

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.36-006.04-089:616.13-005.7-021.6:615.277.3]-092.9

Трещалина Е.М., Якунина М.Н., Фадеев А.Ю., Смирнова Г.Б., Борисова Ю.А., Калишьян М.С., Долгушин Б.И., Вишке Э.Р., Косырев В.Ю.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ НА КРЫСАХ С ПЕРЕВИВАЕМОМ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Моделирование трансартериальной химиоэмболизации (*transarterial chemoembolization* – TACE) проведено на крысах ($n = 6$) с чувствительным к доxorубину (МПД 12 мг/кг) гепатоцеллюлярным раком печени РС1, развившимся в мышцах бедра (в/м) ($V_{cp} 4,5 \text{ см}^3$). TACE выполнена с эластичными микросферами (МС) $d = 0,2 \text{ мм}$ из поливинилового спирта, нагруженными доxorубином (МС/сDOX) с высвобождением 7 дней. МС/сDOX 0,034–0,1 мл (кумулятивная доза сDOX 3,3–10,5 мг/кг) вводили однократно в бедренную артерию $d \approx 0,16 \text{ мм}$ под контролем эмболизации (МС, лигирование артерии) и химиотерапии (сDOX). TACE приводила к циторедукции на 67% (Т/С 33%, $p = 0,0004$) с единичной регрессией опухоли и развитием лечебного патоморфоза 1-й степени. Терапевтический выигрыш МС/сDOX выразился в сопряженном с циторедукцией уменьшении скорости роста опухоли (τ 11–16 дней против 1,9–2,0 дня в группах контроля) при меньшей на 20% дозе сDOX против МПД. Побочные эффекты TACE (некроз мягких тканей, 7–16-й день) не связаны с TACE и связаны с полным выключением регионарного кровотока из-за несоответствия МС и диаметра артерии. Совокупность выявленных эффектов позволила считать модель на крысах с в/м опухолью пригодной для скрининга специфической активности агентов для TACE. Доклиническое изучение метода целесообразно выполнять на соответствующей модели у крупных животных с регионарной артерией достаточного сечения, позволяющей адекватно выполнять TACE.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак печени; крысы; трансартериальная химиоэмболизация; эффективность; побочные эффекты.

Для цитирования: Трещалина Е.М., Якунина М.Н., Фадеев А.Ю., Смирнова Г.Б., Борисова Ю.А., Калишьян М.С., Долгушин Б.И., Вишке Э.Р., Косырев В.Ю. Моделирование трансартериальной химиоэмболизации на крысах с перевиваемым гепатоцеллюлярным раком печени. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21(5): 259–263. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-259-263>

Для корреспонденции: Трещалина Елена Михайловна, д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории комбинированной терапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; E-mail: treshalina@yandex.ru.

Treshalina H.M., Yakunina M.N., Fadeev A.Yu., Smirnova G.B., Borisova Ju.A., Kalishyan M.S., Dolgushin B.I., Virshke E.R., Kosirev V.Yu.

RESULTS OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION ON RATS WITH GRAFTED HEPATOCELLULAR CANCER OF LIVER

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation

Modeling of a transarterial chemoembolization (TACE) is carried out on rats ($n = 6$) with hepatocellular cancer of liver RS1 ($V_{cp} = 4.5 \text{ cm}^3$) which has developed in muscles of the leg (i.m.). Sensitivity of a tumor to the single introduction of substance of doxorubicine (sDOX) in maximum tolerated doses (MTD) of 5–12 mg/kg with the achievement of significantly tumor growth inhibition on 55–77% ($p = 0.001$) is previously shown. TACE is executed with the elastic polyvinyl alcohol microspheres in size of 0.2 mm in diameter loaded with doxorubicine (MS/sDOX) with the release within 7 days. MS/sDOX in the volume of 0.034–0.1 ml (a cumulative dose of sDOX of 3.3–10.5 mg/kg) was introduced into a femoral artery (i/a) with a diameter of 0.16 mm under control of an embolization (MS or arterial ligation) and chemotherapy (sDOX). TACE gave rise in the cytoreductive effect of the tumor nodule by 67% (T/C = 33%, $p = 0.0004$) with the single regression and the development of the grade 1 therapeutical pathomorphosis (TP). The therapeutic gain of MS/sDOX manifested in coupled with the cytoreduction the decline of the tumor growth rate (τ) = 11–16 against 1.9–2.0 days in the control group) and at the equal inhibiting action with sDOX dose reduced by 20% against MTD. Side effects of TACE (a necrosis of soft tissues, 7th–16th days) were not associated with the full stagnation of a regional blood flow due to the discrepancy of MS to diameter of the artery. The whole of the revealed effects has allowed to consider the modeling of i/m tumor on rats to be suitable for the screening of the specific activity of agents clients for TACE. The preclinical study of the method is rational to execute on the corresponding model on large animals with regional artery of the sufficient cross section of the vessel permitting to perform TACE satisfactory.

