формы фолликулярной В-клеточной неходжкинской лимфомы (НХЛ) низкой степени злокачественности. Препарат сочетает высокую способность связываться с антигеном В-лимфоцитов, молекулой CD20, и локально воздействовать на клетку за счет радиоизотопа иттрия-90. Результаты клинических испытаний препарата при неходжкинских лимфомах продемонстрировали эффективность и безопасность

РИТ индолентных В-клеточных лимфом [18, 25, 41].

Лечение Зевалином начинается с внутривенной инфузии 250 мг/м² Ритуксимаба в первый день. В течение последующих 4 ч вводят ¹¹¹In-ибритумомаб тиуксетан, 185 МБк (5 мКи), дважды оценивают органоспецифическое биораспределение препарата в интервале 2–24 ч и 48–72 ч и проводят дозиметрический контроль. На 7, 8 или 9-й день пациенту делают внутривенную инъекцию ⁹⁰Y-ибритумомаба тиуксетана (250 мг/м²) в дозе 11,1 или 14,8 МБк/кг (0,3 или 0,4 мКи/кг) в зависимости от количества тромбоцитов, с максимальной общей дозой 1,184 МБк (32 мКи) [20]. Такая схема лечения обеспечивает высокую биодоступность именно в месте расположения опухолевых клеток и предотвращает распространение радиофармпрепарата лимфоцитами по всему организму. Как правило, в течение 6–9 мес после проведения терапии фракция нормальных В-клеток восстанавливается за счёт CD20-негативных клеток-предшественников.

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 ответов на РИТ до 74 %. В рандомизированное контролируемое клиническое исследование 3-й фазы были включены 143 пациента. Задачей исследования было сравнение эффективности РИТ Зевалином и монотерапии Ритуксимабом (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 отмечена полная регрессия опухоли. Суммарное количество ответов у пациентов при лечении Зевалином было значительно (56 %) и статистически достоверно выше ($p < 0,002$), чем в группе пациентов, проходивших терапию Ритуксимабом (16 %). На сегодняшний день показана 10-летняя выживаемость пациентов с неходжкинскими лимфомами, прошедших курс лечения Зевалином [40].

Недавно в рандомизированном исследовании, проведенном израильскими учеными, было показано, что пациенты с рецидивирующей и рефрактерной формой неходжкинской лимфомы, готовящиеся к трансплантации аутологичных ство-

ловых клеток, имеют более хорошие результаты приживления клеток костного мозга после применения РИТ Зевалином совместно с высокодозной химиотерапией (59 %) по сравнению с химиотерапией без Зевалина (37 %) [39].

При лечении Зевалином в ряде случаев отмечались чрезмерное накопление препарата в организме и незначительные побочные эффекты. Среди наиболее частых явлений наблюдались астения (35 %), тошнота (25 %), озноб (21 %), лихорадка (13 %), головная боль и першение в горле (9 %). Вследствие некоторой миелосупрессии отмечались цитопения (тромбоцитопения, нейтропения), анемия и геморрагия.

В последующих исследованиях важно оценить эффективность препарата Зевалин при лечении ранних стадий заболевания, а также возможность его использования в терапии других разновидностей лимфом.

Радиоиммунотерапия солидных опухолей и метастатических поражений

Радиоиммунотерапия может применяться и при некоторых солидных опухолях. Клинические исследования проводились при лечении рака предстательной железы, щитовидной железы, молочной железы, меланомы, рака яичников и шейки матки, карциномы легкого, колоректального рака и глиомы головного мозга высокой степени злокачественности [17, 30, 36, 44]. Большинство МАТ было разработано для опухолевых антигенов с высокой клеточной экспрессией, включая HER-2/neu [30, 34], рецептор эпидермального фактора роста, раковоэмбриональный антиген (CEA) [31], MUC1, Lewis Y [19] и внеклеточный домен клеток рака молочной железы SK-BR-3 [22].

В мире ведутся исследования по поиску новых мишеней для радиоиммунотерапии. Ученые из США недавно идентифицировали и описали специфический антиген-мишень Томорегулин (Tomoregulin) для РИТ при раке предстательной железы [44]. Первоначально поверхностная экспрессия данного маркера была подтверждена с помощью метода проточной цитофлуориметрии. Используя лазерный сканирующий конфокальный микроскоп, была зафиксирована интернализация Томорегулина в клеточную мембрану. Изучение кинетики связывания Томорегулина с мышиными МАТ 2Н8, мечеными ¹²⁵I, выявило, что максимальное количество комплексов антиген – антитело выявляется через 90

мин после начала эксперимента. Взаимодействие Томорегулина с раковыми клетками подтвердило селективную цитотоксичность иммунокомплексов и сделало его новой мишенью для терапии рака предстательной железы.

