

УДК 616.092:620.3:537.8

В. Б. Орел^{1,2}✉, А. А. Чумак³, В. Е. Орел^{1,2}, О. Ю. Галкін², О. І. Товстолиткін⁴, А. Г. Дєдков¹,
В. В. Остафійчук¹, С. О. Мамілов⁴, В. В. Шликов², О. В. Ганіч¹, О. Й. Дасюкевич¹,
О. Ю. Рихальський¹, О. С. Остапенко⁴

¹Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», вул. Юлії Здановської, 33/43, м. Київ, 03022, Україна

²Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», вул. Янгеля, 16/2, м. Київ, 03056, Україна

³Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна

⁴Інститут магнетизму імені В. Г. Бар'яхтара Національної академії наук України, бульв. Академіка Вернадського, 36-б, Київ, 03142, Україна

ДОСЛІДЖЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ СУПЕРПАРАМАГНІТНИХ НАНОЧАСТИНОК НАВАНТАЖЕНИХ ДОКСОРУБІЦИНОМ І НЕІОНІЗУЮЧОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ОПРОМІНЕННЯ НА КАРЦИНОСАРКОМУ УОКЕР-256

Мета: Дослідити комбінований вплив суперпарамагнітних наночастинок навантажених протипухлинним препаратом доксорубіцином і неіонізуючого електромагнітного опромінення на карциносаркому Уокер-256 з використанням магнітохімічної технології.

Матеріали та методи. Неінбредних щурів-самок розподілили на дві групи: контрольну (тварини-пухлиноносії без впливу) та експериментальну, якій вводили суперпарамагнітні Fe_3O_4 наночастинок (3 мг/кг, Sigma-Aldrich, США), навантажені доксорубіцином (1,5 мг/кг, Pfizer, Італія), та піддавали впливу постійного магнітного (30 мТл) й електромагнітного поля (42 МГц) протягом 15 хв (5 сеансів із 2-го дня після перещеплення пухлини). Структурні зміни у пухлині оцінювали методом магнітно-резонансної томографії з магнітним полем силою 1,5 Тл, електромагнітним полем частотою 63,9 МГц (Intera, Philips, Нідерланди) з подальшим текстурним аналізом гетерогенності у програмному середовищі LifeX (Франція). Редокс-стан пухлини та крові визначали за рівнями вільного заліза, церулоплазміну, супероксидного аніон-радикала та оксиду азоту методом спектроскопії електронного парамагнітного резонансу.

Результати. Комбінований вплив призводив до зменшення об'єму пухлини на 44–64 % відносно контролю ($p < 0,05$) з 13 по 18 добу. У зоні інтересу пухлини значення текстурних параметрів (інтенсивність, ентропія, дисимілярність, автокореляція, кластеризація) на T_2 -зважених магнітно-резонансних зображеннях були нижчими на 17–53 %, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Після комбінованого впливу, електронно-парамагнітна резонансна спектроскопія засвідчила зниження рівнів супероксидного радикалу й оксиду азоту в пухлині (4,5 й 1,2 рази відповідно), а також зростання рівнів вільного заліза і церулоплазміну (на 11 %), зниження супероксидного радикалу (на 54 %) та оксиду азоту (на 26 %) в крові пухлиноносіїв, порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Висновок. Вплив суперпарамагнітних наночастинок навантажених доксорубіцином під дією електромагнітного опромінення інгібує ріст карциносаркоми Уокер-256, знижує внутрішньопухлинну гетерогенність і змінює редокс-стан пухлини та крові.

Ключові слова: наноконкомплекс, доксорубіцин, електромагнітне опромінення, магнітохімічна технологія, магнітно-резонансна томографія, гетерогенність пухлини, редокс-стан, карциносаркома Уокер-256.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2025. Вип. 30. С. 260–272. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-260-272

✉ Орел Валерій, e-mail: orel.valeriy@gmail.com

V. B. Orel^{1,2}✉, A. A. Chumak³, V. E. Orel^{1,2}, A. Yu. Galkin², A. I. Tovstolytkin⁴, A. G. Diedkov¹,
V. V. Ostafiichuk¹, S. O. Mamilov⁴, V. V. Shlykov², O. V. Ganich¹, O. Yo. Dasyukevich¹,
O. Yu. Rykhalskyi¹, O. S. Ostapenko⁴

¹National Cancer Institute, 33/43 Yulii Zdanovskoi Str., Kyiv, 03022, Ukraine

²National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», 16/2 Yangel St., 03056 Kyiv, Ukraine

³State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

⁴V. G. Baryakhtar Institute of Magnetism of the National Academy of Sciences of Ukraine, 36-b Akad. Vernadskogo Blvd., 03142 Kyiv, Ukraine

STUDY OF THE COMBINED EFFECT OF DOXORUBICIN-LOADED SUPERPARAMAGNETIC NANOPARTICLES AND NON-IONISING ELECTROMAGNETIC IRRADIATION ON WALKER-256 CARCINOSARCOMA

Objective: to examine the combined effect of doxorubicin-loaded superparamagnetic nanoparticles and non-ionising electromagnetic irradiation on Walker-256 carcinosarcoma using magnetochemical technology.

Materials and methods: Non-inbred female rats were divided into the control (untreated tumour-bearing) and experimental group receiving superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles (3 mg/kg, Sigma-Aldrich, USA) loaded with doxorubicin (1.5 mg/kg, Pfizer, Italy) and exposed to a static magnetic (30 mT) and electromagnetic field (42 MHz) for 15 minutes (5 sessions from day 2 after tumour inoculation). Tumour structural changes were evaluated using magnetic resonance imaging at 1.5 T field strength and 63.9 MHz frequency (Intera, Philips, Netherlands), followed by texture heterogeneity analysis with LifeX software (France). Free iron, ceruloplasmin, superoxide radical and nitric oxide were measured by electron paramagnetic resonance spectroscopy to characterise the tumour and blood redox state.

Results. Combined treatment reduced tumour volume by 44–64 % on days 13–18 compared with the control ($p < 0.05$). Texture parameters (intensity, entropy, dissimilarity, autocorrelation, cluster tendency) in tumour regions of interest on T₂-weighted images were 17–53 % lower than in the control ($p < 0.05$). After treatment, electron paramagnetic resonance spectroscopy revealed lower superoxide radical (4.5-fold) and nitric oxide (1.2-fold) levels in tumour samples, in addition to increased free iron, ceruloplasmin (by 11 %) and reduced superoxide (by 54 %), nitric oxide (by 26 %) in blood samples of tumour-bearing animals, compared with the control ($p < 0.05$).

Conclusion. Doxorubicin-loaded superparamagnetic nanoparticles combined with electromagnetic irradiation inhibit Walker-256 carcinosarcoma growth, reduce intratumour heterogeneity and initiate changes in the tumour and blood redox state.

Key words: nanocomplex; doxorubicin; electromagnetic irradiation; magnetochemical technology; magnetic resonance imaging; tumour heterogeneity; redox state; Walker-256 carcinosarcoma.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2025;30:260-272. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-260-272

ВСТУП

Злоякісні новоутворення є однією з провідних причин смерті у світі. До 2050 року очікується 35,3 млн нових випадків і 18,5 млн смертей від злоякісних новоутворень — на 76,6 % і 89,7 % більше, відповідно, у порівнянні з 2022 роком [1]. Хіміотерапія, променева терапія і хірургія залишаються основними методами лікування, проте їхня ефективність обмежується розвитком резистентності,

INTRODUCTION

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. By 2050, the number of new cancer cases is expected to reach 35.3 million and the number of cancer-related deaths to exceed 18.5 million — a 76.6 % and 89.7 % increase compared with 2022, respectively [1]. Although chemotherapy, radiotherapy and surgery remain the main treatment options, their efficacy is lim-

✉ Valerii Orel, e-mail: orel.valeriy@gmail.com

побічними ефектами та недостатньою селективністю дії [2].