Key words: hepatocellular cancer of liver; rats; transarterial chemoembolization; efficacy; side effects.

For citation: Treshalina H.M., Yakunina M.N., Fadeev A.Yu., Smirnova G.B., Borisova Ju.A., Kalishyan M.S., Dolgushin B.I., Virshke E.R., Kosirev V.Yu. Results of transarterial chemoembolization on rats with grafted hepatocellular cancer of liver. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21(5): 259–263. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-259-263>

For correspondence: Helena M. Treshalina, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Laboratory of combination

therapy of tumors of the Research Institute of Experimental diagnostics and therapy of tumors; Moscow, 115478, Russian Federation, E-mail: treshalina@yandex.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to Ltd «Drugs Formulation» (Moscow) for the financial support and the provision of materials for research.

Received 09 June 2016
Accepted 23 June 2016

Трансартериальная (внутриартериальная, в/а) химиоэмболизация (transarterial chemoembolization – TACE) относится к малоинвазивным интервенционно-радиологическим методам лечения неоперабельных опухолей, в том числе рака печени. Первичные злокачественные опухоли печени составляют 3–5% в структуре онкологических заболеваний, при этом 70% остаются неоперабельными и требуют паллиативной противоопухолевой терапии. TACE позволяет адресно доставить цитостатик и выключить кровоток в опухоли, в результате чего солитарные опухолевые узлы сокращаются вплоть до полного исчезновения [1–3]. Для проведения TACE используют микросферы (МС), нагруженные различными цитостатиками, в частности доксорубицином, DOX, МС/DOX. В клинической практике TACE с МС/DOX (DC-Bead, «Bioscompatibles UK Ltd», Великобритания) показали значимую эффективность при относительно низкой токсичности [4]. В России для этого метода создаются различные МС, пригодные для TACE, в частности при опухолях печени [5, 6]. В коллекции ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России имеется пригодный для моделирования TACE, чувствительный к противоопухолевым цитостатикам штамм перевиваемого солидного гепатоцеллюлярного рака печени с хорошим регионарным кровоснабжением [7]. Настоящее исследование посвящено разработке адекватных доклинических опухолевых моделей для изучения TACE, соответственно сформулированы цель и задачи исследования.

Цель исследования: разработка доклинической модели на крысах с внутримышечно трансплантированным гепатоцеллюлярным раком печени для изучения TACE.

Задачи: 1. Оценить чувствительность гепатоцеллюлярного рака печени крыс РС1 к доксорубицину.

2. На крысах с внутримышечно (в/м) трансплантированным РС1 определить эффективность и побочные эффекты TACE с помощью нагруженных доксорубицином МС.

Материал и методы

Для экспериментов использованы 80 особей 8-недельных половозрелых крыс-самцов массой тела 80–100 г из разведения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: 6 крыс для поддержания штамма опухоли, 74 особи для эксперимента.

Исследование проводили на модели гепатоцеллюлярного рака печени крыс РС1 из Банка РОНЦ [7], трансплантированного подкожно (п/к) и в/м крысам по 0,5 мл 10–20% взвеси опухолевой ткани в растворе Хенкса [8]. Чувствительность модели к DOX оценена на п/к РС1 при раннем однократном внутрибрюшинном (в/б) лечении через 48 ч после трансплантации с использованием контроля роста опухоли (КРО). Сравнительное изучение в/а химиоэмболизации проведено на развившемся в/м РС1 V_{cp} 4,5 см³, что гарантировало наличие регионарного

кровотока. В качестве объектов сравнения использованы КРО, лКРО с лигированной артерией, рКРО с введением разбавителя для МС или МС/DOX, «пустые» МС (контроль эмболизации) и с субстанцией DOX (сDOX).

