

СООБЩЕНИЯ
ОБЪЕДИНЕННОГО
ИНСТИТУТА
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

Дубна

P19-2001-23

Н.Л.Шмакова, Ю.В.Норсеев, П.В.Куцало,
Е.А.Красавин, Т.А.Фадеева

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ
К МИШЕННОЙ РАДИОТЕРАПИИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ^{211}At

2000

Введение

Как известно, ионизирующее излучение наряду с химиотерапевтическими и хирургическими методами широко используется при лечении онкологических заболеваний. Вместе с тем облучение опухолей при использовании внешних радиационных источников и брахитерапия не обеспечивают достаточной избирательности в поражении раковых клеток и оказывают цитотоксическое действие не только на опухолевые, но и на нормальные ткани.

Альтернативой этим методам может быть мишенная терапия, в процессе которой избирательное действие на опухолевые клетки достигается путем доставки цитотоксического агента непосредственно к опухоли с помощью молекул-носителей, специфически взаимодействующих с соответствующими опухолевыми клетками. Целью мишенной радионуклидной терапии, так называемой эндорадиотерапии, является повышение терапевтического индекса, т. е. усиление повреждения опухоли по сравнению с нормальными тканями путем использования метаболических, биохимических особенностей опухолевых клеток. В качестве цитотоксического агента могут быть использованы различные радионуклиды, обладающие физическими характеристиками, которые отвечают требованию селективного воздействия на опухолевые клетки.

Таким образом, практическая реализация мишенной радиотерапии связана с двумя основными проблемами - оптимальным выбором радионуклидов, распадающихся с эмиссией частиц, энергия которых адекватна для терапии того или иного типа опухолей, а также с использованием носителя, обеспечивающего доставку изотопа непосредственно к опухолевым клеткам.

До настоящего времени для целей радионуклидной мишенной терапии использовались в основном β -излучающие радионуклиды (^{131}I , ^{90}Y , ^{99}Au). Испускаемые β -частицы имеют пробег в ткани в пределах нескольких миллиметров. Вследствие этого их применение не обеспечивает достаточно

высокой селективности при поражении опухолевых клеток и β -эмиттеры могут быть использованы для терапии сравнительно больших новообразований.

В последнее время широко обсуждаются вопросы использования для целей мишенной терапии радионуклидов-эмиттеров α -электронов и, главным образом, α -частиц [1-4]. Преимущество этих радионуклидов связано с ограниченным пробегом в ткани частиц, излучаемых в процессе распада нуклидов, и их высокой биологической эффективностью. Пробег α -частиц с энергией 5-8 МэВ в ткани составляет примерно 60 мкм (несколько клеточных диаметров). Линейная передача энергии (ЛПЭ) частиц с такой энергией около 100 кэВ/мкм, что соответствует максимальной биологической эффективности ионизирующего излучения [5,6]. Частицы с высокой ЛПЭ индуцируют в ДНК клеток труднорепарируемые повреждения, что снижает влияние эффекта мощности дозы, играющего большую роль при использовании в терапии излучений с низкой ЛПЭ. Цитотоксический эффект α -частиц не зависит от фазы клеточного цикла и от степени оксигенации клеток.

Выбор α -эмиттеров для применения в мишенной терапии опухолей ограничивается целым рядом требований: распад должен происходить без эмиссии жесткого γ -излучения и β -частиц; в результате распада не должно образовываться нежелательных дочерних продуктов; период полураспада радионуклида должен быть достаточным для осуществления синтеза радиофармпрепарата, сопоставим с динамикой его локализации в мишенных опухолевых клетках и временем его стабильной связи с молекулой носителя. Исходя из всех вышеуказанных ограничений, среди наиболее перспективных для целей мишенной терапии рассматриваются следующие α -эмиттеры: ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{149}Tb , ^{225}Fm .

В качестве носителей радионуклида, обеспечивающих принцип мишенности, могут быть использованы различные агенты. В тех случаях, когда селективность действия обеспечивается прямым введением радионуклида непосредственно в кровеносный сосуд, питающий опухоль, или в полость, содержащую опухолевые клетки, используются белковые микросферы,

полимерные частицы, липосомы, коллоидные частицы [7-13]. Моноклональные антитела (МКАТ), обладающие высокой специфичностью и аффинитетом к опухолевым клеткам, рассматриваются в качестве наиболее перспективного носителя, обеспечивающего мишенность радионуклидной терапии [3,14,15]. Большая часть исследований по радиоиммунотерапии выполнена с β -излучающими радионуклидами, а также с α -эмиттерами ^{211}At , ^{225}Ac и ^{212}Bi [16-23]. Основная сложность использования МКАТ связана с недостаточно высокой стабильностью *in vivo* связи радионуклида с антителом. Следует заметить, что успехи клинической радиоиммунотерапии до настоящего времени довольно незначительны.