На теперішній час розробляються нанотераностичні підходи, зокрема магнітохімічна технологія, яка використовує магнітні наночастинки (МНЧ) навантажені протипухлинними препаратами і вплив неіонізуючого електромагнітного опромінення для терапії злоякісних новоутворень. Завдяки можливості дистанційної керованості зовнішніми електромагнітними полями (ЕМП), функціоналізації поверхні та високої біосумісності, наночастинки у магнітному наноконкомплексі (МНК) виконують роль як терапевтичного засобу, так і контрастного агента при магнітно-резонансній томографії (МРТ) [3–5]. Протипухлинна дія технології заснована на реалізації: (1) таргетної доставки наноконкомплексу; (2) помірного індукційного нагріву до 40–42°C [6]; (3) магнітохімічних і магніто-механічних ефектів, пов'язаних з впливом постійного магнітного поля (ПМП) й ЕМП на вільнорадикальні реакції, утворення активних форм кисню (АФК) та азоту (АФА) [7]. Збільшення рівнів АФК та АФА у свою чергу ініціює редокс-чутливі сигнальні шляхи, окисний стрес, апоптоз і некроз злоякісних клітин [8].

Варто відмітити, що суперпарамагнітні МНЧ не мають залишкової намагніченості, тому після припинення впливу зовнішнього поля, вони втрачають магнітний момент. Це зменшує ризик агрегації МНЧ і покращує їхню біосумісність. Суперпарамагнітні МНЧ створюють локальні збурення магнітного поля (B_0) при МРТ і модифікують час спінової (поперечної) релаксації T_2 , зменшуючи інтенсивність зображення, а за розміру < 5 нм такі МНЧ суттєво впливають на час і спінової (довгочасної) релаксації T_1 , що призводить до збільшення інтенсивності зображення [9, 10].

Водночас спостерігається сумісна дія теплових і нетеплових ефектів протипухлинної дії ЕМП. Однак трансляція і клінічне застосування магнітохімічної технології стикається з труднощами — неоднорідним нагрівом і розподілом МНЧ унаслідок гетерогенності тканин злоякісних пухлин та пошкодженням оточуючих нормальних тканин. Частково це можливо подолати з допомогою градієнтного ПМП, що дозволяє направлено доставляти МНК і формувати МНЧ кластери у відповідності до геометрії пухлини [11]. Самостійний вплив ПМП може як стимулювати, так і гальмувати пухлинний ріст. Тоді як комбінований вплив ПМП та ЕМП з використанням МНК спричинює гальмівний ефект на ріст експериментальних моделей злоякісних пухлин [12].

ited due to drug resistance, side effects and off-target action [2].

Nanotheranostic approaches are currently being developed, including magnetochemical technology that exploits magnetic nanoparticles (MNPs) loaded with antitumour drugs and non-ionising electromagnetic irradiation for cancer treatment. MNPs within a magnetic nanocomplex (MNC) serve a dual role as both a therapeutic agent and a contrast agent for magnetic resonance imaging (MRI), given the ability of external electromagnetic fields (EMFs) to remotely control MNPs, functionalised MNP surfaces and high biocompatibility [3–5]. The antitumour effect in this technology is attributed to several mechanisms: (1) targeted delivery of MNCs to the tumour; (2) moderate (40–42°C) localised heating [6]; (3) magnetochemical and magnetomechanical effects arising from static magnetic field (SMF) and EMF influence on free radical reactions, reactive oxygen (ROS) and nitrogen species (NOS) generation [7]. Elevated ROS and NOS levels initiate redox-sensitive signalling cascades, promote oxidative stress and trigger apoptosis and necrosis in cancer cells [8].

It should be noted that superparamagnetic MNPs exhibit no remanent magnetisation. Once the external field has been removed, superparamagnetic MNPs lose their magnetic moment. This minimises the risk of MNP aggregation and enhances their biocompatibility. Superparamagnetic MNPs induce local perturbations in the magnetic field (B_0) during MRI, altering the T_2 spin-spin (transverse) relaxation time and thereby lowering image intensity. When the MNP size is below 5 nm, they show a pronounced effect on the T_1 spin-lattice (longitudinal) relaxation time, leading to increased image intensity [9, 10].

Both thermal and non-thermal effects of EMFs contribute to antitumour activity. However, several challenges exist in translating magnetochemical technology nanotheranostics into clinical application, including non-uniform heating and MNP distribution resulting from tumour heterogeneity, as well as damage to the peritumoural tissues. The above limitations could, in part, be addressed by applying a gradient SMF, which enables the targeted delivery of MNC and the formation of MNP clusters tailored to individual tumour geometry [11]. Exposure to SMF alone can either stimulate or inhibit tumour growth. In contrast, combining SMF with EMF and MNC initiates an inhibitory effect on tumour growth in experimental models [12].

МЕТА

Дослідити комбінований вплив суперпарамагнітних МНЧ навантажених протипухлинним препаратом доксорубіцином і неіонізуючого електромагнітного опромінення на карциносаркому Уокер-256 з використанням магнітохімічної технології.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Перещеплення пухлини проводили клітинами карциносаркоми Уокер-256 ($2 \cdot 10^6$ клітин у середовищі 199) у праву задню кінцівку самок неінбредних щурів з масою тіла $123,3 \pm 12,1$ г (віварій ДНП «Національний інститут раку»). Лабораторних тварин рандомізовано розподілили на дві групи ($n = 5$ у кожній): (1) контроль – пухлиноносії без впливу; (2) експериментальна група пухлиноносіїв, яку піддавали впливу МНК + ПМП + ЕМП.

Суперпарамагнітні Fe_3O_4 МНЧ (розміром 3–7 нм, Sigma-Aldrich, США) навантажили протипухлинним препаратом доксорубіцином (Pfizer, Італія) шляхом магніто-механохімічного синтезу з використанням механомангнітного реактора (ДНП «Національний інститут раку») згідно з попередньою роботою [13,14]. Синтезований МНК (3 мг/кг МНЧ з 1,5 мг/кг доксорубіцину) вводили тваринам внутрішньовенно через добу (5 разів загалом), починаючи з 2-го дня після перещеплення. Щурам 2-ї групи після кожного введення МНК також проводили експозицію ПМП (магнітна індукція постійного магніту 30 мТл) + ЕМП (42 МГц) протягом 15 хвилин, використовуючи лабораторний зразок апарату «Магнітерм» (Радмір, Україна) з магнітно-дипольним аплікатором. Згідно з планом лікування у програмному пакеті COMSOL Multiphysics v.5.6 (COMSOL AB, Швеція), значення питомого коефіцієнта поглинання електромагнітної енергії (SAR) у пухлині не перевищувало 8,6 Вт/кг, при цьому максимальна температура у пухлині за даними оптоволоконної термометрії (ТМ-4 термометр, Радмір, Україна) не перевищувала 39 °С. Імобілізацію тварин перед експозицією проводили шляхом інгалаційної анестезії 1–2 % ізофлурану. Об'єм пухлини визначали на основі вимірювань електронним штангенциркулем довжини, ширини, висоти та розрахунку за формулою еліпсоїда [15].

Для аналізу структурних змін у пухлині було проведено МРТ-візуалізацію тварин після інгалаційної анестезії ізофлураном та імобілізації. МРТ-зображення було отримано за сили магнітного поля (B_0) 1,5 Тл і частоти 63,9 МГц (Intera, Philips, Нідерланди), використовуючи 8-канальну колінну котушку (Sense Knee Coil, Philips), з наступними параметрами

OBJECTIVE

This work aims to investigate the combined effect of superparamagnetic MNPs loaded with antitumour drug doxorubicin and non-ionising electromagnetic irradiation on the Walker-256 carcinoma using magnetochemical technology.

MATERIALS AND METHODS

Walker-256 carcinoma cells ($2 \cdot 10^6$ cells in medium 199) were inoculated into the right hind limb of female non-inbred rats weighing 123.3 ± 12.1 g housed at the vivarium of the National Cancer Institute, Ukraine. Laboratory animals were randomly divided into two groups ($n = 5$ in each): (1) control group (tumour-bearing rats given no treatment); (2) tumour-bearing rats exposed to MNC + SMF + EMF.

