

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 20016

УДК 615.277.3.012

Трещалина Е.М.¹, Смирнова Г.Б.¹, Цуркан С.А.², Черкасова Ж.Р.², Лесная Н.А.¹

РОЛЬ РЕЦЕПТОРА АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА В РАЗРАБОТКЕ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОНКОЛОГИИ

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва, Россия;

²ООО «ФНЦ «ФармАксесс», 127322, г. Москва, Россия

Выполнен анализ тематической литературы за период 1956–2015 гг., посвященной рецепторам к эмбриональным белкам, в т. ч. к альфа-фетопротеинам (АФП), известным в медицине как онкомаркеры и используемым злокачественными клетками для организации опухолевого гомеостаза. Как белок-переносчик АФП, аналогично альбумину, захватывает жизненно важные молекулы в пространственный «гидрофобный карман» и проносит внутрь клетки, а как раково-эмбриональный антиген – определяет наличие злокачественной опухоли, но не тип новообразования. На связывании АФП с тератогенами и их интернализации и доставке в эмбрион основана разработка способов «адресной» доставки веществ в клетку. Это реализуется путем рецепторно-опосредованного эндоцитоза через специальные мембранные рецепторы к АФП (ReCAF) с высокой избирательностью в отношении злокачественных клеток различного генеза. До 90% всех злокачественных клеток человека и моделей опухолей человека и млекопитающих экспрессируют рецепторы АФП, включая сравнительно недавно открытые стволовые опухолевые клетки – наиболее вероятный источник метастазирования. Продукция АФП и экспрессия рецепторов избирательно повышена в злокачественных опухолях пациентов и опухолевых моделях человека. Гиперпродукция АФП и гиперэкспрессия ReCAF связаны с гистологическим типом опухолевой модели и характерны для эмбрионально-клеточных опухолей и гепатобластом с исходно низкой лекарственной чувствительностью или устойчивостью. При выборе модели следует учитывать то, что в разных типах опухолевых клеток ReCAF имеют специфические особенности при культивировании, которые не проявляются в условиях животного организма. Более дифференцированные опухоли характеризуются более высоким уровнем продукции АФП и гиперэкспрессией ReCAF. Использование подкожных ксенотрансплантатов опухолей человека сигнальных для АФП локализаций с гиперэкспрессией рецепторов позволяет наиболее доказательно выявить эффективность терапевтической системы на доклиническом уровне. Адресная доставка терапевтических систем, созданных на основе АФП или его фрагментов, способна вызвать изменение их фармакологических свойств. Терапевтический выигрыш возможен за счет индукции процесса апоптоза митохондриальным путем, но при этом возможно снижение цитотоксического потенциала системы.

Ключевые слова: альфа-фетопротеин; комплексы; злокачественный рост; опухолевые модели; клиническая перспектива.

Для цитирования: Трещалина Е.М., Смирнова Г.Б., Цуркан С.А., Черкасова Ж.Р., Лесная Н.А. Роль рецептора альфа-фетопротеина в разработке таргетных препаратов в онкологии. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22(1): 4–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-4-14>

Для корреспонденции: Трещалина Елена Михайловна, д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории комбинированной терапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, E-mail: treshalina@yandex.ru.

Treshalina H.M.¹, Smirnova G.B.¹, Tsurkan S.A.², Tcherkassova J.R.², Lesnaya N.A.¹

THE ROLE OF ALPHA-FETOPROTEIN RECEPTOR IN THE DELIVERY OF TARGETED PREPARATIONS IN ONCOLOGY

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation;

²LLC «PSC «PharmAccess», Moscow, 127322, Russian Federation

There was executed the analysis of thematic literature during from 1956 to 2015 devoted to receptors to fetal proteins, including to alpha-fetoprotein (AFP) known in medicine as oncomarker and used by malignant cells for the organization of tumoral homeostasis. As protein carrier, AFP similar to albumin takes of vitally important molecules in a space «hydrophobic pocket» and moves inside a cell, but as the cancer-embryonal antigen (CEA) – determines the existence of a malignant tumor, but not the type of a neoplasm. On the bounding of AFP with teratogen and their internalization and delivery in an embryo there is based the development of ways of «address» delivery of substances into a cell. This is realized by means of receptor mediated endocytosis via specific membranous receptors to AFP (ReCAF) with high selectivity concerning malignant cells of various genesis. Up to 90% of all malignant cells of the human and tumor models for human and mammalians express AFP receptors, including rather recently opened stem tumor cells – the most probable source of metastasing. AFP production and expression of receptors is selectively raised in malignant tumors of patients and human tumor models. The hyperproduction of AFP and hyperexpression of ReCAF are related to the histologic type of tumor model and are characteristic for embrional cell tumors and hepatoblastomas with initially low drug sensitivity or with the resistance. When choosing the model it is necessary to consider that in different

types of tumor cells ReCAF have specific features in cultivation which are not pronounced in conditions of an animal organism. More differentiated tumors are characterized by the larger level of the AFP production and a hyperexpression of ReCAF. The use of subcutaneous tumor xenografts signal for AFP localizations with the hyperexpression of receptors, allows to reveal mostly evidentially the effectiveness of the therapeutic system at the preclinical level. Address delivery of therapeutic systems created on the basis of AFP or its fragments is capable of causing the change of their pharmacological properties. The therapeutic prize is possible due to the induction of process of apoptosis via the mitochondrial pathway, but at the same time the fall in the cytotoxic capacity of system is possible.

Key words: alpha-fetoprotein; complexes; malignant growth; tumor models; clinical prospect.

For citation: Treshalina H.M., Smirnova G.B., Tsurkan S.A., Tcherkassova J.R., Lesnaya N.A. The role of alpha-fetoprotein receptor in the delivery of targeted preparations in oncology. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22(1): 4-14. (In Russ). DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-4-14

For correspondence: Helena M. Treshalina, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Laboratory of Combination Therapy of Tumors of the Research Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors; Moscow, 115478, Russian Federation. E-mail: treshalina@yandex.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 04 July 2016

Accepted 28 July 2016

Биологическая характеристика АФП

Альфа-фетопропротеин (АФП) – онкофетальный гликопротеин с молекулярной массой около 70 кД – широко исследован в 70–90-х гг. прошлого века. На уровне организма АФП – это многофункциональный белок с селективной клеточной стимулирующей и ингибирующей активностью. Это основной компонент эмбриональной сыворотки крови млекопитающих, который синтезируется висцеральной энтодермой желточного мешка и клетками эмбриональной печени. Сразу после рождения уровень АФП в сыворотке снижается на несколько порядков. Синтез АФП возобновляется при возникновении опухолей печени, а также герминогенных тератобластом и в меньшей степени – при химических и механических повреждениях печени, сопровождающихся регенерацией, например при остром вирусном гепатите. Изменение уровня АФП в сыворотке является важным диагностическим признаком опухолей печени и широко используется в клинической практике.

АФП впервые выявлен при электрофорезе эмбриональной человеческой сыворотки в первом (альфа-1) положении после сывороточного альбумина [1]. В нормальной сыворотке взрослых людей этого белка не оказалось. В 1960 г. Г.И. Абелевым и соавт. в мышинной гепатоме обнаружен альфа-глобулин, отсутствующий в печени, крови и других тканях нормальных взрослых мышей. Оказалось, что этот белок является одним из основных компонентов мышинной эмбриональной сыворотки и, кроме того, выявляется во взрослой печени во время регенерации [2]. Ю.С. Татаринцов показал (1964 г.), что эмбриоспецифический альфа-глобулин содержится в сыворотке больных с гепатоклеточной карциномой, позже это обнаружили у больных с тератобластомой Г.И. Абелев и соавт. (1967 г.). В последующие годы стало ясно, что белок, названный альфа-фетопропротеином, является важным маркером для дифференциальной диагностики этих опухолей [3].

Известно, что в эмбриогенезе АФП синтезируется главным образом клетками печени и желточного мешка плода, из тканей которого проникает в амниотическую жидкость и через плаценту – в кровь матери. У здорового взрослого человека АФП может присутствовать в крови вследствие активизации каких-либо репаративных процессов и

связанной с ними клеточной пролиферации [4–6].

Нормальный уровень АФП в сыворотке крови взрослых – 0–12 МЕ/мл. Высокие значения АФП определяются в крови плода и в амниотической жидкости, в крови беременных женщин после 12–15 нед беременности, а также при некоторых онкологических заболеваниях [7].

При первичной диагностике 95% онкобольных имеют патологический уровень АФП, у 68% из них – более 100 нг/мл и у 40% – более 10 000 нг/мл [8]. Заболеваемость вторичным (метастатическим) раком печени превышает заболеваемость первичным раком на 50%. Обычно метастазы в печень из других органов не вызывают патологического повышения АФП, и лишь около 7% таких больных имеют повышенные значения АФП, которые редко превышают 100 нг/мл. Кроме опухолей печени, АФП в сочетании с β-субъединицей хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ) и лактатдегидрогеназой (ЛДГ) включен в минимальный объем диагностических анализов при подозрении на опухоль пинеальной области в качестве опухолевого маркера [9].

При злокачественном процессе активация онкогенов, являющихся, по сути, в норме заблокированными эмбриональными генами, приводит к продукции эмбриональных форм ферментов, других белковых факторов, обеспечивающих аутокринную регуляцию роста, и пролиферации клеток. Экспрессия АФП злокачественными клетками – хороший пример такого механизма. Подобная активация синтеза АФП, очевидно, происходит и при физиологической регенерации. У взрослых людей без онкологических заболеваний фоновые значения АФП, по-видимому, объясняются именно репаративными процессами в организме. Однако большая часть АФП при этом, вероятнее всего, быстро расходуется в тканях и не поступает в кровь [10]. При злокачественной патологии уровень АФП в организме увеличен в связи с пролиферацией клеток с эмбриональным фенотипом и экспрессией фетальных белков [11]. Особенно характерна гиперпродукция АФП для гепатоцеллюлярного рака и эмбрионально-клеточных опухолей, когда концентрация его может достигать десятков тысяч МЕ/мл. Многие растущие эмбриональные и неопластические клетки не только продуцируют, но и поглощают большое количество АФП [12].