Одновременно развивается стратегия использования в качестве носителя радионуклида молекул с меньшим молекулярным весом, чем МКАТ, попадание которых в опухолевые клетки осуществляется за счет включения этих молекул в метаболизм клеток. К их числу относятся: диоксиуридин, некоторые виды пептидов, факторы роста, метиленовый синий и другие [14].

Специфика использования радиофармпрепаратов, меченных α -излучающими радионуклидами, обусловлена коротким пробегом α -частиц в ткани. Этот вид излучения может быть эффективным в отношении микрометастазов и свободно циркулирующих опухолевых клеток, таких как лимфома и диссеминированные клетки солидных опухолей. Другая возможность использования α -излучателей связана с лечением асцитных опухолей и полостных раков, тонким слоем выстилающих поверхность замкнутых полостей, например рака яичников. В этих случаях распад радионуклида будет происходить в замкнутом объеме при непосредственном контакте с опухолевыми клетками, что обеспечивает минимальное повреждение нормальных тканей.

Задачей настоящего исследования являлось экспериментальное обоснование мишенной радиотерапии пигментной меланомы и асцитного рака Эрлиха с использованием α -излучающего радионуклида ^{211}At .

Как известно, меланома является одним из наиболее злокачественных новообразований [24]. Трудности лечения меланомы связаны с ранней

диссеминацией опухолевых клеток часто до обнаружения первичной опухоли. Инактивирующее влияние на метастатические клетки, по всей вероятности, можно оказать, используя цитотоксические агенты, ассоциированные с меланин-специфичным соединением. Таким носителем может быть 3,7-диметиламино-фенотиазин хлорид (метиленовый синий (МС)) - полициклическое соединение, характеризующееся высокой связывающей способностью с меланином с образованием устойчивого заряженного комплекса [25,26]. МС избирательно накапливается в меланинсодержащих клетках, в частности в клетках пигментированной меланомы [27]. В экспериментах на животных была показана высокая терапевтическая эффективность по отношению к меланоме некоторых радионуклидов в комплексе с МС, проявляющаяся в снижении числа метастазов и уменьшении объема опухолей [28,29].

При терапии асцитной формы рака, развивающегося в брюшной полости, принцип мишенности может быть обеспечен адсорбцией радионуклида на частицах теллура, препятствующих выведению α -эмиттера из полости, в которой развивается опухоль.

Применяемый в настоящей работе α -излучатель ^{211}At (астат) относится к седьмой группе элементов Периодической системы и не имеет стабильных изотопов. Из всех изотопов этого элемента ^{211}At наиболее пригоден для целей эндорadiотерапии. Схема распада ^{211}At представлена на рис. 1. ^{211}At является чистым α -эмиттером, конечный продукт распада которого - стабильный свинец. Период полураспада составляет 7,2 ч. Средняя энергия α -частиц - 6,8 МэВ, длина пробега в ткани приблизительно равна 60 мкм, ЛПЭ α -частиц в ткани составляет 70-100 кэВ/мкм.

Целью работы являлась количественная оценка степени селективного действия ^{211}At в комплексе с МС (^{211}At - МС) *in vitro* на клетки пигментированной меланомы человека по сравнению с непигментированными клетками, а также изучение терапевтической эффективности коллоида ^{211}At -теллур *in vivo* по отношению к асцитному раку Эрлиха. *In vitro* критерием оценки служило

