

МАГНИТНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В ОНКОЛОГИИ

В.Н. Никифоров¹, Н.А. Брусенцов²

¹ МГУ им. М.В. Ломоносова, Физический факультет

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Введение

В настоящее время индукционная магнитная гипертермия опухолей перешла из стадии экспериментальной терапии в клиническую. В экспериментальной и клинической онкологии положено начало применению индукционной гипертермии опухолей [1–5].

Перспектива уничтожения опухолевых клеток путем локальной гипертермии привела к разработке и созданию различных устройств, предназначенных для нагрева онкологических клеток при условии сохранения окружающей здоровой ткани [6–8]. Первые экспериментальные исследования возможности применения магнитных материалов для гипертермии датируются 1957 годом. Gilchrist et al. [9] подвергли магнитной обработке в переменном магнитном поле с частотой 1,2 МГц различные образцы опухолевой ткани совместно с внедренными в нее наночастицами $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ размерами 20–100 нм. Далее последовали многочисленные публикации, описывающие разнообразные схемы, использующие различные типы магнитных материалов, различные величины применяемых магнитных полей и частот, различные методы приготовления и покрытия оболочками, а также доставки наночастиц [10–28]. Процедура заключается в фокусировке рассеянных в организме магнитных наночастиц в области опухолевой ткани, и затем наложении переменного магнитного поля достаточной силы и частоты, чтобы вызвать нагрев наночастиц. Высокая температура, вызванная нагревом наночастиц, приводит к разрушению опухоли, если возможно поддерживать температуру выше терапевтического порога 42°C в течение 30 минут или более. Следует отметить, что

использование большинства устройств магнитной гипертермии ограничено из-за сопутствующего нагревания здоровой ткани. Магнитная гипертермия с помощью наночастиц все же остается одним из перспективных способов терапии опухолей вследствие ее избирательного теплового воздействия на локальную область ткани. В ряде клиник она нашла медицинское приложение как один из важных перспективных элементов в экспериментальной терапии рака [3–5, 24, 29, 30, 31].

Экспериментальные исследования. Ограничения для клинических применений

Множество исследований продемонстрировало терапевтическую эффективность данного типа лечения животных [32]. Одной из проблем в клиническом применении этой технологии в лечении онкологических больных заключается в возможности доставить необходимое количество магнитных наночастиц, чтобы достичь достаточно высокой температуры при лечении опухоли, используя клинически приемлемые переменные магнитные поля. Большинство лабораторных экспериментов на животных моделируют такие параметры магнитно-полевых условий, которые не могли бы благополучно использоваться при работе с онкологическими больными. В большинстве случаев уменьшение индукции или частоты переменного магнитного поля до безопасного уровня часто приводит к такому значительному сокращению тепловыделения магнитного материала и снижению температуры, что делает данный метод не очень эффективным для медицинского использования.

Основные физические механизмы, которые позволяют создать высокую температуру в маленьких магнитных наночастицах, помещенных в переменные магнитные поля, известны [33–34]. Необходимо, чтобы магнитными наночастицами было произведено достаточно тепла, чтобы поддерживать температуру ткани по крайней мере на уровне 42°C в течение 30 минут. При вычислении требуемой нормы необходимого тепловыделения следует учесть, что достигнуть необходимого нагрева сложно из-за присутствия кровотока в ткани опухоли. Указанные механизмы доминируют в охлаждении ткани, и изменяются очень значительно в процессе нагрева ткани. Ряд авторов анализировал проблему передачи тепла в случае, когда определенный объем ткани нагрет изнутри равномерно рассеянными источниками тепла – микроскопическими магнитными частицами [35–37]. Проблемы, вызванные снижением температуры за счет кровотока, вообще не рассматривались, вследствие математической сложности и недостатка общности результатов. В медицинской практике используется эмпирическое правило, а именно – скорость тепловыделения должна быть порядка 100 мВт/см^3 в области опухолевой ткани, – и это приближенная оценка удовлетворительна в большинстве случаев.

Частота и индукция внешнего приложенного переменного магнитного поля, которое производит нагревание, ограничены возможными побочными физиологическими ответами организма на высокочастотные магнитные поля [38, 39]. Они включают возбуждение периферийных и скелетных мускулов, возможное сердечное возбуждение при индуктивном нагревании ткани. Допустимыми диапазонами частот и амплитуд являются: $f=0,05\text{--}1,2\text{ МГц}$ и $H=0\text{--}15\text{ кА}\cdot\text{м}^{-1}$. Экспериментальные данные относительно использования более высокочастотных полей получены группой Oleson J.R. [40], развивающей систему гипертермии, основанной на индуктивном нагревании ткани, и группой Atkinson W.J. [41], развивающей систему лечения на основе нагрева вихревыми токами имплантируемых металлических частиц источниками тепла. Atkinson et al. сделали эмпирическое заключение, что локальное воздействие переменными электромагнитными полями амплитудой H и частотой f , для которых произведение $H\cdot f$ не превышает $4,85\times 10^8\text{ А}\cdot\text{м}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$, безопасно для пациента и не вызывает нежелательных последствий.