АФП высокого уровня (норма – 15 нг/мл) давно включен в панель маркеров прогноза течения, эффективности лечения и рецидива опухоли при гепатоцеллюлярной карциноме (повышен у 90% пациентов), гепатобластоме, а также эмбрионально-клеточных опухолях яичка и яичников, плоскоклеточном раке пищевода и печени с метастазами [13]. В эмбриональных опухолях яичка или яичников АФП – наиболее характерный маркер, встречающийся в крови в подавляющем большинстве (более 80%) случаев. Эти опухоли сохраняют способность дифференцироваться в полноценные тканевые структуры, в том числе и в клетки желточного мешка, синтезирующие АФП при нормальном развитии.

Таким образом, синтез АФП в этих опухолях имеет вполне логичное объяснение, четко подтвержденное экспериментально. В случае опухолей печени, развивающихся в самые первые годы жизни у детей, ситуация еще более простая, чем при эмбриональных опухолях.

Детские опухоли (гепатобластомы) развиваются из клеток эмбриональной печени, являющихся самыми мощными продуцентами АФП в нормальном эмбрионе. Высокодифференцированные гепатомы – очень плохие продуценты АФП как по частоте его выявления, так и по уровню синтеза этого белка. И это закономерно, так как зрелые гепатоциты АФП не образуют вовсе. Наиболее характерен АФП при умеренно дифференцированных опухолях печени, обычно встречающихся у человека. Эти опухоли состоят из клеток, напоминающих клетки взрослой печени, не вырабатывающие в нормальных условиях АФП. Непонятно, почему они синтезируют его в опухоли.

Второй труднообъяснимый факт – громадный разброс в уровнях АФП у отдельных больных, достигающий 100–1000-кратных различий, и это при одном и том же уровне дифференцировки опухолей. При этом всегда имеются клетки, продуцирующие и не продуцирующие АФП в одной и той же опухоли, возникшей из одной клетки-предшественницы. Образование АФП в опухолях печени «взрослого» типа не имеет пока точно установленной причины, но объяснить этот факт можно только исходя из данных по обратимости подавления синтеза АФП в зрелых гепатоцитах [10].

В опухолях, как известно, нарушаются межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия. Клетки как бы изолируются от печеночной балки, что ведет к снижению уровня их дифференцировки, включая и возобновление синтеза АФП. Таким образом, авторы полагают, что в основе реэкспрессии гена АФП в гепатомах «взрослого» типа лежит сдвиг равновесия в системе. Причинами его могут быть утрата опухолевой клеткой рецепторов к внеклеточному матриксу, дефектный матрикс и рост опухоли в условиях клеточного стресса, снижающего или полностью подавляющего синтез АФП. Каждая из этих возможных причин имеет экспериментальные обоснования или, вернее, аргументы в пользу ее реального существования. Так, трехмерный матрикс, организующий гепатоциты в культуре, не влияет на поведение клеток гепатомы. Очевидно, что либо они лишены рецепторов к матриксу, либо дефектна цепь, ведущая от рецептора к реагирующим внутриклеточным системам. Нарушение образования матрикса клетками, контактирующими с гепатоцитами, мож-

но воспроизвести в культуре гепатоцитов и получить высокий уровень синтеза АФП [10].

Для продолжения описания биологических характеристик АФП целесообразно осветить распределение его в организме животных. Как было показано на интактных мышцах, которым вводили АФП человека, меченный йодом-125, максимальное накопление метки происходит в основном через 5 ч после введения и сохраняется в печени, кишечнике и крови в течение по крайней мере 3 сут. В ткани опухоли, привитой мышам, уровень накопления АФП достигает 6% от введенного количества на 1 г ткани. Это не только определило органы-мишени для АФП, но и позволило предложить ¹²⁵I-АФП в качестве радионуклидного маркера в радиодиагностических препаратах для обнаружения злокачественных новообразований, например, кроветворной системы, легких, головного мозга, мышц и почек [14, 15].

Давно известно, что биологическая роль АФП определяется также разнонаправленным и дискуссионным действием на иммунный статус: стимуляцией или супрессией синтеза цитокинов и различных эффекторов гомеостаза, в т. ч. определенных клонов специфических Т-хелперов и Т-супрессоров, натуральных киллеров, макрофагов, фибробластов, моноцитов [16, 17]. Регулирующее влияние АФП на синтез ряда факторов дополняется его синергизмом по отношению к некоторым из них [18]. Доказанные иммунные свойства АФП позволили зарегистрировать его как лекарственный препарат в комплексной терапии против аутоиммунных заболеваний (болезнь Хожимото, неспецифический язвенный колит), а также заболеваний сосудов. Препарат применяют внутривенно (струйно – 5 мл/мин, капельно – 60–100 капель/мин) или внутримышечно. Перед применением все содержимое флакона растворяют в 0,9% растворе натрия хлорида для получения бесцветного и прозрачного раствора. Длительность лечения 14–30 дней. Побочные действия АФП известны и не отличаются от обычных реакций на белковые препараты (чувство жара у людей с повышенной чувствительностью; частичное покраснение кожи; аллергические реакции разного вида; обострение вируса герпеса).

По антигенной структуре молекула АФП близка к молекуле сывороточного альбумина, но видоспецифическими являются только 2 из нескольких антигенных эпитопов, а остальные имеют перекрест с аналогами АФП одного или нескольких видов животных (мыши, крысы, теленка, свиньи, собаки, кошки). В молекуле АФП участок связывания со своим рецептором находится в *третьем домене*. Особенности метаболизма разных по происхождению клеток обуславливают различное представление ими структурных эпитопов АФП. С-концевой фрагмент АФП с 404-го по 595-й аминокислотный остаток (а. о.) полноразмерного белка был клонирован и продуцирован в клетках *E. coli* штамма BL21(DE3). Уровень продукции белка составил не менее 150 мг с 1 л культуры [19].

Рецепторы к АФП

Рецепторно-опосредованный эндоцитоз – один из типов везикулярного транспорта, за открытие которого была вручена Нобелевская премия по медицине и физиологии 2013 г. Джеймсу Ротману (James

E. Rothman), Рэнди Шекману (Randy W. Schekman) и Томасу Зюдхофу (Thomas C. Südhof) [20]. После этого открытия под новым углом зрения были рассмотрены возможности использования известного ранее контакта АФП с высокоаффинными АФП-рецепторами клеток-мишеней или клеток-экспортеров биологически активных веществ.

Среди этих возможностей были не только предложения широко использовать АФП как диагностический маркер, но и поисковые исследования о создании нековалентных комплексов с АФП в качестве транспортного белка для ксенобиотиков, направленных на терапию заболеваний с повышенным уровнем белка [21, 22].

В связи с этим чрезвычайно важны исследования рецепторов к АФП (receptor for alpha-fetoprotein, ReCAF), представляющих собой АФП-связывающий трансмембранный гликопротеин, встроенный в поверхностную мембрану. Впервые предположение о существовании специфического ReCAF было сделано R. Mero в 1981 г. для объяснения поглощения АФП растущими клетками по механизму рецепторно-опосредованного эндоцитоза [22]. В настоящее время о ReCAF при злокачественных новообразованиях известно достаточно много. Важно, например, что уровень антител к ReCAF в сыворотке крови онкобольных достоверно выше по сравнению с таковым у здоровых лиц. Этот факт получил подтверждение благодаря обнаруженному *in vitro* различию в накоплении АФП в культивируемых опухолевых и эмбриональных клетках и в здоровых, в т. ч. стимулированных *in vitro* лимфоцитах и моноцитах периферической крови человека [23].

Экспериментально показано, что АФП может взаимодействовать и связывать цитоплазматические белки, которые в норме эскортируют ядерные факторы или транскрипционные кофакторы к поверхности органелл клеток. Имеющиеся на поверхности мембран ReCAF служат для связывания ядерных факторов или иных кофакторов/ингибиторов [24, 25].

Рецепторно-опосредованный эндоцитоз комплексов с АФП в клетку проанализирован с помощью электронной микроскопии. Показано, что ковалентно связанные конъюгаты АФП с пероксидазой хрена (последняя использована для визуализации АФП) в процессе эндоцитоза сначала обнаруживаются в кластриновых везикулах, затем в эндосомах и складчатых мембранах центральной области аппарата Гольджи, в то время как яичный альбумин после интернализации (степень его интернализации очень низка) обнаруживался в лизосомах. После интернализации основная часть АФП не подвергается деградации и вновь выделяется в экстраклеточную среду, т. е. происходит рециклирование АФП [26, 27].

Данные об уровне и характере экспрессии ReCAF в клетках опухолей человека в сравнении с экспрессией этого белка в нормальных тканях весьма ограничены и противоречивы [28]. Доказанный рецепторно-опосредованный контакт с высокоаффинными ReCAF и последующий эндоцитоз АФП в клетки-мишени или клетки-экспортеры биологически активных веществ позволили использовать АФП как диагностический маркер, а также в качестве транспортного белка для создания нековалентных комплексов с ксенобиотиками для терапии заболеваний с повышенным уровнем АФП [29–30].

