

PACS numbers: 75.50.Tt, 81.16.Fg, 82.70.Kj, 83.80.Hj, 87.19.xj, 87.50.Ct, 87.85.Rs

О параметрах магнитных наносуспензий, предназначенных для лечения в онкологии

А. И. Райченко, Н. Ф. Кущевская*, Е. В. Деревянко,
В. В. Огородников

*Институт проблем материаловедения им. И. Н. Францевича НАН Украины,
ул. Кржижановского, 3,
03680, ГСП, Киев-142, Украина*

**Институт коллоидной химии и химии воды НАН Украины,
бульв. Акад. Вернадского, 42,
03680, ГСП, Киев-142, Украина*

Магнитное поле (МП) может влиять на опухоли иногда неоднозначно. Понимание роли МП в терапии онкозаболеваний может достигаться при исследовании изменения числа онкоклеток, например, посредством математической модели «хищник–жертва», т.е. анализом борьбы двух популяций — лимфоцитов («хищники») и онкоклеток («жертвы»). Если удастся главные особенности этого «иммунного надзора» выразить в связи с параметрами, количественно отражающими реальные биофизические условия, то это даст возможность корректно выработать стратегию лечения. Установлено, что МП вызывает следующие процессы в организме-опухоленосителе: усиление тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования, изменение микроциркуляции и глио-нейрональных отношений в гипоталамусе, повышение числа свободных радикалов, деструктивные изменения мембран и ядер в онкоклетках, нарушение синтетической активности и энергетический дефицит клеток, нарастание дистрофии, некроз. Однако, возможно такое воздействие МП, которое приводит к подавлению противоопухолевой резистентности организма. Эффективным методом является использование взвеси мельчайших ферромагнитных частиц в жидкостях. Такая «магнитная суспензия», будучи введена в кровеносную систему либо лимфосистему, пронизывающие опухоль, должна обеспечить воздействие со стороны источников МП на онкоклетки самым «контактным» образом. Эксперименты *in vivo* показали: средняя продолжительность жизни крыс с карциномой Герена в контроле 19,3 дня; после воздействия суспензией с Fe (50–250 нм) — 30 дней.

Магнетне поле (МП) може впливати на пухлини іноді неоднозначно. Розуміння ролі МП у терапії онкозахворювань може досягатися при дослідженні змінювання числа онкоклітин, наприклад, за допомогою матема-

тичного моделю «хижак–жертва», тобто аналізом боротьби двох популяцій — лімфоцитів («хижаки») та онкоклетин («жертви»). Якщо вдається особливості цього «імуного нагляду» виразити у зв'язку з параметрами, що кількісно віддзеркалюють реальні біофізичні умови, то це дасть можливість коректно виробляти стратегію лікування. Встановлено, що МП викликає наступні процеси в організмі-пухлиноносії: посилення тканинного дихання, окислювального фосфорилування, зміну мікроциркуляції та гліо-нейрональних стосунків у гіпоталамусі, підвищення числа вільних радикалів, деструктивні зміни мембран і ядер в онкоклетинах, порушення синтетичної активності та енергетичний дефіцит цих клітин, наростання дистрофії, некроз. Проте, є можливою така дія МП, яка призводить до пригнічення протипухлинної резистентності організму. Ефективною метою є використання суспензії найдрібніших феромагнетних частинок у рідинах. Така «магнетна суспензія», введена у кровоносну систему чи лімфосистему, що пронизують пухлину, має забезпечити дію з боку джерел МП на онкоклетини найбільш «контактним» чином. Експерименти *in vivo* показали: середня тривалість життя щурів з карциномою Герена у контролі 19,3 дні; після дії суспензії з Fe (50–250 нм) — 30 днів.

