



<http://dx.doi.org/10.15407/dopovidi2016.09.134>

УДК 616–006.07

В.Е. Орел¹, О.Ю. Рихальський¹, Т.С. Головка¹, О.В. Ганіч¹,
А.В. Романов¹, І.В. Орел¹, А.П. Бурлака², С.М. Лукін^{2,3},
член-кореспондент НАН України Є.Ф. Венгер³

¹Національний інститут раку, Київ

²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

³Інститут фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України, Київ

E-mail: v-orel@voliacable.com

Магнітна тераностика карциноми легені Льюїс комплексом гадопентетату димеглуміну з доксорубіцином

Досліджено протипухлинний ефект комплексу гадопентетату димеглуміну (ГД) з доксорубіцином (ДР) у мишей з карциномою легені Льюїс. Показано, що коефіцієнт гальмування росту карциноми легені Льюїс був найбільший для групи тварин, яким вводили комплекс ГД з ДР і проводили опромінення зовнішнім локальним неоднорідним постійним магнітним та електромагнітним полями. Комп'ютерний аналіз магнітно-резонансних зображень свідчить про те, що після введення комплексу та електромагнітного опромінення (ЕО) карциноми легені Льюїс площа зображення пухлини була меншою на 11,8 %, ніж після впливу офіційного ДР. Введення ДР тваринам із карциномою легені Льюїс зумовило зниження рівня вільного заліза в мітохондріях пухлинних клітин на 63 % порівняно з контрольними пухлинами (без впливу), тоді як після дії комплексу ГД з ДР, навпаки, зареєстровано збільшення рівня вільного заліза в 9 разів, а за умов комбінованої дії комплексу ГД з ДР та ЕО – на 88 % порівняно з контрольною групою.

Ключові слова: карцинома легені Льюїс, гадопентетат димеглуміну, доксорубіцин, електронний парамагнітний резонанс, електромагнітне поле.

Розвиток сучасної медицини вимагає моніторингу процесу лікування. Медичні технології, які поєднують діагностику, а саме візуалізацію медичного зображення злоякісної

© В.Е. Орел, О.Ю. Рихальський, Т.С. Головка, О.В. Ганіч, А.В. Романов, І.В. Орел, А.П. Бурлака,
С.М. Лукін, Є.Ф. Венгер, 2016

пухлини, і протипухлинну терапію, що дає змогу отримати необхідний ступінь контролю та ефективності лікування з використанням багатофункціонального комплексу, називають терміном “тераностика” (англ. theranostics) [1]. Методика променевої діагностики реалізується на основі використання електромагнітного випромінювання в магнітно-резонансній томографії (МРТ) [2]. Контрастний агент – комплекс іонів парамагнітного металу гадолінію (Gd^{3+}) модифікує час спин-решіткової релаксації протонів Т1 у біологічних рідинах і тканинах, що посилює контраст і яскравість МРТ-зображення пухлини [3]. У ряді наукових праць повідомляється про використання багатофункціонального комплексу гадолінію з протипухлинним препаратом доксорубіцином (ДР) для отримання МРТ-зображень і хіміотерапії злоякісних новоутворень [4, 5].

Гадоліній, на відміну від заліза, яке використовується в технології магнітної нанотерапії раку, відсутній в організмі людини. Ця технологія заснована на ефекті ініціації локальним електромагнітним опроміненням вільнорадикального механізму протипухлинної дії магнітного комплексу оксиду заліза з ДР. Вважають, що механізм протипухлинної дії ґрунтується на дерегуляції електромагнітним полем перенесення електронів і протонів у мітохондріях злоякісних клітин. Це зумовлює редоксзалежні пошкодження ДНК, апоптоз та некроз у злоякісних клітинах з більш ефективним зменшенням розміру пухлини у порівнянні з дією офіційного ДР [6].

Гадоліній, який входить до складу гадопентетату димеглуміну (ГД), як і оксид заліза, має достатню кількість неспарених електронів. Оскільки електромагнітне випромінювання може виступати як зв'язуючий механізм між атомним, молекулярним та клітинним рівнями впливу в терапії раку [7], ми ставили за мету дослідити вплив електромагнітного опромінення (ЕО) на протипухлинний ефект комплексу ГД з ДР у тварин з карциномою легені Льюїс та оцінити можливість використання при цьому МРТ.