Магнитные агенты для гипертермии

Количество магнитного материала, необходимое для того, чтобы произвести требуемое выделение тепла для поддержания требуемой температуры зависит, в большой степени от конкретной методики применяемой гипертермии. Например, прямое интратуморальное введение магнитной жидкости приводит к существенно большим концентрациям магнитного агента в опухоли, по сравнению с методом внутривенной доставки при наложении магнитного поля или методом, основанным на целевой доставке магнитного агента посредством антител. С другой стороны, у последних двух методов есть и преимущества.

Обычно полагают, что внутриопухолевая концентрация магнитного материала $5\text{--}10\text{ мг/см}^3$ достаточна для проведения локальной магнитной гипертермии на пациенте. Выбор материала для магнитной наночастицы, как правило, ограничен. Окиси железа – магнетит Fe_3O_4 и $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ – наиболее изучены в настоящее время, вследствие достаточно хороших магнитных свойств и биологической совместимости. Альтернативные материалы также исследовались [42–45], однако их токсичность не изучена, что делает проблемным их медицинское использование.

Предпочтительный размер магнитной наночастицы для использования в качестве агента локальной магнитной гипертермии составляет менее 10 мкм , т.к. мелкие частицы могут быть доставлены к участку опухоли посредством суспензии в транспортной жидкости. Наночастицы могут быть связаны с антителами, чтобы облегчить их доставку к определенным онкологическим клеткам специфическим образом. Материалами для магнитной гипертермии обычно являются ферромагнетики или ферримангнетики. В зависимости от размера наночастицы могут быть как однодоменными (суперпарамагнитными), так и полидоменными.

Скорость тепловыделения и механизмы нагрева, в различных классах материалов весьма различны, и имеют место как преимущества, так и недостатки при использовании данных типов материалов в качестве агентов гипертермии.

Медицинские аспекты гипертермии

При использовании гипертермии в терапии рака температуру тела больного повышают с помощью различных методов (воды, воздуха или электромагнитного поля) до 43°C [1, 46]. Сопутствующие гипертермии изменения таких факторов, как изменение pH и создание гипергликемии, – приводит к изменению метаболизма и ослаблению опухолевых клеток, т.е. к противоопухолевому эффекту.

Температурно-экспозиционный режим регионарной электромагнитной гипертермии при опухолях наружной локализации обычно составляет 42–47°C внутри опухоли в течение 1–2 ч. В случае генерализации процесса опухолевого роста проводится общая гипертермия при 41–43°C в течение 2,5–5 ч под общей анестезией с искусственной вентиляцией легких [1, 46]. Следует отметить, что сама по себе гипертермия (горячие вода или воздух, ВЧ-, УВЧ-, СВЧ-, ультразвуковые и лазерные излучения), без дополнительной противоопухолевой терапии малоэффективна при любых способах ее создания. Кратковременная регрессия опухоли при гипертермии наблюдается лишь в 10–15 % случаев. Сочетание регионарной и общей гипертермии с лучевой терапией (терморadio-терапия) приводит к более высоким показателям регрессии (>74 %) [47]. Таким образом, сочетание гипертермии с лучевой и химиотерапией приводит к усилению регионарного лучевого и лекарственного воздействия на опухоль [48–51]. В клинической практике применяются два метода локального нагревания опухолевых тканей электромагнитными полями (ЭМП) [1]:

- 1) прямое нагревание (емкостное или индукционное) при частотах >1 МГц, когда тело пациента является частью электрической цепи контура, и различные ткани тела нагреваются по-разному в зависимости от их электрических свойств;
- 2) не прямое (опосредованное) нагревание опухолевых тканей при частотах от 0,05 до 1,00 МГц, когда нагревающими элементами служат ферромагнитные имплантаты (специальные иглы, катетеры, капсулы, зерна, микросферы), трансформирующие энергию ЭМП на данных частотах в тепло, которое рассеивается в районе опухоли. Вклад прямого нагревания в повышение температуры тканей в этом случае обычно незначителен; мейодика прямого радиочастотного, ферро-

магнитного, радиочастотного и ультразвукового нагревания тканей представлена в работах [1, 4].

Нагрев тканей у экспериментальных животных при гипертермии выше +47°C вызывает термоабляцию (термическое разрушение клеток), сопровождаемую острым некрозом, коагуляцией и при длительном воздействии – карбонизацией ткани [1, 51–53]. При клинической гипертермии такой нагрев исключается из-за побочных системных осложнений (повышение давления, сердечный приступ) [1, 4, 54]. Поэтому при общей клинической гипертермии традиционно применяется температура от +42°C до +43°C [1, 46], а при регионарной гипертермии – от +42°C до +46°C [1, 4, 29].