Необходимым инструментом для проведения таких исследований являются моноклональные антитела (МКА, или monoclonal antibodies (англ.), MAbs, MCA), которые в полном размере или в виде фрагментов предложены в качестве векторных молекул для создания методов направленной терапии и новых методов диагностики опухолей. Для иммуногистохимических исследований ReCAF отобран клон 2В8, так как МКА связываются именно с этим АФП-узнающим сайтом [31]. В качестве векторов в терапевтических комплексах с АФП рассматриваются МКА к ReCAF или к определенным его эпитопам.

Известные в настоящее время данные позволили сформулировать представление о ReCAF как об универсальном онкофетальном белке и опухолевом маркере [32].

Терапевтические комплексы с АФП

Возможность создания для векторов биологически активных веществ на основе онкофетальных белков и факторов роста физиологических лигандов и соответствующих рецепторов определяется относительно высокой плотностью рецепторов к ним на опухолевых клетках. Общим недостатком таких иммуноконъюгатов является то, что их повторное введение может спровоцировать иммунные реакции организма. АФП считается одним из наиболее перспективных векторов для цитотоксических препаратов, так как он специфически связывается и эндоцитируется опухолевыми клетками, в то время как уровень его рецепторов на нормальных клетках человека очень низок [26].

Комплексы с АФП можно отнести к участникам активного транспорта лекарственных веществ с использованием высокоспецифичных механизмов, основанных на взаимодействии лиганда-вектора, входящего в состав системы, с рецепторами на поверхности опухолевых клеток. Особенно интересны исследования по созданию иммунотерапевтических комплексов не только с АФП, но и МКА к определенным его эпитопам. Комплексы, в которых конъюгированные части соединены лабильной пептидной связью, описаны как избирательно действующие на опухолевые клетки-мишени [26].

В качестве вектора адресной доставки цитостатических соединений или групп в комплексах используются АФП различного происхождения, в т. ч. из эмбриональных тканей человека или из крови и амниотической жидкости свиных эмбрионов. Известно несколько высокоэффективных методик выделения и ренатурации АФП [33, 34].

В терапевтических комплексах с АФП или МКА адресность доставки цитостатика направлена на улучшение его биодоступности к опухолевым клеткам и реализует запуск апоптоза через митохондриальный путь, но может снизить цитотоксический потенциал агента и/или расширить спектр побочных эффектов, например, образуя комплекс с каким-либо тератогеном эмбриональной токсичности [35, 36].

Причиной этого помимо недостаточной презентации рецепторов на клетках опухолей может быть то, что существенную часть общего пула АФП мало- и среднепродуцирующих АФП опухолей составляет не раковый, а физиологический АФП, синтезирующийся в результате работы гомеостатического механизма, а злокачественные клетки способны поглощать его, снижая концентрацию в кровотоке [37].

Как следствие образуются комплексы с биологически активными лигандами нормальных тканей-мишеней, например, полиненасыщенными жирными кислотами, билирубином, лектинами и некоторыми стероидными гормонами, что является причиной развития нежелательных побочных эффектов [5, 38, 39].

Попытки целенаправленной доставки к злокачественным клеткам цитостатиков, цитотоксинов и гормонов с помощью АФП достаточно широко представлены [26, 40–43]. В этих работах рассмотрены комплексы АФП с полиненасыщенной кислотой ристицином, цитотоксинами в виде противолейкозного антибиотика калихеамицина и фрагмента А дифтерийного токсина азиалофетнина, цитостатическим конъюгатом эстрон-доксорубицином. На примере последнего показано, что комплекс АФП-эстроген лишает эстроген-чувствительные ткани, такие как матка новорожденной мышей, чувствительности к свободному эстрогену [44].

Анализ биологической активности различных комплексов с АФП, по мнению Г.И. Абелева, не позволяет однозначно считать, специфичны ли рецепторы АФП именно для этого белка или они взаимодействуют с АФП как лектины, обладая более или менее широкой специфичностью к различным гликопротеинам. В большинстве работ в качестве контроля на специфичность связывания АФП используется сывороточный альбумин, не являющийся гликопротеином.

Исследования терапевтических комплексов с АФП в последние годы интенсифицировались, а их результаты имеют не только практическое, но и фундаментальное значение. Например, показана возможность получения терапевтических комплексов на основе гормонов с фрагментами АФП [45].

Причиной этого является тот факт, что апробированные биотехнологические методы получения полноразмерной молекулы АФП в прокариотических системах экспрессии имеют недостаточно высокий выход из-за низкой эффективности ренатурации белка, экспрессируемого в составе бактериальных телец включения. Для прохождения ренатурации молекулы АФП необходимо правильное образование 16 дисульфидных связей. Для фолдинга С-концевого фрагмента АФП (рАФП3д) необходимо формирование 6 дисульфидных связей. Н.В. Гороховец и соавт. предположили, что ренатурация рАФП3д (с 404-го по 609-й аминокислотный остаток) будет более эффективной, и доказали это [28]. С использованием рАФП3д в качестве векторного белка получены конъюгаты векторного белка с цисплатином, полимерными наночастицами PLGA-НЧ из сополимеров молочной и гликолевой кислот, глутарового альдегида, аконитового ангидрида и диальдегиддекстрана с включенными противоопухолевыми цитостатиками паклитакселом (НЧ-ПАК-рАФП3д) и доцетакселом (НЧ-ДОЦ-рАФП3д), обладающими относительно высокой цитотоксичностью для клеток опухоли и значительно менее токсичными для лимфоцитов *in vitro*, а для последнего отмечена некоторая активность *in vivo* [46].

Среди возможных механизмов антипролиферативной активности АФП в комплексах в отношении опухолевых и нормальных тканей помимо описанного выше запуска апоптоза в митохондриях образуются независимая от CD95, TNFR1 и TNFR2

активация каспаза-3-подобных протеаз, регуляция цитохром С-связанной каспазной активности и образование апоптосомного комплекса [47–50].

Рассматривается также влияние АФП-содержащих агентов на активность участников провоспалительного ответа кератиноцитов, отдельные популяции которых инициируют имплантацию циркулирующих опухолевых клеток в ткани-мишени, т. е. процесс метастазирования [51].

АФП в трансформации и прогрессии опухолей

Одно из общепринятых положений онкологии гласит, что опухоль сохраняет направление и уровень дифференцировки клетки-предшественницы. Это позволяет рассматривать совместно характеристики нормальных и соответствующих опухолевых тканей, продуцирующих АФП. Далее рассмотрим отдельные виды опухолей.

Эмбрионально-клеточные опухоли (ЭК) и опухоли желточного мешка (ОЖМ)

ЭК и близкородственная ей опухоль тератокарцинома (ТК) представляют собой злокачественные гомологи эмбриональной ткани (ЭК) или эмбриональной ткани с элементами более или менее дифференцированных тканей (ТК). Предшественниками ЭК являются клетки зародышевого эпителия, чаще всего относящиеся к пре- или постмейотической стадии дифференцировки (между I и II мейотическими делениями). Эти клетки относятся к полипотентным стволовым эмбриональным клеткам, способным, как и их нормальные предшественники, к самой разнообразной дифференцировке. Собственно ЭК состоят из аналогов эмбриональных клеток, в то время как ТК включают очаги дифференцировки в гомогенную ткань ЭК. Только часть потомства стволовых клеток ЭК – всегда менее половины – проходит дифференцировку, остальные воспроизводятся на уровне материнских клеток. Таким образом, стволовые клетки ЭК и ТК являются аналогами ранних эмбриональных клеток, способными к дифференцировке в различные зрелые ткани. В нормальном развитии эмбриона АФП синтезируется висцеральной энтодермой желточного мешка (ВЭЖМ). Один из первых продуктов дифференцировки в эмбрионе, как уже говорилось выше, – ВЭЖМ. В процессе прогрессии опухоли может произойти дополнительная трансформация предшественника ВЭЖМ. В этом случае на основе ЭК или ТК возникает новая опухоль желточного мешка (ОЖМ), очаги дифференцировки в которой будут аналогами ВЭЖМ. Если новая опухоль опередит в скорости роста исходную, то она вытеснит свою предшественницу и будет существовать как «чистая» форма.

При действии эмбрионального индуктора – ретиноевой кислоты (РК) на ЭК или ТК обычно возникают структуры, аналогичные ВЭЖМ. Структура, аналогичная ВЭЖМ, в ЭК или ТК сохраняет способность к синтезу сывороточных белков, включая прежде всего АФП. Это очень убедительно показано иммуногистохимически, а также путем определения белков человеческой сыворотки, секретируемых ВЭЖМ внутрь эмбриональных телец или в кистозную жидкость при росте человеческой ОЖМ на мышцах *nude*. Следует отметить, что АФП является доминирующим компонентом среди сывороточных белков,

синтезируемых нормальной или опухолевой ВЭЖМ. В обоих случаях профиль его связывания с лектинами характерен именно для эмбриональной формы АФП – очень низкое связывание с конканавалином А (Кона) в отличие от АФП печеночного происхождения, большая часть которого связывается с Кона [52]. В редких случаях ТК образует АФП, характерный для печени. При этом в ней обнаруживаются очаги дифференцировки типа фетальной печени.

В 80–90% случаев ЭК, ТК или ОЖМ сопровождаются повышенными уровнями АФП в крови, что высокоспецифично в дифференциальной диагностике этих опухолей с семиномами, дисгерминомами или стромальными опухолями яичка или яичника [53, 54]. Добавочный серологический маркер ЭК и ТК – хорионический гонадотропин, продуцируемый аналогами трофобласта, часто развивающимися в этих опухолях. Определение обоих маркеров очень информативно и повсеместно используется как для первичной диагностики этих опухолей, так и для оценки эффективности их лечения. Указанные опухоли хорошо поддаются лечению при сочетании радикальной операции с последующей химиотерапией цисплатином [55].