Протипухлинну активність вивчали на 35 мишах-самцях С57BL/6 масою 18–20 г розведення віварію Національного інституту раку. Трансплантацію пухлинних клітин карциноми легені Льюїс здійснювали введенням тваринам у праве стегно 30 % суспензії клітин об'ємом 0,4 мл у середовищі 199. Тварини були розділені на чотири групи по сім особин у кожній: I – контроль (без впливу); II – введення офіційного ДР; III – введення наноккомплексу, до складу якого входили магнітомеханохімічно активований ДР і ГД; IV – введення наноккомплексу, який містив магнітомеханохімічно активовані ДР з ГД, та проведення ЕО.

Протипухлинний препарат ДР магнітомеханохімічно активували з інтенсивністю підведення механічної енергії 20 Вт/г та одночасно опромінювали електромагнітним полем із частотою 40 МГц, вихідною потужністю індуктора 75 Вт і постійним магнітним полем (ПМП) з магнітною індукцією 8 мТл протягом 5 хв у нанореакторі ММР (НІР, Україна), далі синтезували багатофункціональний комплекс з ГД. Препарати вводили тваринам у хвостову вену об'ємом 0,2 мл, починаючи з другої доби після перещеплення: офіційний ДР у дозі 3 мг/кг маси в розчині 0,9 % NaCl, наноккомплекс – магнітомеханохімічно активований доксорубіцин 3 мг/кг, розчинений у 0,2 мл ГД.

В усіх дослідках використовували протипухлинний препарат ДР виробництва Пфайзер Італія С.р.л., Італія та ГД “Мегарей” виробництва Донг Кук Фармасьютікел Ко., Лтд., Корея.

Локальне неоднорідне ЕО пухлини тварин проводили експериментальним прототипом апарата “Магнітерм” (“Радмір”, Україна) з магніто-дипольним аплікатором, що мав голчастий локалізатор та неодимовий постійний магніт з максимальною магнітною індукцією ПМП 0,4 Тл на відстані 8 мм від кінця диполів і частотою ЕО 42 МГц з вихідною потужністю 75 Вт. Весь курс складався з п’яти ін’єкцій препарату і п’яти сеансів ЕО та впливу ПМП. Термін спостереження за тваринами становив 22 доби. Температура всередині пухлини не перевищувала 38 °С. МРТ-діагностику проводили за допомогою апарата Signa Ovation (“General Electric”) з індукцією магнітного поля 0,35 Тл. Сканування здійснювали в радіочастотній котушці для нейроваскулярних досліджень, товщина зрізу становила 3 мм, синхронізація дихання не використовувалась.

Нелінійну кінетику об’єму пухлини оцінювали за допомогою фактора росту пухлини φ , а вплив магнітної нанотерапії на нелінійну динаміку росту пухлин – за коефіцієнтом гальмування росту пухлини κ [8]. Розміри метастазів та індекс інгібування метастазів визначали згідно з [9]. Гетерогенність G МРТ-зображення структури пухлини та тіла миші оцінювали за допомогою коефіцієнта I просторової автокореляції за Мораном [10]:

$$G = 1 - I. \quad (1)$$

Статистичний аналіз вірогідності отриманих даних проводили за допомогою t -критерію Стьюдента з попередньою перевіркою гіпотези про нормальний закон розподілу випадкової величини за критерієм Колмогорова–Смірнова. Для аналізу даних використовували пакет прикладних програм Statistic 6.0 та Prism 4.0.

Для дослідження редокс-стану пухлин і парамагнітних центрів у протипухлинних препаратах вивчали спектри електронного парамагнітного резонансу (ЕПР), які реєстрували на комп’ютеризованому спектрометрі марки RE1307 у циліндричному резонаторі з модою Н011 на частоті $9,15 \pm 0,01$ ГГц. Потужність надвисокочастотного випромінювання становила 40 мВт. Використовували модуляцію магнітного поля з амплітудою 10 Гс та частотою 100 кГц. Зразки тканин і препаратів досліджували в парамагнітно чистому кварцовому дьюарі при -196 °С (рідкого азоту). Об’єм проби становив 30 мкл [11].

