

Н. А. Брусенцов¹, А. А. Шевелев¹, Т. Н. Брусенцова², А. А. Кузнецов³,
О. А. Кузнецов³, Л. Х. Комиссарова³, Г. С. Нечитайло³, Л. А. Гончаров³,
Ф. С. Байбуртский⁴, Л. И. Шумаков⁵

МАГНИТО-ЖИДКОСТНАЯ РЕГИОНАРНАЯ ИНДУКЦИОННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ САРКОМЫ

¹ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва;

² Институт механики МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва;

³ Институт биохимической физики РАН, Москва;

⁴ Российский химико-технологический университет, Москва;

⁵ Всероссийский НИИ радиотехники, Москва

Усовершенствованные системы гипертермии необходимы для повышения эффективности программ поликомпонентной терапии, уменьшения числа неоперабельных опухолей, которые не поддаются лечению гипертермией из-за технических ограничений. Успехи, достигнутые при использовании индукционной гипертермии в процессе терапии онкологических больных, основанной на нагреве опухолевых тканей до +43 ... +45 °С, способствуют дальнейшему развитию этого направления [1]. Нами был разработан метод получения магнитных наночастиц декстранферрита № 363 (ДФ), которые использовали при магнито-жидкостной регионарной индукционной гипертермии *in vitro* [2]. Частицы ДФ в полученных нами магнитных жидкостях (МЖ) при рН 7,4 имели ЛД₅₀ 5 г/кг на мышах и низкую токсичность на других экспериментальных животных [3], поэтому они могут считаться идеальными магнитными носителями [4]. Частицы ДФ рассеивают энергию переменного магнитного поля (ПерМП) посредством различных потерь и за счет этого вызывают гипертермию в районе их расположения [1, 2, 4 – 7].

Выживаемость клеток МХ11 *in vitro*, как функция времени экспозиции при +44 °С, в условиях нагрева их магнитными жидкостями на основе ДФ № 363, достигаемого индукционной гипертермией (0,88 МГц, 7,2 кА/м) или водяной баней, была эквивалентной [2]. Нерешенной технической проблемой гипертермии *in vivo* остается трудность достижения равномерного нагрева до требуемой температуры только опухолевой ткани, без нанесения вреда нормальным тканям.

Целью работы явилось определение применимости магнитных жидкостей на основе ДФ № 363 при индукционной гипертермии саркомы МХ11 *in vivo* в ПерМП на частоте 0,88 МГц, индукции 9,3 кА/м, мощности 0,15 кВт.

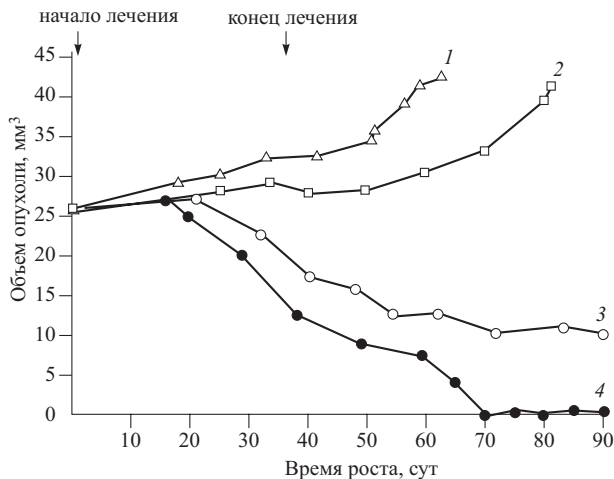
Материалы и методы

Были испытаны четыре водных МЖ на основе ДФ № 363, которые приготавливались по модифицированному методу [2]. Образец полученной нами исходной МЖ предварительно лиофилизировали. Дзета-потенциал (ζ) определяли электрофорезом [3]. Исходная магнитная восприимчивость (χ_{init} при индукции равной нулю); намагниченность насыщения (M_s) 10, 20, 30 и

40 % магнитных жидкостей, полученных растворением в воде или в физрастворе лиофильного порошка ДФ, удельная абсорбция энергии (УАЭ) и другие физические, химические и биологические свойства МЖ на основе ДФ представлены в работах [2, 3, 8 – 15].