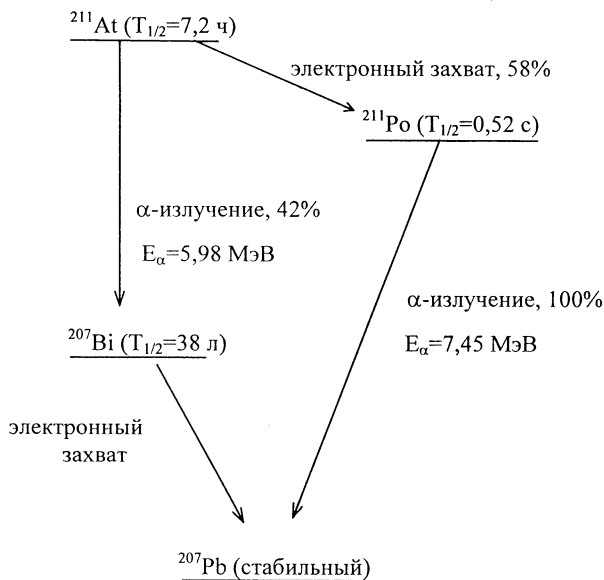


Рис. 1. Схема распада ^{211}At

накопление радионуклида в клетках обоого типа и их выживаемость при инкубации с ^{211}At в ионной форме и ^{211}At - МС; in vivo - выживаемость животных.

Материалы и методы

Получение ^{211}At и синтез ^{211}At - МС. ^{211}At был получен на ускорителе У-200 Лаборатории ядерных реакций ОИЯИ в ходе реакции $^{207}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$. Облучение мишени висмута проводили α-частицами с энергией не более 28 МэВ. Более подробно методика получения ^{211}At описана в работах [1,2]. Примесь ^{210}At , который может образовываться при более высоких энергиях α-частиц, в указанной реакции составляла менее 0,01 %. Выход изотопа в данной реакции составлял ~ 20 МБк/мкА·ч. На последней стадии очистки осуществлялась перегонка ^{211}At с серебряной фольги в охлажденный бидистиллят. Для последующего синтеза отбирали аликвотную часть раствора, в который в качестве окислителя добавляли персульфат натрия. Смесь нагревали на водяной бане при 60 °С в течение 3 мин;

при этом ^{211}At переходил в электрофильный агент. После чего смесь переносили в ампулу объемом в 1 мл и добавляли раствор МС. Ампулу запаивали и помещали в водяную баню на 15 мин при $t=100\text{ }^{\circ}\text{C}$. После охлаждения до комнатной температуры меченный изотопом МС очищали от несвязанного ^{211}At путем нанесения на колонку, заполненную GAS-Sephadex A25, и элюирования с нее 0,9 % раствором хлорида натрия [3].

Для получения коллоида $^{211}\text{At} - \text{Te}$ изотоп сорбировали на кристаллах металлического теллура размером 20-25 мкм. Сорбцию ^{211}At проводили из раствора 1 М HNO_3 в течение 2-3 мин. Затем теллур промывали раствором 1 % NaCl и в этом растворе вводили животным.

Клеточные линии. Эксперименты проводили на клетках пигментированной меланомы человека линии BRO, полученной в РОНЦ. В качестве непигментированных (нормальных) клеток использовали клетки китайского хомячка линии V-79. Клетки выращивали в монослой в стандартных условиях на средах следующего состава: для клеток меланомы использовали среды RPMI1640 и Игла в соотношении 3:1, для клеток китайского хомячка - среду Игла; в обоих случаях добавляли 10 % фетальной сыворотки, 200 мМ l-глутамина, 100 ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина.

*Накопление ^{211}At и $^{211}\text{At} - \text{MC}$ в клетках пигментированной меланомы человека и китайского хомячка *in vitro*.* Клетки меланомы человека и китайского хомячка рассеивали в чашки Карреля по $5 \cdot 10^5$ клеток на чашку и культивировали в виде монослоя. Через двое суток в среду культивирования вводили радионуклид в ионной форме или в комплексе с МС активностью 18,5 кБк/мл. Клетки инкубировали с радионуклидом в течение 1-5 ч, после чего монослой отмывали от радионуклида путем многократного споласкивания фосфатным буфером. Клетки снимали трипсином и отмывали путем трехкратного центрифугирования. После последнего центрифугирования клетки ресуспензировали в 1,2 мл среды. 0,2 мл использовали для подсчета концентрации клеточной суспензии, 1 мл - для

определения аккумулярованной клетками активности, которую нормировали на 10^5 клеток. Для измерения активности использовали α - и γ -спектрометры.

Определение выживаемости клеток in vitro. Клетки, находящиеся в экспоненциальной стадии роста, подвергали ферментативной обработке и готовили суспензию одиночных клеток. Клетки меланомы человека, имеющие менее прочные межклеточные контакты, подвергали лишь кратковременному воздействию версеном, клетки китайского хомячка - версеном и трипсином. Клетки рассеивали в разном количестве на флаконы Карреля. Для того чтобы манипуляции, связанные с обработкой радионуклидом (встряхивание, многократная промывка), не влияли на клоногенную способность, клетки китайского хомячка рассеивали за 10 ч, меланомы человека - за 24 ч до введения радионуклида. Клетки меланомы медленно прикрепляются к стеклу, к 24 ч удваивается не более 10-15 % клеток. Аналогичное наблюдение сделано на клетках меланомы человека линии WIX-c [23].

