

Н. А. Брусенцов<sup>1, 2</sup>, В. А. Полянский<sup>2</sup>, Ю. А. Пирогов<sup>3</sup>, А. И. Дубина<sup>3</sup>,  
А. А. Учеваткин<sup>3</sup>, Д. А. Куприянов<sup>3</sup>, Д. А. Тищенко<sup>3</sup>, П. И. Никитин<sup>4</sup>,  
Т. Н. Брусенцова<sup>4</sup>, Т. И. Ксенович<sup>4</sup>, М. П. Никитин<sup>4</sup>, Е. Р. Вольтер<sup>5</sup>,  
А. В. Иванов<sup>1</sup>

## ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ КОМБИНАЦИИ МАГНИТОГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИИ С МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ

<sup>1</sup> Государственное учреждение Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва, Россия; e-mail: brusentsov2005@yandex.ru;

<sup>2</sup> Институт механики МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

<sup>3</sup> Центр магнитной томографии и спектроскопии МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

<sup>4</sup> Центр естественно-научных исследований Института общей физики им. А. М. Прохорова РАН, Москва, Россия;

<sup>5</sup> НИИ экспериментальной патологии и терапии АН Абхазии, Сухум, Абхазия

Наночастицы  $Fe_3O_4$  покрывали слоем молекул лимонной кислоты с образованием координационных связей цитрат-иона с ионами железа. Полученный водный золь цитратферрита использовали как  $T_2$ -взвешенный МРТ негативный контрастный препарат. Последовательное внутривенное введение цитратферрита и магневиста приводило к увеличению контраста МРТ-изображений продолжительностью до 40 ч и яркости до 30 мин, которые при сканировании на биоспектротомографе BIOSPEC BC 70/30 USR (Bruker) приводили к усилению МРТ-изображений. Эффект усиления МРТ-изображений использовали для мониторинга онкогенеза при магнитогиродинамической термохимиотерапии (МТ) аденокарциномы молочной железы Ca 755 у самок мышей C57Bl/6j. Золь декстранферрита, содержащий циклофосфамид, тестировали как магнитоуправляемый противоопухолевый препарат при МТ. При лечении неинфильтративных опухолей объемом  $\approx 30 \text{ мм}^3$ , продолжительности каждого из 6 сеансов МТ — 30 мин, при 46 °C наблюдалась 40 % регрессия опухолей и увеличение продолжительности жизни на 300 %. При инфильтративных опухолях объемом  $\approx 300 \text{ мм}^3$ , в тех же условиях, наблюдалось увеличение продолжительности жизни животных на 200 %.

**Ключевые слова:** цитратферрит, МРТ негативный, Ca 755, декстранферрит

Одним из эффективных способов диагностики онкологических заболеваний является магнитно-резонансная томография (МРТ) [1, 2]. Ранее при работе с синтезированными нами противоопухолевыми магнитоуправляемыми золями [2 – 5] на биоспектротомографе BIOSPEC BC 70/30 USR (Bruker) и томографе МТ 2500 установлено, что *in vivo* ферриты повышают потенциал обнаружения границ инвазии и метастазирования путём увеличения контраста МРТ-изображений [2]. Поскольку обнаружение границ инвазии и метастазов является главной проблемой ранней диагностики злокачественных опухолей, мы синтезировали золь цитратферрита (ЦТФ) и испытали его в качестве средства, повышающего контраст МРТ-изображений, изучили применимость золя ЦТФ для обнаружения инфильтрации опухолевых клеток, метастазов, а также небольших опухолей, которые не определяются пальпированием и другими физическими методами.

Вторая цель этого исследования состояла в оценке усиления МРТ-изображений цитратферритом в сочетании с МРТ-позитивными контрастными препаратами, используемыми в настоящее время в диагностической практике.