Перспективные направления развития гипертермии

Основные усилия при разработке новых способов в экспериментальной гипертермии направлены на оптимизацию температурной однородности в объеме опухоли. Необходимы более совершенные системы термометрии, магнитоуправляемые препараты с температурой Кюри (T_C) +44°C. Выше температуры T_C магнитные свойства ферро- и ферритмагнитных материалов теряются и, следовательно, абсорбция электромагнитной энергии падает практически до нуля.

Нагрев тканей у экспериментальных животных при температуре 43°C–44°C вызывает умеренную, зависимую от дозы инактивацию клеток. Терапевтические кривые доза–эффект, получаемые при регистрации результатов экспериментальной гипертермии, выглядят подобно кривым, получаемым при химиотерапии. При гипертермии происходит не только поражение ДНК, как в случае действия алкилирующих препаратов [55]. При гипертермии остальные биомолекулы изменяются в клетке значительно сильнее, чем в случае химиотерапевтического воздействия [56, 57]. Особенно чувствительны к действию гипертермии регуляторные белки, влияющие на рост и дифференцировку клетки, на экспрессию рецепторных молекул, входящих в пути передачи различных сигналов. Поэтому многие важные изменения в клетках связаны с тепловой инактивацией белковых комплексов, участвующих в регуляторных процессах [46, 47, 53, 55]. Непосредственно гипертермия

индуцирует первичные обратимые эффекты в клетках и тканях [53]. Доказано, что через несколько минут после гипертермии опухолевые клетки экспрессируют белки теплового шока, индуцирующие термоустойчивость клеток [55, 58]. Параллельно этому гипертермия влияет на активность регуляторных белков, киназ или циклинов, изменения которой приводят к нарушениям клеточного цикла и могут индуцировать апоптоз [47, 55–60].

Последние исследования направлены на определение связи термической устойчивости с множественной лекарственной устойчивостью. Предполагают, что комбинированное действие лучевой терапии и гипертермии связано с нагревом, вызывающим полифункциональные репаративные процессы в опухолевой клетке после индуцированных радиацией поражений. Комбинированное действие менее эффективно, когда нагревание проводят до или после нарушений, вызванных рентгенотерапией, без учета временного интервала между гипертермией, рентгенотерапией и химиотерапией [61]. Действие гипертермии на ткани сопровождается выраженными изменениями микроваскуляризации и кровотока, а также энергетического состояния кислорода [62].

Учитывая положительные результаты исследований в молекулярной биологии и увеличивающееся число успешного применения экспериментальной гипертермии на различных опухолях животных, необходимо дальнейшее совершенствование этого способа терапии опухолей [1, 63–67]. Более высокая выживаемость экспериментальных животных достигнута при гипертермии в комбинации с химиотерапией и сенсибилизацией опухолевых тканей [67–70].

Все известные способы электромагнитной гипертермии имеют определенные ограничения и предназначены для наружного либо внутритканевого применения. Для неинвазивного нагрева всего тела млекопитающих применяются электромагнитные системы: радиочастотной гипертермии (10–100 МГц), микроволновой гипертермии (>300 МГц), ультразвуковые аппликаторы, инфракрасные излучатели и ванны [1, 4, 53, 71]. В зависимости от геометрии, расположения и числа аппликаторов, абсорбция энергии достигается в поверхностных или глубоколежащих тканях. Например, известна система BSD-2000, снабженная кольцевым аппликатором SIGMA 60 (BSD Medical Corp., Salt Lake City, USA).

При регионарной гипертермии повышение температуры происходит в ограниченном участке тела. Радиочастотными системами гипертермии управляют на основе емкостной или индукционной связи между электродами. В современных системах регионарной гипертермии одновременно используют по несколько пар излучателей, устанавливаемых в нагреваемой области, которая рассчитана на двухёмкостной контроль распределения энергии. Однако перечисленные системы генерируют переменные электромагнитные поля, которые распространяются в выбранном направлении, но при этом ни фазовые взаимодействия, ни сила поля не контролируются [62].

В системах регионарной гипертермии предусмотрен мониторинг температуры, который достигается инвазивной термометрией с помощью термисторов, оптоволоконных сенсоров или термодатчиков, которые вводятся через катетеры диаметром 1,4–1,8 мм, имплантируемые хирургическим способом или вводимые подкожно. Поскольку трехмерная анатомическая картина распределения электромагнитного поля включает границы раздела, – например, жир–мышца, кость–мышца, то недостаточно оперативное управление электромагнитным полем вдоль оси тела является серьезным недостатком, поскольку приводит к появлению тепловых пятен, ограничивающих повышение температуры в требуемом месте, например, из-за проявления непереносимых болей, эритемы и других симптомов. Для преодоления перечисленных трудностей существуют системы и алгоритмы расчета электромагнитных полей. Системы регионарной гипертермии, проектируемые в настоящее время, имеют значительно большее число излучателей, аппликаторов и других вспомогательных приспособлений, чем существующие системы [1, 51, 71].

