

## Перспективные методы магнитно-резонансной тераностики

Ю. В. Богачев✉, А. В. Никитина, М. Н. Шишкина

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет  
«ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия

✉yu.bogachev@mail.ru

**Аннотация.** Совмещение методов диагностики высокого разрешения и чувствительности с терапией социально-значимых заболеваний при воздействии различных физических полей, методов или веществ лежит в основе новых интенсивно развиваемых направлений современной медицины. В данной обзорной статье проведен анализ перспективных методов магнитно-резонансной (МР) тераностики – МРТ-управляемой лазерной терапии, МРТ-трекинга при терапии стволовыми клетками, МР-управляемой терапии с помощью МРТ-тераностических агентов на основе магнитных наночастиц, транскраниальной магнитной стимуляции, совмещенной с функциональной МРТ (ТМС/фМРТ). В статье представлены как материалы научных исследований, так и примеры клинического применения данных методов.

**Ключевые слова:** ядерный магнитный резонанс (ЯМР), магнитно-резонансная томография (МРТ), ЯМР-релаксация, магнитно-резонансная тераностика

**Для цитирования:** Богачев Ю. В., Никитина А. В., Шишкина М. Н. Перспективные методы магнитно-резонансной тераностики // Изв. СПбГЭТУ «ЛЭТИ». 2023. Т. 16, № 1. С. 5–24. doi: 10.32603/2071-8985-2023-16-1-5-24.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Original article

## Advanced Methods of Magnetic Resonance Theranostics

Yu. V. Bogachev✉, A. V. Nikitina, M. N. Shishkina

Saint Petersburg Electrotechnical University, Saint Petersburg, Russia

✉yu.bogachev@mail.ru

**Abstract.** The combination of high-resolution and high-sensitivity diagnostic methods with the therapy of socially significant diseases under the influence of various physical fields, methods or substances is the basis of new intensively developed areas of modern medicine. This review article analyzes advanced methods of magnetic resonance (MR) theranostics, such as MRI-guided laser therapy, MRI tracking in stem cell therapy, MR-guided therapy using MRI-theranostic agents based on magnetic nanoparticles, transcranial magnetic stimulation combined with functional MRI (TMS/fMRI). The paper presents both research materials and examples of clinical applications of these methods.

**Keywords:** nuclear magnetic resonance (NMR), magnetic resonance imaging (MRI), NMR relaxation, magnetic resonance theranostics

**For citation:** Bogachev Yu. V., Nikitina A. V., Shishkina M. N. Advanced Methods of Magnetic Resonance Theranostics // LETI Transactions on Electrical Engineering & Computer Science. 2023. Vol. 16, no. 1. P. 5–24. doi: 10.32603/2071-8985-2023-16-1-5-24.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

Одним из перспективных, интенсивно развиваемых направлений современной медицины является магнитно-резонансная (МР) тераностика (сочетание слов «терапия» и «диагностика» – от греч. *therapeia* и *diagnostikos*). При этом высокие диагностические возможности метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) сочетаются с терапевтическим воздействием на организм с помощью различных физических полей, методов или веществ.

Методы МР-тераностики, уже нашедшие клиническое применение или находящиеся на стадии подготовки к клиническому апробированию, в которых терапевтическое воздействие различными физическими полями происходит под управлением МРТ, рассмотрены в [1]. Эти методы включают МРТ-управляемые высокоинтенсивную фокусированную ультразвуковую хирургию (абляцию опухолей), радиационную (рентгеновскими лучами) терапию, протонную терапию и радиочастотную терапию.

Интерес к МР-тераностике быстро растет. Материалы, представленные в данной статье, охватывают перспективные методы МР-тераностики, находящиеся в стадии исследований, – такие, как МРТ-управляемая лазерная терапия, МРТ-трекинг при терапии стволовыми клетками, МР-управляемая терапия с помощью МРТ-тераностических агентов на основе магнитных наночастиц, транскраниальная магнитная стимуляция, совмещенная с функциональной МРТ (ТМС/фМРТ).

**1. МРТ-управляемая лазерная терапия.** Одним из основных методов лазерной терапии является фотодинамическая терапия (ФДТ), применяемая интенсивно для лечения рака [2]. Исторически начавшись с лечения рака кожи в начале 1990-х гг. [3], в настоящее время ФДТ используется для лечения различных опухолей, в том числе рака легких [4], мочевого пузыря [5], колоректальных [6] и желудочно-кишечных [7] злокачественных новообразований.

ФДТ опирается на три ключевых компонента:

- фотосенсибилизатор (ФС);
- облучение светом соответствующей длины волны;
- активный кислород в средах, окружающих опухолевые клетки [8].

При световом облучении молекула ФС поглощает фотон и переходит из синглетного основного энергетического состояния ( $S_1$ ) в синглетное возбужденное состояние ( $S_0$ ). Часть поглощенной энергии излучается в виде флуорес-

центного фотона, а другая часть приводит фотосенсибилизатор в возбужденное триплетное состояние ( $T_1$ ) [8]. Активированная молекула ФС может передавать энергию через электроны или непосредственно молекулам кислорода  $O$  с превращением их в супероксидный радикал так называемого синглетного кислорода [9]. Оба механизма приводят к перепроизводству активных форм кислорода (АФК), которые повреждают клеточную мембрану, митохондрии, эндоплазматический ретикулум или локально истощают снабжение кислородом, закупоривая сосуды [10]. Кроме того, ФДТ была использована для получения противоопухолевого иммунитета в сочетании с контролирующими ингибиторами – это позволяет предположить, что адаптивный иммунный ответ также представляет важную часть ФДТ [11].

Несмотря на некоторые успехи в лечении рака, ФДТ имеет свои ограничения [9]:

- 1) низкая проникаемость тканей для света;
- 2) низкая растворимость большинства фотосенсибилизаторов;
- 3) недостаточное накопление ФС в очаге опухоли после внутривенного введения.

Для повышения эффективности ФДТ были предложены следующие подходы:

- конъюгация ФС со средством доставки к мишени [12];
- повышение растворимости ФС в воде путем химической модификации [13];
- использование пролекарства, которое превращается в активную форму в месте расположения опухоли [14];
- доставка ФС с помощью наночастиц (НЧ) [9].

Среди перечисленных подходов последний представляется наиболее перспективным по целому ряду причин. Во-первых, многие НЧ химически сконструированы для инкапсуляции плохо растворимых в воде лекарственных веществ [15]. Во-вторых, хорошо известно, что НЧ могут пассивно или активно воздействовать на опухоли, значительно повышая эффективность доставки лекарственных средств и снижая общие токсические эффекты [16]. Для ряда основанных на наночастицах видов терапии требуется высвобождение препарата в очаге опухоли; однако в случае ФДТ АФК могут быть произведены, даже если ФС инкорпорируется внутри наночастицы. Наконец, наночастицы можно использовать для мониторинга биораспределения и накопления лекарственных средств в тканях-мишенях с помощью различных методов биовизуализации [17].

Отслеживание накопления препарата в тканях в реальном времени имеет решающее значение для планирования ФДТ [18]. Из-за гетерогенности опухолей время достижения максимальной концентрации ФС может различаться в зависимости от типа опухоли и от свойств препарата. Применение ФДТ сразу после инъекции ФС, когда ожидается максимальная концентрация препарата в сосудистой системе опухоли, может быть предпочтительным для сильно васкуляризованных опухолей. В этом случае противоопухолевая активность основана в основном на сосудистом коллапсе. Основная проблема с активацией ФС в кровотоке – это выработка АФК не в месте мишени и его повышенная токсичность. ФДТ, выполняемая после накопления препарата в тканях, более безопасна, поскольку опирается только на фотостимуляторы, аккумулялированные тканями, которые селективно убивают раковые клетки за счет прямого фототоксического эффекта [18]. Эффективность ФДТ выиграла бы от простого неинвазивного диагностического подхода, который может помочь найти пик накопления ФС для каждой отдельной опухоли.

Известно, что магнитные наночастицы (МНЧ) действуют как контрастирующие агенты в магнитно-резонансной томографии, что позволяет неинвазивно обнаруживать их глубоко в тканях [19]. Предложенные рядом исследователей тераностические системы на основе МНЧ для трекинга фотосенсибилизаторов в опухолях [20]–[22] не способны сочетать высокую лекарственную нагрузочную способность с улучшенной доставкой к злокачественным тканям и выраженным МР-контрастированием *in vivo*.

В [23] была исследована тераностическая система на основе МНЧ, покрытых человеческим сывороточным альбумином, и производных бактериохлорина для лечения рака на моделях ксенотрансплантата толстой кишки мышей, которая бы отвечала требованиям для МРТ-управляемой фотодинамической терапии рака. МРТ, атомно-эмиссионная спектроскопия (АЭС) и флуоресцентная визуализация использовались для изучения скорости и динамики накопления МНЧ и препарата в опухолях СТ26. Кривые роста опухоли оценивали у животных, получавших ФДТ в разные моменты времени после системной инъекции МНЧ. Пиковое накопление МНЧ в опухолях было обнаружено с помощью МРТ через 60 мин после инъекции, данные были проверены с помощью АЭС и флуоресцентной визуализа-

ции. В результате исследований были сделаны выводы о том, что данная тераностическая система перспективна для доставки лекарственного средства к опухолевому участку, а отслеживание накопления МНЧ с помощью МРТ может быть использовано для прогнозирования пика концентрации препарата в опухолях и корректировки планирования времени ФДТ для улучшения противоопухолевого ответа.

Дизайну стимул-отзывчивых наноносителей уделяется много внимания для того, чтобы достичь более высокой локальной концентрации терапевтических средств и смягчить возникновение сопротивляемости лекарствам. Сочетание свойств визуализации и управляемого фотосвобождения активных молекул в пределах одного и того же наноконъюгата имеет большой потенциал для тераностических применений.

Большинству активируемых светом нанотераностических систем необходим ультрафиолетовый свет высокой энергии, чтобы возбудить их фотореактивные каркасы. Проблема в том, что это приводит к малой глубине проникновения и может повредить живые клетки и ткани, ограничивая способы биомедицинского применения.

Новая система, представленная в [24], позволяет избежать этих проблем благодаря использованию висмут-ферритовых «гармонических» наночастиц с оболочкой на основе оксида кремния, которые несут на себе светочувствительные молекулярные «грузы». Покрытые оксидом кремния наночастицы  $\text{BiFeO}_3$  ковалентно конъюгировали с помощью фоточувствительного «клеточного троса» на основе кумарина (СМ) и L-триптофана (L-TRP) в качестве модельного молекулярного «груза». При фемтосекундном импульсном облучении с длиной волны 790 нм L-триптофан эффективно высвобождался с поверхности наночастиц в ответ на излучение от наночастиц  $\text{BiFeO}_3$  (на второй гармонике при 395 нм). Испускаемый сигнал индуцировал фотоотключение карбаматной связи СМ–L-TRP, что приводило к высвобождению L-TRP, которое контролировалось и количественно определялось с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Эта стратегия может обеспечить новое направление для применения функционализированных наночастиц в двойных тераностических протоколах «визуализация–доставка».

Оригинальный метод уничтожения раковых клеток при помощи наночастиц и молекул рибофлавина (витамина В2), которые в больших количествах вводятся в клетки и облучаются лазером,

предложен в [25]. Многие виды раковых клеток по каким-то причинам поглощают и потребляют огромные количества витамина В2, это давно наталкивает биологов на мысль, что молекулы рибофлавина можно использовать для локализации и уничтожения раковой опухоли, облучая их ультрафиолетом и лазерами с синим цветом, поскольку энергия квантов данного вида облучения способствует выработке молекул перекиси водорода, атомарного кислорода и других крайне агрессивных окислителей. Проблема заключается в том, что ультрафиолет крайне плохо проникает через ткани тела, что делает практически невозможным его безопасное использование для уничтожения раковых клеток, при этом не порождая новые опухоли в результате разрушения ДНК и не вызывая массовую гибель здоровых тканей. Для решения этой проблемы были использованы специальные наночастицы, которые поглощают свет на других длинах волн в инфракрасной части спектра, для которых тело более «прозрачно», и переизлучают свет в месте расположения опухоли в виде фотонов ультрафиолетового излучения, т. е. в данном случае реализуется двухфотонная схема переизлучения. Руководствуясь этой идеей, исследователи [25] подготовили небольшое число таких наночастиц, соединили их с витамином В2 и ввели в организм мышей, в чье тело были имплантированы человеческие раковые клетки, извлеченные из опухолей груди. Как показали последующие наблюдения за 50 дней после введения наночастиц и их периодического облучения лазером, подобная методика действительно работала – рост раковых клеток остановился и объем опухоли уменьшился на 90 % за время проведения эксперимента.

Еще одной перспективной областью применения лазерной терапии под управлением МРТ стала катетерная эмболизация кровеносных сосудов, которая широко применяется в медицинской практике, в том числе в онкологии, флебологии, урологии и других областях. В зависимости от сечения кровеносного сосуда и других факторов в качестве непосредственного инструмента воздействия применяют стальные спирали, полимерные микросферы и химические склерозанты. Результаты вмешательства обычно контролируют с помощью рентгеновской компьютерной ангиографии. При этом в кровоток через катетер вводится радиоактивный контрастный препарат. Наличие радиационного воздействия на ткани пациента ограничивает продолжительность и частоту проведения данной процедуры.

Определенным преимуществом с этой точки зрения обладает магнитно-резонансная ангиография, для проведения которой не применяются радиоактивные вещества, а единственным существенным ограничением служит необходимость использования хирургических инструментов, изготовленных из немагнитной нержавеющей стали. К перспективным эмболизирующим материалам относятся магнитные коллоидные наночастицы на основе оксида железа в биологически инертной и термостабильной оболочке из диоксида кремния [26], хитозана [27] и желатина [28]. Несомненным достоинством наночастиц оксида железа является их высокая контрастирующая способность в МРТ. Применение подобных частиц в качестве средств гипертермической эмболизации с разогревом радиочастотным электромагнитным полем описано в [29].