Superparamagnetic Fe_3O_4 MNPs (3–7 nm in size, Sigma-Aldrich, USA) were loaded with an anthracycline antitumour drug doxorubicin (Pfizer, Italy) via magneto-mechanochemical synthesis using a mechanomagnetic reactor (National Cancer Institute, Ukraine), as described in a previous work [13,14]. Synthesised MNC (3 mg/kg MNPs and 1.5 mg/kg doxorubicin) was administered intravenously every other day (five times in total), starting on day 2 after tumour inoculation. Tumour-bearing rats in group 2 were also exposed to SMF (magnetic induction of a permanent magnet 30 mT) + EMF (42 MHz) for 15 mins following each MNC injection, using an experimental prototype of a MagTherm device (Radmir, Ukraine) equipped with a magnetic-dipole applicator. Treatment planning in COMSOL Multiphysics software v. 5.6 (COMSOL AB, Sweden) showed that the specific absorption rate (SAR) value did not exceed 8.6 W/kg, whereas maximum temperature in the tumour, as measured by fibre-optic thermometry (TM-4 thermometer, Radmir, Ukraine), did not exceed 39 °C. Prior to each exposure, animals were anaesthetised with 1–2 % isoflurane and immobilised. Tumour volume was calculated based on measurements of length, width and height using an electronic calliper, applying the ellipsoid formula [15].

To evaluate structural changes in the tumour, animals underwent MRI following inhalation anaesthesia with 1–2 % isoflurane and immobilisation. MRI scans were obtained using an Intera scanner (Philips, the Netherlands) at the field strength (B_0) of 1.5 T and frequency of 63.9 MHz with an 8-channel knee coil (Sense Knee Coil,

для T_1 -зважених (час повтору/час відлуння = 516/18 мс; товщина зрізу = 2 мм, $SAR = 3,1$ Вт/кг) і T_2 -зважених (час повтору/час відлуння = 3275/60 мс; товщина зрізу = 3 мм, $SAR = 1,9$ Вт/кг) зображень. Текстурний аналіз МРТ-зображень було виконано у програмному забезпеченні LifeX v.25.06.1 (Франція) на основі робіт [16,17], що включало (1) сегментацію зони інтересу пухлини; (2) просторове перерозподілення вокселів; (3) дискретизацію рівнів інтенсивності; (4) перерозподіл значень інтенсивності вокселів; (5) розрахунок текстурних параметрів у зоні інтересу пухлини методом матриць суміжності рівня сірого (*grey level co-occurrence matrix*, *GLCM*). Для аналізу змін у редокс-стані зразків пухлин та цільної крові, досліджували вміст вільного заліза, церулоплазміну, супероксидного радикала та оксиду азота методом спектроскопії електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) на спектрометрі RE1307 згідно з роботами [18,19]. Процедури з тваринами проводилися відповідно до Закону України № 3447-IV та Європейської директиви 2010/63/ЄС.

Статистичний аналіз виконано у пакеті SPSS Statistics v.25.0 (IBM, Inc., США). Для порівняння між групами використано двосторонній t -критерій Стьюдента і U -критерій Манна-Уїтні, на рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Зміни об'єму пухлини визначали протягом 18 діб після інокуляції, оскільки карциносаркома Уокер-256 проходить всі три стадії розвитку (ініціація, промоція і прогресування) протягом короткого періоду часу [20]. Аналіз наведених даних (рис. 1) що-

Philips). Image acquisition parameters were as follows for T_1 -weighted images (repetition time (TR)/echo time (TE) = 516/18 ms, slice thickness = 2 mm, $SAR = 3.1$ W/kg) and T_2 -weighted images (TR/TE = 3275/60 ms, slice thickness = 3 mm, $SAR = 1.9$ W/kg). Texture analysis of collected MRI scans was performed using LifeX software v.25.06.1 (France) based on refs [16,17], which included (1) delineating tumour regions of interest (ROI), (2) spatial resampling, (3) intensity discretisation, (4) intensity resampling, (5) extracting texture parameters from the tumour ROI based on differences in grey level co-occurrence matrix (GLCM). In order to assess redox state changes in tumour and whole blood samples, we measured the levels of free iron, ceruloplasmin, superoxide radical, and nitric oxide, adopting the electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy method with a RE1307 spectrometer, as described in [18, 19]. All animal procedures were carried out in accordance with the Law of Ukraine No. 3447-IV and the European Directive 2010/63/EU.

Statistical analysis was carried out using SPSS Statistics v.25.0 (IBM, Inc., USA). Student's t -test and Mann-Whitney U -test were used to compare datasets between the groups. Statistical significance was determined at the p -value < 0.05 .

RESULTS AND DISCUSSION

Changes in tumour volume were recorded over 18 days after inoculation since Walker-256 carcinosarcoma undergoes all three stages of development (initiation, promotion and progression) within a short period of time [20]. Analysis of the data presented in

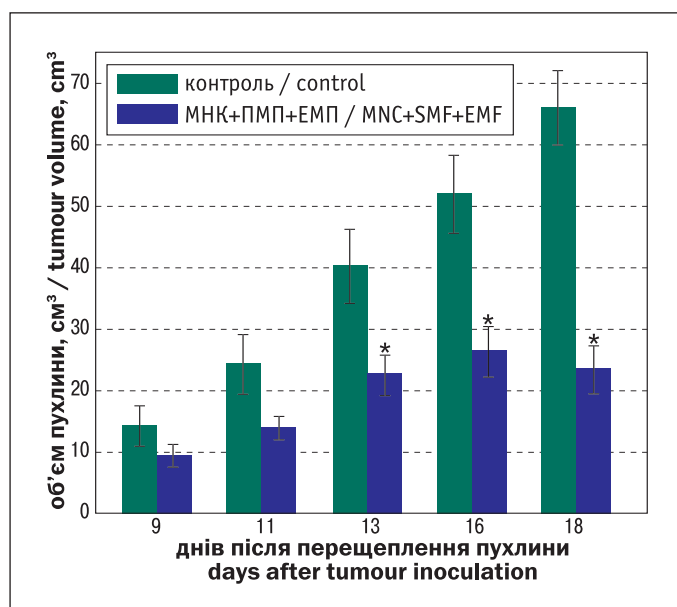


Рисунок 1. Ріст пухлини у тварин-носіїв карциносаркоми Уокер-256

*Статистично значуща різниця від контролю, $p < 0,05$

Figure 1. Tumour growth in Walker-256 carcinosarcoma-bearing animals

*Statistically significant difference from control, $p < 0.05$

до зміни об'єму карциносаркоми Уокер-256 під впливом МНК + ПМП + ЕМП свідчить, що починаючи з 13 по 18 доби спостерігалось статистично значуще зменшення об'єму пухлини від 44 % до 64 % відносно контролю без впливу ($p < 0,05$).

МРТ — метод вибору для візуалізації пухлин м'яких тканин завдяки високій контрастності зображень, що дозволяє оцінювати внутрішню структуру сарком. На МРТ-зображеннях (рис. 2) тварин-пухлиноносіїв, карциносаркома Уокер-256 візуалізувалась як утворення неправильної форми, з чіткими нерівними контурами, ізо-гіперінтенсивним сигналом, по відношенню до м'язової тканини задніх кінцівок, на T_1 - і T_2 -зважених зображеннях, з явищами перитуморального набряку — гіперінтенсивного сигналу на T_2 -зважених зображеннях з нерівними контурами, що поширюється поза видимих меж пухлини [21]. Після впливу МНК + ПМП + ЕМП, у тварин відмічалися менш виражені явища перитуморального набряку (рис. 2В). Наявність і ступінь вираженості набряку навколо пухлини відображає зміни у її мікрооточенні, перебудову навколишніх тканин, і має прогностичне значення для пацієнтів із злоякісними пухлинами [22].