Эффективность высева составляла у клеток китайского хомячка 40-60 %, у клеток меланомы человека - 20-30 %. МС в количестве до 5 мкг/мл не влиял на эффективность высева, поэтому при обработке клеток ^{211}At - МС эта концентрация МС никогда не превышалась. После введения радионуклида флаконы инкубировали в течение трех часов при периодическом встряхивании, после чего среду, содержащую радионуклид, сливали, флаконы трижды промывали раствором Хенкса или фосфатным буфером и заполняли свежей питательной средой для последующего культивирования. Образовавшиеся из выживших клеток колонии фиксировали, окрашивали и считали на восьмой (клетки китайского хомячка) и десятый-одиннадцатый день (клетки меланомы). Определяли фракцию выживших клеток.

Исследования действия частиц ^{211}At - Te in vivo. ^{211}At , адсорбированный на частицы теллура, вводили в брюшную полость мышей, которым за двое суток до этого внутрибрюшинно прививали клетки асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) в

количестве $1 \cdot 10^7$. Одновременно контрольным группам мышей вводили разное количество клеток АКЭ (от 10^1 до 10^7). Определяли продолжительность жизни и процент смертности контрольных и опытных животных, что позволяло вычислить выживаемость клеток АКЭ после радиационного воздействия, используя математическую модель, описанную в [30].

Результаты и обсуждение

*Накопление ^{211}At - МС и ^{211}At в ионной форме клетками меланомы и китайского хомячка *in vitro*.* На рис. 2 представлены результаты экспериментов по кинетике накопления ^{211}At в ионной форме и ^{211}At - МС клетками меланомы человека и китайского хомячка. ^{211}At - МС аккумулируется обоими типами клеток,

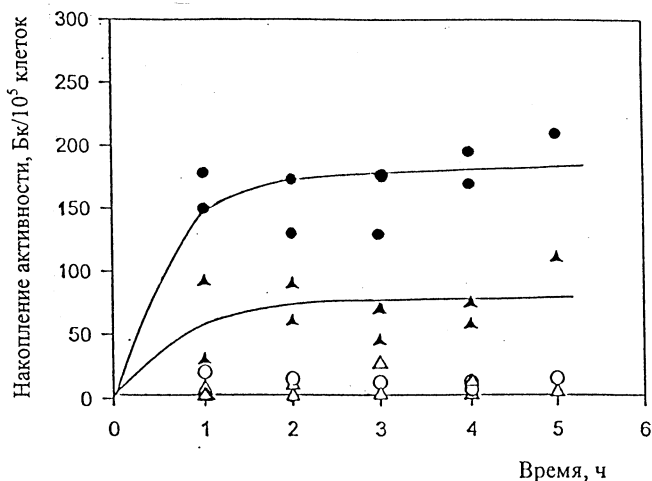


Рис. 2. Кинетика накопления ^{211}At - МС (•) и ^{211}At в ионной форме (о) клетками меланомы человека и фибробластами китайского хомячка (^{211}At - МС (♦), ^{211}At в ионной форме (◇)). Данные двух экспериментов, каждая точка - результат одного измерения

однако его накопление в клетках меланомы примерно в три раза выше и протекает быстрее, чем в клетках китайского хомячка. К двум часам инкубации с ^{211}At - МС

накопленная активность достигает максимума и в дальнейшем не увеличивается. Это означает, что для изучения биологического действия ^{211}At - МС клетки достаточно инкубировать с радионуклидом в течение двух-трех часов. ^{211}At в ионной форме накапливался обеими линиями клеток одинаково и в очень незначительном количестве. Аналогичные результаты были получены по накоплению ^{35}S - МС в клетках пигментированной меланомы [27], что свидетельствует о том, что включение ^{211}At в молекулу МС не влияет на способность последнего селективно аккумулироваться в меланинсодержащих клетках.