Более привлекательным способом разогрева наночастиц при проведении гипертермической эмболизации, альтернативным радиочастотному, может оказаться локальное воздействие лазерным лучом. В [30] исследован фототермальный эффект при облучении наночастиц оксида железа лазером, работающим в ультрафиолетовом диапазоне. Направленное лазерное излучение, например в склеротерапии, осуществляется посредством оптического волокна, введенного через катетер [31]. Как следует из полученных экспериментальных данных по инфракрасной Фурье-спектроскопии [32], для разогрева наночастиц оксида железа в оболочке из диоксида кремния может быть использовано излучение дальнего инфракрасного диапазона с максимумом интенсивности на длине волны 9.1 мкм, что согласуется с данными [33].

Несмотря на необходимость решения проблемы токсичности наноразмерных частиц, содержащих кремнезем, по отношению к эндотелию кровеносных сосудов [34], а также окисление [35] и агрегацию [36] коллоидных наночастиц, возможность импульсного нагрева мощным источником лазерного излучения, например компактным квантовым каскадным лазером, позволит существенно сократить продолжительность и интенсивность воздействия на окружающие ткани организма. Из-за невозможности применения традиционных кварцевых оптических волноводов в данном диапазоне длин волн можно использовать полые кварцевые волноводы, внутренняя поверхность которых покрыта специальным отражающим слоем, например серебром [37].

**2. МРТ-трекинг при терапии стволовыми клетками.** Основная цель терапии стволовыми клетками заключается в восстановлении поврежденной ткани функциональными клетками, дифференцированными из стволовых клеток, и содействии восстановлению утраченной функции органа вместе с оставшимися функциональными нативными клетками.

Стволовые или прогениторные клетки, включая взрослые стволовые клетки костного мозга, эндотелиальные прогениторные клетки, мезенхимальные стволовые клетки, резидентные сердечные стволовые клетки и эмбриональные стволовые клетки, перспективны для лечения и текущей реабилитации широко распространенных заболеваний – диабета, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Для исследования поведения трансплантированных стволовых клеток и оценки возможностей клеточной трансплантационной терапии стволовыми клетками необходима молекулярная визуализация для отслеживания (трекинга) судьбы стволовых клеток *in vivo* [38], [39]. Постоянное наблюдение за процессом регенерации тканей после трансплантации стволовых клеток значительно улучшило бы знания об основополагающих клеточных механизмах и позволило бы проанализировать молекулярные пути, контролирующие этот процесс.

В последние годы исследуются различные технологии визуализации в качестве инструментов для оценки терапии стволовыми клетками у живых субъектов. Методы молекулярной визуализации включают оптическую биолюминесценцию, оптическую флуоресценцию, направленный ультразвук, молекулярную магнитно-резонансную томографию, магнитно-резонансную спектроскопию (МРС), однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию (СПЕКТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) [40]. Кроме того, разработаны гибридные системы, которые объединяют два или более из этих способов.

Наибольшие перспективы для трекинга стволовых клеток *in vivo* имеет магнитно-резонансная томография [41], поскольку этот клинически доступный способ визуализации имеет высокое пространственное разрешение, которое в современных МРТ-сканерах (7 Тл) достигает одноклеточного уровня.

Для повышения чувствительности и разрешающей способности МРТ используются контрастирующие агенты, которые в зависимости от

физических свойств и механизма контрастирования можно разделить на различные категории. Они включают в себя парамагнитные, суперпарамагнитные, химически обменные агенты переноса насыщения и гетероядерные агенты на основе  $^{19}\text{F}$  [42],  $^{129}\text{Xe}$  [43] и  $^{13}\text{C}$  [44]. В частности,  $^{19}\text{F}$ -агенты были использованы для мечения различных клеток, включая клетки  $\text{CD34}^+$ , полученные из пуповинной крови [45], мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [46] и нейронные стволовые клетки (НСК) [47]. Однако основное внимание уделяется контрастирующим агентам, обладающим магнитными свойствами, т. е. парамагнитным ( $T_1$ -взвешенным) и суперпарамагнитным ( $T_2$ -взвешенным) агентам.

В качестве парамагнитных контрастирующих агентов используются хелаты гадолиния ( $\text{Gd}^{3+}$ ) и наночастицы оксида марганца ( $\text{Mn}^{2+}$ ).

В качестве доклинического или исследовательского инструмента гадолиний использовался для мечения различных стволовых клеток. Например, наночастицы  $\text{Gd}_2\text{O}_3$  использовались для мечения и мониторинга гемопоэтических клеток [48]. Другое исследование позволило контролировать анатомическую миграцию и период выживаемости трансплантированных стволовых клеток с помощью гадолиния в течение одного месяца [49]. Наночастицами хелата гадолиния были помечены МСК человека (hMSCs) для диагностики рака с помощью свойства самонаведения hMSCs на раковые опухоли. Стволовые клетки обнаружили раннюю опухоль ( $\approx 3 \text{ мм}^3$ ) в течение 2 ч с помощью 4.7 Тл МРТ и оптической визуализации [50].

Однако использование контрастирующего агента  $\text{Gd}^{3+}$  серьезно ограничивается проблемой токсичности или безопасности, поскольку ион  $\text{Gd}^{3+}$  высокотоксичен после введения в виде свободного иона в низких дозах. Токсичность накладывается либо на сами меченые клетки, либо на окружающие ткани. Следует соблюдать осторожность при использовании контрастирующих агентов, содержащих гадолиний, из-за нефрогенного системного фиброза, отмечаемого у пациентов с нарушением функции почек или почечной недостаточностью [51]. Для улучшения биосовместимости ион  $\text{Gd}^{3+}$  необходимо комплексовать с хелатирующими лигандами, например циклическими или линейными полиаминокислотными кислотами [52].

Двухвалентный марганец ( $\text{Mn}^{2+}$ ) – еще один потенциально полезный парамагнитный агент для мечения клеток, поскольку ионы  $\text{Mn}^{2+}$  проникают

в клетки через каналы  $\text{Ca}^{2+}$ . Контрастирование  $\text{Mn}^{2+}$  использовалось в МРТ для изучения нейронной активности и визуализации нейронных связей в нескольких моделях животных [53]. Наночастицы оксида марганца также использовались для обнаружения клеток, с преимуществом двойного мечения в сочетании с магнитными наночастицами для обнаружения двух популяций клеток одновременно [54]. Кроме того, наночастицы оксида марганца, покрытые оксидом кремния, были применены для мечения и отслеживания МСК [55].

Наночастицы  $\text{Gd}^{3+}$  и  $\text{Mn}^{2+}$  – это доказанные контрастирующие агенты, пригодные для отслеживания стволовых клеток, но проблемы биосовместимости наночастиц, вероятно, будут препятствовать их использованию в клинических условиях.

В настоящее время наиболее изученными системами для МРТ трекинга стволовых клеток являются суперпарамагнитные наночастицы на основе оксида железа [56]. Их нетоксичность и неиммуногенность имеют важное значение для доклинического и клинического применения. Благодаря этому коммерческие препараты наночастиц оксида железа были использованы для маркировки и отслеживания после трансплантации стволовых клеток различных типов – стромальных стволовых клеток костного мозга, эмбриональных стволовых клеток, нервных стволовых клеток, гемопоэтических прогениторных клеток [56], [57].

Гидрофобная природа МНЧ на основе оксида железа подразумевает, что их поверхность должна быть стабильна и биосовместима, что достигается покрытием ядер наночастиц биомолекулами или полимерами – декстраном, полиэтиленгликолем (ПЭГ), цитратом и хитозаном [57] и др. Покрытие (оболочка) будет влиять на визуализирующие свойства МНЧ, поскольку оно может препятствовать диффузии или взаимодействию с молекулами воды. Кроме того, покрытие минимизирует неспецифические взаимодействия и предотвращает агрегацию ядер оксида железа.

Покрытие МНЧ играет существенную роль при мечении и МРТ-визуализации стволовых клеток. Недавно было подтверждено повышенное поглощение стволовыми клетками и большая гипоинтенсивность МРТ-изображений для цитратных МНЧ по сравнению с коммерческими препаратами оксида железа при одинаковой концентрации железа [58]. Был также зафиксирован повышенный захват клетками отрицательно заря-

женных МНЧ с повышенной плотностью карбоксильных групп, что, вероятно, происходило за счет электростатической адсорбции на отрицательно заряженных клеточных мембранах [59]. Мечение человеческих МСК было успешно достигнуто с помощью магнитных наночастиц оксида железа с неорганической кремниевой оболочкой [60]. Эти наноструктуры позволяют также получать бимодальную визуализацию при включении органического красителя (изотиоцианата флуоресцеина) в кремниевую оболочку. Высокая эффективность мечения была продемонстрирована при необходимости короткого времени инкубации (1 ч) и низкой концентрации железа (0.5 мкг/мл). После инкубации никакой цитотоксичности не было, клетки сохраняли свои дифференцировочные способности, и визуализация небольшого количества клеток ( $10^5$ ) была возможна с помощью клинического МРТ-сканера 1.5 Тл.

В последнее время были получены ультрамагнитные липосомы с высокоэффективной инкапсуляцией и концентрацией сверхмалых наночастиц оксида железа внутри липосомы [61]. Эта структура обладает высокой температурой блокировки, улучшенными нагревательными свойствами для гипертермии и высоким значением релаксационной эффективности  $r_2$ , что приводит к лучшему контрасту в МРТ.

Еще одно недавнее исследование было проведено с «наноцветами», состоящими из многоядерных МНЧ, изготовленных из маггемитовых ядер [62]. Трехмерная организация ядер с их тесным сферическим контактом, идентичной ориентацией кристаллов и отсутствием матрицы приводят к кооперативному поведению. Это в свою очередь приводит к увеличенным магнитному моменту и релаксационной эффективности  $r_2$  при гидродинамическом диаметре менее 40 нм, что идеально подходит для биологических применений. В случае МРТ эти наноструктуры потенциально эффективны, поскольку было продемонстрировано, что отдельные опухолевые клетки все еще могут быть различимы через 6 дней после их маркировки.

МРТ-трекинг клеток с магнитными наночастицами *in vivo* способен отслеживать несколько сотен клеток. Было продемонстрировано обнаружение *in vivo* около пятисот клеток, имплантированных в мозг крысы, при использовании МРТ-сканера 7 Тл [63] и порядка 500...600 клеток на МРТ-сканере 4.7 Тл [64]. Была также продемонстрирована возможность обнаружения небольшо-

го количества клеток или даже отдельных клеток. МНЧ-меченые сенсibilизированные Т-клетки вводили в опухолевые антигены, и только три клетки были обнаружены мигрирующими в опухоль [65]. Единичные клетки млекопитающих, меченные магнитными наночастицами в клеточном фантоме, визуализировали на сканере 1.5 Тл [66].

В то время как количество и тип контрастирующих агентов, которые поглощают клетки, обычно определяют чувствительность методов отслеживания клеток на основе МРТ, подходы к получению МР-изображения, т. е. импульсные последовательности, также играют важную роль. Благодаря значительному эффекту укорочения  $T_2$  (или  $T_2^*$ ) МНЧ генерируют гипоинтенсивный или «отрицательный» контраст на традиционных МР-изображениях, полученных методами спин-эхо и градиентного эхо. Для смягчения этих негативных эффектов были предложены различные подходы к созданию «положительного» контраста для повышения эффективности обнаружения магнитных наночастиц с чрезвычайно коротким  $T_2$  в различных приложениях. Эти методики можно разделить на две группы. Первая группа методов использует модифицированные импульсные последовательности для прямого или косвенного получения «положительного» контраста – такие, как методика белого маркера [67], GRASP [68], спектрально-селективные РЧ-импульсы для возбуждения сигналов протонов воды вне резонанса [69] или для насыщения сигналов протонов воды при резонансе [70], адиабатическая подготовка импульсов [71], ультракороткая эхо-временная визуализация [72], развертка изображения с преобразованием Фурье [73], внерезонансное насыщение [74] и нулевая эхо-временная визуализация [75]. Вторая группа методов использует методы постобработки для создания «положительного» контраста из данных, полученных из регулярных последовательностей градиентного эхо. Ранее исследование показало, что градиенты, вызванные магнитной восприимчивостью, приводят к эхо-сдвигу в  $k$ -пространстве [76]. Другое исследование показало, что потеря сигнала в результате разной магнитной восприимчивости вдоль направления выбора среза может быть уменьшена получением 3D-изображения [77]. В последнее время для вычисления и визуализации градиентов восприимчивости и фазовых градиентов на параметрической карте непосредственно из регулярных графических изображений в методе градиентного эхо было предложено картирование градиента восприимчивости и фазового градиента [78].

Для мониторинга и оптимизации клеточной терапии необходима количественная оценка отслеживаемых МНЧ-меченых клеток, а также количественная оценка клеточного поглощения (захвата) магнитных наночастиц. Методы количественной оценки МНЧ на основе МРТ можно разделить на две категории: методы ЯМР-релаксометрии и методы, основанные на моделировании. Методы ЯМР-релаксометрии используют картирование МР-изображений по скорости релаксации  $R_2$  и линейную корреляцию между  $R_2$  и количеством некоторых типов меченых клеток [79].

