

Микрокомпьютерная визуализация *in vivo* ортотопической модели гепатоцеллюлярной карциномы с применением контраста на основе наночастиц $\text{LaF}_3\text{:Ce(5 \%)\text{Tb(15 \%)}$

Д. В. Ходакова^{1✉}, А. С. Гончарова¹, К. С. Еремин¹, С. В. Гурова¹, З. М. Гаджимагомедова²,
О. Е. Положенцев², А. В. Галина¹, А. А. Шульга¹, И. В. Головинов¹, Т. М. Кечерюкова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ KhodakovaDV@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Исследование эффективности нового контрастного агента $\text{LaF}_3\text{:Ce(5 \%)\text{Tb(15 \%)}$ на ортотопической модели гепатоцеллюлярной карциномы.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на самках мышей линии BALB/c Nude. Подкожная модель была получена введением в правый бок животных опухолевой культуры клеток Нер G2. Модель ортотопической гепатоцеллюлярной карциномы получили путем имплантации в левую долю печени мышей фрагмента подкожного ксенографта Нер G2. Коллоидные водные растворы наночастиц $\text{LaF}_3\text{:Ce(5 \%)\text{Tb(15 \%)}$ готовили путем диспергирования порошка нанокристаллов в бидистиллированной воде с помощью ультразвуковой трубки в течение 30 минут. Два образца наночастиц с разными размерами (13 и 60 нм) однократно вводили мышам внутривенно в объеме 200 мкл в концентрации 40 мг/мл. Оценка изменения рентгеноконтрастности внутренних органов животных проводилась в разных временных точках (до введения наночастиц, через 5 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 24 ч., 48 ч. и 7 дней после введения) с помощью микрокомпьютерной томографии на приборе Quantum GX2. На 7-й день эксперимента выполняли эвтаназию животных методом дислокации шейных позвонков, забор и фиксацию в 10 % растворе нейтрального формалина органов (печень и селезенка). Изготовление срезов для гистологического исследования и их окрашивание проводилось по стандартной методике.

Результаты. Микрокомпьютерная томография показала накопление обоих образцов контраста в селезенке и здоровой ткани печени уже через 5 минут после его внутривенного введения животным с сохранением рентгеноконтраста в течение всех 7 дней эксперимента. Однако не было замечено специфического накопления наночастиц в опухоли. Гистологический анализ показал слабое воздействие на структуру и клетки печени и более выраженное – в селезенке.

Заключение. Наши результаты показывают, что металлические наночастицы $\text{LaF}_3\text{:Ce(5 \%)\text{Tb(15 \%)}$ могут быть использованы в экспериментах *in vivo*, где требуется визуализация печени и селезенки, после дополнительных исследований их долгосрочного влияния.

Ключевые слова: микрокомпьютерная томография, гепатоцеллюлярная карцинома, НерG2, CDX-модель, мышинная модель, наночастицы

Для цитирования: Ходакова Д. В., Гончарова А. С., Еремин К. С., Гурова С. В., Гаджимагомедова З. М., Положенцев О. Е., Галина А. В., Шульга А. А., Головинов И. В., Кечерюкова Т. М. Микрокомпьютерная визуализация *in vivo* ортотопической модели гепатоцеллюлярной карциномы с применением контраста на основе наночастиц $\text{LaF}_3\text{:Ce(5 \%)\text{Tb(15 \%)}$. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(1): 32-40. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-4>, <https://elibrary.ru/gvtgpnw>

Для корреспонденции: Ходакова Дарья Владиславовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: KhodakovaDV@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>
SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414
ResearcherID: MCK-3167-2025
Scopus Author ID: 57221463056

Соблюдение этических стандартов: исследование было рассмотрено и одобрено локальным биоэтическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9/219). Все эксперименты на животных были выполнены в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № FENW-2023-0019

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 28.08.2024; одобрена после рецензирования 24.01.2025; принята к публикации 07.02.2025

© Ходакова Д. В., Гончарова А. С., Еремин К. С., Гурова С. В., Гаджимагомедова З. М., Положенцев О. Е., Галина А. В., Шульга А. А., Головинов И. В., Кечерюкова Т. М., 2025