Интересен опыт применения РИТ для лечения метастатической меланомы. Только в США ежегодно выявляется около 40 тыс. пациентов с меланомой, а во всем мире – около 100 тыс. человек. Пятилетняя выживаемость больных метастатической меланомой составляет 6 % [21]. Для лечения метастатической меланомы были разработаны моноклональные антитела к меланину 6D2 (IgM) и 11B11. Фармакокинетика МАТ меченных радиоактивным изотопом ^{188}Re была изучена на экспериментальной меланоме у голых мышей. Данные легли в основу клинических испытаний препарата ^{188}Re -PTI-6D2 [29].

Результаты одного проекта, находящегося на I/II фазе клинических испытаний, были опубликованы в 2008 г. [28]. Терапию препаратом ^{188}Re -PTI-6D2 провели 12 пациентам с метастатической меланомой IV стадии. Результаты сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) показали, что ^{188}Re -PTI-6D2 накапливается в значительном количестве в метастазах мягких тканей, но не в костях. Остальные органы при этом не получали большой лучевой нагрузки.

Другое клиническое испытание по РИТ препаратом ^{188}Re -PTI-6D2 проходило в Израиле и США [29]. В результате лечения 20 пациентов с метастатической меланомой была получена информация по биораспределению антител, меченных ^{188}Re , в организме человека. Показано, что ^{188}Re менее токсичен и более эффективен, чем другие изотопы, которые применяются сегодня. Таким образом, применение меченных ^{188}Re антимиеланиновых IgM при метастатической меланоме можно использовать в дальнейших иммунотерапевтических исследованиях.

Для лечения пациентов с метастазами солидных опухолей в головной мозг в Италии проводилась вторая фаза клинического испытания РИТ [11]. Оценивался терапевтический потенциал антител L19SIP, меченных ^{131}I , в сочетании с лучевой терапией. Гуманизированные антитела L19SIP способны связываться с эндотелием вновь образующихся сосудов, которые присутствуют у большинства видов агрессивных опухолей. Результаты

предыдущих I и II фаз клинических испытаний показали хорошую переносимость и безопасность данного вида РИТ. Предварительные результаты II фазы исследования еще не опубликованы в открытой печати.

Лечение с применением методов ядерной медицины в большинстве случаев проходит безболезненно; тем не менее иногда наблюдаются побочные эффекты. После РИТ увеличивается риск возникновения пролонгированной миелосупрессии, что может проявляться нейтропенией, лейкопенией и тромбоцитопенией. Как и при химио- или радиотерапии, это может приводить к кровотечениям или развитию инфекционных осложнений. Серьезные анафилактические и другие реакции гиперчувствительности были отмечены менее чем в 1 % случаев. Возможны проходящие аллергические реакции, лихорадка с ознобом, снижение артериального давления, кожная сыпь и диарея. Более редкими побочными эффектами при проведении РИТ является гипотиреоз (снижение функциональной активности щитовидной железы). Из побочных эффектов также описаны тошнота, головная боль, боль в животе и головокружение. В этом случае применяют симптоматическую терапию. У большинства пациентов вообще не возникало никаких побочных эффектов, что говорит о перспективности данного вида лечения.

В России первые исследования с использованием меченных радионуклидами противоопухолевых антител для диагностики и терапии солидных опухолей были проведены группой ученых из Института медицинской радиологии в 1986 г. [3, 4]. Результаты экспериментальных работ на животных с трансплантатами солидных опухолей были обнадеживающими и показали высокую специфичность взаимодействия меченных ^{131}I противоопухолевых антител с антигенами клеток-мишеней в сравнении с неспецифическими иммуноглобулинами, мечеными ^{125}I [4]. Концентрация противоопухолевых антител в ткани опухоли превышала в 7–10 раз содержание этих антител в нормальных тканях.

Новые мишени и стратегии для радиоиммунотерапии

Развитие агрессивных солидных опухолей и некоторых злокачественных лимфом напрямую зависит от образования новых кровеносных сосудов. Так как 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 [35].

В Цюрихе на базе небольшой биотехнологической компании, принадлежащей семье Нери (Neri), группа ученых получила новое mATF16, специфичное для сосудов злокачественных опухолей. Оно специфично для A1 домена адгезивного белка тенасцина-С, который обычно распределяется в матриксе эмбриональных тканей. Он участвует в таких процессах, как пролиферация и миграция клеток, и ассоциирован с изменениями в архитектуре тканей, которые происходят в процессе морфогенеза и эмбриогенеза, а также при онкогенезе или ангиогенезе. Моноклональное антитело к тенасцину было соединено с радиоактивным изотопом ^{131}I , который давно используется для лечения заболеваний щитовидной железы. Это соединение назвали Tenarad – конъюгат mAT F-16 с радиоизотопом ^{131}I . Есть и другие варианты такого препарата. Для лечения неходжкинских лимфом уже применяются Бексар (CD20- ^{131}I) и Зевалин (CD20- ^{90}Y). Другой конъюгат mAT к CD30 с цитостатиком MMAE (antimitotic agent monomethyl auristatin E) – препарат Brentuximab vedotin (Adcetris или SGN-35) – используют для терапии лимфомы Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомы. В 2010 г. этой же группой ученых была разработана новая диагностическая технология по обнаружению ранних метастазов опухоли в регионарные лимфоузлы [33]. В её основе лежит визуализация лимфоангиогенеза с использованием mAT к эпитомам лимфатических сосудов, меченных ^{124}I , и позитрон-эмиссионной томографии.