Системы радиочастотной гипертермии, как и микроволновые и ультразвуковые системы, имеют ограниченное применение. Это связано не только с пограничными эффектами, но также с высокой регионарной перфузией тканей, граничащих с опухолью. Термическая конвекция, вызванная мощной перфузией крови, понижает уровень удельной абсорбции энергии и тем самым уменьшает температуру в опухоли. Поэтому опухоли, расположенные в районах с высокой перфузией, получают пониженную дозу теплоты, из-за чего ухудшается эффективность гипертермии. Температуру таких опухолей, как рак печени, легких, и почек не удается повысить

до 44–45°C и длительное время удерживать при этой температуре из-за высокой перфузии этих органов, поэтому они не поддаются лечению с помощью методов регионарной гипертермии. В то же время пограничные эффекты являются причиной, по которой рак головного мозга до сих пор лечат только с применением регионарной гипертермии при трепанации черепа. Минимальная температура +43°C, необходимая при терапии глубокозалегающих опухолей, трудно достижима с применением систем регионарной гипертермии. В таких случаях комбинации регионарной гипертермии с лучевой терапией и химиотерапией повышают противоопухолевый эффект и часто приводят к желанной регрессии опухоли.

По мнению экспертов, лечение только с помощью наружных источников гипертермии не приводит к полной регрессии опухолей. Более высокие температуры достигаются при внутритканевой гипертермии, но терапевтический эффект в этом случае ограничен большим температурным градиентом на границах раздела. Чтобы уменьшить градиент, прибегают к высоко травматичным методам гипертермии [1, 51, 71].

Первые ферромагнитные частицы производились из сплавов с температурой T_C выше, чем требуемая при гипертермии температура [1]. Желательно, однако, чтобы T_C препаратов не превышала 45°C. Совершенствование препаратов, применяемых при гипертермии опухолей, привело к появлению поливолоконных препаратов, удельная абсорбция энергии которых выше, чем у обычных магнитных частиц того же размера [1, 51, 67, 71].

Преимущества ферромагнитных частиц в сравнении с другими внутритканевыми имплантатами в том, что их можно производить фрагментами, имеющими различные T_C , для достижения асимметрии температурных профилей и саморегуляции, позволяющей избежать перегрева нормальных тканей. Благодаря этой технологии и трехмерному управлению нагрева может отпасть необходимость высоко травматичного внутритканевого измерения температуры. Чтобы получить максимальную расчетную удельную абсорбцию энергии, магнитные частицы хирургически имплантируются, будучи прецизионно ориентированными параллельно магнитному полю. Внешнее переменное магнитное поле, нагревающее магнитные термозерна, создается

преимущественно кольцами индуктивности различной конструкции [1].

Впервые магнитную жидкость на основе декстран магнетита использовали при лечении крыс с опухолями молочной железы. 100 мг магнетита, диаметр частиц около 6 нм, вводили в хвостовую вену крыс в течение 10 мин и через 48 час после этого животных облучали переменным магнитным полем (0,45 МГц) в течение 12 минут. Температуру измеряли термометром во время резекции опухоли, которую проводили сразу после прекращения нагрева. Температура повышалась на +8°C за 12 минут, при этом опухоли у 11 из 12 животных некротизировались. Через неделю животных забили и обнаружили большую часть введенного магнетита в печени, селезенке и почках. Некоторое количество магнетита обнаружили в опухолевых клетках [72]. При трансартериальном введении суспензии силиконизированных частиц феррита, имеющих форму игл длиной 0,1–1 мкм, кроликам с опухолями VX2, с последующей гипертермией в переменном магнитном поле, удалось вызвать некроз опухолей. После проведенной гипертермии кролики прожили еще 3 года [73].

Мышам Balb/c с саркомой Meth-A внутривенно вводили стеклокерамические частицы диаметром 1,5 мкм и облучали переменным магнитным полем при 10 кГц и 40 кА/м. У 50 % мышей через 5 дней после лечения опухоли не обнаруживались. Через 497 дней количество выживших после лечения мышей уменьшилось до 12 % [74]. Через 10 лет полученные результаты [72] проверили [52] на животных тех же линий, с теми же опухолями и в тех же условиях. Получили другие результаты: отсутствовала избирательность действия, обнаружилось значительное превышение в поглощении магнетита печенью, селезенкой и легкими по сравнению с известными результатами. Проведенные исследования скорости роста опухоли показали значительное увеличение времени удвоения объема опухоли, т.е. ответом опухоли на лечение было замедление ее роста. Через 60 дней после лечения некоторые опухоли проявили отсутствие зависимости от числа облучений в переменном магнитном поле. Острой токсичности феррита не было установлено [52].

Метод магнито-жидкостной гипертермии развивается уже более 10 лет и прошел успешные испытания на животных [1, 75]. В ходе экспериментов на крысах с индуцированной опухолью мозга всего лишь два сеанса такой тера-

пии позволили продлить продолжительность жизни подопытных животных более чем вчетверо – с 8 до 35 дней. В Германии приступили к клиническим испытаниям метода магнито-жидкостной гипертермии опухолей. В настоящее время метод применяется, прежде всего, при терапии глиобластом. Наночастицы магнетита доставляются в опухоль с помощью сверхчувствительной электронной навигационной системы. Это делает возможным проведение лечения глиобластом, залегающих глубоко в тканях мозга или располагающихся рядом с участками мозга, отвечающими за речь и моторные функции [4, 30].

