

сло опухолей на мышь — $0,20 \pm 0,10$, средний объем одной опухоли — $22,6 \pm 11,9 \text{ мм}^3$, величина опухолевой массы в среднем у одного животного — $4,5 \pm 3,1 \text{ мм}^3$. В опытной группе животных опухоли в этом возрасте не определены. В возрасте 22 мес у контрольной группы мышей частота возникновения опухолей составила 100 %, число опухолей на мышь — $2,8 \pm 0,5$, средний объем одной опухоли — $393,6 \pm 102,3 \text{ мм}^3$, общий объем опухолевой массы у одного животного — $1120,2 \pm 350,5 \text{ мм}^3$. У опытной группы животных опухоли достоверно возникали реже — в 66,7 % случаев $p \leq 0,001$. При этом количество гепатом на мышь ($1,5 \pm 0,4$) и общий объем опухолевой массы у одного животного ($378,9 \pm 126,8 \text{ мм}^3$) оказались достоверно ниже, чем в контроле ($p = 0,03$; $p = 0,04$ соответственно). Однако средний объем одной опухоли в данном случае ($258,4 \pm 71,3 \text{ мм}^3$) не имел статистически значимых различий по сравнению с контрольными животными ($p = 0,35$).

Заключение. Таким образом, воздействие сухого экстракта МФА в раннем постнатальном онтогенезе, захватывающая период завершения дифференцировки нормальной ткани печени, привело к снижению частоты возникновения наследственных гепатом на 33,3 %, уменьшению числа опухолей и объема опухолевой массы на одного животного при отсутствии значимых различий в объеме отдельных опухолей.

Н.А. Брусенцов¹, И.С. Голубева¹, О.В. Бочарова¹, Ю.А. Пирогов², Н.В. Анисимов², Д.А. Курпиров², А.А. Учеваткин², В.А. Полянский², В.Н. Никифоров², П.И. Никитин³, М.П. Никитин³

РАННЕЕ КонтРАСТНОЕ МРТ-ВЫЯВЛЕНИЕ И МАГНИТНАЯ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИЯ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА КОМБИНАЦИЯМИ МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫХ НАНОЧАСТИЦ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

³ФГБНУ Институт общей физики им. А.М. Прохорова, Москва, Россия

Введение. Цитратферрит (ЦФ) химически инертен, имеет LD_{50} 4,0 г/кг, биодеструктируется, полностью метаболизируется в организме млекопитающих, имеет высокую намагниченность, нагревается в полях от 0,1 до 1,0 МГц и является одним из перспективных магнитоуправляемых нанопрепаратов для создания диагностических и противоопухолевых средств. Инокс (ИО) обладает противоопухолевой активностью, что подтвердили в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

Цель исследования. Синтез ЦФ и оценка МРТ контрастных свойств комбинации ЦФ-магневист (ЦФ-МВ) 0,25 мл/кг 5 %-ный водный золь и противоопухолевой активности 40 %-ного золя ЦФ при магнитной термотерапии (ТТ), а комбинации 40 %-ного золя ЦФ-ИО при магнитной термохимиотерапии (ТХТ).

Материалы и методы. Из активированного нестехиометрического магнетита и лимонной кислоты при температуре 90 °С и перемешивании синтезировали ЦФ. Через 3 дня после прививки солидной формы карциномы Эрлиха мышам внутривенно последовательно вводили 0,25

мл/кг 5 %-ный водный золь ЦФ и 0,2 мл/кг МВ. После общей анестезии мышей размещали в поле 7 Тл биоспектротографа BioSpec BC 70/30 USR (Bruker) и проводили контрастное МРТ-сканирование тканей в режимах получения T_1 взвешенных (В) {600/15 [время повторения, мс/время эхо, мс], T_2 В (1950/85) спин-эхо, T_2 В градиент-эхо (600/13) и T_2^* В градиент-эхо (550/15)} изображений. Визуализировали ранние контрастные МРТ-изображения центров злокачественной пролиферации внутри многослойной мембраны опухолевой капсулы. Размеры опухолей определяли по формуле $V = ZP \cdot 2 (ZT + M)$. При магнитной ТТ 40 мг ЦФ в 100 мкл H_2O вводили 10 мышам по периметру в опухолевые ткани объемом $31 \pm 1,0 \text{ мм}^3$, выдерживали мышей 5×30 мин через 24 ч в поле 0,88 МГц, 150 Вт. Температура тела 37 °С не изменялась, температура опухоли повышалась от +45 до +46 °С, опухоли уменьшались в размерах до $2,7 \pm 0,6 \text{ мм}^3$, увеличение продолжительности жизни (УПЖ) 96 %. ИО 0,5 мг, в 100 мкл 0,9 % NaCl вводили 10 мышам по периметру в опухолевые ткани объемом $34 \pm 11 \text{ мм}^3$, химиотерапию проводили 5 раз через 24 ч. Опухоли уменьшались в размерах до $2,1 \pm 0,7 \text{ мм}^3$, УПЖ 193 %. Комбинацию ЦФ 40 мг, ИО 0,5 мг в 100 мкл H_2O вводили 10 мышам по периметру в опухолевые ткани объемом $29 \pm 0,9 \text{ мм}^3$. Магнитную ТХТ проводили, выдерживая мышей в поле 0,88 МГц, 150 Вт, 5×30 мин. Через 24 ч температура опухоли повышалась от +45 до +46 °С, опухоли уменьшались в размерах до $1,3 \pm 0,4 \text{ мм}^3$, УПЖ 357 %. Золь, содержащий комбинацию ЦФ 40 мг, ИО 0,5 мг, вода до 100 мкл, намагниченность насыщения M_s 8,7 кА/м, рН 6,6, z-потенциал -31 мВт, удельная абсорбция энергии (УАЭ) 290 Вт/г Fe, вводили 10 мышам. После проведения ТХТ: 5×30 мин, через 24 ч, в поле 0,88 МГц при температуре от +45 до +47 °С опухоли уменьшались в размерах от $1,0 \pm 0,3$ до $0,0 \text{ мм}^3$, УПЖ 360 %.

Результаты. Разработали комбинации ЦФ-МВ и ЦФ-ИО. Через 4 сут после прививки карциномы Эрлиха контрастной МРТ-визуализацией определили стадию формирования многослойной мембраны опухолевой капсулы. Противоопухолевую активность определили при магнитной ТХТ. После 5×30 мин магнитной ТХТ, через 24 ч, в поле 0,88 МГц при температуре от +45 до +48 °С наблюдали уменьшение опухолей до объема от $1,0 \pm 0,3$ до $0,0 \text{ мм}^3$, УПЖ 360 %. На 30-е сутки после ТХТ на контрастных МРТ-изображениях у большей части мышей опухоли не выявлялись, полная регрессия опухолей 65 %, УПЖ 360 %.

Заключение. Для повышения эффективности ТХТ необходимо предварительное контрастное МРТ-выявление опухолей, до инфильтрации опухолевых клеток в нормальные ткани, внутриопухолевое введение комбинации ЦФ-ИО с магнитной ТХТ.