Результаты первой фазы другого клинического испытания mAT к трансмембранному протеину эндотелия сосудов tTF (truncated tissue factor) были опубликованы в 2009 г. [16]. Ученые индуцировали тромбоз сосудов, кровоснабжающих солидные опухоли у мышей. Связав растворимую мутантную форму основного ингибитора коагуляции сосудов tTFc протеином NGR, удалось сохранить тромбогенную активность комплекса. На мышинной модели с перевиванием аденокарциномы человека (A549), меланомы (M21) и фибросаркомы (HT1080) на гистологических препаратах была показана

частичная или полная тромбогенная окклюзия сосудов опухоли. С помощью MPT обнаружили значительную редукцию опухолевой перфузии у людей. Направленный тромбоз сосудов опухоли, индуцированный tTF-NGR, может явиться новой стратегией лечения рака.

В России в лаборатории молекулярной иммунологии ИБХ РАН ученые под руководством проф. С.М. Деева создали искусственные белковые соединения, которые способны целенаправленно доставлять радиоизотоп в опухоль [6, 7]. Их можно использовать как для диагностики, так и для терапии рака. Создаваемые соединения можно применять для лечения не одного вида, а групп раковых заболеваний, сходных по молекулярному портрету (имеющих на клеточной поверхности один и тот же маркер). Учёные работают с пятью опухолевыми антигенами. В качестве оптимальной мишени они рассматривают маркер HER2/neu, который встречается у самых распространённых злокачественных новообразований: рака молочной железы, яичника, предстательной железы, желудка, лёгких. Генно-инженерная часть исследований успешно завершена [23]. Для распознавания HER2/neu-антигена в лаборатории создали рекомбинантные гетеромультимерные наноантитела, которые имеют хорошие перспективы для последующего применения в медицинской практике. Для создания предложена новая стратегия, основанная на рибонуклеазе барназе и её природном ингибиторе барстаре. Эти два белка образуют исключительно прочный комплекс. Впервые модуль барназа-барстар использован также для создания дивалентных биспецифических мини-антител (425scFv-барстар/4D5scFv-барназа), одновременно распознающих два разных онкомаркера высокой клинической значимости: рецептор эпидермального ростового фактора человека HER1 (EGFR) и мембранный рецептор HER2/neu (ERBB2) [38]. На основе барназы и мини-антител к опухолевым маркерам EGFR и ERBB2 были созданы иммуноРНКазы, которым дали название иммунобарназные конъюгаты. Иммунобарназные конъюгаты scFv 425-барназа и scFv 4D5-дибарназа специфически связывались, соответственно, с рецепторами EGFR или ERBB2 на поверхности опухолевых клеток, интернализировались рецептор-опосредованным эндоцитозом и убивали клетки, вызывая в них апоптоз, при концентрациях, на три порядка меньших, чем барназа. На эксперимен-

тальной модели иммунодефицитных мышей также показано, что scFv 4D5-дибарназа ингибировала в мышах BALB/c *nude* рост привитых человеческих опухолей молочной железы, гиперэкспрессирующих ERBB2 и не оказывала серьезных побочных токсических эффектов на мышей BDF1 и BALB/c *nude*. Мультимерные мини-антитела сильнее связываются со своим антигеном, лучше накапливаются в опухолях и быстрее выводятся из организма [13, 24, 43]. В настоящее время ведутся испытания созданных соединений в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и МНИОИ им. П.А. Герцена.

Несколько групп ученых изучают поверхностную экспрессию и иммуносупрессивные свойства других высокополиморфных стресс-индуцированных молекул MICA и MICB [2, 8, 9]. Эти молекулы, родственные антигенам МНС класса I, были описаны в конце 90-х годов XX века [26]. На поверхности нормальных клеток они отсутствуют либо содержатся в незначительном количестве, однако их экспрессия может индуцироваться в условиях клеточного стресса, при вирусных или бактериальных инфекциях, а также многократно увеличиваться при злокачественной трансформации клеток. Можно предположить, что антигенные детерминанты MICA или MICB послужат хорошими мишенями для радиоиммунотерапии. Конъюгация МАТ к данным стресс-индуцированным молекулам с определенным радиоизотопом поможет в борьбе с рядом злокачественных и инфекционных заболеваний.