Нерешенными молекулярно-биологическими и технологическими проблемами МР-томографии, используемой в диагностических целях и в процессе монито-

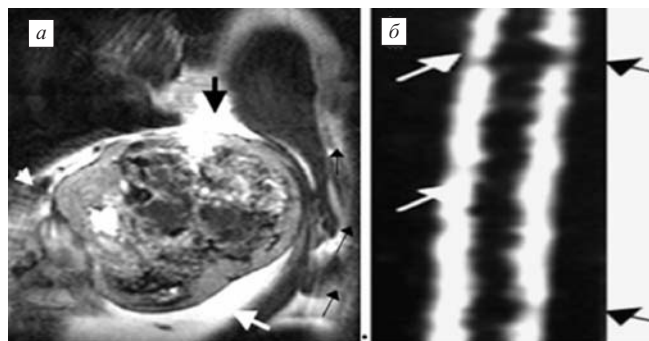
ринга качества терапии злокачественных опухолей являются:

- создание нетоксичных средств избирательной визуализации, связывания и обезвреживания опухолевых клеток и образований на ранних стадиях онкогенеза (предопухолевого состояния);

- МРТ-мониторинг онкогенеза в процессе терапии опухолей и образований с фокусированием внимания на подавлении развития опухолевых клеток;

- автоматическое поддержание требуемых условий в опухоли, областях инвазии, метастазах и в целостном организме длительное время, достаточное для полного клиренса опухолевых клеток.

Циклофосфамид (ЦФ) использовали в качестве цитостатического средства в сочетании с декстранферритом (ДФ) при 46 °C в течение 30 мин в переменном магнитном поле (ПеМП) (частота 0,88 МГц, индукция 7,2 кА/м, мощность 0,15 кВт) [2 – 5]. Этот метод регионарной гипертермии опухолей известен как магнитогиродинамическая термохимиотерапия (МТ) [2]. Он включает концентрацию и фиксацию магнитоуправляемых противоопухолевых препаратов (МПП) в опухоли неоднородным постоянным магнитным полем (НПМП) и нагревание МПП в опухоли переменным магнитным полем до температуры опухолевых тканей



**Рис. 1.** Усиленные цитратферритом и магнестом МРТ изображения аденокарциномы молочной железы Ca 755 и артерии с деформированными стенками после инвазии опухолевых клеток. *а)* Обнаруживается артерия, питающая опухоль, стенки которой деформированы в местах соприкосновения с опухолью (маленькие чёрные стрелки). Обогащённая магнестом кровь поступает из артерии, питающей опухоль (большая чёрная стрелка), в сосуды (конец маленькой белой стрелки), расположенные в стенке капсулы (большая белая стрелка), окружающей бесформенную опухолевую массу, расположенную внутри капсулы. *б)* Участок артерии, стенки которой деформированы опухолевыми клетками (белые стрелки), кровотокающие участки артерии, через которые вытекает кровь, обогащённая цитратферритом (чёрные стрелки), контраст МР-изображения артерии усилен кровью, обогащённой цитратферритом.

46 °С с отсасыванием некротических масс в смеси с остатками введенных препаратов [2].

На основе результатов, представленных в работе [2–10], нами были продолжены исследования возможностей усиления МРТ-изображений и оптимизации методики лечения мышей с перевитыми опухолями: аденокарциномой молочной железы Ca 755, карциномой шейки матки и меланомой В 16.

### Экспериментальная часть

Цитратферрит представляет собой наночастицы магнетита, покрытые слоем молекул лимонной кислоты. Молекулы лимонной кислоты связываются с поверхностью нанокристаллов магнетита, с образованием координационных связей. Цитратферрит синтезировали из  $Fe_3O_4$  и лимонной кислоты. Суспензию

наночастиц феррита в воде перемешивали при нагревании до 45 °С и рН 2–3. Лимонную кислоту прибавляли до соотношения (цитрат/ $Fe_3O_4$  вес. 1/3) и перемешивали в атмосфере азота дополнительно 40 мин при 40 °С и разбавляли прокипячённой водой, насыщенной азотом. Образовавшуюся после прибавления воды суспензию нагревали до 45 °С, охлаждали и чистили от исходных веществ деконтацией в НППП. Покрытые цитрат-ионами наночастицы выделили в НППП, суспендировали ультразвуком в полиглюкине. Получили золь ЦТФ в полиглюкине, который представляет собой магнетитовые наночастицы диаметром 4–10 нм, поверхности которых покрыты цитрат-ионами. Гидродинамический диаметр полученных наносфер соответствует 6–30 нм. При хранении золь электростатическая стабилизация золь ЦТФ в полиглюкине ослабевает и наблюдается слипание и укрупнение наночастиц. В процессе исследования нами испытаны 3 золя на основе ЦТФ в полиглюкине. Намагниченность насыщения ( $M_s$ ) 0,1, 1,0, 10 % и удельную абсорбцию энергии (УАЭ) золь определили методами, описанными в работах [5, 8–10]; просвечивающую электронную микроскопию проводили на приборе фирмы Филипс, разрешение 4 Å.