In vivo microcomputed tomography visualization of a hepatocellular carcinoma orthotopic model using a contrast based on LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) nanoparticles

D. V. Khodakova¹✉, A. S. Goncharova¹, K. S. Eremin¹, S. V. Gurova¹, Z. M. Gadzhimagomedova², O. E. Polozhentsev², A. V. Galina¹, A. A. Shulga¹, I. V. Golovinov¹, T. M. Kecheryukova¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² International Research Institute of Intelligent Materials of the Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ KhodakovaDV@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To investigate the effectiveness of a new contrast agent based on LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) nanoparticles on a hepatocellular carcinoma orthotopic model.

Materials and methods. The experiment was performed on female BALB/c Nude mice. The subcutaneous model was created by injecting Hep G2 tumor cell culture into the right side of the animals. The orthotopic models were obtained by implanting a fragment of a subcutaneous Hep G2 xenograft into the left lobe of the liver of mice. Colloidal water solutions of LaF₃:Ce(5 %) Tb(15 %) nanoparticles were prepared by dispersing the nanoparticle powder in bidistilled water using an ultrasonic tube for 30 minutes. Two samples with different nanoparticle sizes (13 and 60 nm) were administered to mice intravenously in a volume of 200 µl at a concentration of 40 mg/ml. The assessment of changes in radiopacity of the internal organs of animals was carried out at different points in time (before nanoparticle injection, at 5 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 24 h, 48 h, and 7 days after injection) using microcomputer tomography on a Quantum GX2 device. On the 7th day of the experiment, animals were euthanized by dislocation of the cervical vertebrae, organs (liver and spleen) were collected and fixed in a 10 % solution of neutral formalin. Sections for histological examination and their staining were made according to the standard method.

Results. Microcomputer tomography (micro-CT) results indicated accumulation of both contrast samples in the spleen and healthy liver tissue within 5 minutes after intravenous injection, maintaining X-ray contrast for the 7-days. However, no specific accumulation of nanoparticles in the tumor was observed. Histological analysis revealed minimal impact on the liver structure and cells, with a more pronounced effect in the spleen.

Conclusion. These findings suggest that LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) metal nanoparticles can be used in *in vivo* experiments for liver and spleen visualization after further investigation of their long-term effects.

Keywords: microcomputed tomography, hepatocellular carcinoma, HepG2, CDX model, mouse model, nanoparticles

For citation: Khodakova D. V., Goncharova A. S., Eremin K. S., Gurova S. V., Gadzhimagomedova Z. M., Polozhentsev O. E., Galina A. V., Shulga A. A., Golovinov I. V., Kecheryukova T. M. *In vivo* microcomputed tomography visualization of a hepatocellular carcinoma orthotopic model using a contrast based on LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) nanoparticles. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(1): 32-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-4>, <https://elibrary.ru/gvtgpw>

For correspondence: Darya V. Khodakova – junior researcher at the testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: KhodakovaDV@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>

SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414

ResearcherID: MCK-3167-2025

Scopus Author ID: 57221463056

Compliance with ethical standards: the study was reviewed and approved by the local bioethical committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 9/219). All animal experiments were performed in accordance with the ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrates

Funding: the research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the state assignment in the field of scientific activity No. FENW-2023-0019

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 28.08.2024; approved after reviewing 24.01.2025; accepted for publication 07.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Модели *in vivo* на мелких лабораторных животных внесли значительный вклад в изучение патогенеза и разработку методов лечения онкологических заболеваний, в том числе рака печени, который, согласно Global Cancer Statistics за 2022 г., является третьей по значимости причиной смерти от рака среди обоих полов [1]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – основной гистологический тип рака печени, характеризующийся быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на то, что за последнее десятилетие возникли новые возможности скрининговых программ, передовые диагностические методы и способы лечения ГЦК, показатели заболеваемости и общей выживаемости остаются неудовлетворительными [2–3].