Для в/а химиоэмболизации/эмболизации использованы МС/сDOX $d = 0,2$ мм на основе криогеля поливинилового спирта с мол. массой 86 кДа и степенью дезацелирования 100%, а также «пустые» МС (контроль эмболизации), полученные из лаборатории криохимии биополимеров Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН. МС/сDOX были нагружены субстанцией DOX («Сикор Сосиэта Италиана Кортикостероиди С.р.л.», Италия) по методике криогранулирования при -12°C из 9% водного раствора указанного полимера [5, 6].

МС/сDOX и МС получены в пробирках Эппендорф сухими и для получения инъекционной взвеси МС/сDOX и МС разбавлены *ex tempore* разбавителем, состоящим из физиологического раствора и рентгеноконтрастного препарата йодпромид-370 в соотношении 1:1. С учетом высвобождения 60% DOX в группах, подвергнутых лечению МС/сDOX, определена кумулятивная доза (КД) высвободившегося за 7 дней цитостатика.

Агенты вводили крысам трансартериально (внутриартериально, в/а) струйно с помощью инфузионной системы, составленной из внутривенного периферического катетера «бабочка» размера до G27 (Troge, Германия) и пластикового шприца 2,0 мл без иглы по описанной методике [9]. Хирургический доступ к бедренной артерии (*a. femoralis*) крыс выполняли под наркозом с помощью препарата золетил-100 (Virbac, Франция) при использовании соответствующего инструментария.

Крыс с п/к РС1 ($n = 25$) делили на 4 группы: первые 3 группы ($n = 6$) получали в/б DOX в диапазоне доз 5,0–7,5–12 мг/кг; 4-я группа ($n = 7$) получала в/б 0,5 мл физиологического раствора и использована для КРО без лечения.

Крыс с в/м РС1 ($n = 49$) делили на 7 групп по 6 крыс: 1-я группа МС/сDOX-0,034 получала в/а лечение с КД = 3,3 мг/кг; 2-я группа МС/сDOX-0,05 получала в/а лечение с КД = 5,4 мг/кг; 3-я группа МС/сDOX-0,1 получала в/а лечение с КД = 10,5 мг/кг; 4-я группа сDOX получала в/а DOX 12 мг/кг; 5-я группа МС получала в/а МС 0,05 мл; 6-я группа лКРО получала лигатуру на бедренную артерию; 7-я группа рКРО получала в/а 0,5 мл разбавителя для МС.

Эффективность воздействий оценивали по стандартному показателю торможения роста опухоли $\text{TPO}\% = (V_k - V_0) \cdot 100$ или $\text{T/C}\% = (V_0/V_k) \cdot 100$, где V_0 и V_k – средний объем опухоли в опыте или контроле $V_{cp} = (a \cdot b \cdot c)$. В качестве критериев эффективности использовали показатель $\text{TPO} > 50\%$ и $\text{T/C} < 42\%$ [8]. О результативности химиоэмболизации/эмболизации в сравниваемых группах судили также по дополнительным показателям, а именно по

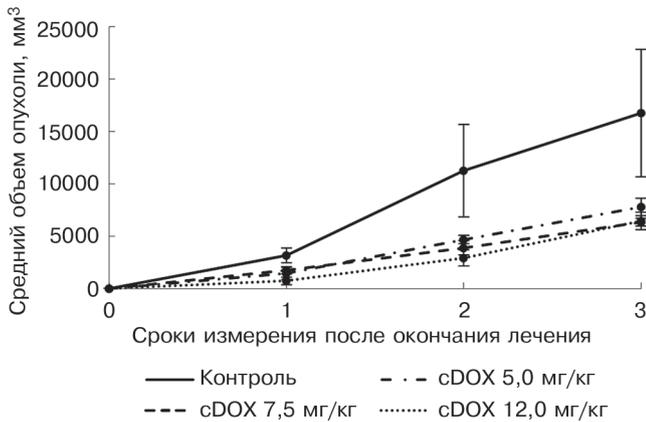


Рис. 1. Чувствительность подкожно трансплантированного гепатоцеллюлярного рака печени PC1 к в/б xDOX в диапазоне доз 5,0, 7,5 и 12,0 мг/кг.