Мышей с опухолями подготавливали в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН по методу [2, 6]. Первое МРТ-исследование осуществили в ЦМТС МГУ им. М. В. Ломоносова на биоспектротомографе BIOSPEC BC 70/30 USR (Bruker) в режимах  $T_1$ -взвешенных {500/15 [время повторения, мс/время эхо, мс]} и  $T_2$ -взвешенных (1900/80) спин-эхо и  $T_2$ -взвешенных градиент-эхо (500/15)} последовательностей.

Золи ЦТФ в полиглюкине испытали как  $T_2$  взвешенные негативные МРТ контрастные агенты для мониторинга онкогенеза в процессе магнитогиродинамической термохимиотерапии (МТ) аденокарциномы молочной железы Ca 755 мышей с опухолями объёмом  $\approx 30$  мм<sup>3</sup>. Измеряли интенсивность сигнала и проводили визуальный анализ полученных томограмм.

Магнитогиродинамическую термохимиотерапию подкожных и кожных опухолей проводили МПП, состоящими из декстранферрита (ДФ) в качестве магнитного носителя и циклофосфана (ЦФ) как традиционного цитостатического средства [2]. Для concentra-

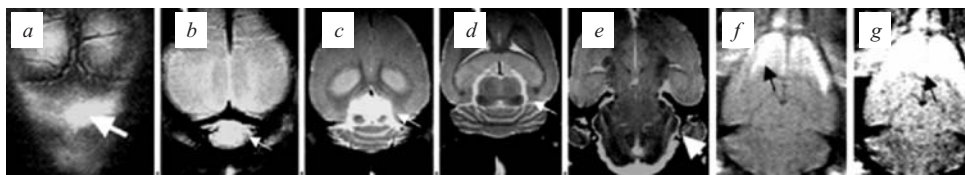
Таблица 1  
Противоопухолевый эффект магнитогиродинамической термохимиотерапии (МТ) на ткани аденокарциномы молочной железы Ca 755 через 36 дней после первой процедуры МТ, полная регрессия опухоли и среднее увеличение продолжительности жизни (УПЖ) самок мышей линии C57Bl/6j

Группа	Число процедур МТ	Средний объем опухоли, мм <sup>3</sup>	Относительный* объем опухоли, мм <sup>3</sup>	Полная регрессия опухоли, %	УПЖ, %
1-я	0	30 ± 6,0	1,000	0	0
2-я	0	28 ± 5,0	0,93	0	140
3-я	3	16 ± 3,0	0,53	0	180
4-я	6	4 ± 0,8	0,13	40	300

\* Здесь и в табл. 2: относительный объем опухоли = (средний объем опухоли каждой группы)/(средний объем опухоли первой группы).

Таблица 2  
Противоопухолевый эффект магнитогиродинамической термохимиотерапии (МТ) на ткани аденокарциномы молочной железы Ca 755 через 36 дней после первой процедуры МТ и среднее увеличение продолжительности жизни (УПЖ) самок мышей линии C57Bl/6j

Группа	Число процедур МТ	Средний объем опухоли, мм <sup>3</sup>	Относительный* объем опухоли, мм <sup>3</sup>	УПЖ, %
1'-я	0	300 ± 60,0	1,000	0
2'-я	0	220 ± 40,0	0,730	50
3'-я	3	105 ± 20,0	0,350	90
4'-я	6	20 ± 4,0	0,066	200



**Рис. 2.** Усиленные цитратферритом и магневистом МРТ-изображения головного мозга мыши C57Bl/6j с аденокарциномой молочной железы Ca 755, инвазировавшей в мозг через лимфатическую систему: (a – e) одно из возможных мест инвазии опухолевых клеток в головной мозг (белые стрелки); (f) участок мозга, поражённый аденокарциномой молочной железы Ca 755 (чёрная стрелка); (g) мозг, поражённый аденокарциномой молочной железы Ca 755 (чёрная стрелка).