Усі дослідження на тваринах здійснювали згідно з нормами, встановленими законом України № 3447-V “Про захист тварин від жорстокого поводження”, і нормами, прийнятими в Європейській конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей, від 20.09.1985.

Аналізуючи результати ЕПР (рис. 1), відзначимо, що одержані спектри ГД і комплексу ГД з ДР були подібними. Вони мали g фактори 2,0, 4,3 та 6,0. Тобто їхні парамагнітні властивості насамперед визначалися внеском ГД.

У табл. 1 наведено результати вивчення кінетики росту пухлини, а в табл. 2 – процесів метастазування після впливу комплексу і ЕО на тварин з карциномою легені Льюїс. Згідно з отриманими даними, найменше значення фактора росту пухлини ($\varphi = 0,336 \pm 0,001$) і найвище значення коефіцієнта гальмування росту пухлини ($\kappa = 1,19$) встановлено для IV групи тварин, яким вводили комплекс ГД з ДР і здійснювали опромінення зовнішнім локальним неоднорідним постійним та електромагнітним полями при помірній гіпертермії. Також у цій групі тварин середній об’єм метастазів мав тенденцію до зменшення, а індекс інгібування метастазів – до збільшення порівняно з дією офіційного ДР.

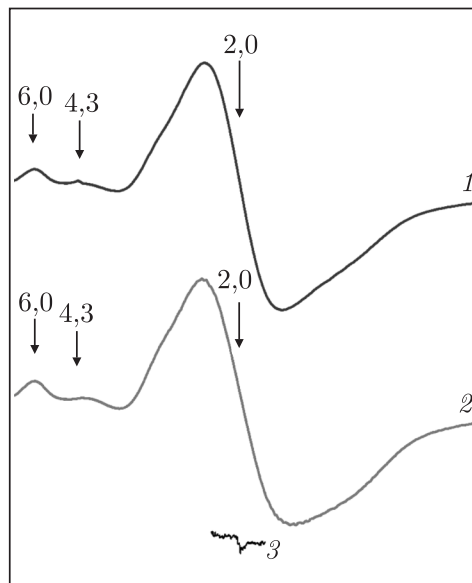


Рис. 1. Спектр ЕПР: 1 – ГД; 2 – комплекс ГД з ДР; 3 – офіційний ДР, збільшення $\times 100$

Таким чином, дослідження на експериментальній моделі карциноми легені Льюїс показали, що сумісний вплив комплексу, до складу якого входили магнітомеханохімічно активований ДР та ГД, і ЕО виявляв більший протипухлинний ефект, ніж офіційний ДР.

На рис. 2 наведено МРТ-зображення карциноми легені Льюїс через 22 доби після трансплантації пухлини та лікування. Комп'ютерний аналіз зображення свідчить про те, що після введення офіційного ДР площа пухлини дорівнювала $5,1 \text{ см}^2$, тоді як після сумісної дії комплексу та ЕО вона була меншою на 11,8 % і дорівнювала $4,5 \text{ см}^2$.

У карциномі легені Льюїс реєструється характерний для клітин злоякісних пухлин спектр ЕПР (рис. 3), що містить відповідні сигнали: триплетний сигнал ЕПР з надтонкою структурою ($g_{\text{сер}} = 2,007$), який виникає в умовах злоякісної трансформації клітин внаслідок взаємодії NO з FeS-білками електронтранспортних комплексів I і III та який формується з сигналів з $g = 2,03, 2,07$ і $1,98$ (табл. 3). У спектрах ЕПР пухлини також ідентифікуються убісехінон і FeS-білок N-2 з факторами спектроскопічного розщеплення $g = 2,00$ і $g = 1,94$ відповідно. Відомо, що при пухлинному процесі в тканинах може накопичуватися