The magnetic field (MF) can influence a tumour ambiguously. The understanding of the MF role in cancer therapy can be achieved by the research of changing of cancer-cells' number, for instance, by the mathematical model 'predator-victim', *i.e.* by the analysis of fight of two populations—lymphocytes ('predators') and cancer cells ('victims'). If the peculiarities of this 'immune supervision' can be expressed in connection with parameters, which quantitatively reflect the real biophysical terms, then it will be possible to elaborate correct treatment strategy. As revealed, the MF excites the following processes in cancer organism: strengthening of the tissue breathing, oxidizing phosphorylation, change of microcirculation and glioneuronal relations in the hypothalamus, increase of free-radicals' number, destructive changes of membranes and kernels in tumour cells, violation of synthetic activity and energy deficit of cells, increase of dystrophy, necrosis. However, such an influence of the MF is possible that results in suppression of cancer-resistance of organism. The effective method consists in using of suspension of fine ferromagnetic particles in liquids. Such a 'magnetic suspension' being entered in the circulatory system or lymphosystem, which penetrate a tumour, should provide the influence from side of the MF sources to the cancer cells by the most 'contact' mode. The experiments *in vivo* showed: average live span of rats with Guerin's carcinoma (intact control) is equal to 19.3 days; the corresponding quantity after exertion of the Fe particles (50–250 nm) is equal to 30 days.

Ключевые слова: магнитное поле, опухоль, опухоленоситель, онкоклетка, «хищник–жертва», лимфоцит, магнитная частица, суспензия.

(Получено 28 ноября 2007 г.)

Магнитное поле (МП) может влиять на состояние патологических клеток в живом организме. Воздействие МП производится в виде

сигнала, приходящего к больному органу через центральную нервную систему (системное влияние), либо непосредственно на патологические клетки (локальное омагничивание). И локальное омагничивание косвенным образом вносит свой вклад в действие системного влияния. В случае онкологии речь идет о воздействии на опухоли. Интересно отметить, что влияние МП на организм-опухоленоситель может иметь иногда неоднозначный характер. О возможности различного рода физических влияний включая МП, на онкоклетки, сообщается, например, в [1]. Воздействие МП на организм-опухоленоситель может приводить как к целебному результату (например, при раке кожи, яичников, губы, легкого, желудка, толстой кишки, молочной железы, саркомах мягких тканей), так и вызывать ускорение роста опухоли (например, при злокачественной гемангиокарциноме) [2]. Пониманию роли МП в терапии онкозаболеваний наряду с эмпирическими наблюдениями может способствовать исследование процесса изменения числа онкоклеток в опухоли средствами математики. Предложена математическая модель типа «хищник–жертва». Рост или уменьшение опухоли в упрощенной модели этого типа определяется в основном борьбой двух популяций: лимфоцитов («хищники») и онкоклеток («жертвы»). Динамика этого процесса, называемого иммунным надзором, способна раскрыть и описать в математической форме ход болезни. Если бы удалось главные особенности такой динамики количественно выразить в связи с параметрами, отражающими реальные биофизические условия, то это позволило бы корректно выработать стратегию лечения, ведущую к исцелению. В графической форме влияние наличия лимфоцитов и МП (без конкретизации, внешнее оно либо исходит от нанодисперсных ферромагнитных частиц, находящихся в самой опухоли) на скорость изменения количества онкоклеток в опухоли качественно можно представить диаграммой (рис. 1). В первом приближении динамика изменения количества онкоклеток в модели опухоли, где процесс упомянутой борьбы идет в одноклеточном поверхностном слое, может быть описана системой двух уравнений, содержащей уравнение (в приведенных величинах) [3]

$$\frac{dy}{dt} = \Lambda_T y - \alpha_T y^{\frac{2}{3}} + \alpha_T \frac{y^{\frac{2}{3}}}{1+x} - \beta, \quad (1)$$

где y — количество онкоклеток; x — количество лимфоцитов; t — время, Λ_T — параметр пролиферации онкоклеток; α_T — параметр совместного влияния на понижение скорости изменения количества онкоклеток двух параметров — параметра пролиферации онкоклеток и параметра совместного влияния одновременного существования свободных лимфоцитов и свободных онкоклеток на скорость возникновения новых онкоклеток [4, 5]; β — магнитный параметр.