Сегодня в технологии магнитно-жидкостной гипертермии остаётся нерешённым целый ряд вопросов. В их числе – задача поддержания в объёме опухоли строго определённой температуры (в диапазоне 45–47°C) в течение сеанса магнитно-жидкостной гипертермии, а также мониторинга температуры. Нерешённой проблемой магнитно-жидкостной гипертермии, в частности, является и отсутствие возможности автоматического регулирования температуры опухолевых тканей в процессе гипертермии.

Эта задача может быть решена, путём создания магнитных частиц с температурой Кюри, равной температуре, используемой при гипертермии опухолей, т.е. 44–47°C [67]. В этих условиях температура в опухоли будет автоматически поддерживаться в заданном диапазоне неограниченное время. На сегодняшний день во всем мире регулирование температуры в опухоли при сеансе магнитно-жидкостной гипертермии осуществляется изменением параметров переменного магнитного поля (включение–выключение), а её контроль – сложными и дорогостоящими флюорооптическими датчиками. Применение же наночастиц с T_C 45–47°C может полностью снять такую необходимость. В настоящее время в качестве магнитного агента, как правило, используют частицы магнетита, в частности, с декстрановым покрытием (Fe_3O_4 , T_C 585°C). [1, 24, 30, 31, 65, 66, 75, 76]]. Поиск таких магнитных наночастиц активно ведётся [42–45].

Выводы

Основные усилия при разработке новых способов в экспериментальной гипертермии направлены на оптимизацию температурной гомогенности в объёме опухоли. Необходимы

также более совершенные системы термометрии. Перспективно создание магнитоуправляемых препаратов с температурой Кюри $T_C=+44^\circ C$.

Настоящая работа поддерживается грантами РФФИ 05-03-08215-офи_а, 06-02-01839-э_б, 07-02-01513-а, 07-08-00639-а, ФЦП 2007 3 1.3 22 03.

Список литературы

1. Брусенцов Н.А. Дизайн систем для лечения больных онкологическими заболеваниями // Ж. Всес. хим. о-ва. им. Д.И. Менделеева, 1990, **35**, № 6, С. 759–766.
2. Masuko Y., Tazawa K., Viroonchatapan E. et al. Possibility of thermosensitive magnetoliposomes as a new agent for electromagnetic induced hyperthermia. // Biol. and Pharmacol. Bull., 1995, **18**, P. 1802–1804.
3. Jordan A., Wust P., Fabling H. et al. Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: physical evaluation of their potential for hyperthermia. // Int. J. Hyperthermia, 1993, **9**, P. 51–68.
4. Jordan A., Scholz R., Maier-Hauff K., et al. Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia. // J. Magn. Magn. Mater., 2001, **225**, P. 118–126.
5. Johannsen M., Gneveckow U., Eckelt L. et al. Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: Presentation of a new interstitial technique. // Int. J. Hyperthermia, 2005, **21**, No.7, P. 637–647.
6. J. Van der Zee. Heating the patient: a promising approach? // Ann. Oncol., 2002, **13**, P. 1173–1184.
7. Wust P., Hildebrandt B., Sreenivasa G. et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. // Lancet Oncol., 2002, **3**, P. 487–497.
8. Moroz P., Jones S.K., Gray B.N. Status of hyperthermia in the treatment of advanced liver cancer. // J. Surg. Oncol. 2001, **77**, P. 259–260.
9. Gilchrist R.K., Medal R., Shorey W.D. et al. Selective inductive heating of lymph nodes. // Ann. Surg., 1957, **146**, P. 596–606.
10. Mosso J.A., Rand R.W. Ferromagnetic silicone vascular occlusion: A technique for selective infarction of tumors and organs. // Ann. Surg., 1973, **178**, P. 663–668.
11. Rand R.W., Snyder M., Elliott D.G., Snow H.D. Selective radiofrequency heating of ferrosili-