ции и фиксации МПП в тканях опухоли использовали магнитные (NdFeB) бандажи [11, 12] индукцией до 0,2 Тл, электромагниты индукцией до 0,7 Тл и сверхпроводящие катушки индукцией до 7 Тл. В параллельных экспериментах определяли содержание магнитных частиц *in vitro* и *in vivo* с помощью прибора “Bio-Mag” [13].

Через 24 ч МРТ повторили. За 10 мин до повторения МРТ в хвостовую вену мышей вводили 6 мкл магневиста и проводили МРТ-сканирование. Измерили повышение интенсивности сигнала, провели визуальный анализ структуры опухолей и границ инвазии опухолевых клеток в здоровые ткани, проверили внутренние органы на содержание макро- и микрометастазов. За 24 – 30 ч до третьего эксперимента МРТ в хвостовую вену мышей вводили 100 мкл 1 % золь ЦТФ (наночастицы диаметром до 30 нм; до 2 мг Fe/кг) с последующим введением магневиста и сканированием. Для подтверждения обнаруженных при МРТ макро- и микрометастазов сравнивали результаты МРТ, визуальных патоморфологических и гистологических данных. Подтверждённые данные о наличии макро- и микрометастазов использовали для коррекции планов МТ.

Разделили на 2 части по 4 группы в каждой 120 мышей с привитыми опухолями. 1 часть: 1-я, 2-я, 3-я, 4-я группы. 2 часть: 1'-я, 2'-я, 3'-я, 4'-я группы. 50 выбранных мышей первой части использовали в эксперименте МТ, когда объем опухолей достиг 24 – 36 мм<sup>3</sup>. Результаты гистологических исследований биоптатов опухолей Ca 755 объёмом до 30 мм<sup>3</sup> подтвердили отсутствие инвазии. Первая (контрольная группа) 20 мышей получала 4 раза по 100 мкл 0,9 % раствора хлорида натрия в виде внутриопухолевых инъекций с интервалом в 3 сут. Вторая группа, 10 мышей, 4 раза получала по 100 мкл раствора, содержащего 10 мг ЦФ в виде внутриопухолевых инъекций с интервалом в 3 сут. Магнитоуправляемый 30 % золь (100 мкл), полученный на основе ДФ и ЦФ (содержание Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 25,2 мг; ЦФ 10 мг; pH 6,6; ζ + 15 мВ; M<sub>s</sub> 7,8 кА/м; УАЭ 240 Вт/г Fe), тонкой иглой вводили в опухоль и окружающие ткани мышей 3-й и 4-й групп.

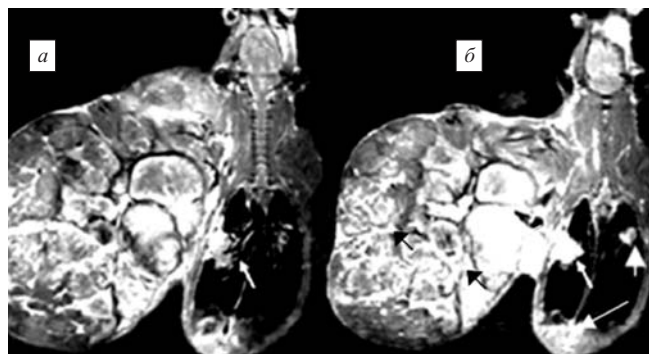
Регионарную МТ осуществляли в ПеМП (частота 0,88 МГц, индукция 7,2 кА/м, мощность 0,15 кВт), генерированном катушкой индуктивности, снабженной водяной рубашкой. Слой воды толщиной 2 мм, циркулирующей внутри рубашки, имел температуру + 37 °С. Температура поверхности кожи, покрываю-

щей опухоль, повышалась до + 44 °С и поддерживалась на этом уровне с точностью около ± 1 °С. В центре опухоли температура была выше 45 °С. Клетки в этом районе опухоли некротизировались, некротические массы с остатками МПП отсасывали, их место занимала соединительная ткань.