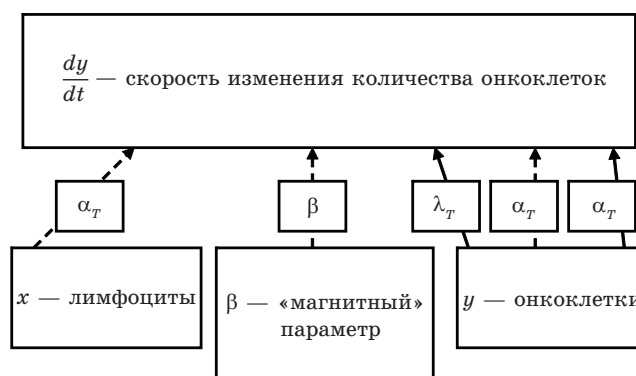


Рис. 1. Схема влияний лимфоцитов, онкоклеток и магнитного поля на скорость изменения количества онкоклеток в опухоли. --- → увеличение переменной (параметра) (либо x , либо y , либо β) вызывает уменьшение скорости dy/dt ; → увеличение переменной y вызывает увеличение скорости dy/dt .

Переменные в (1) определяются формулами [3]:

$$y = KC, \quad x = KL, \quad t = \tau/\tau_L, \quad \beta = \beta'K\tau_L,$$

где K — константа равновесия между количеством связанных онкоклеток, находящихся в периферийном слое опухоли, и произведением количеств свободных поверхностных онкоклеток и свободных лимфоцитов; C — общее количество онкоклеток; L — количество свободных лимфоцитов; τ_L — среднее время жизни лимфоцита (время от деления до следующего деления) [6], β' — параметр, учитывающий влияние магнитного поля.

«Парциальное» влияние лимфоцитов x однозначно: они понижают скорость увеличения числа онкоклеток dy/dt (через увеличение знаменателя в третьем члене правой части уравнения (1)). Влияние количества онкоклеток y на скорость изменения их количества неоднозначно: первый и третий члены в правой части (1) отражают увеличивающее влияние, второй же член — уменьшающее влияние.

Как видно из уравнения (1), влияние МП (вне связи с другими обстоятельствами процесса) должно приводить к уменьшению скорости роста количества онкоклеток. Эксперименты по изучению локального омагничивания опухолей некоторых типов показывают, что при этом происходят деструктивные изменения клеточных мембран и ядер, нарушение синтетической активности, возникает энергетический дефицит онкоклеток, растет их дистрофия, происходит некроз [2, 7]. Эти процессы и учтены отрицательным членом ($-\beta$) в правой части уравнения (1).

Численное решение, опирающееся на алгоритм нахождения количества онкоклеток как функции количества лимфоцитов в резуль-