Результати текстурного аналізу отриманих МРТ-зображень (табл. 1) свідчать про значні структурні зміни в тканині пухлини після впливу МНК +

Fig. 1 indicated that MNC + SMF + EMF resulted in a significant reduction in tumour volume between days 13 and 18, with tumour volume being 44 % to 64 % lower than that observed in the untreated control group ($p < 0.05$).

MRI is the imaging modality of choice for soft tissue tumours owing to its high image contrast, which enables assessment of the internal structure of sarcomas. On MRI scans (Fig. 2) of tumour-bearing animals, Walker-256 carcinosarcoma appeared as an irregularly-shaped mass with well-defined uneven borders, iso-to-hyperintense signal compared with the hind limb muscles on both T_1 - and T_2 -weighted images, as well as evident peritumoural oedema characterised by a hyperintense signal on T_2 -weighted images with ill-defined contours extending beyond the visible borders of the tumour [21]. After treatment with MNC + SMF + EMF, animals demonstrated a reduced extent and intensity of peritumoural oedema (Fig. 2B). The presence and intensity of oedema surrounding the tumour reflect changes in its microenvironment, remodelling of the adjacent tissue, and have prognostic significance for cancer and sarcoma patients [22].

MRI texture analysis (Table 1) revealed substantial structural change in tumour tissue following exposure to MNC + SMF + EMF. There was a 17 %

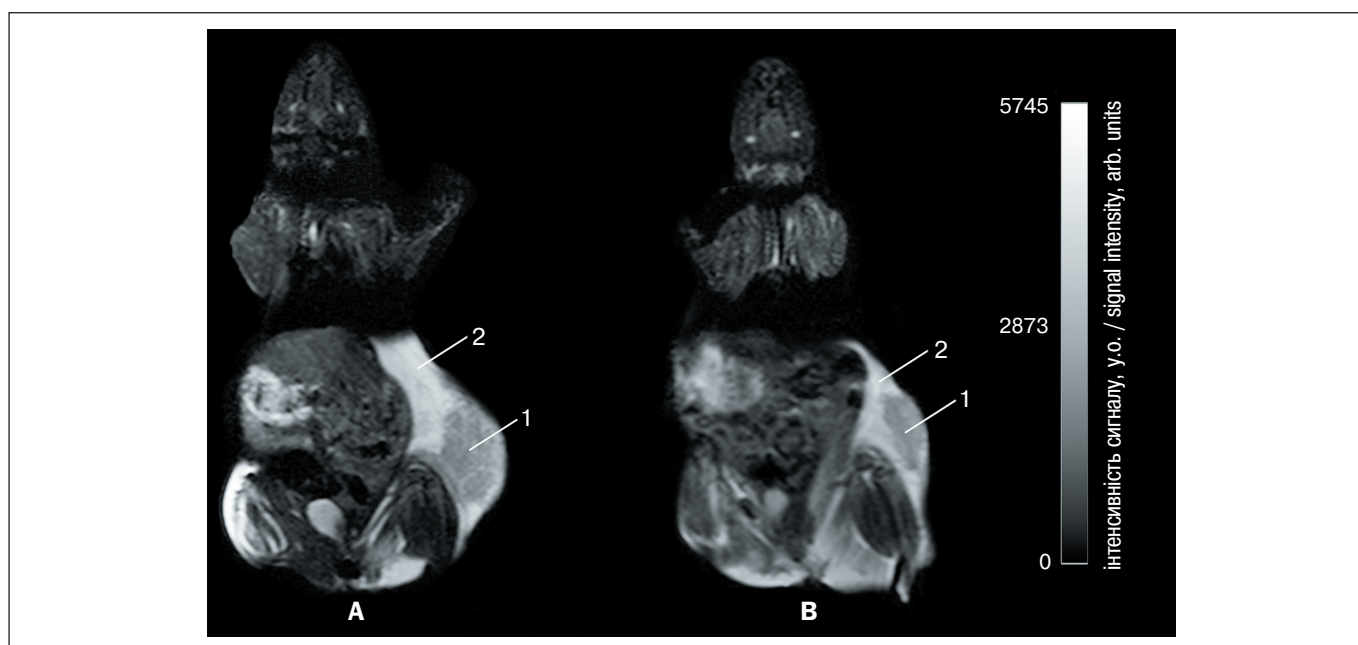


Рисунок 2. Магнітно-резонансна візуалізація карциносаркоми Уокер-256 у тварин-пухлиноносіїв контрольної групи (А) та після впливу МНК + ПМП + ЕМП (В)

Типовий коронарний T_2 -зважений зріз: 1 – пухлина; 2 – явища перитуморального набряку

Figure 2. Magnetic resonance imaging of Walker-256 carcinosarcoma in tumour-bearing animals in the control group (A) and after treatment with MNC + SMF + EMF (B)

Representative coronal T_2 -weighted image: 1 – tumour; 2 – peritumoural oedema

Таблиця 1
Текстурні параметри зони інтересу пухлини на T₂-зважених МРТ-зображеннях, M ± m

Table 1
Texture parameters extracted from the tumour region of interest in T₂-weighted MRI scans, M ± m

Текстурний параметр / Texture parameter	Група / Group	
	Контроль / Control	МНК + ПМП + ЕМП / MNC + SMF + EMF
Середня інтенсивність, у.о. / Mean intensity, arb. unit.	1180,22 ± 12,18	980,01 ± 9,83*
Ентропія, у.о. / Entropy, arb. unit.	2,65 ± 0,01	2,34 ± 0,01*
Дисимілярність, у.о. / Dissimilarity, arb. unit.	5,67 ± 0,09	3,52 ± 0,05*
Автокореляція, у.о. / Autocorrelation, arb. unit.	801,60 ± 13,84	518,85 ± 9,49*
Кластеризація, у.о. / Cluster tendency, arb. unit.	305,68 ± 7,55	143,11 ± 3,72*

Примітка. *Статистично значуща різниця від контролю, p < 0,05
Note. *statistically significant difference from control, p < 0.05

ПМП + ЕМП. Зниження середнього значення інтенсивності сигналу в зоні інтересу пухлини на 17 % пов'язано зі здатністю суперпарамагнітних МНЧ виступати у ролі негативних контрастних агентів на T₂-зважених зображеннях. Крім цього, було відмічено підвищення інтенсивності сигналу на T₁-зважених зображеннях між контрольною та експериментальною групами (з 2790,10 ± 16,28 у.о. до 4966,48 ± 17,60 у.о., p < 0,05), що узгоджується з властивістю ультрадисперсних суперпарамагнітних МНЧ (до 5 нм) впливати на час спін-решітчастої релаксації [9,10]. Зниження значень параметрів ентропії, дисимілярності, автокореляції та кластеризації у зоні інтересу пухлини на T₂-зважених зображеннях на 12 %, 38 %, 35 % та 53 % відповідно вказує на спрощення текстурної організації та зменшення внутрішньопухлинної гетерогенності після МНК + ПМП + ЕМП.

Параметр ентропії (*GLCM joint entropy*) характеризує середню інформаційну невизначеність розподілу інтенсивностей суміжних вокселів. Параметр дисимілярності (*GLCM dissimilarity*) відображає середню абсолютну різницю інтенсивностей між парами суміжних вокселів, що дозволяє кількісно оцінити локальні контрасти. Вищі значення цього текстурного параметру вказують на більш шорстку текстуру та виражену варіабельність інтенсивності зони інтересу пухлини. Параметр автокореляції (*GLCM autocorrelation*) вимірює лінійну залежність і повторюваність поєднань інтенсивностей вокселів у межах зони інтересу. Високі значення свідчать про впорядкованість і регулярність структури, тоді як низькі значення можуть вказувати на структурну дезорганізацію або втрату цілісності тканини. Параметр кластеризації (*GLCM cluster tendency*) є кількісною мірою згрупованості вокселів зі схожими значеннями рівня сірого, надаючи більшу вагу

reduction in the average signal intensity of the tumour ROI, which is attributed to the role of superparamagnetic MNPs as negative contrast agents on T₂-weighted images. In addition, we noted a significant increase in signal intensity on T₁-weighted images between the control and experimental groups (2790.10 ± 16.28 arb. units and 4966.48 ± 17.60 arb. units, p < 0.05), which reflects the property of ultrasmall superparamagnetic MNPs (below 5 nm) to shorten the spin-lattice relaxation time [9, 10]. The observed decrease in the values of texture parameters – entropy, dissimilarity, autocorrelation and cluster tendency – by 12 %, 38 %, 35 % and 53 %, respectively, in the tumour ROI on T₂-weighted images indicates a loss of complexity in texture organisation and lower intratumour heterogeneity in response to MNC + SMF + EMF treatment.