Таблиця 1. Коефіцієнти нелінійної динаміки росту карциноми легені Льюїс з 2 до 22 доби після перещеплення

Група тварин	Фактор росту пухлини, φ , доба ⁻¹	Коефіцієнт гальмування росту пухлини, κ , відн.од.
I, контроль (без впливу)	$0,401 \pm 0,003$	1,00
II, офіційний ДР	$0,377 \pm 0,002^*$	1,06
III, комплекс ГД з ДР	$0,376 \pm 0,003^*$	1,07
IV, комплекс ГД з ДР + ЕО	$0,336 \pm 0,001^{*+\text{£}}$	1,19

*Статистично значущі відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$.

+Статистично значущі відмінності порівняно з II групою тварин, $p < 0,05$.

£Статистично значущі відмінності порівняно з III групою тварин, $p < 0,05$.

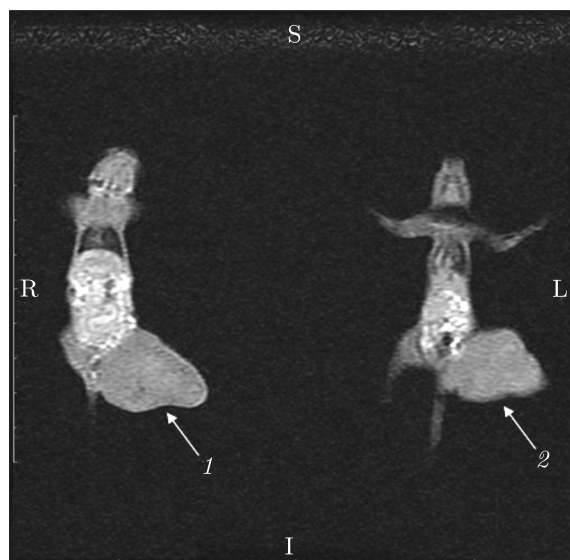


Рис. 2. МРТ-зображення миші з карциномою легені Льюїс через 22 доби після трансплантації пухлини та впливу офіціального ДР (1) і комплексу ГД з ДР з одночасною дією ЕО (2)

значний рівень вільного заліза, за рахунок декомпартменталізації іонів заліза та окисного пошкодження залізовмісних і залізотранспортних білків, рівень яких відповідає інтенсивності сигналу ЕПР з $g = 2,2 \div 2,4$ [11, 12].

Введення тваринам ДР, який є мітохондріальнотропним пошкоджуючим препаратом, спричинило в мітохондріях пухлинних клітин порівняно з контролем зниження рівня вільного заліза на 63 % та подібну за напрямком тенденцію для комплексів NO з FeS-білками і убісеміхінону (коензим Q_{10}). В експерименті під впливом введеного комплексу, навпаки, збільшився вміст вільного заліза в 9 разів і спостерігалася подібна за напрямком тенденція для NO з FeS-білками та убісеміхінону в пухлині щодо контрольної групи. Це може свідчити про здатність комплексу, до складу якого крім ДР входив ГД, проникати в мітохондрії, взаємодіяти з FeS-білками, NO-синтазою та накопичуватись у пухлині. Порівняно з самостійною дією ДР вплив комплексу зумовив зростання у 24 рази рівня вільного заліза, у 2 рази – рівня комплексів NO з FeS-білками та у 2,5 рази убісеміхінону, а сумісний вплив комплексу ГД з ДР та ЕО спричиняв зростання рівня вільного заліза в 5 разів. Після сумісної дії комплексу ГД з ДР та ЕО порівняно з самостійним впливом комплексу рівень вільного заліза в пухлині знижувався на 79%, комплексів NO

Таблиця 2. Процеси метастазування карциноми легені Льюїс

Група тварин	Середня кількість метастазів на мишу	Середній об'єм метастазів, мм ³	Індекс інгібування метастазів, %
I, контроль (без впливу)	11,5 ± 0,5	0,34 ± 0,11	–
II, офіцінальний ДР	12,7 ± 3,1	0,1 ± 0,03*	71
III, комплекс ГД з ДР	16,0 ± 2,5	0,13 ± 0,04*	60
IV, Комплекс ГД з ДР + ЕО	17,7 ± 3,4	0,09 ± 0,02*	72

*Статистично значущі відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$.