Создание новых лекарственных средств для улучшения результатов лечения ГЦК требует легко воспроизводимых адекватных моделей, которые создаются путем инъекции опухолевой культуры клеток или имплантации опухолевого фрагмента мышам с ослабленным иммунитетом в гетеротопический (чаще всего подкожный) или ортотопический сайт. Первый вариант является простым в осуществлении, опухолевые узлы доступны для замеров, что позволяет легко и эффективно отслеживать реакцию на лечение. Второй вариант имеет преимущество в имитации взаимодействия опухоль-хозяин, органоспецифичных состояний, инвазии и метастазирования, ответов на терапию. Однако он сложнее технически: требуются определенные навыки у исследователя, рост опухоли необходимо контролировать с помощью дополнительного оборудования [4].

За последнее десятилетие количество публикаций с использованием микрокомпьютерной томографии (микро-КТ) в доклинических исследованиях *in vivo* значительно возросло. Несмотря на то, что изначально микро-КТ демонстрировала хорошее изображение только высококонтрастных структур, были достигнуты заметные улучшения в пространственном и временном разрешении, что позволило исследователям получать подробные анатомические изображения и отслеживать прогрессирование заболевания на моделях мелких лабораторных животных. Кроме того, для повышения контрастности мягких тканей применяются контрастные вещества [5–6].

Металлические наночастицы являются подходящим кандидатом для использования в качестве контрастных веществ для микро-КТ. Атомы

металлов имеют высокие атомные номера и исключительные свойства ослабления рентгеновских лучей, поэтому обеспечивают более высокое усиление контраста, чем используемые в медицинской практике йодные препараты при той же концентрации [7]. В зависимости от цели исследования, они могут быть модифицированы: изменен размер наночастиц, покрыты органическими молекулами для увеличения биосовместимости, добавлены функциональные группы для увеличения специфичности к определенным тканям, что расширяет возможность их применения не только в диагностике, но и в терапии рака [8–9].

Цель исследования: оценить эффективность нового контрастного агента на основе наночастиц – LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) на ортотопической модели гепатоцеллюлярной карциномы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперимент были взяты самки мышей линии Balb/c Nude в возрасте 10–12 недель. Животные содержались при температуре 22 ± 1 °C, влажности 55 ± 15 % и 12/12 часовым циклом день/ночь. Еда и вода предоставлялись животным *ad libitum*.

В работе была использована культура гепатоцеллюлярной карциномы человека Hep G2. Опухолевые клетки культивировали в среде DMEM (Gibco, Thermo Fisher Scientific), с 10 % телячьей сыворотки (Gibco, Thermo Fisher Scientific) и 1 % антибиотика (пенициллина/стрептомицина), в CO₂-инкубаторе (серия 8000W, Thermo Fisher Scientific, USA) с содержанием 5 % CO₂ и температурой 37 °C.

Все манипуляции проводились в стерильных условиях. Двум самкам мышей линии Balb/c Nude подкожно в правый бок вводили опухолевую культуру клеток Hep G2 в концентрации 5 × 10⁶ клеток в 200 мкл (рис. 1а). По достижению опухолевыми узлами объема около 100 мм³, животных эвтаназировали методом дислокации шейных позвонков, ксенографты извлекали и разрезали на фрагменты размером 1 мм³. Животных-доноров (10 самок) наркотизировали согласно протоколу, описанному нами ранее [10].

Мышей укладывали на спину, производили иссечение кожи и брюшной стенки по белой линии живота размером 30–40 мм и обнажали левую долю печени, в которую имплантировали выделенный ранее опухолевый фрагмент (рис. 1б). Далее печень возвращали в брюшную полость, брюшную стенку и кожу ушивали непрерывным хирургическим швом.

Измерение линейных размеров подкожных ксенографтов выполняли дважды в неделю. Определение объема опухоли производили по формуле:

$$V = LW^2/2,$$

где L , W – линейные размеры опухолевых узлов.

В работе были использованы два образца наночастиц LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) с разными размерами (13 и 60 нм), которые были получены гидротермальным методом синтеза. Для получения наночастиц с разным средним размером синтез осуществляли при комнатной температуре (размер ~ 13 нм) и при 400 °С (размер ~ 60 нм). Коллоидные водные растворы наночастиц LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) готовили путем диспергирования порошка нанокристаллов в бидистиллированной воде с помощью ультразвуковой трубки в течение 30 минут. Полученные растворы однократно вводили мышам внутривенно в объеме 200 мкл в концентрации 40 мг/мл (две группы по 5 животных).