Заключение

Радиоиммунотерапия – это многообещающее направление на стыке радиологии и иммунологии. В мире в стадии разработки и предклинических исследований находятся различные радиоиммунопрепараты. Некоторые из них уже изучаются в клинических исследованиях. Радиоиммунотерапия пациентов с некоторыми лимфопролиферативными и распространенными солидными опухолями находится на I/II фазах исследования, т.к. сложно подобрать адекватные критерии оценки результатов терапии. Однако с каждым годом расширяется спектр мишеней и антигенных детерминант для РИТ. Перспективным направлением современной РИТ является изучение новых би- и три-специфических антител для лечения локализованных и небольших новообразований. Российские ученые занимаются созданием РФП и ищут пути увеличения активно-

сти таких препаратов и повышения их безопасности [5, 10]. Проводятся экспериментальные работы по оценке возможности применения РФП на основе противоопухолевых МАТ для РИТ некоторых видов опухолей [13, 38, 43].

Исследователи утверждают, что РИТ может помочь в лечении онкологических заболеваний, в том числе при диссеминации процесса, а также дает надежду на предотвращение заболеваний. Дальнейшее развитие ядерной медицины связано с разработкой и внедрением в широкую клиническую практику новых эффективных РФП, в том числе меченых антител и их фрагментов, рецептор-связывающих соединений, позитрон-излучающих радионуклидов, а также совершенствованием радиодиагностической аппаратуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакушин Д.Н., Абакушина Е.В., Анохин Ю.Н. Поиск новых мишеней для радиоиммунотерапии онкологических заболеваний // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59, № 3. Прил. № 3. Т. III. С. 1150.
2. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г. Стресс-индуцированные молекулы MICA/B и их роль в развитии онкологических заболеваний // Молекулярная медицина. 2012. № 4. С. 16–20.
3. Анохин Ю.Н., Норец Т.А., Деденков А.Н. Моноклональные антитела в радионуклидной диагностике и терапии опухолевых заболеваний // Медицинская радиология. 1985. № 6. С. 72–78.
4. Анохин Ю.Н., Норец Т.А., Петрова Г.А., Ендолов В.В., Трофимова М.В., Новиков В.В. Избирательное накопление меченных ¹³¹I-йодом моноклональных антител ИКО-1 в ткани мышинного лимфолейкоза L-1210 // Медицинская радиология. 1988. № 1. С. 31–33.
5. Анохин Ю.Н. Использование нанотехнологий и наноматериалов для визуализации и терапии злокачественных опухолей // Фундаментальные проблемы науки. М.: НИЯУ МИФИ, 2010. Т. 3. С. 221–224.
6. Глинка Е.М., Эдельвейс Э.Ф., Деев С.М. Эукариотические экспрессирующие векторы и иммуноконъюгаты для терапии рака // Биохимия. 2006. Т. 71, № 6. С. 742–753.
7. Деев С.М., Лебедево Е.Н. Инженерия антител: молекулярный конструктор на основе модуля барназа-барстар // Биоорганическая химия. 2009. Т. 35, № 6. С. 761–778.
8. Коваленко Е.И., Абакушина Е.В., Климова А.В., Кузьмина Е.Г., Каневский Л.М. Иммунорегуляторные молекулы MICA в сыворотке крови онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2012. Т. 2, № 2. С. 167.
9. Моисеенко В.М., Данилов А.О., Балдуева И.А., Данилова А.Б., Фахрутдинова О.Л. Иммунохимический анализ продукции MICA опухолевыми клетками, in vitro и in vivo в контексте создания и применения противоопухолевых вакцин // Вопросы онкологии. 2010. № 5. С. 576–582.
10. Сморызанова О.А., Новикова И.С., Скворцов В.Г., Подгородниченко В.К., Петруев В.М. Перспективы использования металлотионеина в качестве хелатирующего агента для разработки радиофармпрепаратов на основе ²¹³Bi // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2010. № 1. С. 44–49.
11. A Prospective non-randomized study of ¹³¹I-L19SIP radioimmunotherapy in combination with whole brain radiation therapy in patients with multiple brain metastases from solid tumors. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01125085>
12. Adams G.P., Weiner L.M. Monoclonal antibody therapy of cancer // Nat. Biotechnol. 2005. Vol. 23 (9). P. 1147–1157.