- cone occluded tissue: a preliminary report. // Bull. Los Angeles Neurol. Soc., 1976, **41**, P. 154–159.
12. Gordon R.T., Hines J.R., Gordon D. Intracellular hyperthermia: A biophysical approach to cancer treatment via intracellular. // Med. Hypotheses, 1979, **5**, P. 83–102.
 13. Rand R.W., Snow H.D., Elliott D.G., Snyder M. Thermomagnetic surgery for cancer. // Appl. Biochem. Biotechnol., 1981, **6**, P. 265–272.
 14. Borrelli N.F., Luderer A.A., Panzarino J.N. Hysteresis heating for the treatment of tumours. // Phys. Med. Biol., 1984, **29**, P. 487–494.
 15. Hase M., Sako M., Hirota S. Experimental study of ferromagnetic induction heating combined. // Nippon-Igaku-Hoshasen-Gakkai-Zasshi, 1990, **50**, P. 1402–1414.
 16. Suzuki S., Arai K., Koike T., Oguchi K. Studies on liposomal ferromagnetic particles and a technique of high frequency inductive heating—in vivo studies of rabbits. // J. Japan Soc. Cancer Therapy, 1990, **25**, P. 2649–2658.
 17. Chan D.C.F., Kirpotin D.B., Bunn P.A.Jr. Synthesis and evaluation of colloidal magnetic iron oxides for the site-specific radiofrequency-induced hyperthermia of cancer. // J. Magn. Magn. Mater., 1993, **122**, P. 374–378.
 18. Matsuki H., Yanada T., Sato T., et al. Temperature sensitive amorphous magnetic flakes for intratissue hyperthermia. // Mater. Sci. Eng., 1994, **A181/A182**, P. 1366–1368.
 19. Mitsumori M., Hiraoka M., Shibata T. et al. Development of intra-arterial hyperthermia using a dextran-magnetic complex. // Int. J. Hyperthermia, 1994, **10**, P. 785–793.
 20. Suzuki M., Shinkai M., Kamihira M., Kobayashi T. Preparation and characteristics of magnetite-labelled antibody with the use of poly(ethylene glycol) derivatives. // Biotechnol. Appl. Biochem., 1995, **21**, P. 335–345.
 21. Mitsumori M., Hiraoka M., Shibata T. et al. Targeted hyperthermia using dextran magnetite complex: a new treatment modality for liver tumours. // Hepato-Gastroenterology, 1996, **43**, P. 1431–1437.
 22. Jordan A., Scholz R., Wust P. et al. Effects of magnetic fluid hyperthermia (MFH) on C3H mammary carcinoma in vivo. // Int. J. Hyperthermia, 1997, **13**, P. 587–605.
 23. Shinkai M., Yanase M., Suzuki M. et al. Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes. // J. Magn. Magn. Mater., 1999, **194**, P. 176–184.
 24. Jordan A., Scholz R., Wust P. et al. Magnetic fluid hyperthermia (MFH): cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. // J. Magn. Magn. Mater., 1999, **201**, P. 413–419.
 25. Minamimura T., Sato H., Kasaoka S. et al. Tumour regression by inductive hyperthermia combined with hepatic embolization using dextran magnetite incorporated microspheres in rats. // Int. J. Oncol., 2000, **16**, P. 1153–1158.
 26. Moroz P., Jones S.K., Winter J., Gray B.N. Targeting liver tumors with hyperthermia: ferromagnetic embolization in a rabbit liver tumor model. // J. Surg. Oncol., 2001, **78**, P. 22–29.
 27. Jones S.K., Winter J.W., Gray B.N. Treatment of experimental rabbit liver tumours by selectively targeted hyperthermia. // Int. J. Hyperthermia, 2002, **18**, P. 117–128.
 28. Hilger I., Fruehauf K., Andrae W. et al. Heating potential of iron oxides for therapeutic purposes in interventional radiology. // Acad. Radiol., 2002, **9**, P. 198–202.
 29. Jordan A., Wust P., Scholz R., et al. Cellular uptake of magnetic fluid particles and their effects on human adeno carcinoma cells exposed to AC magnetic fields in vitro. // Int. J. Hyperthermia, 1996, **12**, P. 705–722.
 30. Jordan A. Nanotechnologie – ein neues Konzept fuer Diagnostik und Therapie maligner Tumoren. // Der Onkologe, 2001, **7**, S. 1073.
 31. Jordan A., Scholz R., Wust P. et al. Endocytosis of dextran and silan-coated magnetite nanoparticles and the effect of intracellular hyperthermia on human mammary carcinoma cells in vitro. // J. Magn. Magn. Mater., 1999, **194**, P. 185–196.
 32. Moroz P., Jones S.K., Gray B.N. Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions. // Int. J. Hyperthermia, 2002, **18**, P. 267–284.
 33. Neel L. Theorie du trainage magnetique des ferromagnetiques en grains fins avec applications aux terres cuites. // Ann. Geophys., 1949, **5**, P. 99–139.
 34. Brown W.F. Thermal fluctuations of a single-domain particle. // Phys. Rev., 1963, **130**, P. 1677–1686.
 35. Rabin Y. Is intracellular hyperthermia superior to extracellular hyperthermia in the thermal