Сроки наблюдения в группах cDOX соответствуют 12, 17 и 20-м суткам после лечения, в группе КРО — 14, 19 и 22-м суткам после трансплантации опухоли.

уменьшению скорости роста PC1 через 7 дней после воздействия, рассчитанной по соотношению конечного и исходного объемов опухолевых узлов в динамике (V_t/V_0), времени удвоения объема опухоли τ и коэффициенту эффективности K ($\tau_{опыта} / \tau_{контроля}$). Верификацию ингибирующего действия выполняли с помощью патоморфологической оценки лечебного патоморфоза (ЛП) в ткани PC1 после в/а лечения в соответствии с известными критериями [10].

Результаты подвергнуты статистической обработке с помощью компьютерной программы Exel 2013 и Exel для Windows 2007 с использованием критерия T-test Фишера, значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

После завершения экспериментов животных умерщвляли путем передозировки эфирного наркоза при соблюдении гуманных методов обращения, принятых в РФ [11].

Результаты

Показано, что п/к PC1 чувствителен к в/б DOX, введенному однократно в диапазоне переносимых доз 5–12 мг/кг, ТРО 54–77% ($p < 0,05$) (рис. 1). Лучшие результаты в сравнении с группой КРО получены на 20-е сутки после лечения при максимальной дозе 12 мг/кг, V_{cp} 6463 ± 831 мм³ против V_{cp} 16749 ± 6080 мм³.

При оценке эффективности объектов сравнения при изучении в/а химиоэмболизации с помощью MC/cDOX получены следующие данные. В группах без специфического лечения (Т/С 100%) лигирование артерии (лКРО) и в/а введение разбавителя (рКРО) практически не влияют на скорость роста опухоли, что описывается соотношением V_t/V_0 2,5 и 2,3 (21-е сутки) и V_t/V_0 3,8 и 3,4 (25-е сутки) без достоверных различий между группами. Это позволяет равнозначно использовать эти группы в качестве КРО без лечения. Эффективность эмболизации пустыми MC или проведение в/а монохимиотерапии DOX в разовой дозе 12 мг/кг практически равнозначно ингибируют рост опухоли.

На 21-е и 25-е сутки скорость роста опухоли в

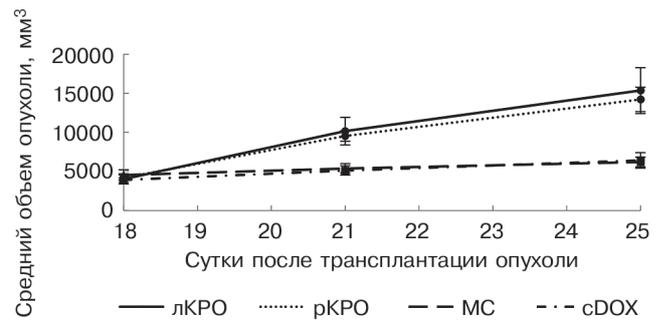


Рис. 2. Скорость роста в/м PC-1 в группах сравнения (лКРО, рКРО, MC, cDOX).

Таблица 1

Скорость роста в/м PC1 в группах сравнения

Группа	V_t/V_0 по отношению к воздействию на сутки роста опухоли			τ , дни*	K^{**}
	0-е	21-е	25-е		
лКРО	1,0	2,5	3,8	2,0	1,0
MC	1,0	1,2	1,4	8,0	4,0
cDOX	1,0	1,3	1,6	8,5	4,3

Примечание: * – время удвоения объема опухоли, дни; ** – коэффициент задержки роста опухоли, τ в опыте/ τ в контроле.

группе MC описывается соотношением V_t/V_0 1,2 и V_t/V_0 1,4, соответственно Т/С = 53% ($p = 0,03$) и 40% ($p = 0,004$), $K = 4,0$. В группе cDOX – V_t/V_0 1,3 и V_t/V_0 1,6, соответственно Т/С = 51–42% ($p = 0,03$), $K = 4,3$ (рис. 2, табл. 1). Относительные показатели роста опухоли в контрольных группах представлены в табл. 1.