Саркому МХ11 привили 36 самкам мышей линии С57В1/6j в возрасте 6 – 9 недель подкожным введением 10⁶ жизнеспособных опухолевых клеток в 0,05 мл физиологического раствора, имеющего рН 7,4, в соответствии с рекомендациями [16]. Мышей разделили на 4 равные группы. Объем каждой опухоли вычисляли как $V = 0,5(l \cdot n^2)$, где V — объем опухоли, l — длина, n^2 — площадь. Опыты проводили через 6 – 9 дней, когда объем опухолей достигал 21 – 30 мм³. Магнитную жидкость 300 мкл, полученную на основе ДФ (содержание $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 36 мг; рН 6,6; ζ +15 мВ; M_s 7,5 кА/м; УАЭ 210 Вт/г Fe) медленно вводили в опухоли с четырех сторон мышам 2, 3 и 4 групп. Причем МЖ в 3 и 4 группах сразу после введения концентрировали в опухолевой ткани в течение 3 – 6 мин в неоднородном постоянном магнитном поле (НПМП) путем размещения мыши в центре постоянного SmCo магнита (50 × 50 × 20 мм, индукция 0,2 Тл, градиент 0,015 Тл/см). Внутритканевую концентрацию ДФ определяли у мышей по методу [8].

Каждую мышь 2 группы, сразу после введения ДФ, и каждую мышь 3 и 4 групп, сразу после концентрирования ДФ в опухоли, помещали в непроводящие оболочки и размещали в стеклянной водяной рубашке. Через рубашку пропускали воду с температурой 36 °С от проточного термостата. Рубашку помещали в катушку (внутренний диаметр 60 мм; длина 200 мм; 0,88 МГц, 9,3 кА/м, 0,15 кВт) и включали генератор переменного магнитного поля. Процедуры гипертермии числом от 3 до 9, длительностью 30 мин с интервалом 3 сут проводились, как показано на рисунке и в таблице. Температуру опухоли и прямой кишки измеряли электрическим термометром перед гипертермией и сразу после индукционной гипертермии. Одновременно с нагревом измеряли температуру опухоли спиртовым термометром, приклеенным к выбранной поверхности кожи, покрывающей опухоль. Статистический анализ проводили по рекомендациям [16].



Рост саркомы MX11 у мышей в контроле (группа 1) и при регионарной индукционной гипертермии (группы 2, 3 и 4). Представлены результаты, полученные в четырех независимых опытах. 1 – группа 1, 2 – группа 2, 3 – группа 3, 4 – группа 4

Результаты и их обсуждение

Величины M_s полученных магнитных жидкостей колебались от 0,9 до 7,5 кА/м; рН от 6 до 9; ζ от +18 до –12 мВ; УАЭ 210 Вт/г Fe.

Во 2 группе мышей после первой инъекции МЖ в опухолевой ткани обнаруживалось от 3 до 6 % введенного ДФ; от 18 до 30 % ДФ обнаруживалось в опухолевой ткани третьей и четвертой групп мышей после первой инъекции МЖ с последующим ее концентрированием. При индукционном нагреве температура опухоли во 2 группе повышалась медленно; в 3 и 4 группах температура повышалась быстро и через 15 мин достигала +44 °С. В противоположность этому температура в прямой кишке и в опухоли без ДФ оставалась между 33 и 36 °С. Если сеанс гипертермии продолжался 33 мин, температура кожи, покрывающей опухоль превышала +45 °С, и у некоторых мышей появлялись признаки обширного ожога кожи. Поэтому процедура индукционной гипертермии в последующих опытах продолжалась не более 30 мин.

В первой и второй группах объем опухоли у каждой мыши устойчиво повышался без признаков регрессии. В противоположность этому наблюдалась полная регрессия опухолей у некоторых мышей 3 и 4 групп. В большинстве случаев в группах 3 и 4 объем опухолей увеличивался от начала лечения до двенадцатого – пятнадцатого дня, после чего начиналась регрессия, в результате которой опухоли рассасывались. После полной регрессии на месте опухоли оставалась “лысина” и в течение 3 месяцев не наблюдалось рецидива (рисунок).

При регионарной индукционной гипертермии под действием прошедшего через слой воды переменного магнитного поля (частота 0,88 МГц, индукция 9,3 кА/м, мощность 0,15 кВт), температура поверхности кожи, покрывающей опухоль, повышалась до

Противоопухолевый эффект магнито-жидкостной гипертермии, индуцированной переменным магнитным полем, прошедшим через слой воды (0,88 МГц, 93 кА/м, 0,15 кВт), на ткани подкожной солидной формы саркомы MX11 через 36 дней после первой инъекции МЖ (рН 6,6; ζ +15 мВ; M_s 7,5 кА/м; УАЭ 210 Вт/г Fe) и среднее увеличение продолжительности жизни (УПЖ) самок мышей линии С57В1/6j.