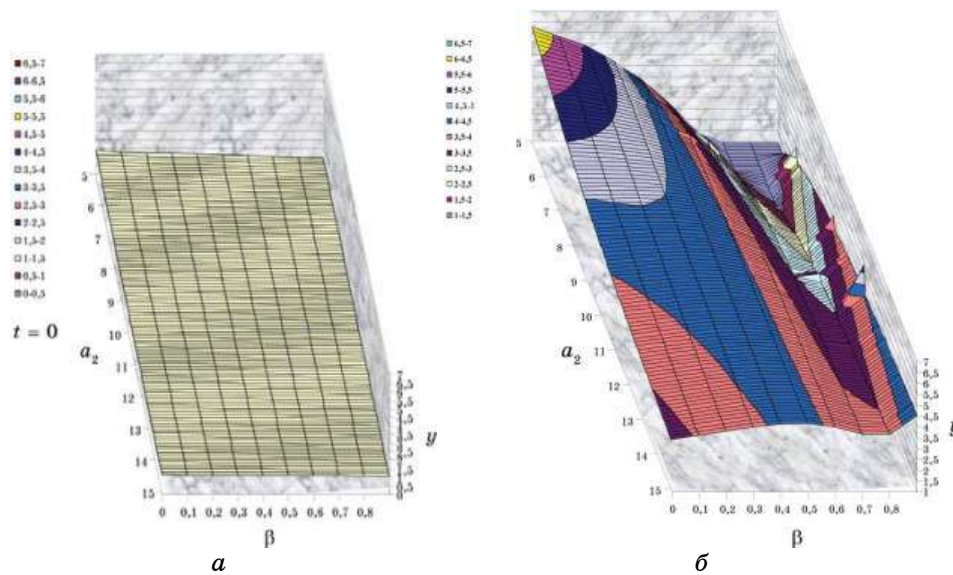


Рис. 2. Зависимость количества онкоклеток в опухоли y от параметров пролиферации Λ_T и совместного влияния лимфоцитов и онкоклеток α_T ($y = f(\Lambda_T; \alpha_T; t)$). a — исходный вид поверхности, $t = 0$; $б$ — последующий вид поверхности, $t = 4$.

тате качественного исследования соответствующей системы уравнений [3] позволяет представить в виде поверхностей эволюцию во времени количества лимфоцитов в зависимости от двух параметров, которые фигурируют в уравнении (1): $y = f(\alpha_T; \beta; t)$ (рис. 2, $a, б$). В исходном состоянии ($t = 0$) условимся считать, что в отсутствие МП ($\beta = 0$) и при значении параметра $a_T = 5$, количество онкоклеток y ($\alpha_T = 5; \beta = 0; t = 0$) = 1,5 (рис. 2, a).

При росте α_T до 15 и $\beta = 0$ количество онкоклеток должно понизиться до $y(15; 0; 0) = 1$. При возрастании параметра МП до значения $\beta = 0,9$ и при $\alpha_T = 5$ количество онкоклеток должно понизиться до $y = f(5; 0,9; 0) = 1$. В целом y в исходный момент представляется гладкой поверхностью. С течением времени характер поверхности, представляющей количество онкоклеток, радикально меняется. При повышении параметра МП (до $\beta \cong 0,8$) для $t = 5$ и для всех исследованных значений $\alpha_T = 5-15$ появляется «ущелье» с уровнем количества онкоклеток $y \leq 0,5$, причем без МП ($\beta = 0$) величина y выросла до значений 3,2–4 (рис. 2, $б$). Это является признаком того, что если научиться влиять, например, на параметры α_T и β , появится возможность выработать режим лечения с надежным понижением количества онкоклеток в опухоли.

Нами изложен в упрощенном виде лишь принципиальный подход к вопросу разработки стратегии лечения («алгоритм анализа»), но

пока, к сожалению, не конкретные практические рекомендации. Сегодня авторам неизвестны численные значения параметров, входящих в соответствующие уравнения. К тому же исходные положения вполне могут усложниться. В дальнейших исследованиях следует учитывать данные биофизической и медицинской информации.

Одним из эффективных методов локального влияния МП на онкоклетки является использование взвеси ферромагнитных наночастиц, являющихся магнитными диполями, в физиологическом растворе. Один из реальных объектов: фазовый состав наноразмерного (0,03–0,08 мкм) композиционного порошка: $\text{Fe}_{\text{мет}}$ — 50–70% масс.; Fe_3C — 20–25% масс.; Fe_3O_4 — 15–20% масс.; C_{60} — 1–2% масс.; удельная поверхность находится в диапазоне 50–70 м²/г. Частицы имеют гидрофильную поверхность, управляемые магнитные характеристики. Порошки не окисляются до температуры 100°C. Магнитная суспензия с таким порошком, будучи введена в кровеносную систему либо лимфосистему, может оказывать влияние на опухоль.

Существует проблема введения частиц ферромагнетиков (источников МП) в патологические ткани. Это могут быть, как сказано выше, суспензии, содержащие частицы железа, либо частицы порошков железа в «сухом» виде. Для использования в медицинских целях ферромагнитные наночастицы должны обладать комплексом физико-химических и медико-биологических параметров, реализуемых одновременно [8].