- sense? // *Int. J. Hyperthermia*, 2002, **18**, P. 194–199.
36. Granov A.M., Muratov O.V., Frolov V.F. Problems in the local hyperthermia of inductively heated embolized. tissues. // *Theor. Foundations Chem. Eng.*, 2002, **36**, P. 71–74.
 37. Craciun V., Calugaru G., Badescu V. Accelerated simulation of heat transfer in magnetic fluid hyperthermia. // *Czechoslovak. J. Phys.*, 2002, **52**, P. 725–728.
 38. Oleson J.R., Cetas T.C., Corry P.M. Hyperthermia by magnetic induction: experimental and theoretical results for coaxial coil pairs. // *Radial. Res.*, 1983, **95**, P. 175–186.
 39. Reilly J.P. Principles of nerve and heart excitation by time-varying magnetic fields. // *Ann. New York Acad. Sci.*, 1992, **649**, P. 96–117.
 40. Oleson J.R., Heusinfeld R.S., Manning M.R. Hyperthermia by magnetic induction: II. Clinical experience with concentric electrodes Usable frequencies in hyperthermia with thermal seeds. // *Int. J. Radial. Oncol. Phys.*, 1983, **9**, P. 549–556.
 41. Atkinson W.J., Brezovich I.A., Chakraborty D.P. Usable frequencies in hyperthermia with thermal seeds. // *IEEE Trans. Biomed Eng.*, 1984, **BME 31**, P. 70–75.
 42. Кузнецов В.Д., Брусенцова Т.Н., Никифоров В.Н. и соавт. Температурные зависимости намагниченности препаратов для магнитной гипертермии. // *Известия ВУЗов. Серия Физика*, 2005, **48**, № 2, С. 47–52.
 43. Brusentsova T.N., Brusentsov N.A., Kuznetsov V.D., Nikiforov V.N. Synthesis and investigation of magnetic properties of Gd-substituted Mn-Zn ferrite nanoparticles as a potential low-TC agent for magnetic fluid hyperthermia. // *J. Magn. Magn. Mater.*, 2005, **293**, P. 298–302.
 44. Брусенцова Т.Н., Кузнецов В.Д., Никифоров В.Н. Синтез и исследование наночастиц ферритов для магнитной гипертермии. // *Мед. физика*, 2005, № 3(27), С. 58–68.
 45. Koksharov Yu.A., Nikiforov V.N., Kuznetsov V.D., Khomutov G.B. Magnetic resonance properties of $\text{La}_{0.8}\text{Sr}_{0.2}\text{MnO}_3$ small particles. // *Microelectronic Eng.*, 2005, **81**, No.2–4, P. 371–377.
 46. Сувернев А.В. Способ общей управляемой гипертермии человеческого организма а.с. 2126667, 1998. Souvernev A.V., Vereschagin E.I., Kinzt D.N. Clinical effects of whole body severe hyperthermia (43,5–44,0°C). // *Abstracts of XXIV Int. Congress on Clinical Hyperthermia*, 2001. Abstract book 1, P. 31.
 47. Takano Y.S., Harmon B.V., Kerr J.F.R. Apoptosis induced by mild hyperthermia in human and murine tumour cell lines: A study using electron microscopy and DNA gel electrophoresis. // *J. Pathol.*, 1991, **163**, P. 329–336.
 48. Konings A.W.T. Interaction of heat and radiation in vitro and in vivo. // In: “Medical Radiology Diagnostic Imaging and Radiation Oncology; Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy. Biology, Physiology, Physics.” Seegenschmidt M.H., Fessenden P., Vernon C.C., (Eds), – Berlin: Springer, 1995, **1**, P. 89–102.
 49. Valdagni R., Amichetti M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. and Phys.* 1993. **28**. P. 163. Abstracts of XXIV Inter. Congress on Clinical Hyperthermia, 2001. Abstract book 1, P. 31.
 50. Vernon C.C., Hand J.W., Field S.B. et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. and Phys.*, 1996, **35**, P. 731–744.
 51. Wust P., Nadobny J., Felix R. Electromagnetic deep heating technology. // In: “Medical Radiology, Principles and Practice of Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy”. Seegenschmidt M.H., Fessenden P., Vernon C.C. (Eds). – Berlin, Springer, 1995, P. 219–251.
 52. Lerch I.A., Pizzarello D.J. The physics and biology of tumor-specific particle-induction hyperthermia (Abstr). // *Med. Phys.*, 1986, **13**, P. 786.
 53. Streffer C., van Beuningen D. The biological basis for tumor therapy by hyperthermia and radiation. // In: “Hyperthermia and the Therapy of Malignant Tumors”. Streffer J. (Ed). – Berlin, Springer, 1987, P. 24–70.
 54. Брусенцов Н.А., Брусенцова Т.Н., Сергеев А.В., Шумаков Л.И. Ферримагнитные жидкости, ферро- и ферримагнитные суспензии для радиочастотной индукционной гипертермии опухолей. // *Хим.-фарм. журн.*, 2000, **34**, №4, С. 38–44.
 55. Burgman P., Nussenzweig A., Li G.C. Thermotolerance. // In: “Thermoradiotherapy and Thermo-chemotherapy. Biology, Physiology, Physics”. Seegenschmidt M.H., Fessenden P., Vernon C.C. (Eds). – Berlin: Springer, 1995, **1**, P. 75–87.
 56. Fairbairn, J.J., Khan M.W., Ward K.J. et al. Induction of apoptotic cell DNA fragmentation