Другие опухоли яичка и яичников – семинома, опухоли стромальных клеток или клеток Сертоли – всегда четко отрицательны по АФП [56]. Таким образом, АФП в сочетании с хорионическим гонадотропином практически строго специфичен для ЭК, ТК или ОЖМ как в диагностике, так и в мониторинге.

Гепатобластомы (ГБ)

ГБ четко отличаются от гепатоцеллюлярных карцином (ГЦР) «взрослого» типа и являются характерными опухолями у детей младшего возраста. ГБ состоят из клеток, соответствующих по морфологии и физиологии фетальным гепатоцитам с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, выраженной базофилией и слабо развитым эндоплазматическим ретикуломом. Иногда ГБ содержат очаги гемопоза и даже остеогенеза. В клиническом отношении ГБ менее злокачественны, чем ГЦР, и лучше поддаются хирургическому лечению. Поскольку ГБ представляет собой «злокачественный аналог» фетальной печени, можно ожидать высокой продукции АФП. Действительно, эти опухоли сопровождаются АФП с самой высокой частотой (до 90% случаев) и с наивысшими его уровнями [56]. Более того, в иммуногистохимических исследованиях установлено, что большинство клеток ГБ содержат АФП. Таким образом, АФП является превосходным сывороточным маркером ГБ человека как при ее первичной диагностике, так и при оценке эффективности лечения. Однако мышьяная перевиваемая ГБ полностью лишена способности синтезировать АФП.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Проблема продукции АФП гепатоцеллюлярными карциномами наименее понятна. Скорее всего здесь существует несколько причин, соответствующих различным ситуациям возобновления его синтеза при неопухолевой патологии. Бесспорных корреляций между синтезом АФП и определенным гистологическим типом опухоли не выявлено. Обнаружена некоторая зависимость синтеза от уровня дифференцировки опухоли. Так, высококодифференцированные

карциномы, как правило, не содержат АФП. Анапластические ГЦР также имеют тенденцию к снижению частоты АФП-положительных случаев. Наибольшая частота и наивысшие уровни АФП отмечены при умеренно дифференцированных ГЦР. Эта закономерность неоднократно установлена для опухолей животных и человека, но ничего более специфичного не найдено. Низкая продукция АФП высококодифференцированными ГЦР не является неожиданностью. Здесь может действовать тот же механизм подавления экспрессии его гена, что и во «взрослой» печени. Более того, хирургическое повреждение высококодифференцированного опухолевого «АФП-отрицательного» узелка ведет к реэкспрессии АФП в клетках, окружающих зону некроза – воспаления [57]. Авторы заключают, что в высококодифференцированных опухолях действует тот же механизм, что и в нормальной «взрослой» печени, и в нем оперируют те же положительные и отрицательные трансфакторы. Высказывается также предположение о том, что большинство АФП-продуцирующих опухолей содержит частичный или полный набор печеночно-специфических положительных трансфакторов, определяющих экспрессию АФП в ГЦР вместе с другими сывороточными белками. Указанные авторы считают, что именно поэтому ГЦР ассоциируется с АФП, и не исключают другие параллели между регуляцией АФП в нормальной печени и в ГЦР.

С другой стороны, авторы считают доказанным, что межклеточные или матрикс-клеточные взаимодействия являются теми «нормальными» факторами, которые участвуют в регуляции АФП и в умеренно дифференцированных гепатомах. Интересной признана эксплантация в культуру суспензии АФП-отрицательных опухолевых клеток, диссоциированных коллагеназой, для доказательства выработки ими АФП наподобие нормальной печени. Не исключают также, что факторы, определяющие синтез АФП в опухолях, случайно утрачивают продукцию трансфактора, подавляющего транскрипцию гена АФП.

Причиной реэкспрессии АФП может быть и выпадение гипотетического рецептора, участвующего в межклеточных и матрикс-клеточных взаимодействиях. Интересное наблюдение было сделано на низкокодифференцированной гепатоме MRN 7777, поддерживаемой *in vitro* и активно продуцирующей АФП. Практически все гепатомные клетки синтезируют АФП. Однако из нее были получены «оппозитные» клоны, состоящие из 100% «АФП-положительных» и 100% «АФП-отрицательных» клонов. Каких-либо биологических различий между клонами не отмечено. Наиболее интересной особенностью этих клонов была необычно высокая «переключаемость» составляющих их клеток на противоположный по экспрессии АФП тип, достигающая частоты 1:100. Очевидно, что контроль синтеза АФП в этой системе осуществляется на эпигенетическом уровне [58].

Суммируя приведенные выше данные и соображения, можно заключить, что имеются различные пути, приводящие к реэкспрессии АФП в опухолях печени: контроль синтеза АФП в высококодифференцированных и, возможно, в части умеренно дифференцированных гепатом, осуществляемый на основе межклеточных и матрикс-клеточных взаимодействий, утрата определенных звеньев этого контроля (гипотетиче-

ских рецепторов), случайное выпадение «негативных» трансфакторов, оперирующих в транскрипции АФП-гена, и нарушения в эпигенетическом контроле синтеза АФП. Очевидно, что вопрос нуждается в дальнейшем изучении. В противоположность причинам реэкспрессии АФП в ГЦР клинические аспекты проблемы изучены практически исчерпывающе [56].

«АФП+» при ГЦР встречается приблизительно в 75–80% случаев при нормальном фоне 40–50 нг/мл. Эта частота существенно выше у детей (до 90%) и юношей (79%) по сравнению со взрослыми пациентами (66%). Наиболее вероятно, что это связано с преобладанием у юных пациентов носительства вируса гепатита В по сравнению со взрослыми, у которых ГЦР чаще сопровождается циррозом [59].

Некоторые колебания процента «АФП+» случаев при ГЦР отмечены в разных районах мира – частота минимальна в странах Северной Америки и Западной Европы и максимальна в районах, «эндемичных» по ГЦР, – Южной и Западной Африке и Юго-Восточной Азии [56]. Эти различия определяются скорее всего резко различным возрастом пациентов с ГЦР в «эндемичных» районах и районах с низкой частотой ГЦР. Мониторинг лечения ГЦР по уровням АФП в крови приобретает все большее значение по мере прогресса в области хирургического (пересадка печени) и химиотерапевтического (локальная перфузия печени) лечения этой ранее почти неизлечимой опухоли. Главная трудность в диагностике ГЦР по АФП – перекрывание ГЦР и циррозов печени при уровне АФП 50–500 нг/мл. Известно, что в этом случае необходимы повторные исследования, выявляющие волнообразную динамику при циррозах и постоянный рост при ГЦР. Другой путь для дифференцировки ГЦР и циррозов по АФП – исследование профиля взаимодействия АФП с лектинами, особенно с лектином из *Lens culinaris*. Форма АФП, характерная для ГЦР, содержит лишь малую фракцию, реагирующую с указанным лектином, а АФП циррозного происхождения связывается с ним почти полностью. Различный профиль связывания с лектином имеет АФП при ГЦР и метастазах опухолей желудочно-кишечного тракта в печени.

Рецепторы АФП в опухолевых моделях

Опухолевые модели, экспрессирующие рецепторы, известны давно. Это, например, клетки Т-клеточной лимфомы [60] и крысиной гепатомы Морриса 777 [61]. Исследование презентации ReCAF с помощью МКА к рецепторам АФП клона 2В8 позволило обнаружить другие модели опухолей человека, например, аденокарциному молочной железы MCF-7 и карциному яичников SKOV-3. Более того, в этом исследовании показано, что в чувствительных опухолях рецепторов АФП меньше, а скорость рецепторно-опосредованного эндоцитоза ниже, чем в соответствующих опухолях с множественной лекарственной устойчивостью (аденокарцинома молочной железы MCF-7 против MCF-7/Adr и карцинома яичников SKOV-3 против SKVLB) [64]. Некоторые модели с экспрессией ReCAF приведены в исследованиях [3, 63–65].

С помощью скинтиграфической визуализации опухолей мышей (молочной железы и нейробластомы) посредством ¹³¹I-альфа-фетопротеина и получения положительных скинтиграфических изображе-

ний выявлена экспрессия захвата АФП с прямым доказательством экспрессии ReCAF на других опухолях грызунов и человека. Это рабдомиосаркома крысы [66], рак молочной железы мыши и человека [3, 64, 67, 68], Т-лимфомы мыши [62], Т- и В-клеточная лимфома человека [69, 70], линия моноцитных клеток злокачественного новообразования U-937 [71] и линия Т-клеток рака толстой кишки человека HT-29 [72].

Экспрессия ReCAF описана также в клетках прогностически значимой модели мышинного лимфолейкоза P-388, использованной в опытах по изучению комплексов АФП и экстрактивных цитотоксинов (бетулиновой кислоты и атрактилозида) [34, 73].

При изучении взаимодействия МКА к ReCAF описаны Т-клеточная лимфома человека Jurkat и культура клеток мышинного лимфолейкоза P-388.

Модель P-388 изучалась также и в других исследованиях [74].