The entropy parameter (*GLCM joint entropy*) characterises the average information uncertainty in the intensity distribution of adjacent voxels. The dissimilarity parameter (*GLCM dissimilarity*) measures the average absolute intensity difference between pairs of neighbouring voxels, thereby enabling the quantitative assessment of local contrast. Higher values of this parameter indicate a rougher texture and more pronounced intensity differences within the tumour ROI. The autocorrelation parameter (*GLCM autocorrelation*) is a measure of the linear dependence and repeatability of voxel intensity combinations within the ROI. The higher the values, the more organised and regular the structural pattern. On the contrary, lower values of the autocorrelation parameter suggest disorganisation or loss of tissue integrity. The cluster tendency parameter (*GLCM cluster tendency*) specifies the degree of grouping among voxels with similar

парам інтенсивностей, що відхиляються від середнього. Вищі значення вказують на значну варіабельність у сумах інтенсивностей сусідніх пікселів. Загалом, отримані результати можуть бути інтерпретовані як наслідок руйнування архітекtonіки пухлинної тканини, зниження клітинної щільності, втрати просторової впорядкованості структурних компонентів та ослаблення міжклітинних взаємодій. Це варто враховувати при використанні текстурних параметрів, розрахованих на медичних зображеннях, у якості додаткової кількісної інформації для оцінки прогнозу пацієнтів [23].

Результати ЕПР-спектроскопії (рис. 3) засвідчили відмінності у показниках редокс-стану пухлини та крові тварин між контрольною й експериментальною групами. Зокрема, вплив МНК + ПМП + ЕМП призводив відповідно до зниження в 4,5 та 1,2 раза рівня супероксидного аніон-радикалу та оксиду азоту в пухлині відносно контролю ($p < 0,05$). Збільшення структурної гетерогенності злоякісних пухлин, а саме судинної мережі, може призводити до більш враженої гіпоксії, і як наслідок підвищення утворення АФК та АФА [24]. Відомо, що доксорубіцин у складі МНК бере участь в окисно-відновних реакціях між іонами заліза на поверхні МНЧ та в біологічному середовищі, відновлюючи Fe^{3+} до Fe^{2+} [25]. Механізм протипухлинної дії у даній роботі пов'язаний з впливом неіонізуючого електромагнітного опромінення на кінетику ініційованих МНК вільнорадикальних реакцій, наприклад реакції Фентона та

grey-level values, assigning greater weight to intensity pairs that deviate from the mean. Greater values of cluster tendency imply greater variability in the sum of intensities in neighbouring voxels. Taken together, these results may indicate architectural disruption in the tumour tissue, lower cell density, loss of spatial organisation in structural components and suppressed interactions between cells. This should be considered as additional quantitative information for assessing patient prognosis when using texture parameters extracted from medical images [23].

EPR-spectroscopy (Fig. 3) revealed differences in the tumour and blood redox state between the control and experimental groups. In particular, MNC + SMF + EMF caused a 4.5-fold and 1.2-fold decrease in superoxide anion radical and nitric oxide, respectively, as compared with the control group ($p < 0.05$). Greater structural heterogeneity in malignant tumours, specifically in the vasculature, can lead to more pronounced hypoxia and increased formation of ROS and RNS [24]. As is well-known, doxorubicin in MNC is involved in redox reactions between iron ions on the surface of MNPs and in the biological media, namely reducing Fe^{3+} to Fe^{2+} [25]. The underlying mechanism of the combined antitumour treatment is based upon the effect of non-ionising electromagnetic irradiation on the kinetics of free radical reactions initiated by MNC, including the Fenton and Haber–

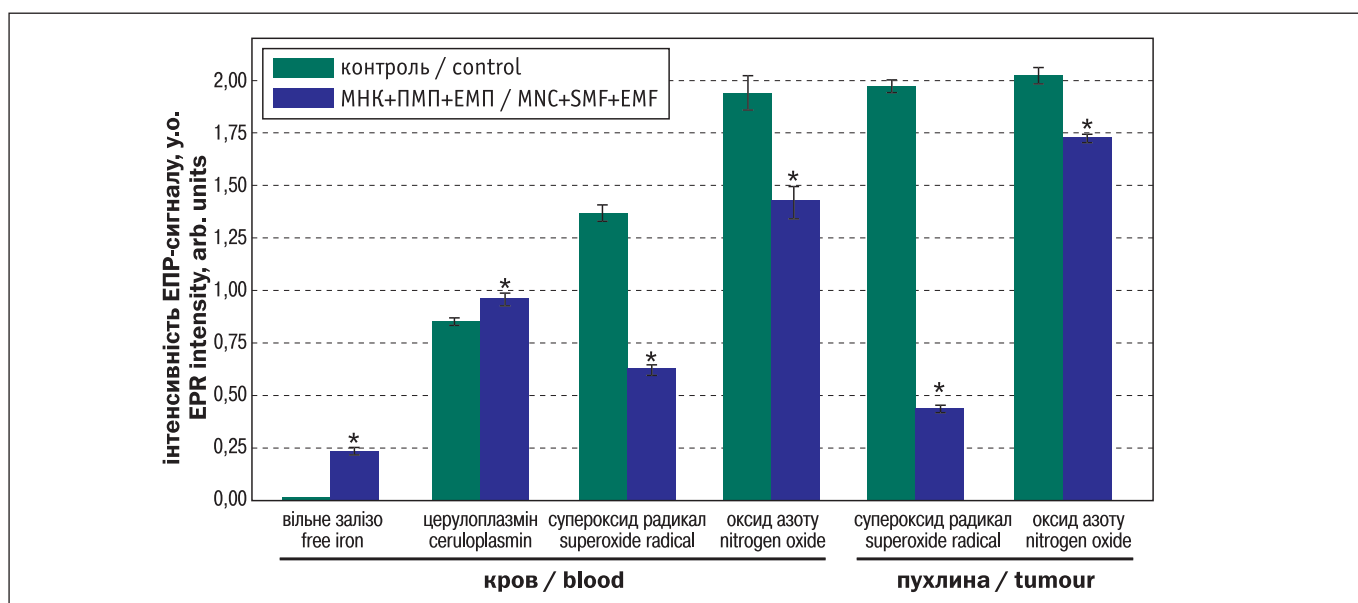


Рисунок 3. Редокс-стан у крові та пухлині тварин-носіїв карциносаркоми Уокер-256

*Статистично значуща різниця від контролю, $p < 0,05$

Figure 3. Blood and tumour redox state in Walker-256 carcinosarcoma-bearing animals

*Statistically significant difference from control, $p < 0.05$

Габера—Вейса, і редокс-регуляції клітинної загибелі. Ми припускаємо, що вплив МНЧ у поєднанні з ПМП та ЕМП міг модулювати спінові стани радикальних пар, знімаючи заборону переходу між триплетним і синглетним станом, сприяючи більш ефективному перетворенню супероксиду та оксиду азоту в інші АФК та АФА [26]. Після комбінованого лікування в крові тварин-пухлиноносіїв було зареєстровано збільшення рівнів вільного заліза та церулоплазміну (11 %), а також зниження рівнів супероксидного радикалу (54 %) й оксиду азоту (26 %) порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що свідчить про активацію компенсаторних механізмів відповідальних за нейтралізацію прооксидантів, вірогідно, як реакція на індуковану терапією загибель пухлинних клітин [27]. У попередній роботі [28] було показано підвищення рівня церулоплазміну в крові тварин при введенні МНЧ. Церулоплазмін — білок плазми крові, що містить іони міді, залучений у підтриманні гомеостазу заліза шляхом окиснення Fe^{2+} до Fe^{3+} , зменшуючи пул вільного заліза і сприяючи його зв'язуванню з трансферином [29]. Взаємозв'язок між інтенсивністю сигналу, зареєстрованого методом ЕПР-спектроскопії, та інтенсивності сигналу на отриманих МРТ-зображеннях пухлини можливо пояснити надтонкою взаємодією між магнітним моментом електрона у вільному радикалі, що утворюється МНЧ та магнітним моментом ядра атому гідрогену [30].