Тот факт, что непигментированные клетки китайского хомячка, хотя и в значительно меньшей степени, чем клетки меланомы, включают ^{211}At - МС, вероятно, можно объяснить тем, что МС, являясь соединением с небольшим молекулярным весом, легко проходит через плазматическую мембрану клеток; таким образом устанавливается равновесие между его содержанием в среде и в клетках, не включающих МС в клеточные структуры или биохимические процессы. В то же время МС, проникая в клетки меланомы, образует устойчивый комплекс с меланином опухолевых клеток, аккумулируется в них, нарушая равновесное состояние со средой, вследствие чего происходит его селективное накопление. Избирательное накопление ^{211}At - МС в клетках меланомы должно проявиться в его биологическом действии, в частности, в снижении выживаемости клеток.

Определение выживаемости клеток при действии ^{211}At . На рис. 3 приведены данные двух независимых экспериментов по определению клоногенной способности клеток меланомы в зависимости от введенной в среду активности радионуклида в ионной форме и в комплексе с МС. Кривые выживаемости клеток при действии α -излучения ^{211}At имеют экспоненциальный характер. Средняя летальная доза (D_0) этой зависимости составляет 110 кБк/мл. При действии на клетки меланомы ^{211}At - МС величины D_0 в двух экспериментах значительно различались, составляя 3 и 6,6 кБк/мл - среднее значение 4,8 кБк/мл. Таким

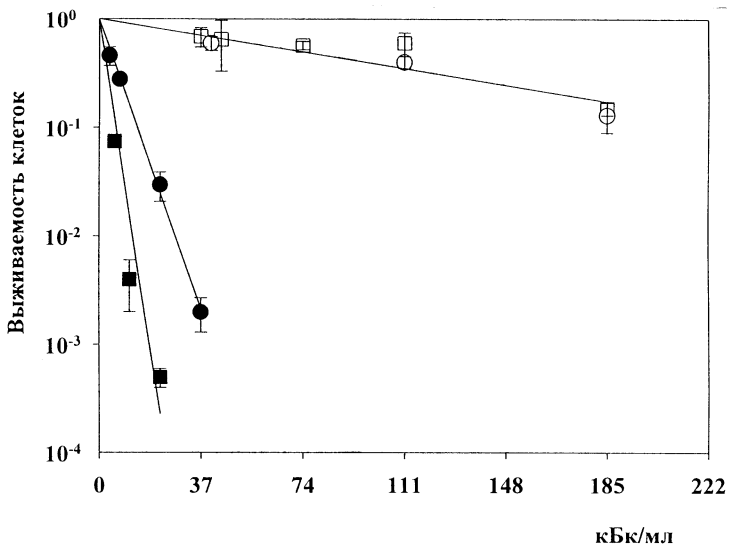


Рис. 3. Выживаемость клеток меланомы человека при действии ^{211}At - МС (●) и ^{211}At в ионной форме (□)

образом, эффективность воздействия ^{211}At - МС на клетки меланомы в среднем в 25 раз превышает эффективность воздействия α -излучения ^{211}At в ионной форме.

Данные трех экспериментов по определению выживаемости непигментированных клеток китайского хомячка при действии ^{211}At и ^{211}At - МС представлены на рис. 4. Результаты свидетельствуют о высокой степени вариабельности кривых выживаемости при действии ^{211}At - МС из-за неконтролируемых условий эксперимента, меняющих, вероятно, проницаемость клеточных мембран и, как следствие, влияющих на степень проникновения молекул МС в клетки. Величины D_0 кривых выживаемости при действии ^{211}At - МС в этих экспериментах колеблются от 29,6 до 62,9 кБк/мл, в то время как после инкубации с ^{211}At в ионной форме - в пределах 81,4-107,3 кБк/мл. В среднем по трем экспериментам эффективность воздействия на непигментированные клетки ^{211}At - МС в 2,2 раза выше, чем ^{211}At в ионной форме.

Сопоставление данных, полученных на двух типах клеток, свидетельствует о том, что ^{211}At в комплексе с МС на порядок более эффективен по отношению к