Изучение эффективности MC/DOX при в/а химиоэмболизации крыс показало, что при объемах 0,034 и 0,05 мл терапия относительно малоэффективна. Ингибирование роста опухоли составляет Т/С_{min} 41% ($p = 0,03$) и Т/С 38% ($p = 0,0001$) соответственно, но не сопровождается регрессией. На 21-е и 25-е сутки скорость роста опухоли в этих группах идентична и описывается соотношением V_t/V_0 1,2 и 1,5 против V_t/V_0 2,5 и 3,8 в группах контроля, $\tau = 11$ дней против 2 дней в группе КРО, $K = 5,5$.

Выраженное ингибирование роста опухоли отмечено только в группе MC/DOX-0,1 (КД = 10,5 мг/кг), Т/С_{min} 33% ($p = 0,00004$). Через 3 дня после лечения у одной крысы получена частичная регрессия на 11%, V_{t4} 4811 мм³ против V_{t3} 5347 мм³. Скорость роста опухоли на 21-е и 25-е сутки относительно снижена и описывается соотношением V_t/V_0 1,1 и 1,2 против V_t/V_0 2,5 и 3,8 в группах контроля, $\tau = 16,0$ против $\tau = 2,0$ в группах контроля, $K = 8,0$ (табл. 2, рис. 3).

Анализ патоморфологических изменений в опухолевом материале после в/а химиоэмболизации показал, что в группах MC/cDOX-0,034 и MC/cDOX-0,05 показатели ЛП не отличались от контролей.

Сравнительный анализ показателей ЛП в группах MC/cDOX-0,1 (КД 10,5 мг/кг) и cDOX 12 мг/кг показал, что в этих группах все значения не различаются между собой, но отличаются от контрольных: число

Таблица 2

Относительные показатели роста в/м РС1 под действием МС/сDOX в диапазоне доз

Группа	V/V ₀ на сутки лечения**			Эффективность		
	1-е	3-и	7-е	τ, дни**	K***	Группа сравнения
КРО*	1,0	2,5	3,8	2,0	1,0	лКРО
МС/сDOX-0,034	1,0	1,2	1,5	11,0	5,5	лКРО
МС/сDOX-0,05	1,0	1,2	1,5	11,0	5,5	лКРО
					8,0	лКРО
МС/сDOX-0,1 ^{4*}	1,0	1,1	1,2	16,0	1,9	сDOX
					2	МС

Примечание. * – контроль роста опухоли у крыс с лигированной артерией; ** – время удвоения объема опухоли, дни; *** – коэффициент задержки роста опухоли, равный τ в опыте/τ в контроле; ^{4*} – кумулятивная доза сDOX КД 10,5 мг/кг.

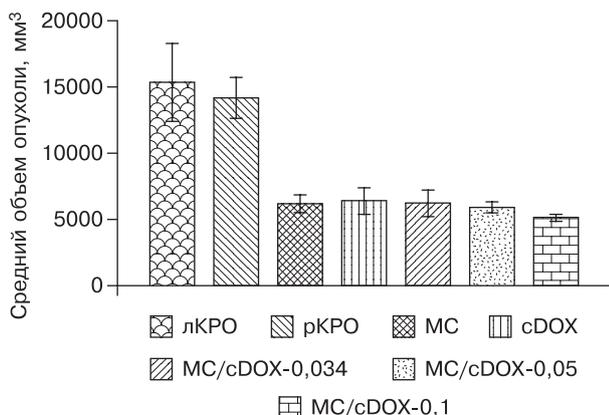


Рис. 3. Сравнительный анализ циторедуктивного эффекта в/а химиоэмболизации с помощью МС/сDOX на развившемся в/м гепатоцеллюлярном раке крыс РС1.

клеток в митозе 2–4% против 3–5%, клеток с признаками апоптоза 0,3–0,5 и 0,3–0,7% против 0,2–0,5%, площадь некроза – до 10–12% против 8–10% (табл. 3).

Переносимость лечения МС/сDOX при всех использованных объемах была удовлетворительной. Побочные эффекты при в/а химиоэмболизации МС/сDOX проявлялись у части крыс через 7–16 дней некрозом различной интенсивности мягких тканей лапки и были вызваны полным выключением регионарного кровотока из-за несоответствия диаметру артерии. Указанные побочные эффекты являются неспецифическими для химиоэмболизации с цитостатиком. В течение 7 дней наблюдения характерных проявлений побочного действия сDOX не отмечено.