Среди охарактеризованных количественно по экспрессии ReCAF известны следующие линии клеток: рак шейки матки HeLa с экспрессией $2,6 \times 10^4$ рецепторов на клетку при константе диссоциации $k_d = 1,2 \times 10^{-7}$ М, Т-клеточная лимфома Jurkat с экспрессией $5,8 \times 10^4$ рецепторов на клетку при константе диссоциации $k_d = 8,9 \times 10^{-6}$ М, лимфома Беркитта Raji с экспрессией $4,2 \times 10^4$ рецепторов на клетку при константе диссоциации $k_d = 4,8 \times 10^{-7}$ М, гепатома HepG2 с экспрессией $5,4 \times 10^4$ рецепторов на клетку при константе диссоциации $k_d = 4,9 \times 10^{-7}$ М, рак молочной железы MCF7 с экспрессией $3,1 \times 10^4$ рецепторов на клетку при константе диссоциации $k_d = 3 \times 10^{-6}$ М и рак яичников SKOV3 с экспрессией $4,4 \times 10^4$ рецепторов на клетку при константе диссоциации $k_d = 4 \times 10^{-7}$ М [75].

В качестве доклинических моделей для исследований *in vivo* предложены 3 штамма подкожных ксенографтов рака печени человека, содержащих АФП [76]. Описание этих штаммов приведено ниже.

Рак печени 2 (РПеч-2)

Штамм получен из культуры клеточной линии 143 рака печени человека. Первая имплантация: 12.12.1985 г. Двум бестимусным мышам введено по 5×10^6 клеток линии 143. Через 20 дней у них появились плотные опухолевые узелки, первая перевивка была сделана через 1,5 мес после инокуляции клеточной линии. Перевивки опухоли: на бестимусных мышах или крысах подкожно с интервалом 12–14 дней. Гибель мышей отмечена на 35-й день после инокуляции. Проведен 31 пассаж. Гистология: при первичной трансплантации бестимусным мышам клеточной культуры линии рака печени человека и при дальнейшем серийном пассировании в опухолях наблюдалась картина резко анаплазированного низкодифференцированного рака. В 6-м пассаже видна картина гепатоцеллюлярного рака с выраженной анаплазией и атипией клеток. Отмечено значительное число атипичных митозов, наличие известковых конкреций в соединительнотканых прослойках и мелких очагов некроза. На позднем, 31-м пассаже наблюдаются ячейки и тяжи умеренно полиморфных атипичных эпителиальных клеток, разделенных нежной стромой. При трансплантации штамма РПеч-2 (1-й и 6-й мышинные пассажи) бестимусным крысам в опухоли выявляется картина гепатоцел-

люлярного рака с очагами некроза и мелкими кальцификатами. На 6-м пассаже у крыс опухоль имеет строение гепатоцеллюлярного рака, местами со значительной атипией клеток. Отмечена высокая митотическая активность.

Маркеры: обнаружены гормональные рецепторы человека только к эстрогенам (14,0).

Рак печени 3 (РПеч-3)

Штамм получен из культуры клеточной линии ЗРІС/HRF/5 рака печени человека. Первая имплантация: 27.11.1984 г. 2 бестимусным мышам инокулировано по 5×10^6 клеток линии ЗРІС/HRF/5. Через 7 дн у них появились плотные опухолевые узелки, через 15 – сделана первая перевивка. Перевивки опухоли: на бестимусных мышах подкожно с интервалом 12–14 дн. Гибель мышей зафиксирована на 17–20-й день после инокуляции. Проведено 33 пассажа. Гистология: при первичной трансплантации бестимусным мышам культуры клеточной линии ЗРІС/HRF/5 рака печени человека развилась гепатома. В дальнейшем ткань опухоли (1-й и 2-й пассажи) имела солидное строение и состояла из кубических полигональных и нескольких вытянутых клеток с пузырьковидным ядром и 1–3 четкими нуклеолами. В цитоплазме части клеток было выявлено PAS+ вещество, отмечались небольшие некрозы и поля кровоизлияний. При дальнейшем пассировании (4-м и 5-м) в опухоли был виден солидно-трабекулярный печеночный рак. Встречались небольшие очаги некроза. Клеточный состав отличался еще большим полиморфизмом, чем при самых первых пассажах. Наблюдались очаги ангиоматоза. В более поздних пассажах (10-м и 14-м) наблюдался печеночно-клеточный рак солидного строения с формированием обильных щелевидных полостей, частично выстланных кубическим эпителием. Отмечалась высокая митотическая активность. Видны кровоизлияния и некрозы. При трансплантации штамма РПеч-3 (10-й мышинный пассаж) бестимусным крысам в опухоли сохранялась картина трабекулярно-солидного строения.

Рак печени Нер G2

Культура клеток Нер G2 рака печени человека, адаптированная к росту у иммунодефицитных мышей. Первая имплантация: 21.04.2005 г. восемь бестимусным мышам инокулировано $1,5 \times 10^7$ клеток линии Нер G2. Через 10–13 дней у них появились плотные опухолевые узелки. Гибель мышей отмечена на 40–53-й день после инокуляции. Динамика роста опухоли: на 1-м пассаже у 100% бестимусных мышей пальпируемая опухоль появилась на 13-й день после трансплантации (латентная фаза роста). Измеряемая опухоль объемом ($a \times b \times c$) 38 мм^3 появилась на 15-й день (V0), к 21-му дню прирост опухоли составил 3,3 раза (экспоненциальная фаза роста), к 25-му дню прирост опухоли уменьшился до 1,4 раза и на 29-й день составил 1,3 раза (стационарная фаза роста).

Заключение

Анализ тематической литературы за период 1956–2015 гг. посвящен рецепторам к эмбриональным белкам, в т. ч. к АФП, известным в медицине как онкомаркеры и используемым злокачествен-

ными клетками для организации опухолевого гомеостаза путем улучшения питания и регуляции прогрессивного роста.

АФП является специальным белком-переносчиком жизненно важных молекул, например, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Он захватывает эти молекулы в свой пространственный «гидрофобный карман» и целенаправленно пронесет внутрь клетки. Этот белок иногда называют эмбриональным альбумином, так как он выполняет транспортные функции, аналогичные тем, которые выполняет альбумин в крови взрослого человека. Считается, что некоторые тератогены связываются с АФП и таким образом попадают в кровь и клетки эмбриона. Это предположение легло в основу множества научных разработок, нацеленных на создание способов «адресной» доставки веществ в заданную клетку.

В онкологии функции АФП эссенциально определены его природой. Как широко распространенный карциноэмбриональный антиген он манифестирует наличие злокачественной опухоли, но не определяет тип новообразования. Продукция АФП в опухолевых моделях и экспрессия рецепторов избирательно повышены в злокачественных опухолях человека. Проникновение АФП в клетку – строго регулируемый процесс рецепторно-опосредованного эндоцитоза, осуществляемый через специальные мембранные рецепторы к АФП (ReCAF) с высокой избирательностью в отношении злокачественных клеток различного генеза.

До 90% всех злокачественных клеток человека и моделей опухолей человека и млекопитающих экспрессируют рецепторы к АФП, включая сравнительно недавно открытые стволовые опухолевые клетки – наиболее вероятный источник метастазирования. Гиперпродукция АФП и гиперэкспрессия ReCAF связаны с гистологическим типом опухолевой модели и характерны для эмбрионально-клеточных опухолей и гепатобластом с исходно низкой лекарственной чувствительностью или с лекарственной устойчивостью.

При выборе модели следует учитывать, что в разных типах опухолевых клеток ReCAF имеют специфические особенности при культивировании, которые не проявляются в условиях животного организма. При этом для более дифференцированных опухолей характерен больший уровень продукции АФП и гиперэкспрессия ReCAF.

Использование подкожных ксенографтов опухолей человека сигнальных для АФП локализаций с гиперэкспрессией рецепторов позволяет наиболее доказательно выявить эффективность терапевтической системы на доклиническом уровне.