- in human cells after treatment with hyperthermia. // *Cancer Letters*, 1995, **89**, P. 183–188.
57. Harmon B.V., Takano Y.S., Winterford C.M., Gobe G.C. The role of apoptosis in the response of cells and tumors to mild hyperthermia. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 1991, **59**, P. 489–501.
58. Multhoff G., Botzler C., Wiesnet M., et al. A stress inducible 72-kDa heat shock protein (HSP72) is expressed on the surface of human tumor cells, but not on normal cells. // *Int. J. Cancer*, 1995, **61**, P. 272–279.
59. Sellins K.S., Cohen J. Hyperthermia induced apoptosis in thymocytes. // *J. Rad. Res.*, 1991, **126**, P. 88–95.
60. Wust P., Stahl H., Loffel J., et al. Clinical physiological and anatomical determinants for radiofrequency hyperthermia. // *Int. J. Hyperthermia*, 1995, **11**, P. 151–167.
61. Брусенцов Н.А., Глазкова Т.Ю., Яворская Н.П., Юрченко Н.Я. Противоопухолевая активность композиций цитостатиков с декстранферритом при введении мышам с лейкозом Р388. // *Эксперим. онкология*, 1990, **12**, № 6, С. 59–60.
62. Song C.W., Choi I.B., Nah B.S., et al. Microvasculature and perfusion in normal tissues and tumors. // In: "Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy. Biology, Physiology, Physics". Seegenschmidt M.H., Fessenden P., Vernon C.C. (Eds). – Berlin: Springer, 1995, **1**, P. 139–156.
63. Брусенцов Н.А., Шевелев А.А., Брусенцова Т.Н. и соавт. Магнито-жидкостная, региональная индукционная гипертермия саркомы. // *Хим.-фарм. журн.*, 2002, **36**, № 3, С. 8–10.
64. Брусенцов Н.А. Принципы создания композиционных управляемых противоопухолевых препаратов. // *Хим.-фарм. журн.*, 1996, **30**, № 9, С. 3–11.
65. Brusentsov N.A., Gogosov V.V., Brusentsova T.N. et al. Evaluation of ferrimagnetic fluids, ferri- and ferromagnetic, suspensions for the site specific radiofrequency-induced hyperthermia of MX11 sarcoma cells in vitro. // *J. Magt. Magn. Mat.*, 2002, **225**, P. 113–117.
66. Brusentsov N. A., Nikitin L.V., Brusentsova T.N. et al. Magnetic fluid hyperthermia of the mouse experimental tumor. // *J. Magt. Magn. Mat.*, 2002, **252**, P. 378–380.
67. Kuznetsov A.A., Shlyakhtin O.A., Brusentsov N. A., Kuznetsov O.A. "Smart" Mediators for self-controlled inductive heating. // *J. Eur. Cells and Materials*, 2002, **3**, Supl. 2, P. 75–77.
68. Брусенцов Н.А., Комиссарова Л.Х., Миронов А.Ф. и соавт. Повышение цитотоксичности фотосенсибилизатора в переменном магнитном поле. // *Хим.-фарм. журн.*, 2003, **37**, № 6, С. 10–15.
69. Brusentsov N.A., Filinova E.Yu., Nikolaeva T.G. et al. Ferrifluids cytotoxicity excitation by an AC magnetic field. // *Magnetohydrodynamics*, 2002, **38**, № 4, P. 399–408.
70. Brusentsov N.A., Komissarova L.Kh., Kuznetsov A.A. et al. Evaluation of ferrifluids containing photosensitizer for the AC magnetic field action to the tumor cells in vitro. // *J. Eur. Cells and Materials*, 2002, **3**, Supl. 2, P. 70–73.
71. Medal B.S., Shorey W., Gilchrist R.K. et al. Controlled radiofrequency generator for production of localized heat in intact animal. // *Arch. of Surg.*, 1959, **79**, P. 427–431.
72. Gordon R.T., Hines J.R., Gordon D. Intracellular hyperthermia: A biophysical approach to cancer treatment via intracellular temperature and biophysical alterations. // *Med. Hypothesis*, 1979, **5**, P. 83–102.
73. Rand R.W., Snow H.D., Brown W.J. Thermomagnetic surgery for cancer. // *J. Surg. Res.*, 1982, **33**, P. 177–183.
74. Luderer A., Borrelli N.F., Panzarino J.N. et al. Glas-ceramic-mediated, magnetic field induced localized hyperthermia: response of a murine mammary carcinoma. // *Rad. Res.*, 1983, **94**, P. 190–198.
75. Mitsumori M., Hiraoka M., Shibata T. et al. Development of intra-arterial hyperthermia using a dextran-magnetite complex. // *Int. J. Hyperthermia*, 1994, **10**, P. 785–793.
76. Hiergeist R., André W., Buske N. Application of magnetite ferrofluids for hyperthermia. // *J. Magn. Magn. Mater.*, 1999, **201**, P. 420–422.