Поскольку значение  $R_2$  для МНЧ примерно на два порядка меньше скорости эффективной поперечной релаксации  $R_2^*$  [80], то в некоторых методах ЯМР-релаксометрии пытаются измерить  $R_2^*$  [79]. При этом используется предположение, что  $R_2^*$  изменяется линейно с концентрацией МНЧ, т. е.  $R_2^* = R_{20}^* + r_2^* c$ , где  $R_{20}^*$  обозначает скорость поперечной релаксации в отсутствие МНЧ,  $r_2^*$  – поперечную релаксационную эффективность контрастирующего вещества, а  $c$  – концентрацию МНЧ. В другом исследовании для количественной оценки меченых клеток, содержащих умеренные и высокие концентрации (20...120 мкг/мл) магнитных наночастиц, использовали последовательность TurboSPI [81]. Для количественной оценки высокой концентрации (1...7 мМ Fe) магнитных наночастиц также использовали свипирование с переменным углом отклонения с преобразованием Фурье [73].

Однако точность количественной оценки меченых клеток на основе ЯМР-релаксометрии, особенно для *in vivo* приложений, требует дальнейших исследований и проверки. Во-первых, на скорости релаксации  $R_2^*$  или  $R_2$  влияют не только МНЧ в меченых клетках, но и макроскопические различия восприимчивости, например границы раздела воздух–ткань, что приводит к завышению скорости поперечной релаксации или затемнению меченых клеток низкой концентрации. Во-вторых, наличие свободных или внеклеточных магнитных наночастиц может снизить точность количественной оценки. Очень трудно дифференцировать внеклеточное железо в микроокружении от меченых клеток. Свободное железо было обнаружено в местах трансплантации, где присутствуют кровоизлияния и меченые клетки [79]. Гибель клеток, их миграция и деление могут еще больше усложнить процесс количественной оценки. Было обнаружено, что ЯМР-релаксометрия не позволяет количественно опреде-

лять меченые клетки, когда сосуществуют несколько физиологических процессов (например, деление и миграция клеток) [82].

Основанные на моделировании методы количественной оценки зависят от аналитических моделей и оценивают неоднородности магнитного поля, генерируемые магнитными наночастицами, используя фазовую информацию сложных МРТ-изображений. В этих моделях концентрация МНЧ количественно определялась при помощи сравнения неоднородностей магнитного поля МНЧ, полученных экспериментально с результатами моделирования распределения наночастиц железа в виде сферических диполей [83], либо моделирования неоднородностей магнитного поля в виде простых геометрических фигур – таких, как сфера [84] или бесконечный цилиндр [85]. В случае более сложной геометрической формы распределения неоднородностей магнитного поля МНЧ [83] применялись такие численные методы расчета, как методы конечных элементов или конечных разностей [86], методы, использующие граничные условия [87], методы аппроксимации [88] и методы на основе Фурье-преобразований [88].

В последние годы наряду с методами количественной оценки геометрических или конечных возмущений были изучены методы количественного картирования восприимчивости (QSM), позволяющие оценить восприимчивость биологических тканей и дать количественную оценку МНЧ-контрастирующих агентов на основе картирования фазового градиента [89].

Точная количественная оценка МНЧ-меченых клеток остается серьезной проблемой. Следует отметить, что количественная оценка меченых клеток методом МРТ – косвенный подход, поскольку изменения МР-сигнала чаще всего обусловлены концентрацией магнитных наночастиц, а не количеством присутствующих клеток. При пролиферации меченых стволовых или прогениторных клеток наночастицы чаще всего асимметрично делятся между дочерними клетками, а измеряется общее количество железа, и МР-сигнал от каждой клетки может уменьшаться [90]. Кроме того, МНЧ из клеток, подвергающихся апоптозу или лизису, обычно поглощаются макрофагами, присутствующими в тканях хозяина, что приводит к МР-сигналам, которые ложно приписывают трансплантированным клеткам [91].

Технологии МРТ-визуализации в дальнейшем будут совершенствоваться для повышения ее чувствительности и специфичности в отслеживании и количественной оценке клеток. По мере про-

грессирования терапии на основе стволовых клеток качественная оценка наличия или степени миграции стволовых клеток перестает быть адекватной и не может соответствовать требованиям доклинических исследований или клинической практики. Количественный анализ с использованием ЯМР-релаксометрии либо модельного подхода гораздо предпочтительнее для выявления присутствия МНЧ-меченых клеток, которые обычно редко смешиваются с клетками хозяина во всех его тканях. Для дальнейшего повышения чувствительности и специфичности МРТ требуется повышение эффективности мечения магнитными наночастицами, повышение пространственного разрешения МРТ, стабильности системы МРТ, включающей градиентные поля, вихревые токи, дрейф  $B_0$ , неоднородность поля  $B_1$ .

Также следует отметить, что мечение клеток контрастным веществом не может применяться для исследования жизнеспособности трансплантированных клеток, их функций или способности дифференцироваться в желаемые фенотипы. С другой стороны, важно осознавать влияние, которое могут оказывать на поведение и судьбу стволовых клеток как косвенные, так и прямые способы лечения.

Для определения функционального состояния трансплантированных клеток и их последующего терапевтического эффекта наиболее полезным может оказаться метод многомодальной визуализации с прямым и косвенным мечением. Для доклинических применений в моделях мелких животных может быть полезна интеграция МРТ с флуоресцентной и биолюминесцентной визуализацией, двух- или трехфотонной микроскопией. Для сканирования всего тела человека целесообразна интеграция технологий МРТ и ПЭТ [92].

**3. МРТ-тераностические агенты.** В последнее время большое внимание уделяется разработке мультимодальных тераностических МРТ-агентов, которые бы имели не только высокую контрастирующую эффективность, но и обладали способностью накапливаться в местах заболевания и оказывать терапевтическое воздействие на определенные органы и ткани человека.

Среди таких разработок можно выделить сочетание контрастирующего вещества и лекарства [93], контрастирующего вещества и средства нейтрон-захватной терапии, контрастирующего вещества и средства термальной терапии, контрастирующего вещества и средства фотодинамической терапии и т. п.

Для преодоления низкой эффективности нацеливания и побочных эффектов лекарственных препаратов, применяемых при химиотерапии, были разработаны различные магнитные наночастицы, комбинированные с химиотерапевтическими препаратами и препаратами с малыми интерферирующими РНК [94], которые доказали высокую эффективность в борьбе с различными типами рака.

Более высокая МР-чувствительность и противораковая эффективность были достигнуты, когда МНЧ сопрягались с доксорубицином (сильнодействующим противораковым средством) и применялись для лечения рака печени у крыс и кроликов [95].

Наночастицы находят все большее применение в термальной терапии раковых заболеваний. Существует два основных вида термальной терапии [96]: холодные (криохирургия) или тепловые методы (гипертермия). Если использование МНЧ в криохирургии еще только начинается, то их применение при гипертермической обработке опухолей широко исследовалось в течение последнего десятилетия.

Для доставки тепловой энергии к опухолям используют свойства магнитных наночастиц, присущие их размеру и составу, – оптическая и магнитная характеристики, теплопроводность или электропроводность и т. п. Например, фототермальная терапия использует лазерный свет для нагрева наночастиц и селективного уничтожения клеток, в состав которых входят эти наночастицы. Совсем недавно было доказано, что наночастицы гадолиния, конъюгированные золотом, улучшают стабильность и биодоступность органических молекул фотосенсибилизатора [97]. Благодаря присущему ему высокому оптическому поглощению в ближней инфракрасной области функционализированный золотом наностержень может сочетать фототермическую гипертермию и визуализацию для достижения оптимальной терапевтической эффективности [98].

Использование внешнего переменного магнитного поля является еще одним методом лечения рака с помощью магнитных наночастиц. Действительно, минимально инвазивная магнитная нагревательная терапия использует МНЧ на основе оксида железа для генерации тепла (с помощью внешнего переменного магнитного поля) в определенных областях опухоли. С помощью этого метода лечили различные виды рака – рак головного мозга [99], молочной железы [100], про-

статы [101] и печени [102]. Преимущество этого метода заключается в том, что МНЧ могут быть введены непосредственно в опухоль до начала термотерапии, и МНЧ, по-видимому, остаются почти полностью в опухоли, что позволяет проводить повторное лечение.

Нейтрон-захватная терапия применяется для лечения рака на ранних стадиях, в основном с использованием молекул, содержащих изотоп бора  $^{10}\text{B}$  [103]. В отличие от  $^{10}\text{B}$ , интерес к использованию  $^{155}\text{Gd}$  и  $^{157}\text{Gd}$  в качестве агента нейтрон-захватной терапии возник по нескольким причинам. Во-первых, реакция с Gd и нейтронный захват вызывают сложные переходные процессы внутри оболочки атома, которые приводят к эмиссии электронов Оже,  $\gamma$ -лучей и фотона. Электроны Оже и  $\gamma$ -лучи показывают цитотоксичность на коротких и больших расстояниях соответственно [104]. Во-вторых, соединения Gd используются в качестве  $T_1$ -контрастирующего агента для МРТ. По этим причинам Gd считается подходящим материалом для МР-тераностики, основанной на нейтрон-захватной терапии.

Традиционные МРТ-контрастирующие агенты на основе Gd были протестированы для нейтрон-захватной терапии. Однако после внутривенного введения они показали низкое поглощение опухолью [105]. Для увеличения накопления гадолиния в опухоли исследованы различные Gd-содержащие полимеры. Синтезированы ядро-оболочечные наночастицы из Gd и фосфата кальция (Gd-DTPA/CaP) [106]. Была проведена противоопухолевая оценка для однократного и многократного введения наночастиц Gd-DTPA/CaP. Наблюдение подавления опухолей после нейтронного облучения не выявило существенных различий в противоопухолевой эффективности между однократной и многократными инъекциями. Кроме того, были исследованы наночастицы Gd с хитозановой оболочкой [107], комплексные соединения гадолиния и бора [108].

Хорошие результаты были получены при проведении нейтрон-захватной терапии с использованием липосом в качестве агента доставки Gd [109]. Накопление Gd оказалось значительно выше, чем в случае только контрастирующего агента без захватывания его в липосому. После нейтронного облучения группа, подвергшаяся лечению липосомами с Gd, показала в 4 раза более высокую степень подавления опухолей.

**4. Транскраниальная магнитная стимуляция, совмещенная с функциональной МРТ (ТМС/фМРТ).** Транскраниальная магнитная

стимуляция – это неинвазивный метод для электромагнитной стимуляции аксонов нейронов коры головного мозга человека [110]. Импульсное магнитное поле в виде отдельных стимулов (импульсов) или последовательностей стимулов используется как средство для генерации в мозгу электрического поля (сверхпорогового) для возбуждения кортикальных аксонов. Электрическое поле, индуцируемое в нейронной ткани, приводит в действие трансмембранные ионные токи. Наиболее важный параметр – скорость изменения электрического поля вдоль нерва. В зависимости от градиента и ориентации градиента электрического поля относительно хода аксона, импульсное электрическое поле может генерировать внешний ток и локальную деполяризацию в различных участках аксонов нейронов. Если внешний ток вызывает достаточную деполяризацию мембраны, это вызовет потенциал действия, который распространится вдоль аксона и может вызвать транссинаптическое возбуждение постсинаптических нейронов.

ТМС может изменять возбудимость коры головного мозга на стимулируемом участке, а также на удаленных взаимосвязанных областях мозга после окончания времени стимуляции. Нейромодулирующие эффекты ТМС делают ее ценным инструментом для изучения функциональной пластичности нейронных сетей и могут быть использованы терапевтически для пациентов с неврологическими и психическими расстройствами.

Для исследований физиологических механизмов ТМС в различных областях головного мозга используются методы нейровизуализации – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), электроэнцефалография (ЭЭГ) или функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) [111], [112]. Эти исследования показали, что вызванные ТМС изменения региональной нейронной активности не ограничиваются стимулированной корой, а приводят к функциональным изменениям в связанных областях коры, включая подкорковые области мозга [111], [113]. Метод ПЭТ имеет некоторые ограничения, связанные с низким временным и пространственным разрешением, а также с тем, что испытуемые подвергаются воздействию радиации.

В качестве основы для применения фМРТ используется взаимосвязь между МР-сигналом и уровнем кислорода в крови (метод BOLD), которая отражает вызванные ТМС изменения регио-

нальной активности нейронов [114]. Взаимосвязь функций головного мозга изучается как зависимость регионального мозгового кровотока (rCBF) в зависимости от уровня оксигенации крови (BOLD контраста) после стимуляции мозга ТМС. Результаты исследований по оценке количественной связи между вызванной ТМС нейронной активностью и церебральной гемодинамикой по целому ряду параметров стимуляции демонстрируют перспективность комбинированных применений ТМС и фМРТ. Комбинирование ТМС и фМРТ дает доступ к неинвазивному измерению стимулирующих воздействий на мозг с высоким пространственным (фМРТ – пространственное разрешение в миллиметровом диапазоне) и временным (одноимпульсная ТМС – временное разрешение порядка миллисекунд) разрешением.

ТМС может быть осуществлена в МР-сканере во время сбора данных фМРТ (онлайн-подход) для исследования непосредственного влияния ТМС на активность и поведение мозга. Альтернативно ТМС и фМРТ могут быть разделены в пространстве и времени (оффлайн автономный подход). В этом случае ТМС осуществляется вне МРТ-съемки, до или после фМРТ. В то время как онлайн-ТМС во время съемки МРТ технически сложна и требует особых мер предосторожности, автономная ТМС до или после проведения МРТ вне МР-сканера может быть выполнена достаточно легко.