ВИСНОВОК

Комбінований вплив суперпарамагнітних МНЧ навантажених доксорубіцином і неіонізуючого електромагнітного опромінення призводив до інгібування росту, спрощення текстурної організації та зменшення внутрішньопухлинної гетерогенності за результатами текстурного аналізу при МРТ-візуалізації, що супроводжувалося зниженням рівнів супероксидного аніон-радикалу та оксиду азоту у карциносаркомі Уокер-256, а також підвищенням рівнів вільного заліза і церулоплазміну, зниженням супероксидного радикалу та оксиду азоту у крові тварин-пухлиноносіїв порівняно з контрольною групою.

Інформація про фінансування

Робота виконана в рамках планової НДР «Розробити методику протипухлинної терапії первинних злоякісних пухлин кісток, засновану на магнітохімічній технології з використанням наноконкомплексів» (№ держреєстрації: 0123U100711, шифр роботи № ВН.14.01.07.204-23) часткового фінансування МОЗ

Weiss reactions, which regulate redox-dependent cell death signalling. We propose that the application of MNC combined with SMF and EMF could modulate the spin states of radical pairs, allowing for transitions between triplet and singlet states, otherwise spin-restricted, and thereby facilitating a more efficient conversion of superoxide and nitric oxide into other ROS and RNS [26]. In response to the combined treatment, there was an increase in the blood level of free iron and ceruloplasmin (by 11 %) at the same time as superoxide radical and nitric oxide levels were 54 % and 26 % lower than in the control group, respectively ($p < 0.05$), indicating the activation of compensatory mechanisms responsible for neutralising prooxidants, in response to tumour cell death resulting from the given treatment [27]. A previous study [28] also reported an increase in the blood level of ceruloplasmin following MNP administration. Ceruloplasmin is a copper-containing plasma protein that regulates iron homeostasis by oxidising Fe^{2+} to Fe^{3+} , thereby reducing the pool of free iron and facilitating its binding to transferrin [29]. The relationship between EPR signal intensity and MRI signal intensity observed in the tumour can be attributed to the hyperfine interaction between the magnetic moment of the unpaired electron in a free radical generated by MNC and the magnetic moment of the hydrogen nucleus [30].

CONCLUSION

The combined effect of superparamagnetic MNPs loaded with doxorubicin and non-ionising electromagnetic irradiation resulted in tumour growth inhibition, loss of complexity in texture organisation and lower intratumour heterogeneity, as determined by texture analysis of acquired MRI scans, which was accompanied by reduced levels of superoxide anion radical and nitric oxide in Walker-256 carcinosarcoma as well as increased levels of free iron and ceruloplasmin, reduced superoxide and nitric oxide levels in the blood of tumour-bearing animals when compared with the control group.

Funding information

This work was carried out within the planned research project «To develop a method of antitumor therapy of primary malignant bone tumors based on magnetochemical technology using nanocomplexes» (state registration # 0123U100711, code: ВН.14.01.07.204-23) partially funded by the

України та за часткового фінансування від IEEE Magnetics Society, USA Science and Technology Center in Ukraine (project «Magnetism for Ukraine» № 9918).

Вираз вдячності

Висловлюємо вдячність доктору біологічних наук, провідному науковому співробітнику Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України Анатолію Павловичу Бурлаці за методичну допомогу в дослідженні ЕПР.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Global disparities of cancer and its projected burden in 2050 / H. Bizuayehu, K. Ahmed, G. Kibret et al. *JAMA Netw. Open.* 2024. Vol. 7, no. 11. P. e2443198. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.43198.
2. Treatment of adult soft tissue sarcomas: An Overview / S. Arifi, R. Belbaraka, R. Rahhali et al. *Rare Cancers Ther.* 2015. Vol. 3, no. 1. P. 69-87. DOI: 10.1007/s40487-015-0011-x.
3. Magnetic nanoparticles and drug delivery systems for anti-cancer applications: a review / W. Graham, M. Torbett-Dougherty, A. Islam et al. *Nanomaterials (Basel).* 2025. Vol. 15, no. 4. P. 285. doi: 10.3390/nano15040285.
4. Thiesen B., Jordan A. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia.* 2008. Vol. 24, no. 6. P. 467-474. DOI: 10.1080/02656730802104757.
5. Magnetic nanomaterials as contrast agents for MRI / S. Caspani, R. Magalhaes, J. Araujo et al. *Materials (Basel).* 2020. Vol. 13, no. 11. P. 2586. DOI: 10.3390/ma13112586.
6. Iron oxide based magnetic nanoparticles for hyperthermia, MRI and drug delivery applications: a review / R. Ghazi, T. Ibrahim, J. Nasir et al. *RSC Adv.* 2025. Vol. 15, no. 15. P. 11587-11616. DOI: 10.1039/d5ra00728c.
7. Cancer treatment by magneto-mechanical effect of particles, a review / C. Naud, C. Thebault, M. Carriere et al. *Nanoscale Adv.* 2020. Vol. 2, no. 9. P. 3632-3655. DOI: 10.1039/d0na00187b.
8. Rotating magnetic fields inhibit mitochondrial respiration, promote oxidative stress and produce loss of mitochondrial integrity in cancer cells / M. Sharpe, D. Baskin, K. Pichumani et al. *Front. Oncol.* 2021. Vol. 11. P. 768758. DOI: 10.3389/fonc.2021.768758.
9. Stephen Z., Kievit F., Zhang M. Magnetite nanoparticles for medical MR imaging. *Mater. Today (Kidlington).* 2011. Vol. 14, no. 7-8. P. 330-338. DOI: 10.1016/S1369-7021(11)70163-8.
10. Exceedingly small iron oxide nanoparticles as positive MRI contrast agents / H. Wei, O. Bruns, M. Kaul et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. Vol. 114, no. 9. P. 2325-2330. DOI: 10.1073/pnas.1620145114.

Ministry of Health of Ukraine and partially funded by the IEEE Magnetics Society, USA Science and Technology Center in Ukraine (project «Magnetism for Ukraine 2024/2025» No. 9918).