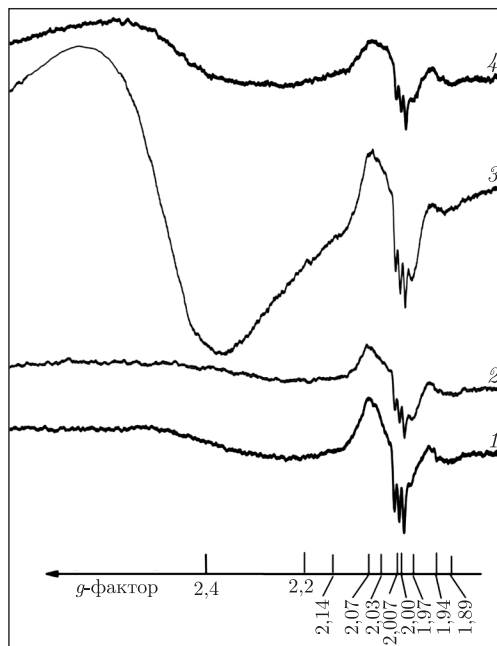


Рис. 3. Вплив на електронтранспортний ланцюг мітохондрій клітин пухлин: 1 – контроль; 2 – офіційний ДР; 3 – комплекс ГД з ДР; 4 – комплекс ГД з ДР + ЕО

з FeS-білками – на 52% і спостерігалася тенденція до зниження убісеміхінону. Коливання рівня NO в мітохондріях клітин пухлин, його взаємодія з залізо-сірчаними білками зумовлює дерегуляцію перенесення електронів у електронтранспортному ланцюгу мітохондрій пухлинних клітин. А накопичення в пухлинних клітинах високого рівня вільного заліза з прооксидантними властивостями також свідчить про вільнорадикальний механізм дії застосованого комплексу [11, 12].

Узагальнюючи отримані експериментальні результати, відзначимо, що парамагнітні властивості магнітомеханохімічно синтезованого комплексу ДР з ГД визначалися

Таблиця 3. Зміни спектральних характеристик електронтранспортного ланцюга мітохондрій карциноми легені Льюїс

Група тварин	Інтенсивність сигналів ЕПР, відн. одн.			
	NO-FeS-білки, $g = 2,03$	Убісеміхінон, $g = 2,00$	FeS-білок N-2, $g = 1,94$	Вільне залізо, $g = 2,20 \div 2,40$
I, контроль	$0,75 \pm 0,16$	$0,35 \pm 0,09$	–	$0,40 \pm 0,09$
II, офіційний ДР	$0,45 \pm 0,07$	$0,20 \pm 0,10$	–	$0,15 \pm 0,04^*$
III, комплекс ГД з ДР	$0,90 \pm 0,14^+$	$0,51 \pm 0,06^+$	–	$3,60 \pm 0,21^{*+}$
IV, Комплекс ГД з ДР + ЕО	$0,43 \pm 0,08^{\text{£}}$	$0,29 \pm 0,12$	$0,15 \pm 0,08$	$0,75 \pm 0,11^{*+\text{£}}$

*Статистично значущі відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$.

+Статистично значущі відмінності порівняно з II групою, $p < 0,05$.

£Статистично значущі відмінності порівняно з III групою, $p < 0,05$.

насамперед внеском ГД, який має велику кількість неспарених електронів [13]. Подальше введення комплексу безпосередньо до кровотоку злоякісної пухлини та ЕО злоякісної пухлини сприяє підвищенню в електромагнітному полі діагностичної інформативності і протиухлинного ефекту. Крім того, відомо, що відсутня значуща лікарська взаємодія між комплексом на основі ГД та ДР, унаслідок чого токсичний вплив від введення обох препаратів не збільшується порівняно з їх окремим використанням [4, 5].