Микрокомпьютерная томография проводилась на приборе Quantum GX2 microCT (Perkin Elmer, США). Животных во время сканирования анестезировали 2 % изофлураном («Laboratories Karizoo, S.A.», Испания), с помощью прибора для анестезии RAS-4 (Perkin Elmer, США). Всего было проведено 9 сканирований для каждой мыши: до введения наночастиц, через 5 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 24 ч., 48 ч. и 7 дней после введения. Параметры сканиро-

вания были следующими: напряжение – 80 кВ, сила тока – 90 мкА, поле зрения – 86 × 72 мм, размер вокселя – 140 мкм, режим сканирования – высокое разрешение, время – 4 мин., вращение гентри 360°. Полученные изображения были проанализированы в программном обеспечении Quantum GX2 (Perkin Elmer, США). Данные были проанализированы с помощью Statistica 10 и представлены как «среднее значение ± стандартная ошибка среднего».

Через 7 дней после введения контрастов и финального сканирования, животных эвтаназировали методом дислокации шейных позвонков. Фрагменты селезенки и печени с опухолевыми узлами помещали в 10 % раствор формалина на 24 часа. Фиксированные ткани затем заливали в парафин и с помощью микротомы делали срезы толщиной 5 мкм на положительно заряженные предметные стекла. Слайды окрашивали гематоксилином и эозином. Готовые гистологические препараты были исследованы патологоанатомом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По сравнению с результатами, полученными до введения исследуемых веществ, уже через 5 минут после введения наночастиц размером 60 нм и через 30 минут при размере введенных наночастиц 13 нм наблюдалось значительное усиление кон-

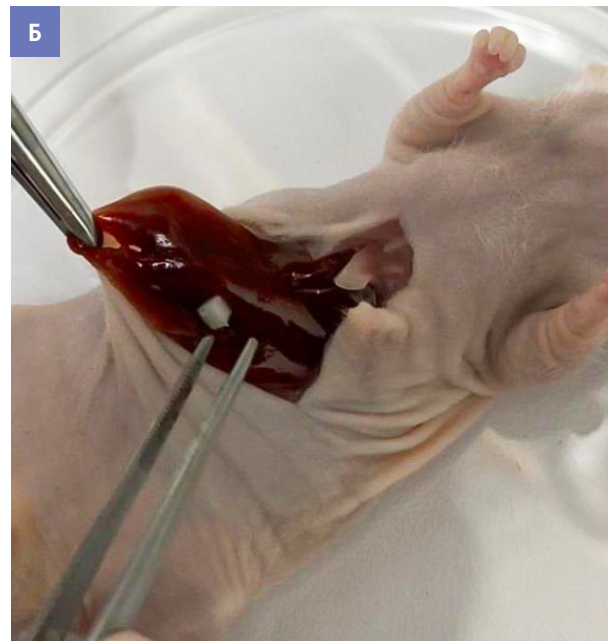
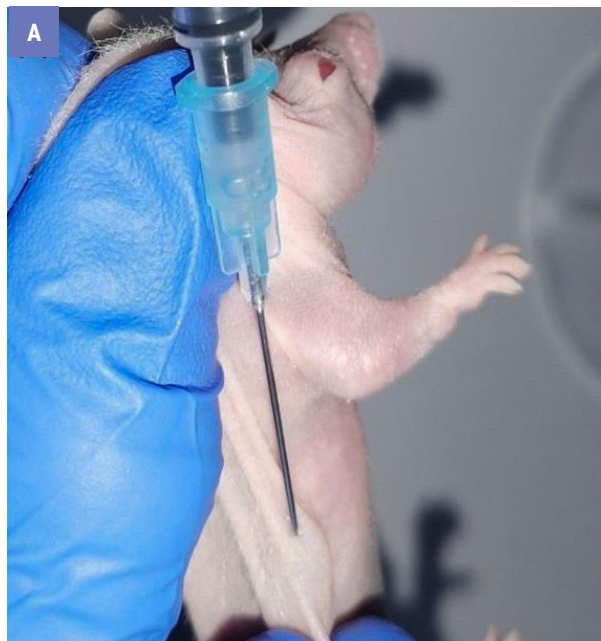