Для усиления агрегации наночастиц и удерживающего магнитогидродинамического эффекта НППМ, возникающего при взаимодействии потока крови, обогащённой магнитными наночастицами, с НППМ в 3-й и 4-й группах сразу после введения золь ДФ-ЦФ в опухолевые ткани их выдерживали в центре магнитного NdFeB банджа индукцией 0,2 Тл, градиент 0,015 Тл/см [11, 12]. Наночастицы превращались при этом в конгломераты, которые концентрировались и фиксировались НППМ в опухолевых тканях.

Термохимическое взаимодействие МПП с клетками осуществляли согласно [2 – 4]. Внутритканевую концентрацию ДФ в опухоли определяли методами [7, 13], концентрацию ЦФ устанавливали хроматографически. Каждую мышь 3-й и 4-й групп сразу после концентрирования введенного МПП в опухоли помещали в непроводящие электрический ток капсулы, которые размещали в водяной рубашке [2 – 5], расположенной в катушке индуктивности (внутренний диаметр 60 мм; длина 200 мм; 0,88 МГц, 7,2 кА/м, 0,15 кВт). Через рубашку пропускали воду из проточного термостата (температура + 37 °С) и включали генератор ПеМП. Одновременно с индукционным нагревом измеряли температуру опухоли и тела животного [2 – 5]. МТ проводили 3 раза по 30 мин с 3 дневными интервалами в группе 3 и 6 раз в 4-й группе; в группах 3 и 4 МТ сопровождалась отсасыванием некротических масс (ОНМ) из опухоли (МТ-ОНМ).

Второй эксперимент МТ провели через 6 дней после прививки опухолей. 50 мышей с опухолями объёмом от 240 до 360 мм<sup>3</sup> выбрали и разделили на 4 группы: 1'-я (контрольная группа, 20 мышей) получала 4 раза по 300 мкл 0,9 % раствора хлорида натрия в виде внутриопухолевых инъекций с интервалом 3 сут. 2'-я группа (10 мышей) 4 раза получала в виде внутриопухолевых инъекций с интервалом 3 сут по 300 мкл раствора, содержащего 10 мг ЦФ. Магнитоуправляемый 30 % золь (300 мкл), полученный на основе ДФ и ЦФ (содержание Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 25,2 мг; ЦФ 10 мг; pH 6,6; ζ + 15 мВ; M<sub>s</sub> 7,8 кА/м; УАЭ 240 Вт/г Fe), тонкой иглой вводили в опухоль и окружающие ткани мышей 3'-й и 4'-й групп. МТ с отсасыванием некротических



**Рис. 3.** Усиленные цитратферритом и магневистом МРТ-изображения мыши C57Bl/6j с опухолью аденокарциномы молочной железы Ca 755, инвазировавшей в печень: *а)* повышение контраста МРТ-изображения инвазии опухоли в печень (белая стрелка); *б)* повышение яркости и усиление изображения при внутривенном введении магневиста, после которого более чётко проявилась сеть деформированных и частично разрушенных сосудов (чёрные стрелки), инвазия в печень (белая стрелка), метастазы в левом лёгком (белая толстая стрелка) и метастазы органов таза (белая длинная стрелка).

масс провели 3 раза по 30 мин с 3-дневными интервалами в группе 3' и 6 раз в группе 4' и, кроме того, в группе 4' в метастазы и в хвостовую вену мышёй вводили 0,2 мл раствора, содержащего 10 мг ЦФ.

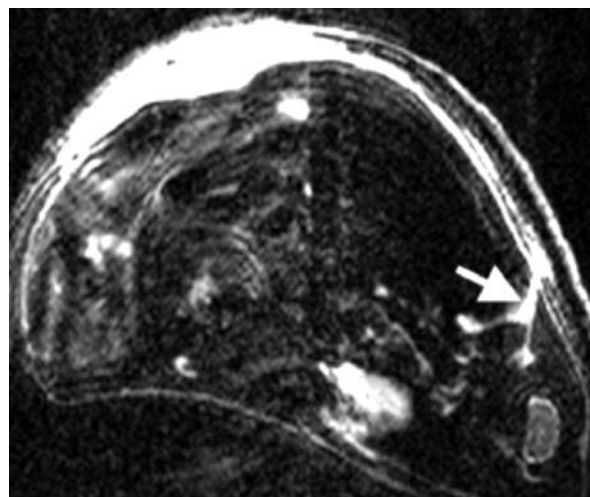
Оценку противоопухолевой активности проводили согласно [14], статистический анализ проводили согласно [15].