Новая область фундаментальных исследований мозга при изучении взаимосвязи функций мозга *in vivo* и изменения этой взаимосвязи различными вмешательствами и патологиями – это чередующаяся ТМС, интегрированная с фМРТ. Чередование импульсов ТМС и импульсов МРТ-съемки позволяет избежать прямой интерференции между этими импульсами и исключить артефакты, связанные с искажениями МР-изображений [115]. В настоящее время появились первые промышленные системы чередующейся ТМС-фМРТ компании «MagVenture» (Дания), специализирующейся на неинвазивных системах магнитной стимуляции для лечения депрессии, а также для клинического обследования и исследований в области нейрофизиологии, неврологии, когнитивной неврологии, реабилитации и психиатрии [116].

Комбинированный подход ТМС-фМРТ предоставляет уникальные возможности для изучения динамических аспектов функциональных нейронных сетей в пространстве и времени, а также позволяет выявить то, как та или иная бо-

лезнь влияет на эти функциональные взаимодействия. Исследования в этой области направлены не только на развитие технологий ТМС (например, появление мультифокальной ТМС) и применение новых разработок функциональной МРТ (МРТ-трактография, диффузионная МРТ и др.) [117], [118], но и на совершенствование терапевтических применений этого комбинированного метода для лечения болезней Альцгеймера, Паркинсона, рассеянного склероза, инсульта и других заболеваний. Эти знания будут иметь решающее значение для повышения эффективности ТМС-фМРТ как терапевтического инструмента.

**Заключение.** Несмотря на то что новые методы МР-тераностики – МРТ-управляемая лазерная терапия, МРТ трекинг при терапии стволовыми клетками, МР-управляемая терапия с помощью МРТ-тераностических агентов на основе магнитных наночастиц, транскраниальная магнитная стимуляция, совмещенная с функциональной МРТ (ТМС/фМРТ), – находятся в стадии научных исследований, интерес к ним быстро растет. Число публикаций по этим методам непрерывно увеличивается и, соответственно, возрастает роль МР-тераностики в современной медицине.

### Список литературы

1. MRI-guided therapy / Yu. V. Bogachev, A. V. Nikitina, V. V. Frolov, V. I. Chizhik // *Technical Physics*. 2020. Vol. 65, № 9. P. 1427–1435.
2. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy / M. B. Vrouenraets, G. W. M. Visser, G. B. Snow, G. A. M. S. Van Dongen // *Anticancer Res*. 2003. Vol. 23. P. 505–522.
3. Allison R. R., Mota H. C., Sibata C. H. Clinical PD/PDT in North America: An historical review // *Photodiagn. Photodyn. Ther*. 2004. № 1. P. 263–277.
4. A review of nanoparticle photosensitizer drug delivery uptake systems for photodynamic treatment of lung cancer / M. G. Mokwena, C. A. Kruger, M. T. Ivan, A. Heidi // *Photodiagn. Photodyn. Ther*. 2018. Vol. 22. P. 147–154.
5. Manyak M. J., Ogan K. Photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer: Long-term clinical outcomes of single treatment using intravesical diffusion medium // *J. Endourol*. 2003. Vol. 17(8). P. 633–639.
6. Use of photodynamic therapy in the palliation of massive advanced rectal cancer. Phase I/II study / H. Kashtan, M. Z. Papa, B. C. Wilson, A. A. Deutch, H. S. Stern // *Dis. Colon Rectum*. 1991. Vol. 34. P. 600–605.
7. Puolakkainen P., Schroder T. Photodynamic therapy of gastrointestinal tumors // *Areview. Dig. Dis*. 1992. Vol. 10. P. 53–60.
8. Photodynamic therapy – Mechanisms, photosensitizers and combinations / S. Kwiatkowski, B. Knap, D. Przystupski, J. Saczko, E. Kedzierska, K. Knap-Czop, J. Kotlinska, O. Michel, K. Kotowski, J. Kulbacka // *Biomed. Pharmacother*. 2018. Vol. 106. P. 1098–1107.
9. Nanophotosensitizers toward advanced photodynamic therapy of Cancer/ C. K. Lim, J. Heo, S. Shin, K. Jeong, Y. H. Seo., W. D. Jang, C. R. Park, S. Y. Park, S. Kim, I. C. Kwon // *Cancer Lett*. 2013. Vol. 334. P. 176–187.
10. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer / P. Mroz, A. Yaroslavsky, G. B. Kharkwal, M. R. Hamblin // *Cancers*. 2011. Vol. 3. P. 2516–2539.
11. Photothermal therapy with immune-adjuvant nanoparticles together with checkpoint blockade for effective cancer immunotherapy / Q. Chen, L. Xu, C. Liang, C. Wang, R. Peng, Z. Liu // *Nat. Commun*. 2016. Vol. 7. P. 13193.
12. Savellano M. D., Hasan T. Targeting cells that overexpress the epidermal growth factor receptor with polyethylene glycolated BPD verteporfin photosensitizer immunoconjugates // *Photochem. Photobiol*. 2003. Vol. 77. P. 431–439.
13. Vascular-targeted photodynamic therapy with TOOKAD® Soluble in localized prostate cancer: Standardization of the procedure / A.-R. Azzouzi, S. Lebdai, F. Benzaghoul, C. Stief // *World J. Urol*. 2015. Vol. 33(7). P. 937–944.
14. Morton C. A. The emerging role of 5-ALA-PDT in dermatology: Is PDT superior to standard treatments? // *J. Dermatol. Treat*. 2002. Vol. 13 (Suppl.1). P. 25–29.
15. Mesoporous silica nanoparticles as potential carriers for enhanced drug solubility of paclitaxel / Y. He, S. Liang, M. Long, H. Xu // *Mater. Sci. Eng. C*. 2017. Vol. 78. P. 12–17.
16. Barenholz Y. Doxil® – the first FDA-approved nano-drug: Lessons learned // *J. Control. Release*. 2012. Vol. 160. P. 117–134.
17. An F. F., Zhang X. H. Strategies for preparing albumin-based nanoparticles for multifunctional bioimaging and drug delivery // *Theranostics*. 2017. Vol. 7. P. 3667–3689.
18. Allison R. R., Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms // *Clin. Endosc*. 2013. Vol. 46. P. 24–29.
19. VEGF-targeted magnetic nanoparticles for MRI visualization of brain tumor / M. A. Abakumov, N. V. Nukolova, M. Sokolsky-Papkov, S. A. Shein, T. O. Sandalova, H. M. Vishwasrao, N. F., I. L. Grinenko, A. M. Abakumov, A. V. Kabanov, V. P. Chekhonin // *Nanomedicine*. 2015. Vol. 11 (4). P. 825–833.
20. Photosensitizer-conjugated magnetic nanoparticles for in vivo simultaneous magnetofluorescent imaging and targeting therapy / P. Huang, Z. Li, J. Lin, D. Yang, G. Gao, C. Xu, L. Bao, C. Zhang, K. Wang, H., Hu H. Song, D. Cui // *Biomaterials*. 2011. Vol. 32. P. 3447–3458.
21. Size-tunable Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Albumin nanoparticles conjugating chlorin e6 for magnetic resonance imaging-

guided photo-induced therapy / L. Zhou, T. Yang, J. Wang, Q. Wang, X. Lv, H. Ke, Z. Guo, J. Shen, Y. Wang, C. Xing, H. Chen // *Theranostics*. 2017. Vol. 7. P. 764–774.

22. Tumor acidity-activatable TAT targeted nanomedicine for enlarged fluorescence/magnetic resonance imaging-guided photodynamic therapy / M. Gao, F. Fan, D. Li, Y. Yu, K. Mao, T. Sun, H. Qian, W. Tao, X. Yang // *Biomaterials*. 2017. Vol. 133. P. 165–175.

23. HSA-Coated magnetic nanoparticles for MRI-Guided photodynamic cancer therapy / P. Ostroverkhov, A. Semkina, V. Naumenko, E. Plotnikova, R. Yakubovskaya, S. Vodopyanov, A. Abakumov, A. Majouga, M. Grin, V. Chekhonin, M. Abakumov // *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10. P. 284–295.

24. Two-photon triggered photorelease of caged compounds from multifunctional harmonic nanoparticles / J. Vuilleumier, G. Gaulier, R. De Matos, D. Ortiz, L. Menin, G. Campargue, C. Mas, S. Constant, R. Le Dantec, Y. Mugnier, L. Bonacina, S. Gerber-Lemaire // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2019. Vol. 11(30). P. 27443–27452.

25. Riboflavin photoactivation by upconversion nanoparticles for cancer treatment / E. Khaydukov, K. Mironova, V. Semchishen, A. N. Generalova, A. V. Nechaev, D. A. Khochenkova, E. V. Stepanova, O. I. Lebedev, A. V. Zvyagin, S. M. Deyev, V. Ya. Panchenko // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 35103.

26. Гареев К. Г. Коллоидные наночастицы на основе диоксида кремния с оболочкой оксида железа для биомедицины // *Биотехносфера*. 2014. Т. 36 (6). С. 31–34.

27. MRI traceability of superparamagnetic iron oxide nanoparticle-embedded chitosan microspheres as an embolic material in rabbit uterus / S. Y. Choi, B. K. Kwak, H. J. Shim, J. Lee, S. U. Hong, K. A. Kim // *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2015. Vol. 21(1). P. 47–53.

28. Distribution of iron oxide-containing embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer: Evaluation with MR imaging and implication for therapy / K-H. Lee, E. Liapi, J. Vossen, A. M. Buijs, V. P. Ventura, C. Georgiades, K. Hong, I. Kamel, T. M. Sorbenson, J.-F. H. Geschwind // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2008. Vol. 19(10). P. 1490–1496.

29. Maghemite based silicone composite for arterial embolization hyperthermia / I. S. Smolkova, N. E. Kazantseva, K. N. Makoveckaya, P. Smolka, P. Saha, A. M. Granov // *Materials Sci. and Eng. C*. 2015. Vol. 48. P. 632–641.

30. Photothermal effects of laser heating iron oxide and oxide bronze nanoparticles in cartilaginous tissues / P. Yu. Gulyaev, M. K. Kotvanova, S. S. Pavlova, E. N. Sobol, A. I. Omel'chenko // *Nanotechnologies in Russia*. 2012. Vol. 7(3–4). P. 127–131.

31. Pat. US 20100063493. Laser instrument for vascular occlusion, in particular for intravenous treatment, and for perforation or detersion of tissue / Anastasie B. № PCT/FR2006/000546, from 13.03.2006, publ. 11.03.2010.

32. Коллоидные частицы на основе оксида железа с оболочкой из диоксида кремния для катетерной эмболизации под контролем МРТ / Д. В. Королев,

Е. Б. Наумышева, К. Г. Гареев, В. В. Лучинин, М. Ф. Панов, Н. В. Пермяков // *Трансляционная медицина*. 2015. Т. 2(4). С. 48–53.

33. Structural evolution of sol-gel SiO<sub>2</sub> heated glasses containing silver particles / M. G. Garnica-Romo, J. M. Yanez-Limond, M. Villicana, J. F. Perez-Robles, R. Zamorano-Ulloa, J. Gonzalez-Hernandez // *J. of Physics and Chemistry of Solids*. 2004. Vol. 65. P. 1045–1052.

34. Amorphous silica nanoparticles impair vascular homeostasis and induce systemic inflammation / A. Nemmar, S. Albarwani, S. Beegam, P. Yuvaraju, J. Yasin, S. Attoub, B. H. Ali // *Intern. J. of Nanomed.* 2014. Vol. 9. P. 2779–2789.

35. Исследование структуры, элементного и фазового состава композитных слоев Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> методами растровой электронной микроскопии, рамановской спектроскопии и тепловой десорбции азота / В. И. Альмяшев, К. Г. Гареев, С. А. Ионин, В. С. Левицкий, В. А. Мошников, В. И. Теруков // *ФТТ*. 2014. Т. 56(11). С. 2086–2090.

36. The study of aggregation processes in colloidal solutions of magnetite-silica nanoparticles by NMR relaxometry, AFM, and UV-vis spectroscopy / Yu. V. Bogachev, Ju. S. Chernenco, K. G. Gareev, I. E. Kononova, L. B. Matyushkin, V. A. Moshnikov, S. S. Nalimova // *Appl. Magn. Reson.* 2014. Vol. 45(3). P. 329–337.

37. Low-loss hollow waveguide fibers for mid-infrared quantum cascade laser sensing applications / P. Patimisco, V. Spagnolo, M. S. Vitiello, G. Scamarcio, C. M. Bledt, J. A. Harrington // *Sensors*. 2013. Vol. 13. P. 1329–1340.

38. Molecular imaging of stem cells: tracking survival, biodistribution, tumorigenicity, and immunogenicity / E. Gu, W. Y. Chen, J. Gu, P. Burridge, J. C. Wu // *Theranostics*. 2012. Vol. 2(4). P. 335–345.

39. Comparison of reporter gene and iron particle labeling for tracking fate of human embryonic stem cells and differentiated endothelial cells in living subjects / Z. Li, Y. Suzuki, M. Huang, F. Cao, X. Xie, A. J. Connolly, P. C. Yang, J. C. Wu // *Stem Cells*. 2008. Vol. 26(4). P. 864–873.

40. Cai W., Chen X. Nanoplatforms for targeted molecular imaging in living subjects // *Small*. 2007. Vol. 3(11). P. 1840–1854.

41. Tracking and quantification of magnetically labeled stem cells using magnetic resonance imaging / F. T. Goodfellow, G. A. Simchick, L. J. Mortensen, S. L. Stice, Qun Zhao // *Adv. Funct. Mater.* 2016. Vol. 26. P. 3899–3915.

42. Ahrens E. T., Zhong J. In vivo MRI cell tracking using perfluorocarbon probes and fluorine-19 detection // *NMR Biomed.* 2013. Vol. 26. P. 860–871.

43. Klippel S., Freund C., Schroder L. Multichannel MRI labeling of mammalian cells by switchable nanocarriers for hyperpolarized xenon // *Nano Lett.* 2014. Vol. 14. P. 5721–5726.