У прагматичному плані дане дослідження показало можливу перспективність використання багатофункціонального комплексу на основі ГД і магнітомеханохімічно активованого ДР як контрастної речовини для магнітно-резонансної діагностики і хіміотерапії злоякісних новоутворень.

Цитована література

1. *Kunjachan S., Ehling J., Storm G. et al.* Noninvasive imaging of nanomedicines and nanotheranostics: principles, progress, and prospects // *Chem. Rev.* – 2015. – **115**. – P. 10907–10937.
2. *Golder W.* Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology // *Onkologie.* – 2004. – **27**, No 3. – P. 304–309.
3. *Huang C.-H., Tsourkas A.* Gd-based macromolecules and nanoparticles as magnetic resonance contrast agents for molecular imaging // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2013. – **13**, No 4. – P. 411–421.
4. *Zhu J., Xiong Z., Shen M., Shi X.* Encapsulation of doxorubicin within multifunctional gadolinium-loaded dendrimer nanocomplexes for targeted theranostics of cancer cells // *RSC Adv.* – 2015. – **5**. – P. 30286–30296.
5. *Zhang G., Du R., Zhang L. et al.* Gadolinium-doped iron oxide nanoprobe as multifunctional bioimaging agent and drug delivery system // *Adv. Funct. Mater.* – 2015. – **25**. – P. 6101–6111. DOI: 10.1002/adfm.201502868.
6. *Orel V., Shevchenko A., Romanov A. et al.* Magnetic properties and antitumor effect of nanocomplexes of iron oxide and doxorubicin // *Nanomedicine.* – 2015. – **11**, No 1. – P. 47–55.
7. *Tofani S.* Electromagnetic energy as a bridge between atomic and cellular levels in the genetics approach to cancer treatment // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2015. – **15**. – P. 572–578.
8. *Эмануэль Н.М.* Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. – Москва: Наука, 1977. – 419 с.
9. *Gorelik E., Segal S., Feldman M.* Control of lung metastasis progression in mice: role of growth kinetics of 3LL Lewis lung carcinoma and host immune reactivity // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1980. – **65**. – P. 1257–1264.
10. *Li H., Calder C.A., Cressie N.* Beyond Moran's I: testing for spatial dependence based on the spatial autoregressive model // *Geogr. Anal.* – 2007. – **39**. – P. 357–375.
11. *Бурлака А.П., Сидорик Е.П.* Редоксзависимые сигнальные молекулы в механизмах опухолевого процесса. – Киев: Наук. думка, 2014. – 255 с.
12. *Бурлака А.П., Кучменко О.Б., Ганусевич І.І. та ін.* Протекторний вплив активації біосинтезу убіхінону на функціонування ланцюга транспорту електронів мітохондрій клітин органів щурів при введенні доксорубіцину // *Доп. НАН України.* – 2012. – № 1. – С. 180–186.
13. *Raduchel B., Weinmann H., Muhler A.* Gadolinium chelates: chemistry, safety, & behavior // *Encycl. Nucl. Magn. Resonance.* – 1996. – **4**. – P. 2166–2172.

References

1. *Kunjachan S., Ehling J., Storm G. et al.* *Chem. Rev.*, 2015, **115**: 10907–10937.
2. *Golder W.* *Onkologie*, 2004, **27**, No 3: 304–309.

3. Huang C.-H., Tsourkas A. Curr. Top. Med. Chem., 2013, **13**, No 4: 411–421.
4. Zhu J., Xiong Z., Shen M., Shi X. RSC Adv., 2015, **5**: 30286–30296.
5. Zhang G., Du R., Zhang L. et al. Adv., Funct. Mater., 2015, **25**: 6101–6111, DOI: 10.1002/adfm.201502868.
6. Orel V., Shevchenko A., Romanov A. et al. Nanomedicine, 2015, **11**, No 1: 47–55.
7. Tofani S. Curr. Top. Med. Chem., 2015, **15**: 572–578.
8. Emanuel N.M. Kinetics of experimental tumor processes, Moscow: Nauka, 1977 (in Russian).
9. Gorelik., Segal S., Feldman M. J. Nat. Cancer Inst., 1980, **65**: 1257–1264.
10. Li H., Calder C.A., Cressie N. Geogr. Anal., 2007, **39**: 357–375.
11. Burlaka A.P., Sidorik E.P. Redox-dependent signaling molecules in the mechanisms of tumor processes, Kiev: Naukova Dumka, 2014 (in Russian).
12. Burlaka A.P., Kuchmenko O.B., Ganusevich I.I. et al. Dopov. NAN Ukraine, 2012, No 1: 180–186 (in Ukrainian).
13. Raduchel B., Weinmann H., Muhler A. Encycl. Nucl. Magn. Resonance, 1996, **4**: 2166–2172.