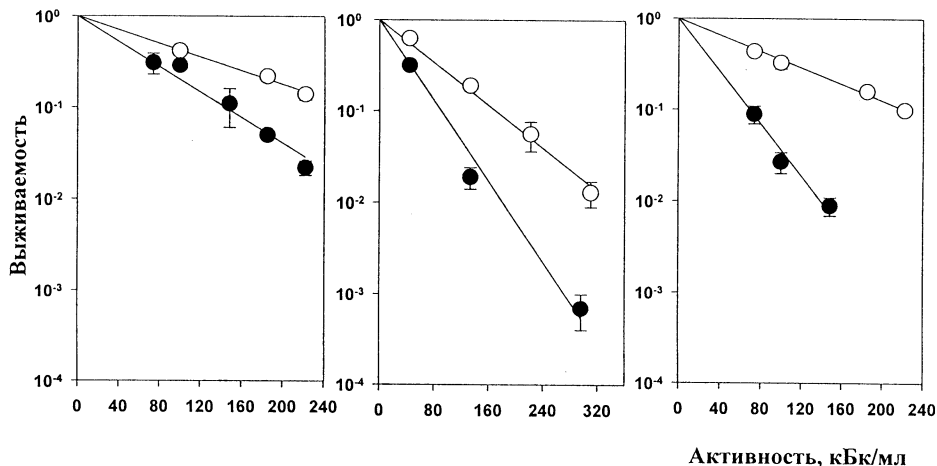


Рис. 4. Выживаемость фибробластов китайского хомячка при действии ^{211}At - МС (●) и ^{211}At в ионной форме (○)

клеткам меланомы человека, чем к клеткам китайского хомячка; в то же время ^{211}At в ионной форме равно эффективно действует на клетки обоих типов. Это свидетельствует о высокой селективности действия ^{211}At - МС на пигментированные клетки опухоли при значительно меньшем повреждении нормальных непигментированных клеток.

Результаты количественной оценки степени селективности действия ^{211}At - МС *in vitro* согласуются с данными, полученными в экспериментах на животных, о высокой терапевтической эффективности этого комплекса в отношении пигментированной меланомы [28]. Однако исследования *in vivo* не позволяют количественно сопоставить степень избирательности повреждения опухолей по сравнению с нормальными тканями. Учитывая высокую скорость выведения ^{211}At - МС из организма [31, собственные неопубликованные данные] и быструю аккумуляцию комплекса в пигментированных клетках, можно ожидать сходных количественных соотношений в повреждении меланинсодержащих опухолевых и нормальных тканей *in vitro* и *in vivo*.

*Терапевтическая эффективность коллоида $^{211}\text{At} - \text{Te}$ по отношению к асцитному раку Эрлиха *in vivo*. При введении в брюшную полость мышей с заранее привитыми асцитными опухолями по 0,1-1,5 МБк ^{211}At , адсорбированного на частицах теллура, наблюдается увеличение продолжительности их жизни. При введении 1,5 - 2,0 МБк имеет место 25-50 %-е излечение животных (см. таблицу). У излеченных мышей при вскрытии через три месяца не было обнаружено ни асцита, ни солидных опухолей.*

Влияние $^{211}\text{At} - \text{Te}$ на среднюю продолжительность жизни (СПЖ) и выживаемость мышей с асцитным раком Эрлиха

Активность ^{211}At , МБк	Количество мышей	СПЖ, сутки	Количество излеченных мышей
0,10	10	16,6 ± 2,0	0
0,18	10	22,2 ± 1,5	0
0,30	10	25,6 ± 2,2	0
0,74	7	33,4 ± 5,0	0
1,5	7	51,0 ± 5,4	2
2,0	6	46,8 ± 7,0	3
Контроль	40	14,6 ± 1,1	0

На рис. 5 показана выживаемость клеток АКЭ при их облучении ^{211}At *in situ*, оцененная согласно модели [30]. Количество животных в этих экспериментах ограничивалось получаемой активностью радионуклида, что позволяло использовать по 6-10 мышей на одну экспериментальную точку, поэтому точность определения фракции выживших клеток невелика. Кривая не имеет плеча, зависимость эффекта от введенной активности линейна в диапазоне низких активностей - примерно до 0,4 МБк. Мы полагаем, что вследствие большого размера частиц теллура (20-25 мкм) ^{211}At не выводится из брюшной полости и в

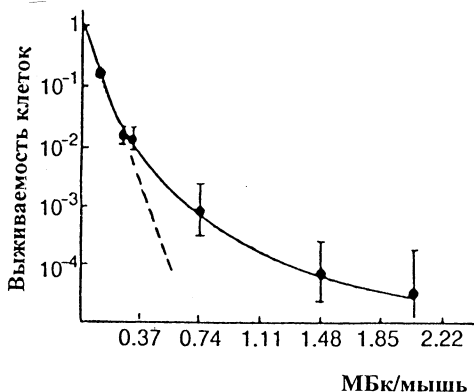


Рис. 5. Выживаемость клеток асцитной карциномы Эрлиха *in situ* в зависимости от введенной активности ^{211}At

течение всего времени распада находится в контакте с опухолевыми клетками. Средняя летальная концентрация радионуклида (C_0) для экспоненциального участка кривой составляет 51,8 кБк, что согласуется с данными работы [9]. Нарушение линейности кривой на уровне выживаемости ниже 10^{-3} , вероятно, можно объяснить тем, что часть опухолевых клеток может не контактировать с частицами ^{211}At - Те.