44. Wilson D. M., Kurhanewicz J. Hyperpolarized <sup>13</sup>C MR for molecular imaging of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2014. Vol. 55(10). P. 1567–1572.

45. Magnetic resonance detection of CD 34+ cells from umbilical cord blood using a 19F label / L. E. Duinhouwer, B. J. M. Van Rossum, S. T. Van Tiel, R. M. Van Der Werf, G. N. Doeswijk, J. C. Haeck, E. W. J. C. Rombouts, M. N. D. Ter Borg, G. Kotek, E. Braakman, J. J. Cornelissen, M. R. Bernsen // *PLoS One*. 2015. Vol. 22 (10). P. e0138572.
46. Tracking the fate of stem cell implants with fluorine-19 MRI / J. M. Gaudet, E. J. Ribot, Y. Chen, K. M. Gilbert, P. J. Foster // *PLoS One*. 2015. Vol. 13 (10). P. e0118544.
47. In vivo tracking of human neural stem cells with 19F magnetic resonance imaging / P. Boehm-Sturm, L. Mengler, S. Wecker, M. Hoehn, T. Kallur // *PLoS One*. 2011. Vol. 28 (6). P. e29040.
48. Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles in hematopoietic cells for MRI contrast enhancement / A. Hedlund, M. Ahren, H. Gustafsson, N. Abrikosova, M. Warntjes, J. I. Jonsson, K. Uvdal, M. Engstrom // *Int. J. Nanomed.* 2011. Vol. 6. P. 3233–3240.
49. The use of magnetic resonance cell tracking to monitor endothelial progenitor cells in a rat hindlimb ischemic model / C. A. Agudelo, Y. Tachibana, A. F. Hurtado, T. Ose, H. Iida, T. Yamaoka // *Biomaterials*. 2012. Vol. 33 (8). P. 2439–2448.
50. Kim K. S., Park W., Na K. Gadolinium-chelate nanoparticle entrapped human mesenchymal stem cell via photochemical internalization for cancer diagnosis // *Biomaterials*. 2015. Vol. 36. P. 90–97.
51. Nephrogenic systemic fibrosis: relationship to gadolinium and response to photopheresis / H. Richmond, J. Zwerner, Y. Kim, D. Fiorentino // *Arch. Dermatol.* 2007. Vol. 143. P. 1025–1030.
52. Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: Structure, dynamics, and applications / P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer // *Chem. Rev.* 1999. Vol. 99. P. 2293–2352.
53. Silva A. C., Bock N. A. Manganese-enhanced MRI: An exceptional tool in translational neuroimaging // *Schizophr. Bull.* 2008. Vol. 34. P. 595–604.
54. MR tracking of transplanted cells with «positive contrast» using manganese oxide nanoparticles / A. A. Gilad, P. Walczak, M. T. McMahon, H. B. Na, J. H. Lee, K. An, T. Hyeon, P. C. van Zijl, J. W. Bulte // *Magn. Reson. Med.* 2008. Vol. 60. P. 1–7.
55. Mesoporous silica-coated hollow manganese oxide nanoparticles as positive T<sub>1</sub> contrast agents for labeling and MRI tracking of adipose derived mesenchymal stem cells / T. Kim, E. Momin, J. Choi, K. Yuan, H. Zaidi, J. Kim, M. Park, N. Lee, M. T. McMahon, A. Quinones-Hinojosa, J. W. Bulte, T. Hyeon, A. A. Gilad // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133. P. 2955–2961.
56. Tracking stem cells in tissue-engineered organs using magnetic nanoparticles / R. Hachani, M. Lowdell, M. Birchall, N. T. K. Thanh // *Nanoscale*. 2013. Vol. 5. P. 11362–11373.
57. Magnetic nanoparticles: design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications / L. H. Reddy, J. L. Arias, J. Nicolas, P. Couvreur // *Chem. Rev.* 2012. Vol. 112. P. 5818–5878.
58. Highly efficient magnetic stem cell labeling with citrate-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI tracking / K. Andreas, R. Georgieva, M. Ladwig, S. Mueller, M. Notter, M. Sittlinger, J. Ringe // *Biomaterials*. 2012. Vol. 33(18). P. 4515–4525.
59. Carboxylated superparamagnetic iron oxide particles label cells intracellularly without transfection agents / V. Mailander, M. R. Lorenz, V. Holzapfel, A. Musyanovych, K. Fuchs, M. Wiesneth, P. Walther, K. Landfester, H. Schrezenmeier // *Mol. Imag. Biol.* 2008. Vol. 10 (3). P. 138–146.
60. Bifunctional magnetic silica nanoparticles for highly efficient human stem cell labeling / C. W. Lu, Y. Hung, J. K. Hsiao, M. Yao, T. H. Chung, Y. S. Lin, S. H. Wu, S. C. Hsu, H. M. Liu, C. Y. Mou, C. S. Yang, D. M. Huang, Y. C. Chen // *Nano Lett.* 2007. Vol. 7. P. 149–154.
61. Ultra magnetic liposomes for MR imaging, targeting, and hyperthermia / G. Bealle, R. Di Corato, J. Kolosnjaj-Tabi, V. Dupuis, F. Gazeau, C. Wilhelm, C. Menager // *Langmuir: ACS J. Surf. Colloids.* 2012. Vol. 28(32). P. 11834–11842.
62. Cooperative organization in iron oxide multi-core nanoparticles potentiates their efficiency as heating Mediators and MRI Contrast Agents / L. Lartigue, P. Hugounenq, D. Alloyeau, S. P. Clarke, M. Levy, J.-C. Bacri, R. Bazzi, D. F. Brougham, C. Wilhelm, F. Gazeau // *ACS Nano*. 2012. Vol. 6. P. 10935–10949.
63. Monitoring of implanted stem cell migration in vivo: A highly resolved in vivo magnetic resonance imaging investigation of experimental stroke in rat / M. Hoehn, E. Kustermann, J. Blunk, D. Wiedermann, T. Trapp, M. Focking, H. Arnold, J. Hescheler, B. K. Fleischmann // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99 (25). P. 16267–16272.
64. In vivo and ex vivo MRI detection of localized and disseminated neural stem cell grafts in the mouse brain / S. Magnitsky, D. J. Watson, R. M. Walton, S. Pickup, J. W. Bulte, J. H. Wolfe, H. Poptani // *Neuroimage*. 2005. Vol. 26. P. 744–754.
65. In vivo high resolution three-dimensional imaging of antigen-specific cytotoxic T-lymphocyte trafficking to tumors / M. F. Kircher, J. R. Allport, E. E. Graves, V. Love, L. Josephson, A. H. Lichtman, R. Weissleder // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63(20). P. 6838–6846.
66. Imaging single mammalian cells with a 1.5 T clinical MRI scanner / P. Foster-Gareau, C. Heyn, A. Alejski, B. K. Rutt // *Magn. Reson. Med.* 2003. Vol. 49. P. 968–971.
67. Seppenwoolde J.-H., Viergever M. A., Bakker C. J. Passive tracking exploiting local signal conservation: The white marker phenomenon // *Magn. Reson. in Med.* 2003. Vol. 50. P. 784–790.
68. Gradient echo acquisition for superparamagnetic particles with positive contrast (GRASP): sequence characterization in membrane and glass superparamagnetic iron oxide phantoms at 1.5 T and 3 T / V. Mani, K. C. Briley-Saebo, V. V. Itskovich, D. D. Samber, Z. A. Fayad // *Magn. Reson. Med.* 2006. Vol. 55. P. 126–135.
69. Positive contrast magnetic resonance imaging of cells labeled with magnetic nanoparticles / C. H. Cun-

ningham, T. Arai, P. C. Yang, M. V. McConnell, J. M. Pauly, S. M. Conolly // *Magn. Reson. Med.* 2005. Vol. 53. P. 999–1005.

70. Positive contrast visualization of iron oxide-labeled stem cells using inversion-recovery with ON-resonant water suppression (IRON) / M. Stuber, W. D. Gilson, M. Schar, D. A. Kedziorek, L. V. Hofmann, S. Shah, E. J. Vonken, J. W. Bulte, D. L. Kraitchman // *Magn. Reson. Med.* 2007. Vol. 58. P. 1072–1077.

71. Harris S. S., Mao H., Hu X. P. Adiabatic pulse preparation for imaging iron oxide nanoparticles // *Magn. Reson. Med.* 2012. Vol. 67. P. 1133–1137.

72. Magnetic resonance imaging with ultrashort TE (UTE) PULSE sequences: technical considerations / D. J. Tyler, M. D. Robson, R. M. Henkelman, I. R. Young, G. M. Bydder // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2007. Vol. 25. P. 279–289.

73. T1 estimation for aqueous iron oxide nanoparticle suspensions using a variable flip angle SWIFT / L. Wang, C. A. Corum, D. Idiyatullin, M. Garwood, Q. Zhao // *Magn. Reson. Med.* 2013. Vol. 70. P. 341–347.

74. Zurkiya O., Hu X. Off-resonance saturation as a means of generating contrast with superparamagnetic nanoparticles // *Magn. Reson. Med.* 2006. Vol. 56. P. 726–732.

75. ZTE imaging in humans / M. Weiger, D. O. Brunner, B. E. Dietrich, C. F. Müller, K. P. Pruessmann // *Magn. Reson. Med.* 2013. Vol. 70. P. 328–332.

76. Posse S. Direct imaging of magnetic field gradients by group spin-echo selection // *Magn. Reson. Med.* 1992. Vol. 25. P. 12–29.

77. Theory and application of static field inhomogeneity effects in gradient-echo imaging / J. R. Reichenbach, R. Venkatesan, D. A. Yablonskiy, M. R. Thompson, S. Lai, E. M. Haacke // *J. Magn. Reson. Imaging.* 1997. Vol. 7. P. 266–279.

78. Susceptibility gradient mapping (SGM): a new postprocessing method for positive contrast generation applied to superparamagnetic iron oxide nanoparticles / H. Dahnke, W. Liu, D. Herzka, J. A. Frank, T. Schaeffter // *Magn. Reson. Med.* 2008. Vol. 60(3). P. 595–603.

79. Quantification of superparamagnetic iron oxide (SPIO)-labeled cells using MRI / A. M. Rad, A. S. Arbab, A. S. Iskander, Q. Jiang, H. Soltanian-Zadeh // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2007. Vol. 26. P. 366–74.

80. Application of the static dephasing regime theory to superparamagnetic iron-oxide loaded / C. V. X. Bowen, Zhang, G. Saab, P. J. Gareau, B. K. Rutt // *Magn. Reson. Med.* 2002. Vol. 48. P. 52–61.

81. Quantification of Superparamagnetic Iron Oxide with Large Dynamic Range using turboSPI / J. A. Rioux, K. D. Brewer, S. D. Beyea, C. V. Bowen // *J. Magn. Reson.* 2012. Vol. 216. P. 152–160.

82. Cell quantification: evolution of compartmentalization and distribution of iron-oxide particles and labeled cells / G. Kotek, S. T. van Tiel, P. A. Wielopolski, G. C. Houston, G. P. Krestin, M. R. Bernsen // *Contrast Media Mol. Imaging.* 2012. Vol. 7. P. 195–203.

83. Comparison of 7.0 T T2\*-magnetic resonance imaging of cerebral bleeds in post-mortem brain sections of Alzheimer patients with their neuropathological correlates / G. McAuley, M. Schrag, P. Sipos, S. W. Sun, A. Obenaus, J. Neelavalli, E. M. Haacke, B. Holshouser, R. Madacsi, W. Kirsch // *Magn. Reson. Med.* 2010. Vol. 63. P. 106–115.

84. Robson P., Hall L. Identifying particles in industrial systems using MRI susceptibility artefacts // *AIChE J.* 2005. Vol. 51. P. 1633–1640.

85. Measuring SPIO and Gd contrast agent magnetization using 3 T MRI / P. Cantillon-Murphy, L. L. Wald, M. Zahn, E. Adalsteinnsson // *NMR Biomed.* 2009. Vol. 22. P. 891–897.

86. Three-dimensional numerical simulations of susceptibility-induced magnetic field inhomogeneities in the human head / T. K. Truong, B. D. Clymer, D. W. Chakeres, P. Schmalbrock // *Magn. Reson. Imaging.* 2002. Vol. 20 (10). P. 759–770.

87. Li L., Wang Z. J. Magnetic susceptibility quantitation with MRI by solving boundary value problems // *Med. Phys.* 2003. Vol. 30. P. 449–453.

88. Pathak A. P., Ward B. D., Schmainda K. M. A novel technique for modeling susceptibility-based contrast mechanisms for arbitrary microvascular geometries: The finite perturber method // *NeuroImage.* 2008. Vol. 40. P. 1130–1143.

89. Wang L., Potter W. M., Zhao Q. In vivo quantification of SPIO nanoparticles for cell labeling based on MR phase gradient images // *Contrast Media Mol. Imaging.* 2015. Vol. 10. P. 43–50.

90. Applicability and limitations of MR tracking of neural stem cells with asymmetric cell division and rapid turnover: The case of the Shiverer dysmyelinated mouse brain / P. Walczak, D. A. Kedziorek, A. A. Gilad, B. P. Barnett, J. W. Bulte // *Magn. Reson. Med.* 2007. Vol. 58. P. 261–269.

91. Magnetic resonance imaging overestimates ferumoxide-labeled stem cell survival after transplantation in the heart / J. Terrovitis, M. Stuber, A. Youssef, S. Preece, M. Leppo, E. Kizana, M. Schar, G. Gerstenblith, R. G. Weiss, E. Marban, M. R. Abraham // *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 1555–1562.