Надійшло до редакції 10.03.2016

**В.Э. Орел¹, А.Ю. Рыхальский¹, Т.С. Головки¹, А.В. Ганич¹,
А.В. Романов¹, И.В. Орел¹, А.П. Бурлака², С.М. Лукин^{2,3},
член-корреспондент НАН Украины Е.Ф. Венгер³**

¹Национальный институт рака, Киев

²Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев

³Институт физики полупроводников им. В.Е. Лашкарева НАН Украины, Киев
E-mail: v-orel@voliacable.com

Магнитная тераностика карциномы легкого Льюис комплексом гадопентетата димеглумина с доксорубицином

Исследован противоопухолевый эффект комплекса гадопентетата димеглумина (ГД) с доксорубицином (ДР) у мышей с карциномой легкого Льюиса. Показано, что коэффициент торможения роста карциномы легкого Льюиса был наибольшим для группы животных, которым вводили комплекс ГД с ДР и проводили облучение внешним локальным неоднородным постоянным магнитным и электромагнитным полями. Компьютерный анализ магнитно-резонансных изображений свидетельствует о том, что после введения комплекса и электромагнитного облучения (ЭО) карциномы легкого Льюиса площадь изображения опухоли была меньше на 11,8%, чем после введения официального ДР. Введение ДР животным с карциномой легкого Льюиса вызывало снижение уровня свободного железа в митохондриях опухолевых клеток на 63% по сравнению с контрольными опухолями (без введения), в то время как после воздействия комплекса ГД с ДР, наоборот, было зарегистрировано увеличение уровня свободного железа в 9 раз, а при комбинированном действии комплекса ГД с ДР и ЭО – на 88% по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: карцинома легкого Льюиса, гадопентетат димеглумина, доксорубицин, электронный парамагнитный резонанс, электромагнитное поле.

V.E. Orel¹, O.Yu. Rykhalskyi¹, T.S. Golovko¹, O.V. Ganich¹,
A.V. Romanov¹, I.V. Orel¹, A.P. Burlaka², S.N. Lukin^{2,3},
Corresponding Member of the NAS of Ukraine E.F. Venger³

¹National Cancer Institute, Kiev

²R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the NAS of Ukraine, Kiev

³V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics of the NAS of Ukraine, Kiev

E-mail: v-orel@voliacable.com

Magnetic theranostics of Lewis lung carcinoma with the complex of gadopentetate dimeglumine and doxorubicin

The antitumor effect of the complex of gadopentetate dimeglumine (GD) and doxorubicin (DR) in mice with Lewis lung carcinoma is studied. It is shown that the breaking ratio of Lewis lung carcinoma growth was greatest for the group of animals treated with the complex of GD and DR and exposed to external local inhomogeneous static magnetic and electromagnetic fields. According to the computer analysis of magnetic resonance images, the administration of the complex and the electromagnetic irradiation (EI) of Lewis lung carcinoma resulted in a reduction of the tumor image area by 11.8 %, as compared to the officinal DR effect. The DR administration to the animals with Lewis lung carcinoma decreased the level of free iron in the mitochondria of tumor cells by 63 %, as compared to control tumors without influence; while the administration of the complex of GD and DR, on the contrary, increased the level of free iron 9 times, and it was increased by 88 % when combined with EI, as compared to the control group.

Keywords: Lewis lung carcinoma, gadopentetate dimeglumine, doxorubicin, electron paramagnetic resonance, electromagnetic field.