Acknowledgements

We express our gratitude to Anatoliy Pavlovych Burlaka, Doctor of Biological Sciences, leading researcher at the R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, for his methodological assistance in EPR studies.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Bizuayehu H, Ahmed K, Kibret G, Dadi A, Belachew S, Bagade T, et al. Global disparities of cancer and its projected burden in 2050. *JAMA Netw Open.* 2024;7(11):e2443198. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.43198.
2. Arifi S, Belbaraka R, Rahhali R, Ismaili N. Treatment of adult soft tissue sarcomas: An overview. *Rare Cancers Ther.* 2015;3(1):69-87. doi: 10.1007/s40487-015-0011-x.
3. Graham W, Torbett-Dougherty M, Islam A, Soleimani S, Bruce-Tagoe T, Johnson J. Magnetic nanoparticles and drug delivery systems for anti-cancer applications: A review. *Nanomaterials (Basel).* 2025; 15(4):285. doi: 10.3390/nano15040285.
4. Thiesen B, Jordan A. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia. *Int J Hyperthermia.* 2008;24(6):467-74. doi: 10.1080/02656730802104757.
5. Caspani S, Magalhaes R, Araujo J, Sousa C. Magnetic nanomaterials as contrast agents for MRI. *Materials (Basel).* 2020;13(11):2586. doi: 10.3390/ma13112586.
6. Ghazi R, Ibrahim T, Nasir J, Gai S, Ali G, Boukhris I, et al. Iron oxide based magnetic nanoparticles for hyperthermia, MRI and drug delivery applications: A review. *RSC Adv.* 2025;15(15):11587-11616. doi: 10.1039/d5ra00728c.
7. Naud C, Thebault C, Carriere M, Hou Y, Morel R, Berger F, et al. Cancer treatment by magneto-mechanical effect of particles, a review. *Nanoscale Adv.* 2020;2(9):3632-3655. doi: 10.1039/d0na00187b.
8. Sharpe M, Baskin D, Pichumani K, Ijare O, Helekar S. Rotating magnetic fields inhibit mitochondrial respiration, promote oxidative stress and produce loss of mitochondrial integrity in cancer cells. *Front Oncol.* 2021;11:768758. doi: 10.3389/fonc.2021.768758.
9. Stephen Z, Kievit F, Zhang M. Magnetite nanoparticles for medical MR imaging. *Mater Today (Kidlington).* 2011;14(7-8):330-338. doi: 10.1016/S1369-7021(11)70163-8.
10. Wei H, Bruns O, Kaul M, Hansen E, Barch M, Wisniowska A, et al. Exceedingly small iron oxide nanoparticles as positive MRI contrast

11. Magnetic nanoparticles and clusters for magnetic hyperthermia: optimizing their heat performance and developing combinatorial therapies to tackle cancer / H. Gavilan, S. Avugadda, T. Fernandez-Cabada et al. *Chem. Soc. Rev.* 2021. Vol. 50, P. 11614-11667. DOI: 10.1039/D1CS00427A.
12. Nanotherapy based on magneto-mechanochemical modulation of tumor redox state / V. Orel, A. Papazoglou, C. Tsagkaris et al. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 2023. Vol. 15, no. 3. P. e1868. DOI: 10.1002/wnan.1868.
13. Mechanomagnetic reactor for activation of anticancer drugs / V. Orel, A. Rykhalskiy, A. Shevchenko et al. *Biotechnologia acta.* 2014. Vol. 7, no. 1. P. 87-92. DOI: 10.15407/biotech7.01.087.
14. The comparison between superparamagnetic and ferromagnetic iron oxide nanoparticles for cancer nanotherapy in the magnetic resonance system / V. Orel, M. Tselepi, T. Mitrelias et al. *Nanotechnology.* 2019. Vol. 30, no. 41. P. 415701. DOI: 10.1088/1361-6528/ab2ea7.
15. Influence of the Walker 256 carcinosarcoma on muscle, tumor, and whole-body protein synthesis and growth rate in the cancer-bearing rat / J. Tayek, N. Istfan, C. Jones et al. *Cancer Res.* 1986. Vol. 46, no. 11. P. 5649-5654.
16. LIFEx: A freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity / C. Nioche, F. Orlhac, S. Boughdad et al. *Cancer Res.* 2018. Vol. 78, no. 16. P. 4786-4789. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125.
17. Texture analysis of imaging: what radiologists need to know / B. Varghese, S. Cen, D. Hwang et al. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2019. Vol. 212, no. 3. P. 520-528. DOI: 10.2214/AJR.18.20624.
18. Михайленко В., Михайленко П., Головіна І. Маркери нітрозативного стресу при інгаляційній дії оксидів азоту в нормі та при пухлинному рості. *Сучасні проблеми токсикології.* 2011. Вип. 4. Ч.54. С. 28-35.
19. Detection of nitric oxide and superoxide radical anion by electron paramagnetic resonance spectroscopy from cells using spin traps / B. Gopalakrishnan, K. Nash, M. Velayutham et al. *J. Vis. Exp.* 2012. Vol. 66, P. e2810. DOI: 10.3791/2810.
20. Aparecida do Amaral L., Santos M., Oliveira de Souza G. Walker-256 tumor: experimental model, implantation sites and number of cells for ascitic and solid tumor development. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 2019. Vol. 62, no. 12. P. e19180284. DOI: 10.1590/1678-4324-2019180284.
21. MRI of soft-tissue tumors: what to include in the report / G. Riley, R. Steffner, S. Kwong et al. *Radiographics.* 2024. Vol. 44, no. 6. P. e230086. DOI: 10.1148/rq.230086.
22. The impact of edema on mri radiomics for the prediction of lung metastasis in soft tissue sarcoma / R. Casale, R. De Angelis, N. Coquelet et al. *Diagnostics (Basel).* 2023. Vol. 13, no. 19. P. 3134. DOI: 10.3390/diagnostics13193134.
23. The impact of radiomics in the management of soft tissue sarcoma / agents. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(9):2325-2330. doi: 10.1073/pnas.1620145114.
11. Gavilan H, Avugadda S, Fernandez-Cabada T, Soni N, Cassani M, Mai B, et al. Magnetic nanoparticles and clusters for magnetic hyperthermia: optimizing their heat performance and developing combinatorial therapies to tackle cancer. *Chem. Soc. Rev.* 2021; 50:11614-11667. doi: 10.1039/D1CS00427A.
12. Orel V, Papazoglou A, Tsagkaris C, Moysidis D, Papadakos S, Galkin O, et al. Nanotherapy based on magneto-mechanochemical modulation of tumor redox state. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2023;15(3):e1868. doi: 10.1002/wnan.1868.
13. Orel V, Rykhalskiy A, Shevchenko A, Kondratova Yu, Burlaka A, Lukin S, et al. Mechanomagnetic reactor for activation of anticancer drugs. *Biotechnologia acta.* 2014;7(1), P. 87-92, doi: 10.15407/biotech7.01.087.
14. Orel V, Tselepi M, Mitrelias T, Zabolotny M, Shevchenko A, Rykhalskiy A, Romanov A, et al. The comparison between superparamagnetic and ferromagnetic iron oxide nanoparticles for cancer nanotherapy in the magnetic resonance system. *Nanotechnology.* 2019;30(41):415701. doi: 10.1088/1361-6528/ab2ea7.
15. Tayek J, Istfan N, Jones C, Hamawy K, Bistran B, Blackburn G. Influence of the Walker 256 carcinosarcoma on muscle, tumor, and whole-body protein synthesis and growth rate in the cancer-bearing rat. *Cancer Res.* 1986;46(11): 5649-5654.
16. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuze S, Goya-Outi J, Robert C, et al. LIFEx: A freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Res.* 2018;78(16):4786-4789. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125.
17. Varghese B, Cen S, Hwang D, Duddalwar V. Texture analysis of imaging: what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;212(3):520-528. doi: 10.2214/AJR.18.20624.
18. Mykhailenko V, Mykhailenko P, Golovina I. [Markers of the nitrosative stress development at the inhalation of nitrogen oxides in norma and at the tumor growth]. *Modern Problems of Toxicology.* 2011;4(54): 28-35. Ukrainian.
19. Gopalakrishnan B, Nash K, Velayutham M, Villamena F. Detection of nitric oxide and superoxide radical anion by electron paramagnetic resonance spectroscopy from cells using spin traps. *J Vis Exp.* 2012;(66):e2810. doi: 10.3791/2810.
20. Aparecida do Amaral L, Santos M, Oliveira de Souza G. Walker-256 tumor: experimental model, implantation sites and number of cells for ascitic and solid tumor development. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 2019;62(12):e19180284. doi: 10.1590/1678-4324-2019180284.
21. Riley G, Steffner R, Kwong S, Chin A, Boutin R. MRI of Soft-Tissue Tumors: What to Include in the Report. *Radiographics.* 2024;44(6): e230086. doi: 10.1148/rq.230086.
22. Casale R, De Angelis R, Coquelet N, Mokhtari A, Bali M. The Impact of Edema on MRI Radiomics for the Prediction of Lung Metastasis in Soft Tissue Sarcoma. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(19):3134. doi: 10.3390/diagnostics13193134.