13. Balandin T.G., Edelweiss E., Andronova N.V., Treshalina E.M., Sapozhnikov A.M., Deyev S.M. Antitumor activity and toxicity of anti-HER2 immunorNase scFv 4D5-dibarnase in mice bearing human breast cancer xenografts // *Invest. New Drugs*. 2009. Vol. 29 (1). P. 22–32. doi: 10.1007/s10637-009-9329-2.
14. 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. Vol. 38. P. 409–418.
15. Behr T.M., Blumenthal R.D., Memtsoudis S., Sharkey R.M., Gratz S., Becker W., Goldenberg D.M. Cure of metastatic human colonic cancer in mice with radiolabeled monoclonal antibody fragments // *Clin. Cancer Res.* 2000. Vol. 6. P. 4900–4907.
16. Bieker R., Kessler T., Schwoppe C., Padry T., Persigehl T., Bremer C., Dreischalück J., Kolkmeier A., Heindel W., Mesters R.M., Berdel W.E. Infarction of tumor vessels by NGR-peptide-directed targeting of tissue factor: experimental results and first-in-man experience // *Blood*. 2009. Vol. 113 (20). P. 5019–5027. doi: 10.1182/blood-2008-04-150318.
17. Burvenich I., Schoonooghe S., Cornelissen B., Blanckaert P., Coene E., Cuvelier C., Mertens N., Slegers G. 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. Cheson B.D. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas // *Blood*. 2003. Vol. 101. P. 391–398.
19. Clarke K., Lee F.T., Brechbiel M.W., Smyth F.E., Old L.J., Scott A.M. 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.
20. Conti P.S., White C., Pieslor P., Molina A., Aussie J., Foster P. The role of imaging with (111)In-ibritumomab tiuxetan in the ibritumomab tiuxetan (zevalin) regimen: results from a Zevalin Imaging Registry // *J. Nucl. Med.* 2005. Vol. 46 (11). P. 1812–1818.
21. Dadachova E., Casadevall A. Renaissance of targeting molecules for melanoma // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2006. Vol. 21 (6). P. 545–552.
22. De Potter C.R., Schelfhout A.M., De Smet F.H., van Damme S., de Ridder L., Dhont E., van Emmelo J. 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.
23. Deyev S.M., Waibel R., Lebedenko E.N., Schubiger A.P., Plückthun A. Design of multivalent complexes using the barnasebarstar module // *Nat. Biotechnol.* 2003. Vol. 21. P. 1486–1492.
24. Goldenberg D.M., Rossi E.A., Sharkey R.M., McBride W.J., Chang C.H. Multifunctional antibodies by the Dock-and-Lock method for improved cancer imaging and therapy by pretargeting // *J. Nucl. Med.* 2008. Vol. 49 (1). P. 158–163.
25. Grillo-Lopez A.J. Zevalin: the first radioimmunotherapy approved for the treatment of lymphoma // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2002. Vol. 2. P. 485–493.
26. Groh V., Rhinehart R., Secrist H., Bauer S., Grabstein K.H., Spies T. 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.
27. Kaminski M.S., Estes J., Zasady K.R., Francis I.R., Ross C.W., Tuck M., Regan D., Fisher S., Gutierrez J., Kroll S., Stagg R., Tidmarsh G., Wahl R.L. Radioimmunotherapy with iodide (131)I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience // *Blood*. 2000. Vol. 96. P. 1259–1266.
28. Klein M., Shibli N., Friedmann N., Thornton G.B., Chisin R., Lotem M. Imaging of metastatic melanoma (MM) with a 188Rhenium (188Re)-labeled melanin binding antibody // *J. Nucl. Med.* 2008. Vol. 49. Suppl. 1. P. 52.
29. Klein M., Lotem M., Peretz T., Zwas S.T., Mizrachi S., Liberman Y., Chisin R., Schachter J., Ron I.G., Iosilevsky G., Kennedy J.A., Revskaya E., de Kater A.W., Banaga E., Klutzaritz V., Friedmann N., Galun E., Denardo G.L., Denardo S.J., Casadevall A., Dadachova E., Thornton G.B. Safety and efficacy of 188-rhenium-labeled antibody to melanin in patients with metastatic melanoma // *J. Skin Cancer*. 2013; 2013: 828329. doi: 10.1155/2013/828329. Epub 2013. Jan 10.
30. Kobayashi H., Shirakawa K., Kawamoto S., Saga T., Sato N., Hiraga A., Watanabe I., Heike Y., Togashi K., Konishi J., Brechbiel M.W., Wakasugi H. Rapid accumulation and internalization of radiolabeled herceptin an inflammatory 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.
31. Koppe M.J., Bleichrodt R.P., Soede A.C., Verhofstad A.A., Goldenberg D.M., Oyen W.J., Boerman O.C. 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.
32. Le Doussal J.M., Martin M., Gautherot E., Delaage M., Barbet J. 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.
33. Milenic D.E., Brady E.D., Brechbiel M.W. Antibody-targeted radiation cancer therapy // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004. Vol. 3 (6). P. 488–499.
34. Nielsen U.B., Adams G.P., Weiner L.M., Marks J.D. 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.
35. Palumbo A., Hauler F., Dziunycz P., Schwager K., Soltermann A., Pretto F., Alonso C., Hofbauer G.F., Boyle R.W., Neri D. A chemically modified antibody mediates complete eradication of tumours by selective disruption of tumour blood vessels // *Br. J. Cancer*. 2011. Vol. 104 (7). P. 1106–1115. doi: 10.1038/bjc.2011.78.
36. Phaeton R., Wang X.G., Einstein M.H., Goldberg G.L., Casadevall A., Dadachova E. The influence of proteasome inhibitor MG132, external radiation and unlabeled antibody on the tumor uptake and biodistribution of ¹⁸⁸Re-labeled anti-E6 C1P5 antibody in cervical cancer in mice // *Cancer*. 2010. Vol. 15 (116). Suppl. 4. P. 1067–1074. doi: 10.1002/cncr.24794.
37. Revskaya E., Jongco A.M., Sellers R.S., Howell R.C., Koba W., Guimaraes A.J., Nosanchuk J.D., Casadevall A., Dadachova E. Radioimmunotherapy of experimental human metastatic melanoma with melanin-binding antibodies and in combination with dacarbazine // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15 (7). P. 2373–2379. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2376.
38. Serebrovskaya E.O., Edelweiss E.F., Stremovskiy O.A., Lukyanov K.A., Chudakov D.M., Deyev S.M. Targeting cancer cells by using an antireceptor antibody-photosensitizer fusion protein // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106. P. 9221–9225. doi: 10.1073/pnas.0904140106.
39. Shimoni A., Avivi I., Rowe J.M., Yeshurun M., Levi I., Or R., Patashenko P., Avigdor A., Zwas T., Nagler A. 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 (19). P. 4706–4714. doi: 10.1002/cncr.27418.
40. Tomblyn M. Radioimmunotherapy for B-cell non-hodgkin lymphomas // *Cancer Control*. 2012. Vol. 19 (3). P. 196–203.
41. Witzig J.E. Zevalin (TM). Treatment of non-Hodgkin's lymphoma // *Drugs Future*. 2002. Vol. 27. P. 563–568.
42. Wu A.M., Senter P.D. Arming antibodies: prospects and challenges for immunoconjugates // *Nat. Biotechnol.* 2005. Vol. 23 (9). P. 1137–1146.
43. Zdobnova T.A., Stremovskiy O.A., Lebedenko E.N., Deyev S.M. Self-assembling complexes of quantum dots and scFv antibodies for cancer cell targeting and imaging // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (10). e48248. doi: 10.1371/journal.pone.0048248.
44. Zhao X.Y., Liu H.L., Liu B., Willuda J., Siemeister G.,