Все неизлеченные животные погибали от развившихся у них асцитных опухолей; эпителий кишечника, являющийся критической тканью при внешнем облучении, не страдал из-за того, что толщина серозного и мышечного слоев кишечника превышает длину пробега α -частиц.

Таким образом, полученные результаты дают пример использования α -излучения ^{211}At для терапии полостных опухолей. Интенсивность облучения клеток в этих случаях зависит только от концентрации радионуклида в среде непосредственно окружающей клетки. Такой метод облучения может быть применен для лечения ограниченного числа новообразований и неоптимален с точки зрения селективности действия на мишенные клетки.

Заключение

На основании экспериментов, проведенных на клетках пигментированной меланомы человека и непигментированных клетках китайского хомячка, и предполагая сходный характер взаимодействия ^{211}At -МС с клетками *in vitro* и *in vivo*, можно ожидать селективное накопление ^{211}At -МС и преимущественное повреждающее действие на клетки пигментированной меланомы, диссеминированные в кровотоке при минимальном повреждении нормальных тканей.

С учетом изложенного можно полагать, что комплекс ^{211}At -МС после проведения дополнительных исследований в перспективе может рассматриваться в качестве эффективного адъюванта, препятствующего развитию метастатического процесса в комплексной терапии диссеминированной пигментированной меланомы.

Литература

1. Wheldon T.E., *Int. J. Radiat. Biol.* 1994. V. 65. № 1. P. 109-116.
2. Vaidyanathan G., Zalutsky M.R., *Phys. Med. Biol.*, 1996. V. 41. P. 1915-1931.
3. McDevitt M.R., Sgouros G., Finn R.D. et al., *Eur. J. Nucl. Med.*, 1999. V. 25. № 9. P. 1341-1351.
4. Amaldi U., Larsson B., Lemoigne Y., *Advances in Hadrontherapy*, Elsevier Science B.V. 1997. P. 359-382.
5. Красавин Е.А., Козубек С., Мутагенное действие излучений с разной ЛПЭ. М.: Энергоатомиздат, 1991. 182 с.
6. Шмакова Н.Л., Красавин Е.А., Говорун Р.Д., Радиационная биология. Радиоэкология, 1997. Т. 37. № 2. С. 213-219.
7. Rotmensch J., Atcher R.W., Schlenker R. et al., *Gynecol. Oncol.*, 1989. V. 32. P. 236-239.

8. Gansov O.A., Atcher R.W., Link D.C., *At. Chem. Soc. Symp. Ser.*, 1984. V. 241. P. 215-227.
9. Bloomer W.D., McLaughlin W.H., Lambrecht R.M. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.*, 1984. V. 10. P. 341-348.
10. Larsen R.H., Hassfjell S.P., Hoff P. et al., *J. Labelled Compound Radiopharm*, 1993. V. 33. P. 977-986.
11. Zalutsky M.R., Narula A.S., *Appl. Radiat. Isotopes*, 1988. V. 39. P. 227-232.
12. Norseev Ju.V., Shmakova N.L., *Nucleonica*, 1995. V. 40. № 1. P. 13-25.
13. Корсаков М.В., Берхтольд Ф., *Радиохимия*, 2000. Т. 42. № 4. С. 308- 324.
14. Brown I., *Appl. Radiat. Isot.*, 1986. V. 37. № 8. P. 789-798.
15. Zalutsky M.R., Bigner D.D., *Acta Oncol.*, 1996. V. 35. P. 373-379.
16. Kozak R.W., Atcher R.W., Gansow O.A. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986. V. 83. P. 474-478.
17. Marklis R.M., Kinsey B.M., Kassis A.L. et al., *Science*, 1988. V. 240. P. 1024-1026.
18. Reugg C. J., Anderson-Berg W.T., Brechbiel M.W. et al., *Cancer Res.*, 1990. V. 50. P. 4221-4226.
19. Boll R.A., Mirzaden S., Kannel S.J. et al., *J. Lab. Comp. Radiopharm.*, 1997. V. XL. P. 341-346.
20. Behr T.M., Bene M., Stabin M.G. et al., *Cancer Res.*, 1999. V. 59. P. 2635-2643.
21. Counturier O., Faivre-Chauvet A., Fillippovich F.V., *Clinical Cancer Research*, 1999. V. 5 (10 suppl.). P. 3165-3170.
22. Zalutsky M.R., McLendon R.E., Garg P.K. et al., *Cancer Res.*, 1994. V. 54. P. 4719-4725.
23. Larsen R.H., Bruland O.S., Hoff P. et al., *Br. J. Cancer*, 1994. V. 69. P. 1000-1005.
24. Ak I., Stokkel M.P.M., Bergman W., Pauwels E.K.J., *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000. V. 27. № 4. P. 447-458.
25. Potts A.M., *Invest. Ophthalmol.*, 1964. V. 3. P. 405-416.
26. Larsson B., Tjalve H., *Biochem. Pharmacol.*, 1979. V. 28. P. 1181-1187.
27. Link E., Lukiewicz S., *Eur. J. Nucl. Med.*, 1982. V. 7. P. 469-473.