Адресная доставка терапевтических систем, созданных на основе АФП или его фрагментов, способна вызвать изменение их фармакологических свойств. Терапевтический выигрыш возможен за счет индукции процесса апоптоза митохондриальным путем, но при этом возможно снижение цитотоксического потенциала системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bergstrand C.G., Czar B. Factors influencing the serum haptoglobin level in infancy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1956; 8: 174–9.
2. Abelev G.I., Perova S., Khramkova N.I., Postnikova Z.A., Irlin I.S. Production of embryonal alpha-globulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplantation.* 1963; 1: 174–80
3. Моро Р.Дж. Обнаружение и лечение рака. Патент РФ №2161042; 1995.
4. Абелев Г.И. Экспериментальные материалы по изучению некоторых фракций опухолевой ткани. *Онтогенез.* 1989; 20(6): 607–15.
5. Deutsch H.F. Chemistry and biology of α -fetoprotein. *Adv. Cancer Res.* 1991; 56: 253–312.
6. Молдогазиева Н.Т., Терентьев А.А. Альфа-фетопротейн и факторы роста. Структурно-функциональные взаимоотношения и аналогии. *Успехи биологической химии.* 2006; 46: 99–148.
7. Решетников С.С. Иммуноферментный анализ альфа-фетопротейна, использование в диагностике заболеваний человека. *Новости «Вектор-Бест».* 1997; 4(6): 85–96.
8. Еремина Е.Ю. Использование сывороточных онкомаркеров в диагностике злокачественных опухолей органов пищеварения. *Гастроэнтерология. Экспериментальная и клиническая.* 2011; (7): 91–8.
9. Кобяков Г.Л., Абсалимова О.В., Аникеева О.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. *Злокачественные опухоли.* 2015; (4): 55–79.
10. Черешнев В.А., Родионов С.Ю., Черкасов В.А. и др. *Альфа-фетопротейн.* Екатеринбург: УрО РАН; 2004.
11. Винницкий В.Б. Онкогерминативная гипотеза опухолевого роста. *Экспериментальная онкология.* 1989; 11(6): 59–66.
12. Гриневиц Ю.А., Каменец Л.Я. *Основы клинической иммунологии опухолей.* Киев: Здоровье; 1986.
13. Nomura N. et al. Clinical Features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. *Cancer.* 1989; 64(8): 1700–7.
14. Nitsvetov M.B., Rodina A.V., Severin S.E. et al. Monoclonal antibodies to the AFP receptor and their activity. *Biomarkers and Environ.* 2001; 4(1-2): 51.
15. Северин Е.С., Северин С.Е., Москалева Е.Ю., Посыпанова Г.А. Таргетная терапия рака. *Природа.* 2013; (1): 71–7.
16. Trojan J. et al. Body, space and pain. *Br. J. Exp. Pathol.* 1989; 70(4): 469–78.
17. Корыстов Ю.Н. Физиологическая и репаративная регенерация тканей – основной фактор онкогенеза. *Успехи современной биологии.* 1994; 114(5): 412–5.
18. Thompson C.V. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science.* 1995; 267: 1456–62.
19. Шарапова О.А., Позднякова Н.В., Лауринавичюте Д.К. и др. Выделение и характеристика рекомбинантного фрагмента альфа-фетопротейна человека, соответствующего с-концевому структурному домену. *Биоорганическая химия.* 2010; 36(6): 760–8.
20. Бьков В.Л. *Гистология и общая гистология.* СПб: Сотис; 2007.
21. Батрак С.П. Использование эмбриональных тканей в лечебных целях. *Врачебное дело.* 1971; 110: 127–9.
22. Naval J., Villacampa M.J., Goguel A.F., Uriel J. Cell-type specific receptors for alpha-fetoprotein in a mouse T-lymphoma cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985; 82: 3301–5.
23. Moro R., Uriel J. Early localization of AFP in the developing nervous system of the chicken. *Oncodevelop. Biol. Med.* 1981; 2: 391–8.
24. Uriel J. The physiological role of Alpha-Fetoprotein in cell growth differentiation. *J. Nucl. Med. Allied Sci.* 1979; 33(3): 12–7.
25. Jacobson H.I., Bennett J.A., Mizejewski G.J. Inhibition of estrogen-dependent breast cancer growth by a reaction product of alpha-fetoprotein and estradiol. *Cancer Res.* 1990; 50(2): 415–20.
26. Mizejewski G.J., Phillips L., Stoll W. In vitro studies of the abortogenic potential of anti-serum to alpha-fetoprotein. *Int. J. Immunopharmacol.* 1981; 3: 87–95.
27. Лужков Ю.М., Москалева Е.Ю., Накашьян Раймонд, Посыпанова Г.А., Родина А.В., Северин Е.С. и др. *Конъюгаты биологически активных веществ с альфа-фетопротейном, обладающие избирательным действием по отношению к раковым опухолям, способ их получения (варианты) и фармацевтическая композиция на их основе.* Патент РФ № 2071351; 1997.
28. Гороховец Н.В., Дигтярь А.В., Луценко Е.В., Луценко С.В., Макаров В.А., Посыпанова Г.А. и др. *Противоопухолевый пептидный препарат на основе фрагмента альфа-фетопротейна, его конъюгат, фармацевтическая композиция и способ лечения гормонзависимых опухолей.* Патент РФ № 2285537; 2006.
29. Moro R., Tamaoki T., Wegmann T.G., Longnecker B.M., Laderoute M.P. Monoclonal antibodies directed against a widespread oncofetal antigen: The alpha-fetoprotein receptor. *Tumor Biol.* 1993; 14: 116–30.
30. Батрак С.П. Использование эмбриональных тканей в лечебных целях. *Врачебное дело.* 1971; (10): 127–9.
31. Ohkawa K., Tsukada Yu., Abe T., Takada K., Hibi N. Overcoming effect of antibody against rat alpha-fetoprotein (AFP) on the growth of daunorubicin-resistant mutant rat. *Int. J. Cancer.* 1989; 44(3): 489–93.
32. Пак Н.А., Столярова В.М., Аутеншлюс А.И. *О перспективе использования фетальных протеинов в терапии злокачественных опухолей.* Новосибирск; 1997.
33. Uriel J., Villacampa M.J., Moro R. et al. Uptake of radio labeled AFP by mouse mammary carcinomas and its usefulness in tumor scintigraphy. *Cancer Res.* 1984; 44: 5314–9.
34. Шарапова О.А., Позднякова Н.В., Лауринавичюте Д.К. и др. Выделение и характеристика рекомбинантного фрагмента альфа-фетопротейна человека, соответствующего с-концевому структурному домену. *Биоорганическая химия.* 2010; 36(6): 760–8.
35. Пак В.Н. *Композиция альфа-фетопротейна и индукторов апоптоза для лечения рака.* Патент РФ № 2438695; 2010.
36. Pak V. Teratogens against cancer. *J. Stem Cell Res. Ther.* 2014; 4: 9–13.
37. Grabelnyh O.I. The energetic functions of plant mitochondria under stress. *J. Stress Physiol. Biochem.* 2005; 1(1): 37–54.
38. Пак В.Н. Тератогены против рака. *Нанотехнологии: биотехнологии и медицина.* 2013; 1(20): 55–57.
39. Винницкий В.Б. Онкогерминативная гипотеза опухолевого роста. *Экспериментальная онкология.* 1989; 11(6): 59–66.
40. Nunez N.A. et al. Biological activities of alpha-fetoprotein. *Voca Raton:* CRC Press Inc.; 1987; Vol. 1: 3–19.
41. Игнатъева Г.А., Топтыгин А.Ю., Сеславина Л.С., Сидорович И.Г. Противоопухолевый эффект конъюгата альфа-фетопротейна с ристинином. В кн.: *1-я Национальная конференция Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии».* М; 1997: 269.
42. Рошин Е.М., Комов Д.В., Нечипай А.В. и др. Теоретическое обоснование и первые итоги клинического применения альфа-фетопротейна человека (АФП) и комплекса доксорубин-эстрон (ДЭ) у больных злокачественными новообразованиями печени. В кн.: *Новое в онкологии.* Воронеж; 1997; т. 2: 137–40.
43. Тихонов А.В., Щербаков В.М., Шутов А.В. *Способ получения препарата для направленной доставки противоопухолевых лекарств в раковую клетку.* Патент РФ № 2026688, 1995.
44. Cwley D.B., Simpson D.L., Herschman H.R. Asialoglycoprotein receptor mediates the toxic effects of an asialofetuin – diphtheria toxin fragment A conjugate of cultured rat hepatocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1981; 78(6): 3383–7.
45. Jacobson H., Bennett J., Mizejewski G. Inhibition of estrogen-dependent breast cancer growth by a reaction product of alpha-fetoprotein and estradiol. *Cancer Res.* 1990; 50: 415–20.
46. Дубовик Е.Г., Годованный А.В., Василенко Е.А. Создание полимерных наночастиц, конъюгированных с фрагментом альфа-фетопротейна, для направленной доставки доксорубина. В кн.: *Материалы 6-ой Международной конференции «Биология: от молекулы до биосферы».* Харьков; 2011: 138–9.
47. Dudich E., Semenkova L., Gorbatova E. et al. Growth-regulative activity of human alpha-fetoprotein for different types of tumor and normal cells. *Tumor Biol.* 1998; 19: 30–40.
48. Dudich E., Semenkova L., Dudich I. et al. α -Fetoprotein causes apoptosis in tumor cells via a pathway independent of CD95, TNFR1 and TNFR2 through activation of caspase-3-like proteases. *Eur. J. Biochem.* 1999; 266: 750–61.
49. Semenkova L., Dudich E., Dudich I. et al. α -Fetoprotein positively regulates cytochrome c-mediated caspase activation and apoptosome complex formation. *Eur. J. Biochem.* 2003; 270: 4388–99.
50. Северин С.Е., Родина А.В., Ницветов М.Б. и др. Регуляция противоопухолевой активности с помощью моноклональных антител к рецептору альфа-фетопротейна и иммунизация этим белком. *Российский иммунологический журнал.* 2001; 6(3): 249–57.
51. Ницветов М.Б., Москалева Е.Ю., Посыпанова Г.А. и др. Экспрессия РеАФП в опухолевых и нормальных тканях человека. В кн.: *Материалы 3^{ей} Научной конференции и школы-семинара для*