Для условий земной гравитации могут существовать устойчивые коллоиды с размером частиц в пределах 10^{-9} – 10^{-6} м. Учитывая характерные размеры клетки, рекомендовано использовать частицы с размерами ≈ 10 –100 нм. Характерные концентрации магнитных суспензий имеют порядок 10^{16} – 10^{18} см⁻³. В сильных внешних полях при малых концентрациях ферромагнитные частицы стремятся образовать «цепи», параллельные направлению внешнего МП [9]. Магнитные свойства суспензии определяются также состоянием частиц, как объектов физики твердого тела. Процессы, протекающие в твердой фазе, особенно существенно влияют на свойства магнитной суспензии при температурах, близких к точке Кюри для ферромагнетика или к точкам Нееля и компенсации для ферримагнетика. При температурах значительно ниже точки Кюри каждая однодоменная частица обладает практически постоянным магнитным моментом.

Под магнитной восприимчивостью клетки, как морфологически и физико-химически неоднородной частицы, подразумевается величина $K_m = M(H)/(VH)$, где $M(H)$ — наведенный в МП с напряженностью H магнитный момент клетки, как целого; V — объем клетки [10].

Влияние МП, создаваемого наночастицами Fe, было исследовано в опытах на крысах с привитой карциномой Герена [11]. Эксперименты показали: средняя продолжительность жизни крыс с карци-

номой Герена в контроле 19,3 дня, после интратуморального воздействия суспензией с Fe (дисперсностью 50–250 нм) — 30 дней. Впервые был установлен противоопухолевый эффект: торможение синтеза ДНК и РНК в клетках P-388, торможение роста этой опухоли вплоть до полной остановки.

ВЫВОДЫ

1. Математическое исследование модели опухоли позволило установить, что количество онкоклеток в опухоли с увеличением магнитного сигнала (как «внутреннего» — от ферромагнитных частиц, так и «внешнего») должно изменяться с экстремумом (минимумом).

2. Это исследование приводит к надежде на возможность действовать в соответствии с алгоритмом, выводящим на такую часть кинетической зависимости количества онкоклеток от биофизических параметров, которая должна обеспечить минимальный уровень числа онкоклеток.

3. Эксперименты с лабораторными животными-опухоленосителями показали, что продолжительность их жизни при использовании ферромагнитных наночастиц может быть увеличена на 50–60%.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Райченко, Н. Ф. Кущевская, В. С. Мосиенко, Ю. В. Яниш, А. П. Кузьменко, Т. В. Деревянов, В. В. Огородников. *Пятая Международная конференция МЕЕ* (Жуковка, АР Крым, Украина: 2008), с. 385.
2. А. К. Панков, Р. Н. Салатов, Н. М. Кузьмина, *Материалы Всеросс. науч.-практ. конф. онкол. «Нетрадиционные методы в онкологии»* (Ростов-на-Дону: 1981), с. 68.
3. А. И. Райченко, *Порошковая металлургия*, № 1/2: 92 (2006).
4. С. DeLisi and A. Rescigno, *Bulletin of Mathematical Biology*, **39**, No. 2: 201 (1977).
5. А. И. Райченко, *Порошковая металлургия*, № 11/12: 72 (2005).
6. А. Балаж, *Биология опухолей. Сомнения и надежды* (Москва: Мир: 1987).
7. Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова и др., *Материалы Всеросс. науч.-практ. конф. онкол. «Нетрадиционные методы в онкологии»* (Ростов-на-Дону: 1981), с. 4.
8. Н. Ф. Кущевська, *Фізико-хімічні умови синтезу нанокмпозиційних феромагнітних порошків для біомедичного використання* (Автореф. дис. ... д-ра т.н.) (Київ: Науковий світ: 2003).
9. М. И. Шлиомис, *Успехи физ. наук*, **112**, вып. 3: 428 (1973).
10. Л. А. Пирузян, А. А. Кузнецова, Р. М. Чиков, *Изв. АН СССР. Серия биологическая*, № 5: 645 (1980).
11. В. А. Барабой, Э. Д. Савцова, Т. М. Швец, В. А. Зинченко, Н. В. Зауер, И. М. Воейкова, М. Ю. Зарицкая, В. Г. Эстрела-Льопис, И. Н. Юркова, Н. Ф. Кущевская, *Экспериментальная онкология* **18**, вып. 4: 413 (1996).