92. Combined PET/MRI: one step further in multimodality imaging / A. W. Sauter, H. F. Wehrl, A. Kolb, M. S. Judenhofer, B. J. Pichler // *Trends Mol. Med.* 2010. Vol. 16. P. 508–515.

93. Janib S. M., Moses A. S., MacKay J. A. Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010. Vol. 62. P. 1052–1063.

94. Delivery of siRNA by MRI-visible nanovehicles to overcome drug resistance in MCF-7/ADR human breast cancer cells / G. Lin, W. Zhu, L. Yang, J. Wu, B. Lin, Y. Xu, Z. Cheng, C. Xia, Q. Gong, B. Song // *Biomaterials.* 2014. Vol. 35. P. 9495–9507.

95. Multifunctional doxorubicin loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for chemotherapy and magnetic resonance imaging in liver cancer / J. H. Maeng, D. H. Lee, K. H. Jung, Y. H. Bae, I. S. Park,

S. Jeong, Y. S. Jeon, C. K. Shim, W. Kim, J. Kim // *Bio-materials*. 2010. Vol. 31. P. 4995–5006.

96. Klein P. P. Apparatus for localized heat and cold therapy // *Google Patents*. 1990. URL: <https://patents.google.com/patent/EP0342676A3/en> (дата обращения 25.12.2022).

97. Hybrid gold-gadolinium nanoclusters for tumor-targeted NIRF/CT/MRI triple-modal imaging in vivo / D. H. Hu, Z. H. Sheng, P. F. Zhang, D. Z. Yang, S. H. Liu, P. Gong, D. Y. Gao, S. T. Fang, Y. F. Ma, L. T. Cai // *Nanoscale*. 2013. Vol. 5. P. 1624–1628.

98. Hyperthermic effects of gold nanorods on tumor cells / T. B. Huff, L. Tong, Y. Zhao, M. N. Hansen, J. X. Cheng, A. Wei // *Nanomed*. 2007. Vol. 2 (1). P. 125.

99. The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma / A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff, F. K. van Landeghem, N. Waldoefner, U. Teichgraber, J. Pinkernelle, H. Bruhn, F. Neumann, B. Thiesen // *J. Neuro-Oncol*. 2006. Vol. 78. P. 7–14.

100. Hilger I., Hergt R., Kaiser W. A. Towards breast cancer treatment by magnetic heating // *J. Magn. Mater*. 2005. Vol. 293. P. 314–319.

101. Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: feasibility, imaging, and threedimensional temperature distribution / M. Johannsen, U. Gneveckow, B. Thiesen, K. Taymoorian, C. H. Cho, N. Waldöfner, R. Scholz, A. Jordan, S. A. Loening, P. Wust // *Eur. Urol*. 2007. Vol. 52. P. 1653–1662.

102. Therapeutic effect of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles combined with magnetic fluid hyperthermia on cultured liver cancer cells and xenograft liver cancers / S. Yan, D. Zhang, N. Gu, J. Zheng, A. Ding, Z. Wang, B. Xing, M. Ma, Y. Zhang // *J. Nanosci. Nanotechnol*. 2005. Vol. 5. P. 1185–1192.

103. Boron neutron capture therapy: principles and potential / R. Gahbauer, N. Gupta, T. Blue, J. Goodman, R. Barth, J. Grecula, A. Soloway, W. Sauerwein, A. Wambersie // *Fast Neutrons and High-LET Particles in Cancer Therapy*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998. P. 183–209.

104. Dosimetry for gadolinium neutron capture therapy (GdNCT) / S. A. Enger, V. Giusti, M.-A. Fortin, H. Lundqvist, P. M. af Rosenschöld // *Radiat. Meas*. 2013. Vol. 59. P. 233–240.

105. Boron and gadolinium neutron capture therapy / C. Salt, A. J. Lennox, M. Takagaki, J. A. Maguire, N. S. Hosmane // *Russ. Chem. Bull*. 2004. Vol. 53. P. 1871–1888.

106. In vivo evaluation of neutron capture therapy effectivity using calcium phosphate-based nanoparticles as Gd-DTPA delivery agent / N. Dewi, P. Mi, H. Yanagie, Y. Sakurai, Y. Morishita, M. Yanagawa, T. Nakagawa, A. Shinohara, T. Matsukawa, K. Yokoyama // *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2016. Vol. 142. P. 767–775.

107. In vitro cellular accumulation of gadolinium incorporated into chitosan nanoparticles designed for neutron-capture therapy of cancer / F. Shikata, H. Tokumitsu, H. Ichikawa, Y. Fukumori // *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2002. Vol. 53 P. 57–63.

108. Shih J. L. A., Brugger R. M. Gadolinium as a neutron capture therapy agent // *Med. Phys*. 1992. Vol. 19. P. 733–744.

109. Tumor growth suppression by gadolinium-neutron capture therapy using gadolinium-entrapped liposome as gadolinium delivery agent / N. Dewi, H. Yanagie, H. Zhu, K. Demachi, A. Shinohara, K. Yokoyama, M. Sekino, Y. Sakurai, Y. Morishita // *Biomed. and Pharmacother*. 2013. Vol. 67 (6). P. 451–457.

110. Barker A. T., Jalinous R., Freeston I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex // *Lancet*. 1985. Vol. 1. P. 1106–1107.

111. Subthreshold high-frequency TMS of human primary motor cortex modulates interconnected frontal motor areas as detected by interleaved fMRI-TMS / S. Bestmann, J. Baudewig, H. R. Siebner, J. C. Rothwell, J. Frahm // *Neuroimage*. 2003. Vol. 20. P. 1685–1696.

112. Ulmer S., Jansen O. fMRI – Basics and Clinical Applications. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2010. P. 155–167. doi: 10.1007/978-3-540-68132-8\_16.

113. Siebner H. R., Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity // *Exp. Brain Res*. 2003. Vol. 148. P. 1–16.

114. Transcranial magnetic stimulation elicits coupled neural and hemodynamic consequences / E. A. Allen, B. N. Pasley, T. Duong, R. D. Freeman // *Science*. 2007. Vol. 317. P. 1918–1921.

115. Concurrent TMS and functional magnetic resonance imaging: methods and current advances / J. Bestmann, C. C. Ruff, J. Diver, F. Blankenburg; E. M. Wassermann, C. M. Epstein, U. Ziemann (eds) // *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press, 2008. P. 569–592.

116. *MagVenture News #1*, October 2013 Special Edition: Interleaved TMS/fMRI. URL: <http://www.magventure.com> (дата обращения 25.12.2022).

117. Diagnostic functional MRI: Illustrated clinical applications and decision-making / A. J. Bartsch, G. Homola, A. Biller, L. Solymosi, M. Bendszus // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2006. Vol. 23. P. 921–932.

118. Functional magnetic resonance imaging: A review of methodological aspects and clinical applications / J. Hennig, O. Speck, M. A. Koch, C. Weiller // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2003. Vol. 18. P. 1–15.

#### Информация об авторах

**Богачев Юрий Викторович** – канд. физ.-мат. наук, доцент СПбГЭТУ «ЛЭТИ».

E-mail: [yu.bogachev@mail.ru](mailto:yu.bogachev@mail.ru)

<http://orcid.org/0000-0003-0913-0875>

**Никитина Анастасия Валерьевна** – магистр, СПбГЭТУ «ЛЭТИ».

E-mail: [nastya\\_nikitina1996@mail.ru](mailto:nastya_nikitina1996@mail.ru)

<http://orcid.org/0000-0002-7501-2589>

## References

1. MRI-guided therapy / Yu. V. Bogachev, A. V. Nikitina, V. V. Frolov, V. I. Chizhik // *Technical Physics*. 2020. Vol. 65, № 9. P. 1427–1435.
2. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy / M. B. Vrouenraets, G. W. M. Visser, G. B. Snow, G. A. M. S. Van Dongen // *Anticancer Res*. 2003. Vol. 23. P. 505–522.
3. Allison R. R., Mota H. C., Sibata C. H. Clinical PD/PDT in North America: An historical review // *Photodiagn. Photodyn. Ther*. 2004. № 1. P. 263–277.
4. A review of nanoparticle photosensitizer drug delivery uptake systems for photodynamic treatment of lung cancer / M. G. Mokwena, C. A. Kruger, M. T. Ivan, A. Heidi // *Photodiagn. Photodyn. Ther*. 2018. Vol. 22. P. 147–154.
5. Manyak M. J., Ogan K. Photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer: Long-term clinical outcomes of single treatment using intravesical diffusion medium // *J. Endourol*. 2003. Vol. 17(8). P. 633–639.
6. Use of photodynamic therapy in the palliation of massive advanced rectal cancer. Phase I/II study / H. Kashtan, M. Z. Papa, B. C. Wilson, A. A. Deutch, H. S. Stern // *Dis. Colon Rectum*. 1991. Vol. 34. P. 600–605.
7. Puolakkainen P., Schroder T. Photodynamic therapy of gastrointestinal tumors // *Areview. Dig. Dis*. 1992. Vol. 10. P. 53–60.
8. Photodynamic therapy – Mechanisms, photosensitizers and combinations / S. Kwiatkowski, B. Knap, D. Przystupski, J. Saczko, E. Kedzierska, K. Knap-Czop, J. Kotlinska, O. Michel, K. Kotowski, J. Kulbacka // *Biomed. Pharmacother*. 2018. Vol. 106. P. 1098–1107.
9. Nanophotosensitizers toward advanced photodynamic therapy of Cancer/ C. K. Lim, J. Heo, S. Shin, K. Jeong, Y. H. Seo., W. D. Jang, C. R. Park, S. Y. Park, S. Kim, I. C. Kwon // *Cancer Lett*. 2013. Vol. 334. P. 176–187.
10. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer / P. Mroz, A. Yaroslavsky, G. B. Kharkwal, M. R. Hamblin // *Cancers*. 2011. Vol. 3. P. 2516–2539.
11. Photothermal therapy with immune-adjuvant nanoparticles together with checkpoint blockade for effective cancer immunotherapy / Q. Chen, L. Xu, C. Liang, C. Wang, R. Peng, Z. Liu // *Nat. Commun*. 2016. Vol. 7. P. 13193.
12. Savellano M. D., Hasan T. Targeting cells that overexpress the epidermal growth factor receptor with polyethylene glycolated BPD verteporfin photosensitizer immunoconjugates // *Photochem. Photobiol*. 2003. Vol. 77. P. 431–439.
13. Vascular-targeted photodynamic therapy with TOOKAD® Soluble in localized prostate cancer: Standardization of the procedure / A.-R. Azzouzi, S. Lebdaï, F. Benzaghrou, C. Stief // *World J. Urol*. 2015. Vol. 33(7). P. 937–944.
14. Morton C. A. The emerging role of 5-ALA-PDT in dermatology: Is PDT superior to standard treatments? // *J. Dermatol. Treat*. 2002. Vol. 13 (Suppl.1). P. 25–29.
15. Mesoporous silica nanoparticles as potential carriers for enhanced drug solubility of paclitaxel / Y. He, S. Liang, M. Long, H. Xu // *Mater. Sci. Eng. C*. 2017. Vol. 78. P. 12–17.
16. Barenholz Y. Doxil® – the first FDA-approved nano-drug: Lessons learned // *J. Control. Release*. 2012. Vol. 160. P. 117–134.
17. An F. F., Zhang X. H. Strategies for preparing albumin-based nanoparticles for multifunctional bioimaging and drug delivery // *Theranostics*. 2017. Vol. 7. P. 3667–3689.
18. Allison R. R., Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms // *Clin. Endosc*. 2013. Vol. 46. P. 24–29.
19. VEGF-targeted magnetic nanoparticles for MRI visualization of brain tumor / M. A. Abakumov, N. V. Nukolova, M. Sokolsky-Papkov, S. A. Shein, T. O. Sandalova, H. M. Vishwasrao, I. L. Grinenko, A. M. Abakumov, A. V. Kabanov, V. P. Chekhonin // *Nanomedicine*. 2015. Vol. 11 (4). P. 825–833.
20. Photosensitizer-conjugated magnetic nanoparticles for in vivo simultaneous magnetofluorescent imaging and targeting therapy / P. Huang, Z. Li, J. Lin, D. Yang, G. Gao, C. Xu, L. Bao, C. Zhang, K. Wang, H., Hu H. Song, D. Cui // *Biomaterials*. 2011. Vol. 32. P. 3447–3458.
21. Size-tunable Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Albumin nanoparticles conjugating chlorin e6 for magnetic resonance imaging-guided photo-induced therapy / L. Zhou, T. Yang, J. Wang, Q. Wang, X. Lv, H. Ke, Z. Guo, J. Shen, Y. Wang, C. Xing, H. Chen // *Theranostics*. 2017. Vol. 7. P. 764–774.
22. Tumor acidity-activatable TAT targeted nanomedicine for enlarged fluorescence/magnetic resonance imaging-guided photodynamic therapy / M. Gao, F. Fan, D. Li, Y. Yu, K. Mao, T. Sun, H. Qian, W. Tao, X. Yang // *Biomaterials*. 2017. Vol. 133. P. 165–175.
23. HSA-Coated magnetic nanoparticles for MRI-guided photodynamic cancer therapy / P. Ostroverkhov, A. Semkina, V. Naumenko, E. Plotnikova, R. Yakubovskaya, S. Vodopyanov, A. Abakumov, A. Majouga, M. Grin, V. Chekhonin, M. Abakumov // *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10. P. 284–295.
24. Two-photon triggered photorelease of caged compounds from multifunctional harmonic nanoparticles / J. Vuilleumier, G. Gaulier, R. De Matos, D. Ortiz, L. Menin, G. Campargue, C. Mas, S. Constant, R. Le Dantec, Y. Mugnier, L. Bonacina, S. Gerber-Lemaire // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2019. Vol. 11(30). P. 27443–27452.
25. Riboflavin photoactivation by upconversion nanoparticles for cancer treatment / E. Khaydukov, K. Mironova, V. Semchishen, A. N. Generalova, A. V. Nechaev, D. A. Khochenkov, E. V. Stepanova, O. I. Lebedev, A. V. Zvyagin,

S. M. Deyev, V. Ya. Panchenko // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 35103.

26. Gareev K. G. Kolloidnye nanochasticy na osnove dioksida kremniya s obolochkoj oksida zheleza dlya biomeditsiny // *Biotekhnosfera*. 2014. T. 36 (6). S. 31–34. (In Russ.).

