

## ТЕРАГНОСТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТАРГЕТНЫМИ МРТ-КОНТРАСТНЫМИ НАНОПРЕПАРАТАМИ

Н.А. Брусенцов<sup>1,3</sup>, Ю.А. Пирогов<sup>2</sup>, В.А. Полянский<sup>3</sup>, П.И. Никитин<sup>4</sup>, Т.Н. Брусенцова<sup>4</sup>, И.С. Голубева<sup>1</sup>,  
М.П.Никитин<sup>4</sup>, Т.И.Ксенович<sup>4</sup>, А.В.Жуков<sup>3</sup>, М.В.Гуляев<sup>2</sup>, Н.В. Анисимов<sup>2</sup>, Д.А. Тищенко<sup>2</sup>, А.В.Иванов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина;

<sup>2</sup> Научный Центр магнитной томографии и спектроскопии МГУ им. М.В. Ломоносова;

<sup>3</sup> Институт Механики МГУ;

<sup>4</sup> Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН

[brusentsov2005@yandex.ru](mailto:brusentsov2005@yandex.ru)

На основе зольей таргетных магнитоуправляемых наночастиц (ТМН) общих формул:  $Mn_xZn_{1-x}[Fe_{2-y}L_y]O_4$ , (где  $L: Gd^{3+}, La^{3+}, Ce^{3+}, Eu^{3+}, Dy^{3+}, Er^{3+}, Yb^{3+}; X \leq 1, Y \leq 2$ ) и  $Zn^{2+}_x Mn^{2+}_y Fe^{2+}_{1-x-y} [Gd^{3+}_z Fe^{3+}_{2-z}]O_4$ , где  $0 < y < 1, 0 < x < 1, 0 < z < 1$ , получены терагностические системы. Для прицеливания к мембранным белкам и фиксации ТМН на опухолевых клетках поверхность ТМН дополнительно покрыта модифицированным декстраном, который стимулирует эндоцитоз. Противоопухолевую активность ТМН определили при ферримагнитогидродинамической термо-полихимиотерапии (ФМТ) мышей DBA<sub>1</sub> и BDF<sub>1</sub> с лимфолейкозом P388. Отмечено повышение противоопухолевой активности за счёт увеличения числа правильных терапевтических решений.

Терагностика (theragnostic) млекопитающих - терапия, совмещённая с диагностикой, при которой применяются нанотерагностические системы (НС). Наряду с электроносенсорным (ЭС)- сканированием, избирательным МРТ-контрастированием тканей и люминесценцией, НС дополнительно включают элементы прицеливания терапевтических агентов к опухолевым клеткам [1-4].

Нерешенными молекулярно-биологическими и нанотехнологическими проблемами терагностики, МРТ и химиотерапии злокачественных опухолей являются: создание средств избирательного ЭС- и МРТ- выявления и обезвреживания опухолевых клеток на ранних стадиях онкологических заболеваний (предрака).

Целью работы является создание способа терагностики злокачественных опухолей, включающего:

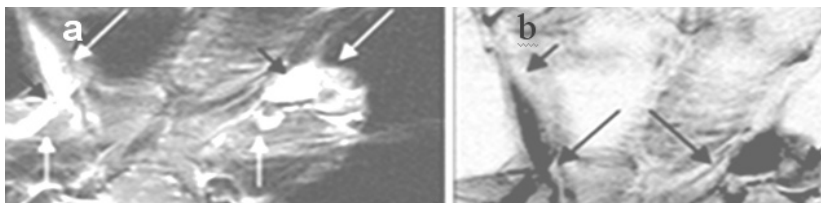
- раннее МРТ-выявление метастазов и неоангиогенеза путем визуализации и мониторинга опухолей, границ инвазии опухолевых клеток в здоровые ткани при системном введении магнитоуправляемых нанопрепаратов (МН) общей формулы (1),  $Mn_xZn_{1-x}[Fe_{2-y}L_y]O_4$ , (где  $L: Gd^{3+}, La^{3+}, Ce^{3+}, Eu^{3+}, Dy^{3+}, Er^{3+}, Yb^{3+}; X \leq 1, Y \leq 2$ ), покрытых декстраном (МН1);
- ферримагнитогидродинамическую термополхимиотерапию (ФМТ) таргетными магнитоуправляемыми нанопрепаратами общей формулы (2),  $Zn^{2+}_x Mn^{2+}_y Fe^{2+}_{1-x-y} [Gd^{3+}_z Fe^{3+}_{2-z}]O_4$ , где  $0 < y < 1, 0 < x < 1, 0 < z < 1$ , покрытыми декстраном (МН2);
- ФМТ с применением МН2 в комбинации с цисплатином (ЦП) при лимфолейкозе P388 на мышцах DBA<sub>1</sub> и BDF<sub>1</sub> на частоте 0,88 МГц, при индукции 7,2 кА/м и мощности 0,15 кВт.