- молодых ученых «Белки-маркеры патологических состояний». Астрахань–Москва; 2003: 14–9.
52. Potapovich A., Pastore S., Kostyuk V.A. et al. a-Fetoprotein as a modulator of the pro-inflammatory response of human keratinocytes. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 158: 1236–47.
 53. Smith C., Kelleher Ph. Biological Activities of Alpha-Fetoprotein / Eds G. Mizejewski, H. Jacobson. 1989; Vol. 2: 35–43.
 54. Abelev G.I. *Cell Differentiation and Neoplasia* / Ed. G. Saunders. New York; 1978: 257–69.
 55. Abelev G., Elgort D. Alpha-fetoprotein. In: *Cancer Medicine* / Eds J. Holland, E. Frei. Philadelphia; 1982: 1089–99.
 56. Dmitrovsky E., Bost G., Chaganti R. Clinical and genetic features of human germ cell cancer. *Cancer Surv.* 1990; 9(2): 369–86.
 57. Kharkovskaya N.A., Svinolupova S.I., Khrustalev S.A. et al. Transplantable mouse hepatoblastoma: histologic, ultrastructural and immunohistochemical study. *Exp. Pathol.* 1990; 40: 283–9.
 58. Shipova L., Gleiberman A. AFP-synthesis induction in mouse hepatomas. *Int. J. Cancer.* 1985; 35: 235–8.
 59. Эрайзер Т.Л., Эльгорт Д.А., Абелев Г.И. Синтез α-фетопро-теина и альбумина гепатоцитами эмбриона человека. *Бюл. экпер. биол.* 1977; (6): 711–3.
 60. Faruta T., Kanematsu T., Matsumata T. et al. Clinicopathologic features of hepatocellular carcinoma in young patients. *Cancer (Philad.)* 1990; 66: 2395–8.
 61. Naval J., Villacampa M.-J., Goguel A.-F., Uriel J. Cell-type specific receptor for alpha-fetoprotein in a mouse T-lymphoma cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985; 82: 3301–5.
 62. Alava M., Iturralde M., Lampreave F. et al. Specific uptake of alpha-fetoprotein and albumin by rat Moriss 777 hepatoma cells. *Tumor Biol.* 1999; 20: 52–64.
 63. Северин Е.С., Караулов А.В., Москалева Е.Ю. и др. Характеристика чувствительных и резистентных к доксорубину опухолевых клеточных линий по уровню экспрессии рецептора альфа-фетопро-теина и способности к рецепторопосредованному эндцитозу. *Мол. Мед.* 2003; (2): 57–60.
 64. Uriel J., Villacampa M.J., Moro R. et al. Uptake of radiolabeled AFP by mouse mammary carcinomas and its usefulness in tumor scintigraphy. *Cancer Res.* 1984; 44: 5314–9.
 65. Moro R., Heuguerot C., Vercelli-Retta J. et al. The use of radioiodinated AFP for the scintigraphic detection of mouse mammary carcinomas. *Nucl. Med. Comm.* 1984; 5: 5–12.
 66. Hajeri-Germond M., Naval J., Trojan J. et al. The uptake of AFP by C1300 mouse neuroblastoma cells. *Br. J. Cancer.* 1985; 51: 791–6.
 67. Uriel J., Puopon M.F., Geuskens M. Alphafoetoprotein uptake by cloned cell lines derived from a nickel-induced rat rhabdomyosarcoma. *Br. J. Cancer.* 1983; 48: 263.
 68. Villacampa M.J., Moro R., Naval J. et al. AFP receptors in a human breast cancer cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984; 122: 1322–7.
 69. Laborda J., Naval J., Aliouche M. et al. Specific uptake of alpha-fetoprotein by malignant human lymphoid. *Int. J. Cancer.* 1987; 40: 314–8.
 70. Torres J.M., Anel A., Uriel J. AFP-mediated uptake of fatty acids by human T-lymphocytes. *J. Cell. Physiol.* 1992; 150: 456–2.
 71. Benevolensky S.V., Marchenko A.N., Kozlov D.G., Zatsepina S.S., Shingarova L.N., Dudich I.V. et al. Recombinant Alpha-fetoprotein and Method of Preparing. Patent US № 7910327 B2, 2011.
 72. Suzuki Y., Zeng C.Q., Alpert E. Isolation and partial characterization of a specific alpha-fetoprotein receptor on human monocytes. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1530–6.
 73. Esteban C., Gueskens M., Uriel J. Activation of an Alpha-Fetoprotein (AFP) receptor autocrine loop in HT-29 human colo carcinoma cells. *Int. J. Cancer.* 1991; 49: 425–30.
 74. Severin S.E., Posypanova G.A., Sotnichenko A.I. Anti-tumor activity of a covalent conjugate of the endiene antibiotic esperamicin A1 with human alpha-fetoprotein. *Dokl. Acad. Nauk.* 1999; 366(4): 561–4.
 75. Северин С.Е., Москалева Е.Ю., Посыпанова Г.А. Таргетная терапия рака. *Природа.* 2013; (1): 71–7.
 76. Трещалина Е.М. Коллекция опухолевых штаммов человека. М. Практическая медицина. 2009; 27–9.
 - Production of embryonal alpha-globulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplantation.* 1963; 1: 174–80.
 3. Moreau R.J. *Detection and treatment of cancer. Patent RF № 2161042.* (in Russian)
 4. Abelev G.I. The experimental materials to study some fractions of tumor tissue. *Ontogenez.* 1989; 20(6): 607–15. (in Russian)
 5. Deutsch H.F. Chemistry and biology of α-fetoprotein. *Adv. Cancer Res.* 1991; 56: 253–312.
 6. Moldogazieva N.T., Terentyev A.A. Alpha-fetoprotein and growth factors. Structural and functional relationships and analogies. *Uspekhi biologicheskoy himii.* 2006; 46: 99–148. (in Russian)
 7. Reshetnikov S.S. Immunoassay analysis of alpha-fetoprotein, human use in the diagnosis of diseases. *Novosti «Vektor-Best».* 1997; 4(6): 85–96. (in Russian)
 8. Eremina E.Yu. The use of serum tumor markers in the diagnosis of malignant tumors of the digestive system. *Gastroenterologiya. Eksperimental'naya i klinicheskaya.* 2011; (7): 91–8. (in Russian)
 9. Kobayakov G.L., Absalyamova O.V., Anikeeva O.Yu. et al. Practical recommendations on the drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Zlokachestvennye opukholi.* 2015; (4): 55–79. (in Russian)
 10. Chereshnev V.A., Rodionov S.Yu., Cherkasov V.A. et al. Alpha-fetoprotein. Ekaterinburg: *UrO RAN*; 2004. (in Russian)
 11. Vinnitsa V.B. Oncogermlinal hypothesis of tumor growth. *Eksperimental'naya onkologiya.* 1989; 11(6): 59–66. (in Russian)
 12. Grinevich Yu.A., Kamenetz L.Ya. Fundamentals of Clinical Immunology of Tumors. Kiev; *Zdorov'e*; 1986. (in Russian)
 13. Nomura N. et al. Clinical Features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. *Cancer.* 1989; 64(8): 1700–7.
 14. Nitsvetov M.B., Rodina A.V., Severin S.E. et al. Monoclonal antibodies to the AFP receptor and their activity. *Biomarkers and Environ.* 2001; 4(1-2): 51.
 15. Severin E.S., Severin S.E., Moskaeva E.Yu., Posypanova G.A. Targeted cancer therapy. *Природа.* 2013; (1): 71–7. (in Russian)
 16. Trojan J. et al. Body, space and pain. *Br. J. Exp. Pathol.* 1989; 70(4): 469–78.
 17. Korystov Yu.N. The physiological and reparative regeneration of tissues – the main factor in oncogenesis. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 1994; 114 (5): 412–5. (in Russian)
 18. Thompson C.B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science.* 1995; 267: 1456–62.
 19. Sharapova O.A., Pozdnyakova N.V., Laurinavichyute D.K. et al. Isolation and characterization of a recombinant fragment of human alpha-fetoprotein, corresponding to the structural-terminal domain. *Bioorganicheskaya Khimiya.* 2010; 36(6): 760–8. (in Russian)
 20. Bykov V.L. *Cystology and General Histology.* St. Petersburg: Sotis; 2007. (in Russian)
 21. Batrak S.P. The use of fetal tissues for therapeutic purposes. *Vrachebnoe delo.* 1971; (110): 127–9. (in Russian)
 - Naval J., Villacampa M.J., Goguel A.F., Uriel J. Cell-type specific receptors for alpha-fetoprotein in a mouse T-lymphoma cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985; 82: 3301–5.
 23. Moro R., Uriel J. Early localization of AFP in the developing nervous system of the chicken. *Oncodevelop. Biol. Med.* 1981; 2: 391–8.
 24. Uriel J. The physiological role of Alpha-Fetoprotein in cell growth differentiation. *J. Nucl. Med. Allied Sci.* 1979; 33(3): 12–7.
 25. Jacobson H.I., Bennett J.A., Mizejewski G.J. Inhibition of estrogen-dependent breast cancer growth by a reaction product of alpha-fetoprotein and estradiol. *Cancer Res.* 1990; 50(2): 415–20.
 26. Mizejewski G.J., Phillips L., Stoll W. In vitro studies of the abortogenic potential of anti-serum to alpha-fetoprotein. *Int. J. Immunopharmacol.* 1981; 3: 87–95.
 27. Luzhkov Yu.M. et al. *The Conjugates of Biologically Active Substances with Alpha-fetoprotein Having Selective Action Against Cancerous Tumors, their Method of Preparation (Variants) and Pharmaceutical Composition on their Basis.* 1997 Patent RF №2071351; 1997. (in Russian)
 28. Fel'dman N.B., Digtyar A.V., Lutsenko S.V., Severin E.S. et al. *Anti-tumor peptide preparation on the basis of a fragment of alpha-fetoprotein and its conjugate, pharmaceutical composition and method for the treatment of hormone-dependent tumors.* Patent RF № 2285537; 2006. (in Russian)
 29. Moro R., Tamaoki T., Wegmann T.G., Longnecker B.M., Laderoute M.P. Monoclonal antibodies directed against a widespread oncofetal antigen: The alpha-fetoprotein receptor. *Tumor Biol.* 1993; 14: 116–30.

REFERENCES

1. Bergstrand C.G., Czar B. Factors influencing the serum haptoglobin level in infancy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1956; 8: 174–9.
2. Abelev G.I., Perova S., Khramkova N.I., Postnikova Z.A., Irlin I.S.