27. MRI traceability of superparamagnetic iron oxide nanoparticle-embedded chitosan microspheres as an embolic material in rabbit uterus / S. Y. Choi, B. K. Kwak, H. J. Shim, J. Lee, S. U. Hong, K. A. Kim // *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2015. Vol. 21(1). P. 47–53.

28. Distribution of iron oxide-containing embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer: Evaluation with MR imaging and implication for therapy / K.-H. Lee, E. Liapi, J. Vossen, A. M. Buijs, V. P. Ventura, C. Georgiades, K. Hong, I. Kamel, T. M. Sorbenson, J.-F. H. Geschwind // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2008. Vol. 19(10). P. 1490–1496.

29. Maghemite based silicone composite for arterial embolization hyperthermia / I. S. Smolkova, N. E. Kazantseva, K. N. Makoveckaya, P. Smolka, P. Saha, A. M. Granov // *Materials Sci. and Eng. C*. 2015. Vol. 48. P. 632–641.

30. Photothermal effects of laser heating iron oxide and oxide bronze nanoparticles in cartilaginous tissues / P. Yu. Gulyaev, M. K. Kotvanova, S. S. Pavlova, E. N. Sobol, A. I. Omel'chenko // *Nanotechnologies in Russia*. 2012. Vol. 7(3–4). P. 127–131.

31. Pat. US 20100063493. Laser instrument for vascular occlusion, in particular for intravenous treatment, and for perforation or detersion of tissue / B. Anastasie. № PCT/FR2006/000546, from 13.03.2006, publ. 11.03.2010.

32. Kolloidnye chasticy na osnove oksida zheleza s obolochkoj iz dioksida kremniya dlya kateternoj embolizacii pod kontrolem MRT / D. V. Korolev, E. B. Naumysheva, K. G. Gareev, V. V. Luchinin, M. F. Panov, N. V. Permyakov // *Translyacionnaya medicina*. 2015. T. 2(4). S. 48–53. (In Russ.).

33. Structural evolution of sol-gel SiO<sub>2</sub> heated glasses containing silver particles / M. G. Garnica-Romo, J. M. Yanez-Limond, M. Villicana, J. F. Perez-Robles, R. Zamorano-Ulloa, J. Gonzalez-Hernandez // *J. of Physics and Chemistry of Solids*. 2004. Vol. 65. P. 1045–1052.

34. Amorphous silica nanoparticles impair vascular homeostasis and induce systemic inflammation / A. Nemmar, S. Albarwani, S. Beegam, P. Yuvaraju, J. Yasin, S. Attoub, B. H. Ali // *Intern. J. of Nanomed.* 2014. Vol. 9. P. 2779–2789.

35. Issledovanie struktury, jelementnogo i fazovogo sostava kompozitnyh sloev Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> metodami rastroyvoj jelektronnoj mikroskopii, ramanovskoj spektroskopii i teplovoj desorbicii azota / V. I. Al'mjashev, K. G. Gareev, C. A. Ionin, V. S. Levickij, V. A. Moshnikov, V. I. Terukov // *FTT*. 2014. T. 56(11). S. 2086–2090. (In Russ.).

36. The study of aggregation processes in colloidal solutions of magnetite-silica nanoparticles by NMR relaxometry, AFM, and UV-vis spectroscopy / Yu. V. Bogachev, Ju. S. Chernenco, K. G. Gareev, I. E. Kononova,

L. B. Matyushkin, V. A. Moshnikov, S. S. Nalimova // *Appl. Magn. Reson.* 2014. Vol. 45(3). P. 329–337.

37. Low-loss hollow waveguide fibers for mid-infrared quantum cascade laser sensing applications / P. Patimisco, V. Spagnolo, M. S. Vitiello, G. Scamarcio, C. M. Bledt, J. A. Harrington // *Sensors*. 2013. Vol. 13. P. 1329–1340.

38. Molecular imaging of stem cells: tracking survival, biodistribution, tumorigenicity, and immunogenicity / E. Gu, W. Y. Chen, J. Gu, P. Burrige, J. C. Wu // *Theranostics*. 2012. Vol. 2(4). P. 335–345.

39. Comparison of reporter gene and iron particle labeling for tracking fate of human embryonic stem cells and differentiated endothelial cells in living subjects / Z. Li, Y. Suzuki, M. Huang, F. Cao, X. Xie, A. J. Connolly, P. C. Yang, J. C. Wu // *Stem Cells*. 2008. Vol. 26(4). P. 864–873.

40. Cai W., Chen X. Nanoplatforms for targeted molecular imaging in living subjects // *Small*. 2007. Vol. 3(11). P. 1840–1854.

41. Tracking and quantification of magnetically labeled stem cells using magnetic resonance imaging / F. T. Goodfellow, G. A. Simchick, L. J. Mortensen, S. L. Stice, Qun Zhao // *Adv. Funct. Mater.* 2016. Vol. 26. P. 3899–3915.

42. Ahrens E. T., Zhong J. In vivo MRI cell tracking using perfluorocarbon probes and fluorine-19 detection // *NMR Biomed.* 2013. Vol. 26. P. 860–871.

43. Klippel S., Freund C., Schroder L. Multichannel MRI labeling of mammalian cells by switchable nanocarriers for hyperpolarized xenon // *Nano Lett.* 2014. Vol. 14. P. 5721–5726.

44. Wilson D. M., Kurhanewicz J. Hyperpolarized <sup>13</sup>C MR for molecular imaging of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2014. Vol. 55(10). P. 1567–1572.

45. Magnetic resonance detection of CD 34+ cells from umbilical cord blood using a <sup>19</sup>F label / L. E. Duinhouwer, B. J. M. Van Rossum, S. T. Van Tiel, R. M. Van Der Werf, G. N. Doeswijk, J. C. Haeck, E. W. J. C. Rombouts, M. N. D. Ter Borg, G. Kotek, E. Braakman, J. J. Cornelissen, M. R. Bernsen // *PLoS One*. 2015. Vol. 22 (10). P. e0138572.

46. Tracking the fate of stem cell implants with fluorine-19 MRI / J. M. Gaudet, E. J. Ribot, Y. Chen, K. M. Gilbert, P. J. Foster // *PLoS One* 2015. Vol. 13 (10). P. e0118544.

47. In vivo tracking of human neural stem cells with <sup>19</sup>F magnetic resonance imaging / P. Boehm-Sturm, L. Mengler, S. Wecker, M. Hoehn, T. Kallur // *PLoS One* 2011. Vol. 28 (6). P. e29040.

48. Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles in hematopoietic cells for MRI contrast enhancement / A. Hedlund, M. Ahren, H. Gustafsson, N. Abrikossova, M. Warntjes, J. I. Jonsson, K. Uvdal, M. Engstrom // *Int. J. Nanomed.* 2011. Vol. 6. P. 3233–3240.

49. The use of magnetic resonance cell tracking to monitor endothelial progenitor cells in a rat hindlimb ischemic model / C. A. Agudelo, Y. Tachibana, A. F. Hurtado, T. Ose, H. Iida, T. Yamaoka // *Biomaterials* 2012. Vol. 33 (8). P. 2439–2448.

50. Kim K. S., Park W., Na K. Gadolinium-chelate nanoparticle entrapped human mesenchymal stem cell via photochemical internalization for cancer diagnosis // *Biomaterials*. 2015. Vol. 36. P. 90–97.
51. Nephrogenic systemic fibrosis: relationship to gadolinium and response to photopheresis / H. Richmond, J. Zwerner, Y. Kim, D. Fiorentino // *Arch. Dermatol.* 2007. Vol. 143. P. 1025–1030.
52. Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications / P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer // *Chem. Rev.* 1999. Vol. 99. P. 2293–2352.
53. Silva A. C., Bock N. A. Manganese-enhanced MRI: An exceptional tool in translational neuroimaging // *Schizophr. Bull.* 2008. Vol. 34. P. 595–604.
54. MR tracking of transplanted cells with «positive contrast» using manganese oxide nanoparticles / A. A. Gilad, P. Walczak, M. T. McMahon, H. B. Na, J. H. Lee, K. An, T. Hyeon, P. C. van Zijl, J. W. Bulte // *Magn. Reson. Med.* 2008. Vol. 60. P. 1–7.
55. Mesoporous silica-coated hollow manganese oxide nanoparticles as positive T<sub>1</sub> contrast agents for labeling and MRI tracking of adipose derived mesenchymal stem cells / T. Kim, E. Momin, J. Choi, K. Yuan, H. Zaidi, J. Kim, M. Park, N. Lee, M. T. McMahon, A. Quinones-Hinojosa, J. W. Bulte, T. Hyeon, A. A. Gilad // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133. P. 2955–2961.
56. Tracking stem cells in tissue-engineered organs using magnetic nanoparticles / R. Hachani, M. Lowdell, M. Birchall, N. T. K. Thanh // *Nanoscale*. 2013. Vol. 5. P. 11362–11373.
57. Magnetic nanoparticles: design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications / L. H. Reddy, J. L. Arias, J. Nicolas, P. Couvreur // *Chem. Rev.* 2012. Vol. 112. P. 5818–5878.
58. Highly efficient magnetic stem cell labeling with citrate-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI tracking / K. Andreas, R. Georgieva, M. Ladwig, S. Mueller, M. Notter, M. Sittinger, J. Ringe // *Biomaterials*. 2012. Vol. 33(18). P. 4515–4525.
59. Carboxylated superparamagnetic iron oxide particles label cells intracellularly without transfection agents / V. Mailander, M. R. Lorenz, V. Holzapfel, A. Musyanovych, K. Fuchs, M. Wiesneth, P. Walther, K. Landfester, H. Schrezenmeier // *Mol. Imag. Biol.* 2008. Vol. 10 (3). P.138–146.
60. Bifunctional magnetic silica nanoparticles for highly efficient human stem cell labeling / C. W. Lu, Y. Hung, J. K. Hsiao, M. Yao, T. H. Chung, Y. S. Lin, S. H. Wu, S. C. Hsu, H. M. Liu, C. Y. Mou, C. S. Yang, D. M. Huang, Y. C. Chen // *Nano Lett.* 2007. Vol. 7. P. 149–154.
61. Ultra magnetic liposomes for MR imaging, targeting, and hyperthermia / G. Bealle, R. Di Corato, J. Kolosnjaj-Tabi, V. Dupuis, F. Gazeau, C. Wilhelm, C. Menager // *Langmuir: ACS J. Surf. Colloids*. 2012. Vol. 28(32). P. 11834–11842.
62. Cooperative organization in iron oxide multicore nanoparticles potentiates their efficiency as heating Mediators and MRI Contrast Agents / L. Lartigue, P. Hugounenq, D. Alloyeau, S. P. Clarke, M. Levy, J.-C. Bacri, R. Bazzi, D. F. Brougham, C. Wilhelm, F. Gazeau // *ACS Nano*. 2012. Vol. 6. P. 10935–10949.
63. Monitoring of implanted stem cell migration in vivo: A highly resolved in vivo magnetic resonance imaging investigation of experimental stroke in rat / M. Hoehn, E. Kustermann, J. Blunk, D. Wiedermann, T. Trapp, M. Focking, H. Arnold, J. Hescheler, B. K. Fleischmann // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99 (25). P. 16267–16272.
64. In vivo and ex vivo MRI detection of localized and disseminated neural stem cell grafts in the mouse brain / S. Magnitsky, D. J. Watson, R. M. Walton, S. Pickup, J. W. Bulte, J. H. Wolfe, H. Poptani // *Neuroimage*. 2005. Vol. 26. P. 744–754.
65. In vivo high resolution three-dimensional imaging of antigen-specific cytotoxic T-lymphocyte trafficking to tumors / M. F. Kircher, J. R. Allport, E. E. Graves, V. Love, L. Josephson, A. H. Lichtman, R. Weissleder // *Cancer Res*. 2003. Vol. 63(20). P. 6838–6846.
66. Imaging single mammalian cells with a 1.5 T clinical MRI scanner / P. Foster-Gareau, C. Heyn, A. Alejski, B. K. Rutt // *Magn. Reson. Med.* 2003. Vol. 49. P. 968–971.
67. Seppenwoolde J.-H., Viergever M. A., Bakker C. J. Passive tracking exploiting local signal conservation: The white marker phenomenon // *Magn. Reson. in Med.* 2003. Vol. 50. P. 784–790.
68. Gradient echo acquisition for superparamagnetic particles with positive contrast (GRASP): sequence characterization in membrane and glass superparamagnetic iron oxide phantoms at 1.5 T and 3 T / V. Mani, K. C. Briley-Saebo, V. V. Itskovich, D. D. Samber, Z. A. Fayad // *Magn. Reson. Med.* 2006. Vol. 55. P. 126–135.
69. Positive contrast magnetic resonance imaging of cells labeled with magnetic nanoparticles / C. H. Cunningham, T. Arai, P. C. Yang, M. V. McConnell, J. M. Pauly, S. M. Conolly // *Magn. Reson. Med.* 2005. Vol. 53. P. 999–1005.
70. Positive contrast visualization of iron oxide-labeled stem cells using inversion-recovery with ON-resonant water suppression (IRON) / M. Stuber, W. D. Gilson, M. Schar, D. A. Kedziorek, L. V. Hofmann, S. Shah, E. J. Vonken, J. W. Bulte, D. L. Kraitchman // *Magn. Reson. Med.* 2007. Vol. 58. P. 1072–1077.
71. Harris S. S., Mao H., Hu X. P. Adiabatic pulse preparation for imaging iron oxide nanoparticles // *Magn. Reson. Med.* 2012. Vol. 67. P. 1133–1137.
72. Magnetic resonance imaging with ultrashort TE (UTE) PULSE sequences: technical considerations / D. J. Tyler, M. D. Robson, R. M. Henkelman, I. R. Young, G. M. Bydder // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2007. Vol. 25. P. 279–289.
73. T1 estimation for aqueous iron oxide nanoparticle suspensions using a variable flip angle SWIFT / L. Wang, C. A. Corum, D. Idiyatullin, M. Garwood, Q. Zhao // *Magn. Reson. Med.* 2013. Vol. 70. P. 341–347.
74. Zurkiya O., Hu X. Off-resonance saturation as a means of generating contrast with superparamagnetic nanoparticles // *Magn. Reson. Med.* 2006. Vol. 56. P. 726–732.