Заключение

Моделирование трансартериальной химиоэмболизации (transarterial chemoembolization – ТАСЕ) проведено на крысах (n = 6) с чувствительным к док-

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей лечебного патоморфоза в в/м РС1 под действием в/а химиоэмболизации с помощью МС/сDOX

Группа	Процент в срезе		
	клеток с признаками митоза	клеток с признаками апоптоза	площади некроза
МС/сDOX-0,034	3–5	0,2–0,5	8–10
МС/сDOX-0,05	3–5	0,2–0,5	8–10
МС/сDOX-0,1	2–4	0,3–0,5	10–12
МС	3–5	0,2–0,5	8–10
DOC	2–4	0,3–0,7	10–12
лКРО, рКРО	3–5	0,2–0,5	8–10

сорубицину (МПД = 12 мг/кг) гепатоцеллюлярным раком печени РС1, развившимся в мышцах бедра (в/м) (V_{ср} 4,5 см³). ТАСЕ выполнена с эластичными микросферами d = 0,2 мм из поливинилового спирта, нагруженными доксорубицином (МС/сDOX) с высвобождением 7 дней. МС/сDOX – 0,034–0,1 мл (кумулятивная доза сDOX – 3,3–10,5 мг/кг) вводили однократно в бедренную артерию (в/а) d ≈ 0,16 мм под контролем эмболизации (МС, лигирование артерии) и химиотерапии (сDOX). ТАСЕ приводила к циторедукции на 67% (Т/С 33%, p = 0,0004) с единичной регрессией опухоли и развитием лечебного патоморфоза 1-й степени. Терапевтический выигрыш МС/сDOX выразился в сопряженном с циторедукцией уменьшении скорости роста опухоли (τ 11–16 дней против 1,9–2 дней в группах контроля) при меньшей на 20% дозе сDOX против МПД. Побочные эффекты ТАСЕ (некроз мягких тканей, 7–16-й день) не связаны с ТАСЕ и связаны с полным выключением регионарного кровотока из-за несоответствия МС и диаметра артерии. Совокупность выявленных эффектов позволила считать модель на крысах с в/м опухолью пригодной для скрининга специфической активности агентов для ТАСЕ. Доклиническое изучение метода целесообразно выполнять на соответствующей модели у крупных животных с регионарной артерией достаточного сечения, позволяющей адекватно выполнять ТАСЕ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы выражают благодарность ООО «Технология лекарств» (г. Москва) за финансовую поддержку и предоставленные материалы для исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю. Трансартериальная химиоэмболизация микросферами с доксорубицином в лечении неоперабельных больных гепатоцеллюлярным раком (отдаленные результаты). *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; (4):10–16.
2. Wang Y.X., De Baere T., Ide J.M., Ballet S.Ch. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences. *J. Cancer Res.* 2015; 2: 96–121.
3. Tsochatzis E.A., Germani G., Burroughs A.K. Transarterial che-