30. Batrak S.P. The use of fetal tissues for therapeutic purposes. *Vrachebnoe delo*. 1971; (10): 127–9. (in Russian)
31. Ohkawa K., Tsukada Yu., Abe T., Takada K., Hibi N. Overcoming effect of antibody against rat alpha-fetoprotein (AFP) on the growth of daunorubicin-resistant mutant rat. *Int. J. Cancer*. 1989; 44(3): 489–93.
32. Pak N.A. et al. *On the Long Term the Use of Fetal Proteins in the Treatment of Malignant Tumors*. Novosibirsk; 1997. (in Russian)
33. Uriel J., Villacampa M.J., Moro R. et al. Uptake of radio labeled AFP by mouse mammary carcinomas and its usefulness in tumor scintigraphy. *Cancer Res*. 1984; 44: 5314–9.
34. Sharapova O.A., Pozdnyakova N.V., Laurinavichyute D.K. et al. Isolation and characterization of recombinant fragment of human alpha-fetoprotein, a corresponding C-terminal structural domain. *Bioorganicheskaya Khimiya*. 2010; 36(6): 760–8. (in Russian)
35. Pak V.N. *Composition AFP Inducers of Apoptosis and for Treating Cancer*. Patent RF № 2438695; 2010. (in Russian)
36. Pak V. Teratogens against cancer. *J. Stem Cell Res. Ther*. 2014; 4: 9–13.
37. Grabelnykh O.I. The energetic functions of plant mitochondria under stress. *J. Stress Physiol. Biochem*. 2005; 1(1): 37–54.
38. Pak V.N. Teratogens against cancer. *Nanotekhnologii: biotekhnologii i meditsina*. 2013; 1(20): 55–7. (in Russian)
39. Vinnitskiy V.B. Onco germinal hypothesis of tumor growth. *Ekspieriment'naya onkologiya*. 1989; 11(6): 59–66. (in Russian)
40. Nunez N.A. et al. Biological activities of alpha-fetoprotein. *Boca Raton*: CRC Press Inc.; 1987; Vol. 1: 3–19.
41. Ignat'yeva G.A., Toptygin A.Yu., Seslavin L.S., Sidorovich I.G. Antitumor effect of the conjugate of alpha-fetoprotein with ristitinsinom. In: *1-ya Natsional'naya konferentsiya Rossiyskoy assotsiatsii allergologov i klinicheskikh immunologov «Sovremennye problemy allergologii, klinicheskoy immunologii i immunofarmakologii»*. Moscow; 1997: 269. (in Russian)
42. Roshchin E.M., Komov D.V., Nechipay A.V. et al. The theoretical study and the results of the first clinical application of human alpha-fetoprotein (AFP) and the complex of doxorubicin-estrone (ED) in patients with malignant tumors of the liver. In: *Novoe v onkologii*. Voronezh, 1997; 2: 137–40. (in Russian)
43. Tikhonov A.V., Shcherbakov B.M., Shutov A.V. *A Method for Producing a Drug for the Targeted Delivery of Anticancer Drugs to Cancer Cells*. Patent RF № 2026688; 1995. (in Russian)
44. Cwley D.B., Simpson D.L., Herschman H.R. Asialoglycoprotein receptor mediates the toxic effects of an asialofetuin – diptheria toxin fragment A conjugate of cultured rat hepatocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1981; 78(6): 3383–7.
45. Jacobson H., Bennet J., Mizejewski G. Inhibition of estrogen-dependent breast cancer growth by a reaction product of alpha-fetoprotein and estradiol. *Cancer Res*. 1990; 50: 415–20.
46. Dubovik E.G., Godovanny A.V., Vasilenko E.A. Creating a polymeric nanoparticles conjugated with a fragment of alpha-fetoprotein, for targeted delivery of doxorubicin. In: *Materialy 6-oy Mezhdunarodnoy konferentsii «Biologiya: ot molekuly do biosfery»*. Khar'kov; 2011: 138–9. (in Russian)
47. Dudich E., Semenkova L., Gorbatoeva E. et al. Growth-regulative activity of human alpha-fetoprotein for different types of tumor and normal cells. *Tumor Biol*. 1998; 19: 30–40.
48. Dudich E., Semenkova L., Dudich I. et al. α -Fetoprotein causes apoptosis in tumor cells via a pathway independent of CD95, TNFR1 and TNFR2 through activation of caspase-3-like proteases. *Eur. J. Biochem*. 1999; 266: 750–61.
49. Semenkova L., Dudich E., Dudich I. et al. α -Fetoprotein positively regulates cytochrome c-mediated caspase activation and apoptosome complex formation. *Eur. J. Biochem*; 2003; 270: 4388–99.
50. Severin S.E., Rodina A.V., Nitsvetov M.B. et al. Regulation of antitumor activity with monoclonal antibodies to the receptor alpha-fetoprotein and immunization with this protein. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal*. 2001; 6(3): 249–57. (in Russian)
51. Nitsvetov M.B., Moskaleva E.Yu., Posypanova G.A. et al. ReAFP expression in tumor and normal human tissues. In: *Materialy 3 Nauchnoy konferentsii i shkoly-seminara dlya molodykh uchenykh «Belki-markery patologicheskikh sostoyaniy»*. Astrakhan'–Moscow. 2003: 14–9. (in Russian)
52. Potapovich A., Pastore S., Kostyuk V.A. et al. α -Fetoprotein as a modulator of the pro-inflammatory response of human keratinocytes. *Br. J. Pharmacol*. 2009; 158: 1236–47.
53. Smith C., Kelleher Ph. Biological Activities of Alpha-Fetoprotein / Eds G. Mizejewski, H. Jacobson. 1989; Vol. 2: 35–43.
54. Abelev G.I. *Cell Differentiation and Neoplasia* / Ed. G. Saunders. New York; 1978: 257–69.
55. Abelev G., Elgort D. Alpha-fetoprotein. In: *Cancer Medicine* / Eds J. Holland, E. Frei. Philadelphia; 1982: 1089–99.
56. Dmitrovsky E., Bost G., Chaganti R. Clinical and genetic features of human germ cell cancer. *Cancer Surv*. 1990; 9(2): 369–86.
57. Kharkovskaya N.A., Svinolupova S.I., Khrustalev S.A. et al. Transplantable mouse hepatoblastoma: histologic, ultrastructural and immunohistochemical study. *Exp. Pathol*. 1990; 40: 283–9.
58. Shipova L., Gleiberman A. AFP-synthesis induction in mouse hepatomas. *Int. J. Cancer*. 1985; 35: 235–8.
59. Erayzer T.L., El'gort D.A., Abelev G.I. Synthesis of α -fetoprotein and albumin human fetal hepatocytes. *Byul. eksper. biol*. 1977; (6): 711–13. (in Russian)
60. Faruta T., Kanematsu T., Matsumata T. et al. Clinicopathologic features of hepatocellular carcinoma in young patients. *Cancer (Philad.)*. 1990; 66: 2395–8.
61. Naval J., Villacampa M.-J., Goguel A.-F., Uriel J. Cell-type specific receptor for alpha-fetoprotein in a mouse T-lymphoma cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985; 82: 3301–5.
62. Alava M., Iturralde M., Lampreave F. et al. Specific uptake of alpha-fetoprotein and albumin by rat Morris 777 hepatoma cells. *Tumor Biol*. 1999; 20: 52–64.
63. Severin S.E., Karaulov A.V., Moskaleva E.Yu. et al. Characteristics of sensitive and resistant to doxorubicin tumor cell lines by the level of expression of alpha-fetoprotein receptor and ability to receptor-mediated endocytosis. *Mol. med*. 2003; (2): 57–60. (in Russian)
64. Uriel J., Villacampa M.J., Moro R. et al. Uptake of radiolabeled AFP by mouse mammary carcinomas and its usefulness in tumor scintigraphy. *Cancer Res*. 1984; 44: 5314–9.
65. Moro R., Heuguerot C., Vercelli-Redta J. et al. The use of radioiodinated AFP for the scintigraphic detection of mouse mammary carcinomas. *Nucl. Med. Comm*. 1984; 5: 5–12.
66. Hajeri-Germond M., Naval J., Trojan J. et al. The uptake of AFP by C1300 mouse neuroblastoma cells. *Br. J. Cancer*. 1985; 51: 791–6.
67. Uriel J., Puopon M.F., Geuskens M. Alphafoetoprotein uptake by cloned cell lines derived from a nickel-induced rat rhabdomyosarcoma. *Br. J. Cancer*. 1983; 48: 263.
68. Villacampa M.J., Moro R., Naval J. et al. AFP receptors in a human breast cancer cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1984; 122: 1322–7.
69. Laborda J., Naval J., Aliouche M. et al. Specific uptake of alpha-fetoprotein by malignant human lymphoid. *Int. J. Cancer*. 1987; 40: 314–8.
70. Torres J.M., Anel A., Uriel J. AFP-mediated uptake of fatty acids by human T-lymphocytes. *J. Cell. Physiol*. 1992; 150: 456–2.
71. Benevolensky S.V., Marchenko A.N., Kozlov D.G., Zatsepina S.S., Shingarova L.N., Dudich I.V. et al. Recombinant Alpha-fetoprotein and Method of Preparing. Patent US № 7910327 B2, 2011.
72. Suzuki Y., Zeng C.Q., Alpert E. Isolation and partial characterization of a specific alpha-fetoprotein receptor on human monocytes. *J. Clin. Invest*. 1992; 90: 1530–6.
73. Esteban C., Gueskens M., Uriel J. Activation of an Alpha-Fetoprotein (AFP) receptor autocrine loop in HT-29 human colo carcinoma cells. *Int. J. Cancer*. 1991; 49: 425–30.
74. Severin S.E., Posypanova G.A., Sotnichenko A.I. Anti-tumor activity of a covalent conjugate of the endiene antibiotic esperamicin A1 with human alpha-fetoprotein. *Dokl. Acad. Nauk*. 1999; 366(4): 561–4.
75. Severin S.E., Moskaleva E.Yu., Posypanova G.A. Targeted cancer therapy. *Priroda*. 2013; (1): 71–7. (in Russian)
76. Treshchalina E.M. *The Collection of Human Tumor Strains*. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2009: 27–9. (in Russian)