Группа	Процедуры (число)	Средний объем опухоли (мм ³)	Относительный объем* опухоли	Полная регрессия опухоли (%)	УПЖ, (%)
1	0	33420	1,000	0	0
2	3	30051	0,899	0	107
3	3	10242	0,306	11	130
4	9	90	0,003	33	150

* Относительный объем опухоли = (средний объем опухоли каждой группы)/(средний объем опухоли первой группы)

+44 °С и поддерживалась с точностью около ± 1 °С. В центре опухоли температура поднималась еще выше. Клетки в этом районе опухоли некротизировались. Однако результаты гистологического исследования опухолей, содержащих внутри- и внеклеточные частицы ДФ, показали, что отдельные опухолевые клетки, расположенные по периферии некоторых опухолей, выживали после трех сеансов индукционной гипертермии. Полная регрессия опухолей наблюдалась через 5 недель после последней процедуры магнито-жидкостной регионарной индукционной гипертермии (рисунок).

Значительное уменьшение размеров опухолей наблюдалось на 36 день после концентрации ДФ в группах 3 и 4 по сравнению с контрольной группой 1, и с результатами лечения без концентрации ДФ во 2 группе (ДФ вводили без концентрирования его постоянным магнитным полем, рисунок, таблица).

В таблице представлены средние и относительные объемы опухолей, уровни полной регрессии и среднего увеличения продолжительности жизни (УПЖ) мышей на 36 день после последней инъекции ДФ. Во второй группе уменьшение среднего объема опухолей было незначительным: УПЖ — 107 %. В группах 3 и 4 средний объем опухолей значительно уменьшился: УПЖ составляло 130 и 150 % соответственно ($p > 0,05$). Полная регрессия наблюдалась у одной из 9 мышей в 3 группе и у трех из 9 — в 4 группе мышей.

Для достижения полной регрессии опухоли саркомы MX11 необходимы: многократные инъекции ДФ с его последующим концентрированием в тканях опухоли постоянным магнитным полем. В группах с применением концентрирования декстранферрита, в опухолевых тканях в сочетании с повторяющимися процедурами индукционной гипертермии, число мышей с полной регрессией опухолей и продолжительность их жизни возрастали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Брусенцов, *ЖВХО им. Д. И. Менделеева*, **35(6)**, 759 – 766 (1990).

2. N. A. Brusentsov, V. V. Gogosov, T. N. Brusentsova, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **225**(1–2), 113–117 (2001).
3. O. A. Kuznetsov, N. A. Brusentsov, A. A. Kuznetsov, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **194**(1–3), 83–89 (1999).
4. A. Jordan, P. Wust, R. Scholz, et al., *Scientific and Clinical Application of Magnetic Carriers*, Häfeli, et al., (Eds.), Plenum Press, New York (1997), pp. 569–595.
5. R. Hergt, W. André, G. G. d'Ambly, et al., *IEEE Trans. Magn.*, **34**(5), 3745–3754 (1998).
6. A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **194**(1–3), 185–196 (1999).
7. A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauf, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **225**(1–2), 118–127 (2001).
8. А. Б. Сыркин, С. Ф. Юшков, Ю. Н. Булычев и др., *Эксперим. онкол.*, **12**(5), 71–72 (1990).
9. Н. А. Брусенцов, *Хим.-фарм. журн.*, **30**(9), 3–11 (1996).
10. Н. А. Брусенцов, В. В. Гогосов, М. В. Лукашевич, *Хим.-фарм. журн.*, **30**(10), 48–53 (1996).
11. Н. А. Брусенцов, В. В. Гогосов, А. А. Новакова, *Хим.-фарм. журн.*, **33**(1), 9–12 (1999).
12. Ф. С. Байбуртский, Н. А. Брусенцов, *Хим.-фарм. журн.*, **33**(2), 3–7 (1999).
13. Н. А. Брусенцов, Т. Н. Брусенцова, А. В. Сергеев, *Хим.-фарм. журн.*, **34**(4), 38–44 (2000).
14. А. I. Autenshlyus, N. A. Brusentsov, and A. Lockshin, *J. Magn. Magn. Mater.*, **122**(1–3), 360–363 (1993).
15. A. A. Novakova, T. S. Gendler, and N. A. Brusentsov, *Hypertensive interactions*, **71**, 1315–1317 (1992).
16. Л. Ф. Ларионов, *Химиотерапия злокачественных опухолей*, Медицинская литература, Москва (1962).

Поступила 10.09.01