28. Link E., Carpenter R., *Cancer Res.*, 1990. V. 50. P. 2963-2967.
29. Link E.M., Carpenter R.N., Hansen G., *Eur. J. Cancer*, 1996. V. 32A. № 7. P. 1240-1247.
30. Shmakova N.L., Laser K., Kozubek S. et al., *Neoplazma*, 1987. V. 34. № 6. P. 671.
31. Link E.M., Costa D.C., Lui D. et al., *Acta Oncologica*, 1996. V. 35. № 3. P. 331-341.

Рукопись поступила в издательский отдел
15 февраля 2001 года.

Рассматриваются основные принципы мишенной радиотерапии опухолей. Обсуждаются возможности использования радионуклидов α -эмиттеров в мишенной терапии отдельных типов новообразований. Приводятся основные физические характеристики α -излучателя ^{211}At — одного из наиболее перспективных для терапии радионуклидов (период полураспада 7,2 ч, средняя энергия α -частиц 6,8 МэВ, длина пробега ~ 60 мкм, линейная передача энергии в ткани 70–120 кэВ/мкм).

Представлены экспериментальные данные о селективном накоплении 3,7-(диметиламино)фенотиазин хлорида (метиленового синего (МС)), меченого ^{211}At в клетках пигментной меланомы человека, что свидетельствует о высоком аффинитете МС к меланину опухолевых клеток. Показано, что повреждающее действие ^{211}At — МС на клетки пигментной меланомы по критерию выживаемости *in vitro* на порядок выше, чем на нормальные непигментированные клетки. Установлена высокая терапевтическая эффективность коллоида ^{211}At — теллур *in vivo* при воздействии на клетки асцитной карциномы Эрлиха. Делается вывод о перспективности использования ^{211}At в мишенной радиотерапии опухолей.

Работа выполнена в Отделении радиационных и радиобиологических исследований ОИЯИ.

Сообщение Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2001

Перевод авторов

The basic principles of the target radiotherapy of tumors are considered. A possibility of the α -emitter radionuclide is discussed for the target therapy of some tumor types. One of the most suitable radionuclides for the radiotherapy, an α -emitter, the astatine (^{211}At) possesses a half-life period of 7.2 h, the mean energy of α -particles 6.8 MeV, the particle range in tissue about 60 μm and the linear energy transfer 70–120 keV/ μm .

The experimental data of the selective accumulation of 3,7(dimetilamino)phenothiazine chloride (methylene blue (MTB)) targeted with ^{211}At in human pigmented melanoma cells are shown; this process confirms the high affinity of the MTB to the melanin of the tumor cells. The damaging action of ^{211}At — MTB on the pigmented melanoma cells is one order higher than on non-pigmented cells, as it was shown under the cells' survival *in vitro*. The high therapeutic efficiency of ^{211}At — tellurium colloid was demonstrated *in vivo* on the Erlich ascite carcinoma cells. It is concluded that the use of ^{211}At in tumor target radiotherapy is perspective.

The investigation has been performed at the Division of Radiation and Radiobiological Research, JINR.

Communication of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2001

Редактор Е.Ю.Шаталова. Макет Н.А.Киселевой

Подписано в печать 29.03.2001

Формат 60 × 90/16. Офсетная печать. Уч.-изд. листов 1,71

Тираж 230. Заказ 52570. Цена 2 р. 6 к.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований
Дубна Московской области