Рис. 1. Этапы создания ортотопической CDX-модели ГЦК: а – подкожное введение стерильным инсулиновым шприцом клеточной линии HepG2; б – имплантация фрагмента опухоли в левую долю печени

трастности селезенки и нормальной ткани печени. Следующие сканы, через 1, 2 и 4 часа, показывают накопление контрастов в этих органах (рис. 2). В опухолевой ткани изменение рентгеноконтрастности отсутствовало. Через 24 часа происходит небольшое вымывание наночастиц из печени, но продолжается их накопление в селезенке. Такая же динамика наблюдается на сканах, выполненных через 48 часов и 7 дней. Никакой существенной разницы между измеренным контрастным усилением таких органов, как опухоль, сердце и почки в течение всего эксперимента отмечено не было.

Масса инъецированных животных незначительно снижалась через первые и вторые сутки после введения контрастов и перестала уменьшаться после 3-го дня эксперимента (общая потеря веса для каждой мыши менее 10 %). На 6-е сутки масса мышей вернулась к начальным значениям. Изменений в других физических показателях и поведении животных в течение 7 дней не отмечалось.

Перед забором органов на гистологический анализ выполняли макроскопическое исследование. Печень мышей имела красно-коричневый цвет, в левой боковой доле хорошо визуализировался опухолевый узел. Остальные 3 доли печени – правая внутренняя с сосцевидным отростком, правая боковая с хвостатым отростком и левая внутренняя были не изменены. Селезенка у обоих животных была светлее нормы, увеличена, не имела вкраплений. Патологических изменений, вызванных введением наночастиц, остальных внутренних органов выявлено не было.

На всех гистологических препаратах печень сохраняет свою гистоструктуру. Гепатоциты расположены тонкими трабекулами, разделенными сосудами синусоидного типа. Триады, портальные тракты и центральные вены хорошо различимы (рис. 3а, б). На гистологических препаратах (рис. 3б, г) видно, что опухоль четко ограничена от нормальной ткани печени. Гистопатологическое исследование через 7 дней после введения контрастов (рис. 3в, г) показало, что