Mahmoudi M., Dinter H. Tomoregulin Internalization Confers Selective Cytotoxicity of Immunotoxins on Prostate Cancer // *Cells Transl. Oncol.* 2008. Vol. 1. P. 102–109.

Поступила 24.04.14

REFERENCES

1. Abakushin D.N., Abakushina E.V., Anohin Ju.N. Search of new targets for a radio immunotherapy of oncological diseases // *Voprosy onkologii.* 2013. T. 59, № 3. Pril. № 3. T. III. P. 1150. [in Russian]
2. Abakushina E.V., Kuz'mina E.G. The stress-induced molecules of MICA/B and their role in development of oncological diseases // *Molekul-jarnaja medicina.* 2012. № 4. P. 16–20. [in Russian]
3. Anohin Ju.N., Norec T.A., Dedekov A.N. Monoclonal antibodies in radio nuclide diagnostics and therapy of cancer diseases // *Medicinskaja Radiologija.* 1986. №6. C. 72–78. [in Russian]
4. Anohin Ju.N., Norec T.A., Petrova G.A., Endolov V.V., Trofimova M.V., Novikov V.V. Opportunity in vivo radionuclide diagnostics of hematologic tumors by means of marked monoclonal antibodies // *Medicinskaja Radiologija.* 1988. № 1. C. 31–33. [in Russian]
5. Anohin Ju.N. The nanotechnologies and nanomaterials for visualization and therapy of malignant tumors // *Fundamentalniye problemy nauki.* M., 2010. Vol. 3. P. 221–224. [in Russian]
6. Glinka E.M., Jedel'vejs Je.F., Deev S.M. The expressing vectors of eukaryot and immunocjugates for cancer therapy // *Biohimija.* 2006. T. 71, № 6. P. 742–753. [in Russian]
7. Deev S.M., Lebedenko E.N. Engineering of antibodies: the molecular designer on the basis of the module barnaza-barstar // *Bioorganicheskaja himija.* 2009. Vol. 71 (6). P. 761–778. [in Russian]
8. Kovalenko E.I., Abakushina E.V., Klinkova A.V., Kuz'mina E.G., Kanevskij L.M. Immunoregulatory molecules of MICA in serum of blood of oncological patients // *Zlokachestvennye opuholi.* 2012. T. 2, № 2. P. 167. [in Russian]
9. Moiseenko V.M., Danilov A.O., Balduva I.A., Danilova A.B., Fahrutdinova O.L. The immunochemical analysis of tumor cells production of MICA, in vitro and in vivo in a context of reparation and application of cancer vaccines // *Voprosy onkologii.* 2010. № 5. P. 576–582. [in Russian]
10. Smoryzanova O.A., Novikova I.S., Skvortov V.G., Podgorodnichenko V.K., Petriev V.M. Prospects for the use of metallothionein as a chelating agent for the development of radiopharmaceuticals based on ²¹³Bi // *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj TM farmaceuticheskoy himii.* 2010. № 1. C. 44–49. [in Russian]
11. A Prospective non-randomized study of ¹³¹I-L19SIP radioimmunotherapy in combination with whole brain radiation therapy in patients with multiple brain metastases from solid tumors. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01125085>
12. Adams G.P., Weiner L.M. Monoclonal antibody therapy of cancer // *Nat. Biotechnol.* 2005. Vol. 23 (9). P. 1147–1157.
13. Balandin T.G., Edelweiss E., Andronova N.V., Treshalina E.M., Sapozhnikov A.M., Deyev S.M. Antitumor activity and toxicity of anti-HER2 immunoRNase scFv 4D5-dibarnase in mice bearing human breast cancer xenografts // *Invest. New Drugs.* 2009. Vol. 29 (1). P. 22–32. doi: 10.1007/s10637-009-9329-2.
14. 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. Vol. 38. P. 409–418.
15. Behr T.M., Blumenthal R.D., Memtsoudis S., Sharkey R.M., Gratz S., Becker W., Goldenberg D.M. Cure of metastatic human colonic cancer in mice with radiolabeled monoclonal antibody fragments // *Clin. Cancer Res.* 2000. Vol. 6. P. 4900–4907.