Синтезированы МН1 и МН2 и определены их физико-химические свойства [2, 3]. С учётом принципов терагностики проведено исследование их терапевтических и диагностических свойств при ФМТ злокачественных опухолей с применением комбинации МН2 с традиционными противоопухолевыми средствами с последующим МРТ- и ЭС- сканированием [1, 2].

Заключение о синергизме комбинантов в комбинациях МН2 - цисплатин фирмы «ЛЭНС», циклофосфан и мелфалан той же фирмы, эффективности ФМТ и потенцировании терапевтического эффекта вплоть до полной регрессии опухолей с излечением животных при рецидивах, делали на основании результатов ЭС-, МРТ-сканирования, аутопсии, гистологического, и патоморфологического исследований с учётом рекомендаций по химиотерапии злокачественных опухолей [4]. Все полученные

данные обрабатывали статистически по рекомендованным критериям, за достоверные принимали различия при  $p < 0,05$  [5]. Оценку лекарственных и диагностических свойств нанопрепаратов проводили *in vivo* способами [1, 2, 4]. При ФМТ лимфолейкоза Р388, отмечали синергизм некротического действия индукционного нагрева МН2 с противоопухолевым эффектом комбинантов МН2-ЦП. Оптимальной является ФМТ при +44 - +48 °С в режиме 4х30 минут с интервалом 3 суток, с введением в подкожные метастазы комбинации цитотоксических препаратов ЦФ-МФ.

Усиление контраста МРТ-изображений биологических тканей *in vivo* под действием МН позволило наблюдать: варибельность структуры первичных опухолей и картины неангиогенеза в процессе онкогенеза, инвазию тканей, метастазы при T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> и T<sub>2</sub>\* взвешенном сканировании (рис. 1 а, б). Усиление контраста МРТ-изображений биологических тканей позволило выявить сосуды, питающие опухоли, границы инвазии опухолей, метастазы внутренних органов, которые были подтверждены визуальными и гистопатологическими исследованиями. МРТ- и гистопатологическое подтверждение неангиогенеза и метастазов явилось основанием для внесения существенных изменений при планировании интенсивности и объема ФМТ.



**Рис. 1** (а, б). МРТ-изображение солидной формы лимфолейкоза Р388 на самках мышей С57В1/6j: а) позитив, метастазы в области подмышечных лимфатических узлов (стрелки); б) негатив, лимфатические узлы, значительно увеличенные в объеме (стрелки).

Ферримагнитогидродинамическая термо-полихимиотерапия (ФМТ) таргетными магнитоуправляемыми противоопухолевыми нанопрепаратами соответствует основным принципам терагностики онкологических заболеваний и включает:

- 1) МРТ-выявление опухолей, инвазий, метастазов и рецидивов;
- 2) ЭС-определение терапии, оптимальной для данного животного в данный момент времени;
- 3) полную регрессию опухолей при лимфолейкозе Р388 у 35% мышей, увеличение продолжительности жизни на 220 %.

Работа поддержана РФФИ (07-04-92001-ННС\_а; 08-01-00026; 10-01-00015; 09-04-12284).

1. Nikitin M.P., Vetoshko P.M., Brusentsov N.A., Nikitin P.I. Highly sensitive room-temperature method of non-invasive *in vivo* detection of magnetic nanoparticles. // *J. Magn. Magn. Mat.* 321, (2009) 1658.
2. Brusentsov N.A., Brusentsova T.N., et al. Magnetohydrodynamic thermochemotherapy and MRI of mice tumors. // *J. Magn. Magn. Mat.* 311 (2007) 176.
3. Brusentsova T.N., Kuznetsov V.D., Synthesis and investigation of magnetic properties of substituted ferrite nanoparticles of spinel system  $Mn_{1-x}Zn_x[Fe_{2-y}L_y]O_4$ . // *J. Magn. Magn. Mater.* 311, (2007) 22–25.
4. Л.Ф. Ларионов, Химиотерапия злокачественных опухолей, // Мед. лит., Москва (1962).
5. О.Ю. Реброва, Статистический анализ медицинских данных, // Медиа Сфера, Москва (2002).