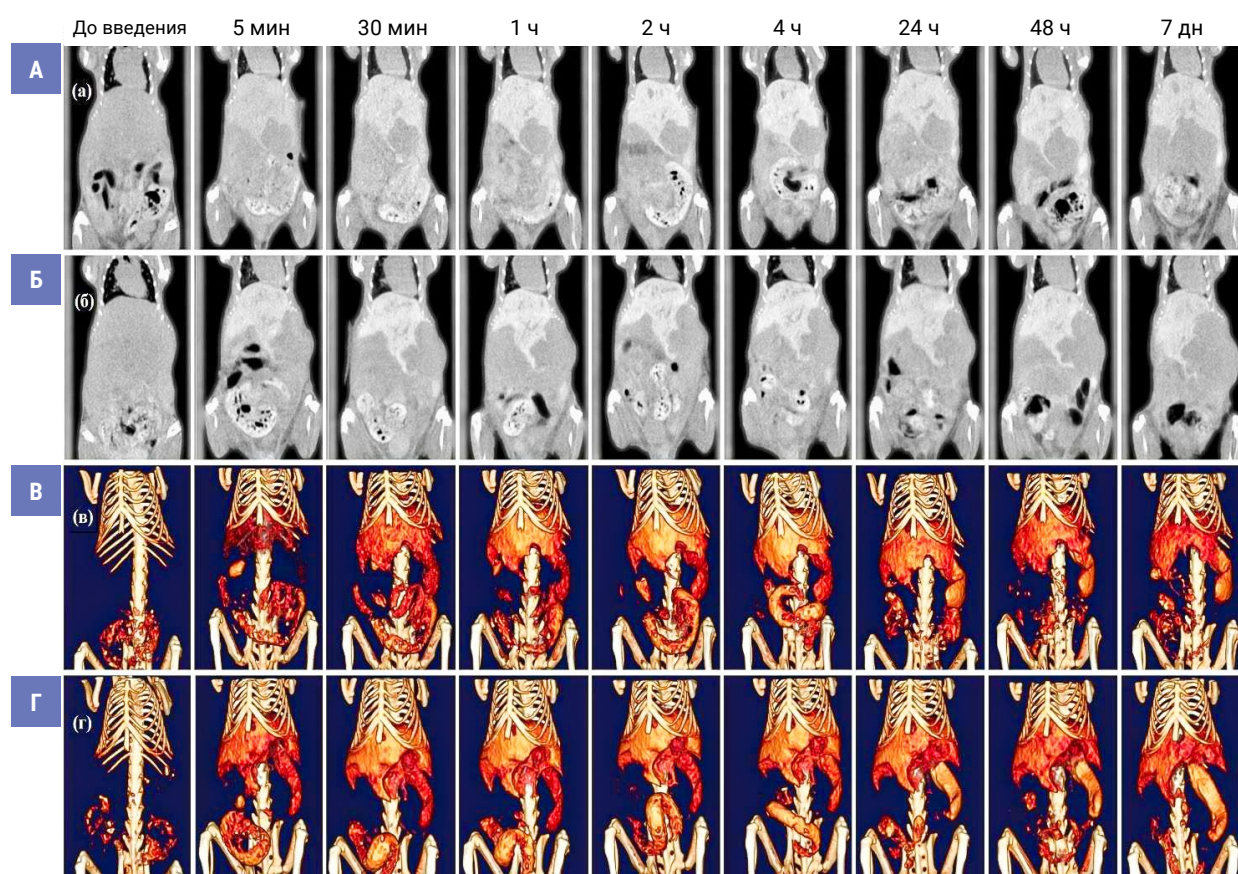


Рис. 2. Результаты микрокомпьютерной томографии *in vivo* через 5 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 24 ч., 48 ч. и 7 дней после введения $\text{LaF}_3\text{:Ce(5\%Tb)}$ с размером наночастиц: а, б – 13 нм; в, г – 60 нм. а, б – КТ-изображения в корональной проекции; в, г – 3D-изображения

в печени наблюдается эктазия центральных вен, слабовыраженное воспаление, гепатоциты несколько увеличены в размерах, ядра их более крупные с мелкодисперсным распределением хроматина. Во всех образцах лимфоидная ткань селезенки разделена тонкими трабекулами и была одинаковой плотности с находящимися в ней фолликулами. В селезенках мышей, которым вводили контраст, наблюдалась реактивная гиперплазия лимфоидной ткани и слабая инфильтрация макрофагами (рис. 3ж, з).

ОБСУЖДЕНИЕ

Рентгеновская микрокомпьютерная томография за последние десятилетия приобрела большое значение. Визуализация *in vivo* мягких тканей моделей

мелких лабораторных животных стала популярной благодаря введению различных рентгеноконтрастных веществ, которые помогают обойти ограничение в виде низкой контрастности внутренних органов [6]. Для этой цели могут быть использованы металлические наночастицы, поскольку металлы обладают высоким ослаблением рентгеновских лучей и высокой плотностью. Также наночастицы могут обеспечить рентгеновский контраст в течение длительного времени [9].

В нашей работе мы использовали наночастицы $\text{LaF}_3:\text{Ce}(5\%)\text{Tb}(15\%)$ разных размеров на ортотопических опухолевых моделях ГЦК. Для их создания была использована опухолевая клеточная линия Нер G2. Однако при попытке создания модели ГЦК с помощью инъекционного способа возникают не-