75. ZTE imaging in humans / M. Weiger, D. O. Brunner, B. E. Dietrich, C. F. Müller, K. P. Pruessmann // *Magn. Reson. Med.* 2013. Vol. 70. P. 328–332.
76. Posse S. Direct imaging of magnetic field gradients by group spin-echo selection // *Magn. Reson. Med.* 1992. Vol. 25. P. 12–29.
77. Theory and application of static field inhomogeneity effects in gradient-echo imaging / J. R. Reichenbach, R. Venkatesan, D. A. Yablonskiy, M. R. Thompson, S. Lai, E. M. Haacke // *J. Magn. Reson. Imaging.* 1997. Vol. 7. P. 266–279.
78. Susceptibility gradient mapping (SGM): a new postprocessing method for positive contrast generation applied to superparamagnetic iron oxide nanoparticles / H. Dahnke, W. Liu, D. Herzka, J. A. Frank, T. Schaeffter // *Magn. Reson. Med.* 2008. Vol. 60(3). P. 595–603.
79. Quantification of superparamagnetic iron oxide (SPIO)-labeled cells using MRI / A. M. Rad, A. S. Arbab, A. S. Iskander, Q. Jiang, H. Soltanian-Zadeh // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2007. Vol. 26. P. 366–74.
80. Application of the static dephasing regime theory to superparamagnetic iron-oxide loaded / C. V. X. Bowen, Zhang, G. Saab, P. J. Gareau, B. K. Rutt // *Magn. Reson. Med.* 2002. Vol. 48. P. 52–61.
81. Quantification of Superparamagnetic Iron Oxide with Large Dynamic Range using turboSPI / J. A. Rioux, K. D. Brewer, S. D. Beyea, C. V. Bowen // *J. Magn. Reson.* 2012. Vol. 216. P. 152–160.
82. Cell quantification: evolution of compartmentalization and distribution of iron-oxide particles and labeled cells / G. Kotek, S. T. van Tiel, P. A. Wielopolski, G. C. Houston, G. P. Krestin, M. R. Bernsen // *Contrast Media Mol. Imaging.* 2012. Vol. 7. P. 195–203.
83. Comparison of 7.0 T T2\*-magnetic resonance imaging of cerebral bleeds in post-mortem brain sections of Alzheimer patients with their neuropathological correlates / G. McAuley, M. Schrag, P. Sipos, S. W. Sun, A. Obenaus, J. Neelavalli, E. M. Haacke, B. Holshouser, R. Madacs, W. Kirsch // *Magn. Reson. Med.* 2010. Vol. 63. P. 106–115.
84. Robson P., Hall L. Identifying particles in industrial systems using MRI susceptibility artefacts // *AIChE J.* 2005. Vol. 51. P. 1633–1640.
85. Measuring SPIO and Gd contrast agent magnetization using 3 T MRI / P. Cantillon-Murphy, L. L. Wald, M. Zahn, E. Adalsteinsson // *NMR Biomed.* 2009. Vol. 22. P. 891–897.
86. Three-dimensional numerical simulations of susceptibility-induced magnetic field inhomogeneities in the human head / T. K. Truong, B. D. Clymer, D. W. Chakeres, P. Schmalbrock // *Magn. Reson. Imaging.* 2002. Vol. 20 (10). P. 759–770.
87. Li L., Wang Z. J. Magnetic susceptibility quantitation with MRI by solving boundary value problems // *Med. Phys.* 2003. Vol. 30. P. 449–453.
88. Pathak A. P., Ward B. D., Schmainda K. M. A novel technique for modeling susceptibility-based contrast mechanisms for arbitrary microvascular geometries: The finite perturber method // *NeuroImage.* 2008. Vol. 40. P. 1130–1143.
89. Wang L., Potter W. M., Zhao Q. In vivo quantification of SPIO nanoparticles for cell labeling based on MR phase gradient images // *Contrast Media Mol. Imaging.* 2015. Vol. 10. P. 43–50.
90. Applicability and limitations of MR tracking of neural stem cells with asymmetric cell division and rapid turnover: The case of the Shiverer dysmyelinated mouse brain / P. Walczak, D. A. Kedziorek, A. A. Gilad, B. P. Barnett, J. W. Bulte // *Magn. Reson. Med.* 2007. Vol. 58. P. 261–269.
91. Magnetic resonance imaging overestimates ferumoxide-labeled stem cell survival after transplantation in the heart / J. Terrovitis, M. Stuber, A. Youssef, S. Preece, M. Leppo, E. Kizana, M. Schar, G. Gerstenblith, R. G. Weiss, E. Marban, M. R. Abraham // *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 1555–1562.
92. Combined PET/MRI: one step further in multimodality imaging / A. W. Sauter, H. F. Wehrl, A. Kolb, M. S. Judenhofer, B. J. Pichler // *Trends Mol. Med.* 2010. Vol. 16. P. 508–515.
93. Janib S. M., Moses A. S., MacKay J. A. Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010. Vol. 62. P. 1052–1063.
94. Delivery of siRNA by MRI-visible nanovehicles to overcome drug resistance in MCF-7/ADR human breast cancer cells / G. Lin, W. Zhu, L. Yang, J. Wu, B. Lin, Y. Xu, Z. Cheng, C. Xia, Q. Gong, B. Song // *Biomaterials.* 2014. Vol. 35. P. 9495–9507.
95. Multifunctional doxorubicin loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for chemotherapy and magnetic resonance imaging in liver cancer / J. H. Maeng, D. H. Lee, K. H. Jung, Y. H. Bae, I. S. Park, S. Jeong, Y. S. Jeon, C. K. Shim, W. Kim, J. Kim // *Biomaterials.* 2010. Vol. 31. P. 4995–5006.
96. Klein P. P. Apparatus for localized heat and cold therapy // Google Patents. 1990. URL: <https://patents.google.com/patent/EP0342676A3/en> (data obrashcheniya 25.12.2022).
97. Hybrid gold-gadolinium nanoclusters for tumor-targeted NIRF/CT/MRI triple-modal imaging in vivo / D. H. Hu, Z. H. Sheng, P. F. Zhang, D. Z. Yang, S. H. Liu, P. Gong, D. Y. Gao, S. T. Fang, Y. F. Ma, L. T. Cai // *Nanoscale.* 2013. Vol. 5. P. 1624–1628.
98. Hyperthermic effects of gold nanorods on tumor cells / T. B. Huff, L. Tong, Y. Zhao, M. N. Hansen, J. X. Cheng, A. Wei // *Nanomed.* 2007. Vol. 2 (1). P. 125.
99. The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma / A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff, F. K. van Landeghem, N. Waldoefner, U. Teichgraber, J. Pinkernelle, H. Bruhn, F. Neumann, B. Thiesen // *J. Neuro-Oncol.* 2006. Vol. 78. P. 7–14.
100. Hilger I., Hergt R., Kaiser W. A. Towards breast cancer treatment by magnetic heating // *J. Magn. Mater.* 2005. Vol. 293. P. 314–319.
101. Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: feasibility, imaging, and threedimensional temperature distribution / M. Johannsen, U. Gneveckow,

B. Thiesen, K. Taymoorian, C. H. Cho, N. Waldöfner, R. Scholz, A. Jordan, S. A. Loening, P. Wust // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 52. P. 1653–1662.

102. Therapeutic effect of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles combined with magnetic fluid hyperthermia on cultured liver cancer cells and xenograft liver cancers / S. Yan, D. Zhang, N. Gu, J. Zheng, A. Ding, Z. Wang, B. Xing, M. Ma, Y. Zhang // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2005. Vol. 5. P. 1185–1192.

103. Boron neutron capture therapy: principles and potential / R. Gahbauer, N. Gupta, T. Blue, J. Goodman, R. Barth, J. Grecula, A. Soloway, W. Sauerwein, A. Wambersie // *Fast Neutrons and High-LET Particles in Cancer Therapy.* Berlin, Heidelberg: Springer, 1998. P. 183–209.

104. Dosimetry for gadolinium neutron capture therapy (GdNCT) / S. A. Enger, V. Giusti, M.-A. Fortin, H. Lundqvist, P. M. af Rosenschöld // *Radiat. Meas.* 2013. Vol. 59. P. 233–240.

105. Boron and gadolinium neutron capture therapy / C. Salt, A. J. Lennox, M. Takagaki, J. A. Maguire, N. S. Hosmane // *Russ. Chem. Bull.* 2004. Vol. 53. P. 1871–1888.

106. In vivo evaluation of neutron capture therapy effectivity using calcium phosphate-based nanoparticles as Gd-DTPA delivery agent / N. Dewi, P. Mi, H. Yanagie, Y. Sakurai, Y. Morishita, M. Yanagawa, T. Nakagawa, A. Shinohara, T. Matsukawa, K. Yokoyama // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 142. P. 767–775.

107. In vitro cellular accumulation of gadolinium incorporated into chitosan nanoparticles designed for neutron-capture therapy of cancer / F. Shikata, H. Tokumitsu, H. Ichikawa, Y. Fukumori // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2002. Vol. 53 P. 57–63.

108. Shih J. L. A., Brugger R. M. Gadolinium as a neutron capture therapy agent // *Med. Phys.* 1992. Vol. 19. P. 733–744.

109. Tumor growth suppression by gadolinium-neutron capture therapy using gadolinium-entrapped liposome as gadolinium delivery agent / N. Dewi, H. Yanagie, H. Zhu, K. Demachi, A. Shinohara, K. Yokoyama,

M. Sekino, Y. Sakurai, Y. Morishita // *Biomed. and Pharmacother.* 2013. Vol. 67 (6). P. 451–457.

110. Barker A. T., Jalinous R., Freeston I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex // *Lancet.* 1985. Vol. 1. P. 1106–1107.

111. Subthreshold high-frequency TMS of human primary motor cortex modulates interconnected frontal motor areas as detected by interleaved fMRI-TMS / S. Bestmann, J. Baudewig, H. R. Siebner, J. C. Rothwell, J. Frahm // *Neuroimage.* 2003. Vol. 20. P. 1685–1696.

112. Ulmer S., Jansen O. fMRI – Basics and Clinical Applications. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2010. P. 155–167. doi: 10.1007/978-3-540-68132-8\_16.

113. Siebner H. R., Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity // *Exp. Brain Res.* 2003. Vol. 148. P. 1–16.

114. Transcranial magnetic stimulation elicits coupled neural and hemodynamic consequences / E. A. Allen, B. N. Pasley, T. Duong, R. D. Freeman // *Science.* 2007. Vol. 317. P. 1918–1921.

115. Concurrent TMS and functional magnetic resonance imaging: methods and current advances / J. Bestmann, C. C. Ruff, J. Diver, F. Blankenburg; E. M. Wassermann, C. M. Epstein, U. Ziemann (eds) // *The Oxford handbook of transcranial stimulation.* New York: Oxford University Press, 2008. P. 569–592.

116. MagVenture News #1, October 2013 Special Edition: Interleaved TMS/fMRI. URL: <http://www.magventure.com> (data obrashcheniya 25.12.2022).

117. Diagnostic functional MRI: Illustrated clinical applications and decision-making / A. J. Bartsch, G. Homola, A. Biller, L. Solymosi, M. Bendszus // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2006. Vol. 23. P. 921–932.

118. Functional magnetic resonance imaging: A review of methodological aspects and clinical applications / J. Hennig, O. Speck, M. A. Koch, C. Weiller // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2003. Vol. 18. P. 1–15.

#### Information about the authors

**Yury V. Bogachev** – Dr Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor of Saint Petersburg Electrotechnical University.

E-mail: [yu.bogachev@mail.ru](mailto:yu.bogachev@mail.ru)

<http://orcid.org/0000-0003-0913-0875>

**Anastasia V. Nikitina** – Master's degree, graduate student of Saint Petersburg Electrotechnical University.

E-mail: [nastya\\_nikitina1996@mail.ru](mailto:nastya_nikitina1996@mail.ru)

<http://orcid.org/0000-0002-7501-2589>

**Marina N. Shishkina** – Dr Sci. (Ped.), Associate Professor of Saint Petersburg Electrotechnical University.

E-mail: [marinash06@mail.ru](mailto:marinash06@mail.ru)

<http://orcid.org/0000-0001-8054-1453>

Статья поступила в редакцию 20.11.2022; принята к публикации после рецензирования 04.11.2022; опубликована онлайн 30.01.2023.

Submitted 20.11.2022; accepted 04.11.2022; published online 30.01.2023.