#### Результаты и их обсуждение

ЦТФ представляет собой темно-коричневый порошок, состоящий из микроагрегатов, содержащих около 64 %  $Fe_3O_4$ , 32 % лимонной кислоты и 4 % воды. Удельная намагниченность насыщения ( $\sigma$ ) ЦТФ  $13 \text{ A} \cdot \text{m}^2/\text{кг}$ , 1 % золь ЦТФ в полигликоине имеет коричневою окраску, pH 4,6. По результатам просвечивающей электронной микроскопии зольей ЦТФ на электронном микроскопе Филипс EM400 диаметр кристаллического ядра агрегатов составляет 6 – 30 нм.

Дисперсная фаза полученных зольей ЦТФ представляет собой наносферы. При внутрисосудистом введении зольей ЦТФ проникновение наночастиц ЦТФ в опухоль и в метастазы затруднено из-за ограниченного кровоснабжения, связанного с деформацией сосудов и повышенным внутриопухолевым давлением (рис. 1). Концентрация ЦТФ в опухоли и метастазах повышается медленно, в нормальных тканях — быстро. При усилении контраста МРТ-изображений биологических тканей *in vivo* наночастицами ЦТФ визуализируются вариабельность структуры первичных опухолей, границы инвазии опухолевых клеток в здоровые ткани, макро- и микрометастазы (рис. 2 – 4).

Совместное усиление контраста МРТ-изображений биологических тканей *in vivo* наночастицами ЦТФ и увеличения яркости изображений позволило обнаружить границы инвазии опухолевых клеток в здоровые ткани, макро- и микрометастазы внутренних органов мышёй (рис. 4), которые подтверждаются визуальными



**Рис. 4.** Усиленное цитратферритом МРТ изображение первичной опухоли меланомы B16; инвазия первичной опухоли во внутренние органы (большая стрелка) и метастазы (белые пятна и полосы) во внутренних органах мышёй.

ми и гистологическими исследованиями. Визуальное и гистологическое подтверждение наличия микро- и макрометастазов явилось основанием для внесения существенных поправок при планировании интенсивности и объёма МТ в 4-й и 4'-й группах.

Высокая эффективность МТ достигается за счёт насыщения тканей опухоли магнитоуправляемым препаратом в процессе его введения в опухоль со всех доступных сторон. Магнитные поля бандажей удовлетворительно концентрируют и фиксируют МПП в тканях опухоли. После внутриопухолевого введения водного зольей МПП наночастицы окутываются белками плазмы. Размещение опухоли в постоянном магнитном поле сопровождается намагничиванием и коагуляцией окутанных белками наночастиц [5], которые превращаются в конгломераты, способные образовать тромбы в кровеносных и лимфатических сосудах. Конгломераты МПП с белками плазмы перемещались в направлении повышения градиента НППМ, происходила их коагуляция и адагуляция на стенках сосудов, постепенно закрывающая его просвет. Конгломераты МПП с белками плазмы сконцентрировались в деформированных сосудах опухоли, в сосудах и стенках капсулы, а также в пространстве между стенками капсулы и опухолевыми клетками (рис. 1). Локальное повышение содержания магнитных частиц в тканях животных определяли *in vitro* и *in vivo* с помощью прибора “Bio-Mag”.

ПеМП 0,88 МГц это приводило к локальному прекращению кровотока в сосуде, сопровождаемому уменьшением теплообмена, к индукционному нагреву МПП, локальному повышению температуры и активации ЦФ. Определяли повышение активности ЦФ в комбинации с декстранферритом (ДФ) при 46 °С в течение 30 мин в ПеМП (частота 0,88 МГц, индукция 7,2 кА/м, мощность 0,15 кВт). Эффективная МТ наблюдалась при равномерном распределении и фиксации МПП по всему объёму опухоли.

Работа поддержана РФФИ, No. 08-01-00026, 07-01-00026, 96 WFA0100119, 07-04-92001-ННС\_а, 07-02-01209 и 07-03-01003.