16. Bieker R., Kessler T., Schwoppe C., Padry T., Persigehl T., Bremer C., Dreischaltick J., Kolkmeier A., Heindel W., Mesters R.M., Berdel W.E. Infarction of tumor vessels by NGR-peptide-directed targeting of tissue factor: experimental results and first-in-man experience // *Blood.* 2009. Vol. 113 (20). P. 5019–5027. doi: 10.1182/blood-2008-04-150318.
17. Burvenich I., Schoonooghe S., Cornelissen B., Blanckaert P., Coene E., Cuvelier C., Mertens N., Slegers G. 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. Cheson B.D. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas // *Blood.* 2003. Vol. 101. P. 391–398.
19. Clarke K., Lee F.T., Brechbiel M.W., Smyth F.E., Old L.J., Scott A.M. 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.
20. Conti P.S., White C., Pieslor P., Molina A., Aussie J., Foster P. The role of imaging with (111)In-ibritumomab tiuxetan in the ibritumomab tiuxetan (zevalin) regimen: results from a Zevalin Imaging Registry // *J. Nucl. Med.* 2005. Vol. 46 (11). P. 1812–1818.
21. Dadachova E., Casadevall A. Renaissance of targeting molecules for melanoma // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2006. Vol. 21 (6). P. 545–552.
22. De Potter C.R., Schelfhout A.M., De Smet F.H., Van Damme S., de Ridder L., Dhont E., van Emmelo J. 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.
23. Deyev S.M., Waibel R., Lebedenko E.N., Schubiger A.P., Plückthun A. Design of multivalent complexes using the barnasebarstar module // *Nat. Biotechnol.* 2003. Vol. 21. P. 1486–1492.
24. Goldenberg D.M., Rossi E.A., Sharkey R.M., McBride W.J., Chang C.H. Multifunctional antibodies by the Dock-and-Lock method for improved cancer imaging and therapy by pretargeting // *J. Nucl. Med.* 2008. Vol. 49 (1). P. 158–163.
25. Grillo-Lopez A.J. Zevalin: the first radioimmunotherapy approved for the treatment of lymphoma // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2002. Vol. 2. P. 485–493.
26. Groh V., Rhinehart R., Secrist H., Bauer S., Grabstein K.H., Spies T. 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.
27. Kaminski M.S., Estes J., Zasady N.R., Francis I.R., Ross C.W., Tuck M., Regan D., Fisher S., Gutierrez J., Kroll S., Stagg R., Tidmarsh G., Wahl R.L. Radioimmunotherapy with iodide (¹³¹I) tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience // *Blood.* 2000. Vol. 96. P. 1259–1266.
28. Klein M., Shibli N., Friedmann N., Thornton G.B., Chisin R., Lotem M. Imaging of metastatic melanoma (MM) with a ¹⁸⁸Rhenium (¹⁸⁸Re)-labeled melanin binding antibody // *J. Nucl. Med.* 2008. Vol. 49. Suppl. 1. P. 52.
29. Klein M., Lotem M., Peretz T., Zwas S.T., Mizrahi S., Liberman Y., Chisin R., Schachter J., Ron I.G., Iosilevsky G., Kennedy J.A., Revskaya E., de Kater A.W., Banaga E., Klutzaritz V., Friedmann N., Galun E., Denardo G.L., Denardo S.J., Casadevall A., Dadachova E., Thornton G.B. Safety and efficacy of ¹⁸⁸-rhenium-labeled antibody to melanin in patients with metastatic melanoma // *J. Skin Cancer.* 2013; 2013: 828329. doi: 10.1155/2013/828329. Epub 2013 Jan 10.
30. Kobayashi H., Shirakawa K., Kawamoto S., Saga T., Sato N., Hiraga A., Watanabe I., Heike Y., Togashi K., Konishi J., Brechbiel M.W., Wakasugi H. Rapid accumulation and internalization of radiolabeled herceptin an inflammatory 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.
31. Koppe M.J., Bleichrodt R.P., Soede A.C., Verhofstad A.A., Goldenberg D.M., Oyen W.J., Boerman O.C. Biodistribution and therapeutic efficacy of ¹²⁵I/131I-, ¹⁸⁶Re-, ⁸⁸Y-, 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.
32. Le Doussal J.M., Martin M., Gautherot E., Delaage M., Barbet J. 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.