- R. De Angelis, R. Casale, N. Coquelet et al. *Discov. Oncol.* 2024. Vol. 15, no.1. P. 62. DOI: 10.1007/s12672-024-00908-2.
24. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome / P. Vaupel, A. Mayer. *Cancer Metastasis Rev.* 2007. Vol. 26, no 2. P. 225-239. DOI: 10.1007/s10555-007-9055-1.
25. Ye H., L. Wu, Liu Y. Iron metabolism in doxorubicin-induced cardiotoxicity: From mechanisms to therapies. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2024. Vol. 174. P. 106632. DOI: 10.1016/j.biocel.2024.106632.
26. Hore P. Magneto-oncology: a radical pair primer. *Front. Oncol.* 2025. Vol. 15. P. 1539718. DOI: 10.3389/fonc.2025.1539718.
27. Ceruloplasmin ferroxidase activity stimulates cellular iron uptake by a trivalent cation-specific transport mechanism / Z. Attieh, C. Mukhopadhyay, V. Seshadri et al. *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274, no. 2. P. 1116-1123. doi: 10.1074/jbc.274.2.1116.
28. The influence of iron and germanium nanocompounds on the content of ceruloplasmin in the blood of sows and piglets obtained from them / O. Kovalchuk, V. Tomchuk, V. Danchuk et al. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies.* 2023. Vol. 25, no. 112. P. 201-205. doi: 10.32718/nvvet11231.
29. Hellman N., Gitlin J. Ceruloplasmin metabolism and function. *J. Annu. Rev. Nutr.* 2002. Vol. 22. P. 439-458. doi: 10.1146/annurev.nutr.22.012502.114457.
30. Makrin V., Vagner I. Clinical hyperthermia by resonant selective tumor destruction tuned by hyperfine interaction: I. Basic model. *HIT J. Sci. Eng. A.* 2006. Vol. 3, no 1. P. 162-168.
23. De Angelis R, Casale R, Coquelet N, Ikhlef S, Mokhtari A, Simoni P, et al. The impact of radiomics in the management of soft tissue sarcoma. *Discov Oncol.* 2024;15(1):62. doi: 10.1007/s12672-024-00908-2.
24. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26(2):225-239. doi: 10.1007/s10555-007-9055-1.
25. Ye H, Wu L, Liu Y. Iron metabolism in doxorubicin-induced cardiotoxicity: From mechanisms to therapies. *Int J Biochem Cell Biol.* 2024;174:106632. doi: 10.1016/j.biocel.2024.106632.
26. Hore P. Magneto-oncology: a radical pair primer. *Front Oncol.* 2025;15:1539718. doi: 10.3389/fonc.2025.1539718.
27. Attieh Z, Mukhopadhyay C, Seshadri V, Tripoulas N, Fox P. Ceruloplasmin ferroxidase activity stimulates cellular iron uptake by a trivalent cation-specific transport mechanism. *J Biol Chem.* 1999; 274(2):1116-1123. doi: 10.1074/jbc.274.2.1116
28. Kovalchuk O, Tomchuk V, Danchuk V, Khymynets P, Gutty B, Kryvoruchko D, et al. The Influence of Iron and Germanium Nanocompounds on the Content of Ceruloplasmin in the Blood of Sows and Piglets Obtained from Them. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies.* 2023;25(112):201-205. doi: 10.32718/nvvet11231.
29. Hellman N, Gitlin J. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:439-458. doi: 10.1146/annurev.nutr.22.012502.114457.
30. Makrin V, Vagner I. Clinical hyperthermia by resonant selective tumor destruction tuned by hyperfine interaction: I. Basic model. *HIT J. Sci. Eng. A.* 2006;3(1):162-168.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Орел Валерій Бінгович, доктор філософії, лікар-рентгенолог науково-клінічного відділення променевої діагностики з рентгенівськими кабінетами клініки радіології ДНП «Національний інститут раку», асистент кафедри біомедичної інженерії НТУУ «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3653-0823>

Чумак Анатолій Андрійович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту клінічної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2117-6174>

Орел Валерій Еммануїлович, доктор біологічних наук, професор, завідувач науково-дослідної лабораторії медичної фізики та біоінженерії ДНП «Національний інститут раку», професор кафедри біомедичної інженерії НТУУ «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6319-4215>

Галкін Олександр Юрійович, доктор біологічних наук, професор, декан факультету біомедичної інженерії

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Valerii B. Orel, PhD, radiologist at the Research Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Institute of Ukraine, Assistant at the Department of Biomedical Engineering, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3653-0823>

Anatolii A. Chumak, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Director of the Institute of Clinical Radiology, National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2117-6174>

Valerii E. Orel, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Medical Physics and Bioengineering Research Laboratory, National Cancer Institute of Ukraine, Professor at the Department of Biomedical Engineering, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6319-4215>

Alexander Yu. Galkin, Doctor of Biological Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Biomedical Engineering National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv

НТУУ «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5309-6099>

Товстолиткін Олександр Іванович, доктор фізико-математичних наук, професор, член-кореспондент НАН України, директор Інституту магнетизму імені В.Г. Бар'яхтара НАН України, Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4852-6605>

Дедков Анатолій Григорович, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник науково-клінічного відділу онкоортопедії та пухлин шкіри і м'яких тканин ДНП «Національний інститут раку», Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2187-0502>

Остафійчук Василь Васильович, кандидат медичних наук, завідувач науково-клінічного відділу онкоортопедії та пухлин шкіри і м'яких тканин ДНП «Національний інститут раку», Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5409-5194>

Мамілов Сергій Олександрович, кандидат фізико-математичних наук, завідувач лабораторії біосенсорів Інституту магнетизму імені В.Г. Бар'яхтара НАН України, Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0175-7019>

Шликов Владислав Валентинович, доктор технічних наук, завідувач кафедри біомедичної інженерії НТУУ «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-4658>

Ганіч Олександр Володимирович, завідувач науково-клінічного відділення променевої діагностики з рентгенівськими кабінетами клініки радіології ДНП «Національний інститут раку», Київ, Україна

Дасюкевич Ольга Йосипівна, кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник науково-дослідної лабораторії медичної фізики та біоінженерії ДНП «Національний інститут раку», Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-3541>

Рихальський Олександр Юрійович, старший науковий співробітник науково-дослідної лабораторії медичної фізики та біоінженерії ДНП «Національний інститут раку», Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6519-7316>

Остапенко Олександра Сергіївна, молодший науковий співробітник відділу фізики плівок інституту магнетизму імені В.Г. Бар'яхтара НАН України, Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-3670-2955>

Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5309-6099>

Alexandr I. Tovstolytkin, Doctor of Physical-Mathematical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAS of Ukraine, Director of V. G. Baryakhtar Institute of Magnetism of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4852-6605>

Anatolii G. Diedkov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Principal Research Fellow at the Research Department of Orthopaedic Oncology, Skin and Soft Tissue Tumours, National Cancer Institute of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2187-0502>

Vasyl V. Ostafiichuk, Candidate of Medical Sciences, Head of the Research Department of Orthopaedic Oncology, Skin and Soft Tissue Tumours, National Cancer Institute of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5409-5194>

Serhii O. Mamilov, Candidate of Physical-Mathematical Sciences, Head of the Biosensor Laboratory, V. G. Baryakhtar Institute of Magnetism of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0175-7019>

Vladislav V. Shlykov, Doctor of Technical Sciences, Head of the Department of Biomedical Engineering, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-4658>

Oleksandr V. Ganich, Head of the Research Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Institute of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-3541>

Oleksandr Yu. Rykhalskyi, Senior Researcher at the Medical Physics and Bioengineering Research Laboratory, National Cancer Institute of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6519-7316>

Oleksandra S. Ostapenko, Junior Researcher at the Department of Film Physics, V. G. Baryakhtar Institute of Magnetism of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-3670-2955>

Стаття надійшла до редакції 25.07.2025

Received: 25.07.2025