- moembolization, Transarterial chemotherapy, and intra-arterial chemotherapy for hepatocellular carcinoma treatment. *Semin. Oncol.* 2010; 37(2): 89–93.
- Долгушин Б.И., Патютко Ю.И., Виршке Э.Р. Артериальная химиоэмболизация микросферами с доxorубицином (DC BEAD™) в лечении больных гепатоцеллюлярным раком (предварительные результаты). *Анналы хирургической гепатологии.* 2009; (2): 53–8.
 - Лозинский В.И. Криотропное гелеобразование растворов поливинилового спирта. *Успехи химии.* 1998; 67(7): 641–55.
 - Savina I.N., Hanora A., Plieva F.M., Galaev I.Yu., Mattiasson B., Lozinsky V.I. Study of cryostructuration of polymer systems. XXIV. Poly(vinyl alcohol) cryogels filled with particles of strong anion-exchanger: properties of the composite materials and potential application. *J. Appl. Polym. Sci.* 2005; 95(3): 529–38.
 - Райхлин Н.Т., Андропова Н.А., Герасимова Г.К. Морфологическая и биохимическая характеристика холангиоцеллюлярного рака РС-1 при подкожной и внутрипеченочной трансплантации. *Экспериментальная онкология.* 2001; (2): 126–30.
 - Трещалина Е.М., Андропова Н.В., Гарин А.М. Доклиническое изучение противоопухолевых препаратов. В кн.: *Рациональная фармакотерапия в онкологии.* М.: Литтерра; 2015: 75–82.
 - Якунина М.Н., Фадеев А.С., Калишьян М.С., Трещалина Е.М. Особенности проведения эмболизации крупными микросферами бедренной артерии крыс и кроликов. *Российский онкологический журнал.* 2015; (5): 40–3.
 - Лавникова Г.А. *Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли.* Методические рекомендации. М: 1979.
 - Большаков О.П., Незнанов Н.Г., Бабахян Р.В. Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных ВОЗ. *Качественная клиническая практика.* 2002; (9): 1–15.
 - 10–6. (in Russian)
 - Wang Y.X., De Baere T., Ide J.M., Ballet S.Ch. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences. *J. Cancer Res.* 2015; 2: 96–121.
 - Tsochatzis E.A., Germani G., Burroughs A.K. Transarterial chemoembolization, Transarterial chemotherapy, and intra-arterial chemotherapy for hepatocellular carcinoma treatment. *Semin. Oncol.* 2010; 37(2): 89–93.
 - Dolgushin B.I., Patyutko Yu.I., Virshke E.R. Arterial chemoembolization with doxorubicin microspheres (DC BEAD™) in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (preliminary results). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2009; (2): 53–8. (in Russian)
 - Lozinskiy V.I. Barotropic gelation of polyvinyl alcohol solutions. *Uspekhi khimii.* 1998; 67(7): 641–55. (in Russian)
 - Savina I.N., Hanora A., Plieva F.M., Galaev I.Yu., Mattiasson B., Lozinsky V.I. Study of cryostructuration of polymer systems. XXIV. Poly(vinyl alcohol) cryogels filled with particles of strong anion-exchanger: properties of the composite materials and potential application. *J. Appl. Polym. Sci.* 2005; 95(3): 529–38.
 - Raykhlin N.T., Andronova N.A., Gerasimova G.K. Morphological and biochemical characteristics cholangiocellular cancer PC-1 after subcutaneous and intrahepatic transplantation. *Eksperimental'naya onkologiya.* 2001; (2): 126–30. (in Russian)
 - Treshalina E.M., Andronova N.V., Garin A.M. Preclinical studies of anticancer drugs. In: *Rational pharmacotherapy in Oncology.* Moscow: Litterra; 2015: 75–82. (in Russian)
 - Yakunina M.N., Fadeev A.S., Kalish'yan M.S., Treshhalina E.M. Features of the large microspheres embolization femoral artery in rats and rabbits. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal.* 2015; (5): 40–3. (in Russian)
 - Lavnikova G.A. *Histological Quantification Method Therapeutic Tumor Lesions: Methodical recommendations.* Moscow; 1979. (in Russian)
 - Bol'shakov O.P., Neznanov N.G., Babakhyan R.V. Didactic and ethical aspects of research on biomodels and WHO laboratory animals. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2002; (9): 1–15. (in Russian)

REFERENCES

Поступила 09.06.16
Принята к печати 23.06.16

ПОДПИСКА НА «РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»

ОАО «ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
ПРЕДЛАГАЕТ ВАМ ЛЮБОЙ УДОБНЫЙ ДЛЯ ВАС СПОСОБ ПОДПИСКИ:

Подписка через интернет: www.akc.ru
www.pressa-rf.ru

Подписка на электронную версию журнала:
www.elibrary.ru

В любом почтовом отделении РФ по действующим каталогам

Индекс по каталогу «Роспечать»: **72159**
Индекс по каталогу «Пресса России»: **41415**

Форма подписки – полугодовая:
На 1-е полугодие подписка принимается с 1 сентября
На 2-е полугодие – с 1 апреля

Подписка оканчивается в сроки, определяемые распространителем
(Агентством «Роспечать») самостоятельно.

По всем вопросам, связанным с подпиской на журнал,
Вы можете обратиться в отдел реализации периодической литературы:

 +7(495)678-6562
e-mail: strashko.mila@yandex.ru