33. Milenic D.E., Brady E.D., Brechbiel M.W. Antibody-targeted radiation cancer therapy // Nat. Rev. Drug Discov. 2004. Vol. 3 (6). P. 488–499.

34. Nielsen U.B., Adams G.P., Weiner L.M., Marks J.D. 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.

35. Palumbo A., Hauler F., Dziunycz P., Schwager K., Soltermann A., Pretto F., Alonso C., Hofbauer G.F., Boyle R.W., Neri D. A chemically modified antibody mediates complete eradication of tumours by selective disruption of tumour blood vessels // Br. J. Cancer. 2011. Vol. 104 (7). P. 1106–1115. doi: 10.1038/bjc.2011.78.

36. Phaeton R., Wang X.G., Einstein M.H., Goldberg G.L., Casadevall A., Dadachova E. The influence of proteasome inhibitor MG132, external radiation and unlabeled antibody on the tumor uptake and biodistribution of ^{188}Re -labeled anti-E6 C1P5 antibody in cervical cancer in mice // Cancer. 2010. Vol. 15 (116). Suppl. 4. P. 1067–1074. doi: 10.1002/cncr.24794.

37. Revskaya E., Jongco A.M., Sellers R.S., Howell R.C., Koba W., Guimaraes A.J., Nosanchuk J.D., Casadevall A., Dadachova E. Radioimmunotherapy of experimental human metastatic melanoma with melanin-binding antibodies and in combination with dacarbazine // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15 (7). P. 2373–2379. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2376.

38. Serebrovskaya E.O., Edelweiss E.F., Stremovskiy O.A., Lukyanov K.A., Chudakov D.M., Deyev S.M. Targeting cancer cells by using an antireceptor antibody-photosensitizer fusion protein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. P. 9221–9225. doi: 10.1073/pnas.0904140106.

39. Shimoni A., Avivi I., Rowe J.M., Yeshurun M., Levi I., Or R., Patachenko P., Avigdor A., Zwas T., Nagler A. 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 (19). P. 4706–4714. doi: 10.1002/cncr.27418.

40. Tomblyn M. Radioimmunotherapy for B-cell non-hodgkin lymphomas // Cancer Control. 2012. Vol. 19 (3). P. 196–203.

41. Witzig J.E. Zevalin™. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma // Drugs Future. 2002. Vol. 27. P. 563–568.

42. Wu A.M., Senter P.D. Arming antibodies: prospects and challenges for immunoconjugates // Nat. Biotechnol. 2005. Vol. 23 (9). P. 1137–1146.

43. Zdobnova T.A., Stremovskiy O.A., Lebedenko E.N., Deyev S.M. Self-assembling complexes of quantum dots and scFv antibodies for cancer cell targeting and imaging // PloS One. 2012. Vol. 7 (10). E48248. doi: 10.1371/journal.pone.0048248.

44. Zhao X.Y., Liu H.L., Liu B., Willuda J., Siemeister G., Mahmoudi M., Dinter H. Tomoregulin Internalization Confers Selective Cytotoxicity of Immunotoxins on Prostate Cancer // Cells Transl. Oncol. 2008. Vol. 1. P. 102–109.