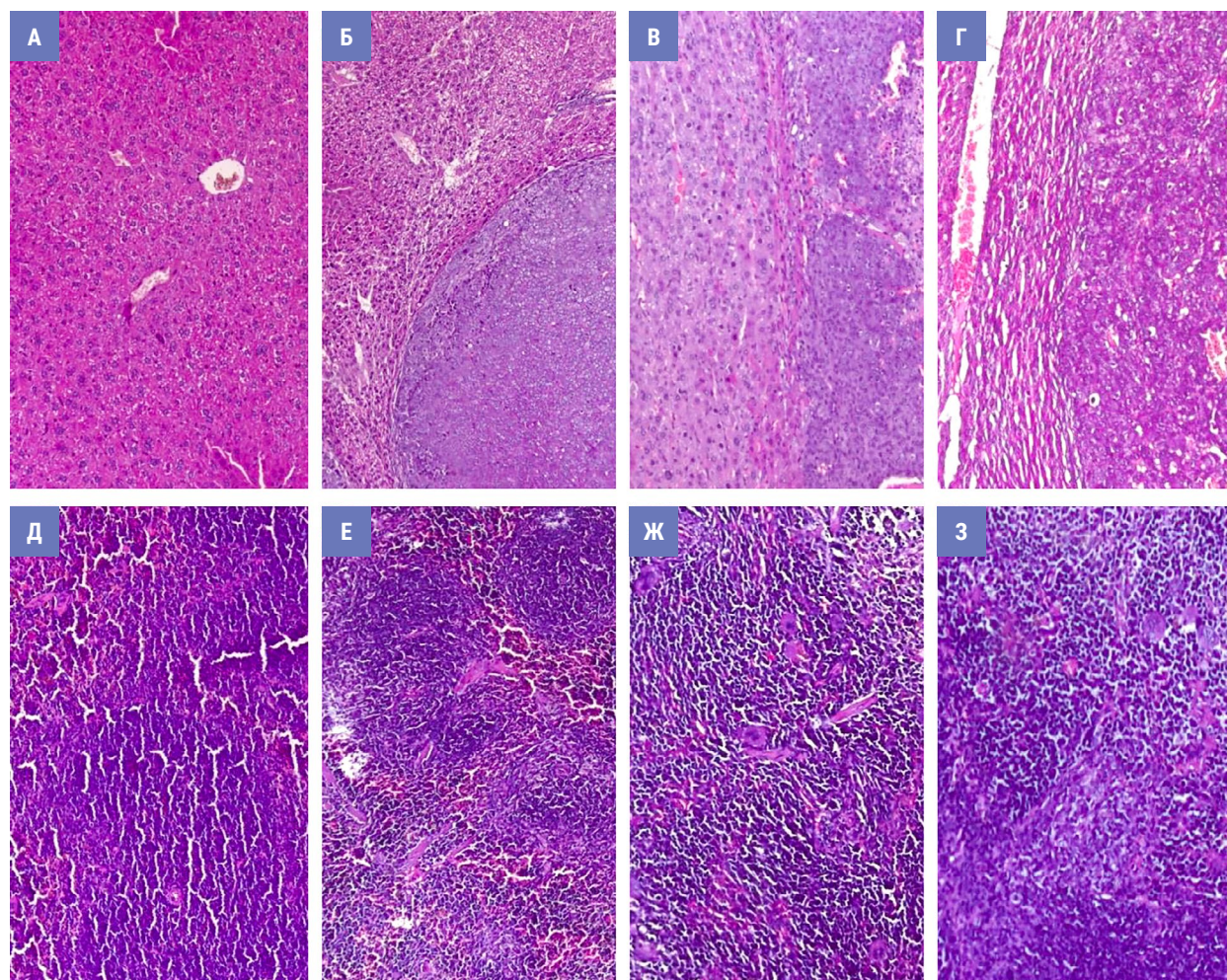


Рис. 3. Гистопатологическое исследование печени и селезенки (100×): а – нормальная печень; б – печень с опухолью без воздействия; в – печень с опухолью через 7 дней после введения наночастиц $\text{LaF}_3:\text{Ce}(5\%)\text{Tb}(15\%)$ размером 13 нм; г – печень с опухолью через 7 дней после введения наночастиц $\text{LaF}_3:\text{Ce}(5\%)\text{Tb}(15\%)$ размером 60 нм; д – нормальная селезенка; е – селезенка, взятая от мыши с опухолью в печени, без воздействия; ж – селезенка через 7 дней после введения наночастиц $\text{LaF}_3:\text{Ce}(5\%)\text{Tb}(15\%)$ размером 13 нм; з – селезенка через 7 дней после введения наночастиц $\text{LaF}_3:\text{Ce}(5\%)\text{Tb}(15\%)$ размером 60 нм

гитивные последствия: вытекание из места прокола и попадание в брюшную полость клеточной суспензии и, как следствие, образование опухолевых узлов в других тканях и органах животного [11]. Поэтому в нашей работе сначала был получен подкожный ксенотрансплантат из клеточной линии, а затем он был использован для создания ортотопического модели ГЦК.