## ЛИТЕРАТУРА

1. P. C. Lauterbur, *Nature*, **242**, 190 – 191 (1973).
2. N. A. Brusentsov, T. N. Brusentsova, E. Yu. Filinova, *J. Magn. Magn. Mat.*, **311**, 176 – 180 (2007).
3. N. A. Brusentsov, T. N. Brusentsova, E. Yu. Filinova, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **293**, 450 – 454 (2005).
4. N. A. Brusentsov, L. V. Nikitin, T. N. Brusentsova, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **252**, 378 – 380 (2002).
5. O. A. Kuznetsov, N. A. Brusentsov, A. A. Kuznetsov, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **194**, 83 – 89 (1999).
6. Н. А. Брусенцов, Т. Ю. Глазкова, Н. П. Яворская, *Эксперим. онкол.*, **12**(6), 59 – 60 (1990).
7. А. Б. Сыркин, С. Ф. Юшков, Ю. Н. Булычев и др., *Эксперим. онкол.*, **12**(5), 71 – 73 (1990).
8. T. N. Brusentsova, N. A. Brusentsov, V. D. Kuznetsov, *J. Magn. Magn. Mater.*, **293**, 298 (2005).
9. T. N. Brusentsova, V. D. Kuznetsov, *J. Magn. Magn. Mat.*, **311**, 22 – 25 (2007).
10. N. A. Brusentsov, V. D. Kuznetsov, T. N. Brusentsova, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **252**, 2350 – 2351 (2004).
11. U. O. Häfeli, K. Gilmour, A. Zhou, et al., *J. Magn. Magn. Mat.*, **311**, 323 – 329 (2007).
12. M. E. Hayden, U. O. Häfeli, *J. Phys. Cond. Matter*, **18**, S2877 (2006).
13. P. I. Nikitin, P. M. Vetoshko, T. I. Ksenevich, *J. Magn. Magn. Mat.*, **311**, 445 – 449 (2007).
14. Л. Ф. Ларионов, *Химиотерапия злокачественных опухолей*, Мед. лит., Москва (1962).
15. О. Ю. Реброва, *Статистический анализ медицинских данных*, Медиа Сфера, Москва (2002).

Поступила 28.07.08

## COMBINED ANTICANCER EFFECT OF MAGNETOHYDRODYNAMIC THERMOCHEMOTHERAPY AND MRT

N. A. Brusentsov<sup>1\*</sup>, V. A. Polyanskii<sup>2</sup>, Yu. A. Pirogov<sup>3</sup>, A. I. Dubina<sup>3</sup>, A. A. Uchevatkin<sup>3</sup>, D. A. Kupriyanov<sup>3</sup>, D. A. Tischenko<sup>3</sup>, P. I. Nikitin<sup>4</sup>, T. N. Brusentsova<sup>4</sup>, T. I. Ksenevich<sup>4</sup>, M. P. Nikitin<sup>4</sup>, E. R. Volter<sup>5</sup>, and A. V. Ivanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 115478 Russia;

<sup>2</sup> Institute of Mechanics, Moscow State University, Moscow, 117192 Russia;

<sup>3</sup> Center for Magnetic Tomography and Spectroscopy, Moscow State University, Moscow, 119992 Russia;

<sup>4</sup> Natural Sciences Center, Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia;

<sup>5</sup> Institute of Experimental Pathology and Therapy, Academy of Sciences of Abkhazia, Sukhum, Abkhazia

\* e-mail: brusentsov2005@yandex.ru

Citric-ferrite sol (CFS) has been synthesized by coating Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles with a layer of citric acid molecules and successfully tested as T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) negative contrast agent with Magnevist for tumors and metastases. Sequential introduction of the CFS and Magnevist led to an increase in the image contrast for 40 h and brightness for 30 min, which significantly improved image quality on BIOSPEC BC 70/30 USR (Bruker) bispectromograph. Improved MRI was used to monitor oncogenesis during magnetohydrodynamic thermochemotherapy by magnetic anticancer drugs (Cyclophosphamide with dextran-ferrite sol). Such treatment of 300 mm<sup>3</sup> Ca 755 metastasized adenocarcinoma tumors in C57Bl/6j female mice for 30 min at 46°C has increased the life span by 200%, while treatment of 30 mm<sup>3</sup> tumors led to tumor regression by 40% and to 300% increase in the life span.

**Key words:** Citric-ferrite, MRT-negative, Ca 755, dextran-ferrite