На микро-КТ были сделаны базовые изображения (до контрастирования) ксенографтов для дальнейшей визуальной и количественной оценки эффективности тестируемых контрастов. После введения наночастицы LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) показали быстрое распределение в тканях селезенки и нормальной ткани печени, высокое поглощение в рентгеновском диапазоне и обеспечили рентген-контраст в течение 7 дней эксперимента. Наночастицы размером 13 нм достигли максимального накопления в печени (241,18 ± 6,07 HU) через 4 часа после их введения. Далее происходило медленное ослабление рентгеноконтраста в органе. В селезенке накопление происходило постепенно, максимальное значение единиц HU было получено в последний день эксперимента (272,4 ± 9,9 HU). Для второго образца с размером наночастиц 60 нм прослеживалась схожая динамика. Максимальное накопление в печени (230,19 ± 8,84 HU) было достигнуто через 30 минут после введения контраста, после чего происходило ослабление рентгеноконтраста в органе. Для селезенки максимальное значение единиц HU также было получено в последний день эксперимента, однако оно было выше по сравнению с результатами, полученными по первому образцу (311,95 ± 9,36 HU).

Никаких изменений контрастной способности остальных органов животных за весь период наблюдения отмечено не было. Также не наблюдалось накопление контраста в тканях опухоли, как, например, в работе, где были использованы

наночастицы золота со средним размером 50 нм, которые вводились внутривенно мышинной модели рака молочной железы в концентрации 4,8 мг/кг и мышинной модели фибросаркомы в концентрации 9,6 мг/кг [12]. Исследователи отметили аккумуляцию наночастиц в опухолевой ткани обеих моделей. На биораспределение могло повлиять различие металлов, входящих в состав наночастиц, наличие полиэтиленгликолевого (ПЭГ) покрытия на золотых наночастицах, использование разных опухолевых моделей и др. Мы предполагаем, что не проникновение наночастиц в опухолевые узлы было связано с их низкой васкуляризацией. Поэтому требуются дополнительные исследования с использованием других опухолевых моделей *in vivo*.

При проведении гистологического анализа было выявлено, что оба образца не влияют на клетки опухоли, однако вызывают слабовыраженное воспаление в печени и реактивную гиперплазию в селезенке. Как правило, наночастицы выводятся из кровотока в основном клеткам Купфера печени и макрофагами селезенки [13], что объясняет наличие последних на гистологических препаратах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оба образца наночастиц LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) показали себя как эффективные контрастные агенты для микро-КТ-визуализации. В зависимости от размера наночастиц менялось время их максимального накопления в печени и максимальное значение единиц HU в селезенке. Требуется дальнейшая работа для изучения профиля их безопасности и исследования влияния на печень и селезенку при более длительном периоде наблюдения. Также перспективно изучение возможных модификаций некоторых характеристик наночастиц, что позволит увеличить их накопление непосредственно в опухолевой ткани.

Список источников

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Wakil A, Wu YC, Mazzaferro N, Greenberg P, Pyrsopoulos NT. Trends of Hepatocellular Carcinoma (HCC) Inpatients Mortality and Financial Burden From 2011 to 2017: A Nationwide Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2024 Jan 1;58(1):85–90. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001818>

3. Шапошников А. В., Кит О. И., Непомнящая Е. М., Юрьева Е. А. Гепатоцеллюлярный рак. Современные аспекты канцерогенеза. Современные аспекты канцерогенеза. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(4):5–15. <https://doi.org/10.31088/CEM2022.11.4.5-15>, EDN: WCSWQV
4. Anchan S, Shaikh Z, Kumari A, Thorat R. Animal models in cancer research: revolutionizing the field of oncology. In: Vijayakumar Sreelatha H, Patel S, Nagarajan P (eds) Animal Models in Research. Singapore: Springer, 2024, 363-398 p. https://doi.org/10.1007/978-981-97-0048-6_14
5. Clark DP, Badea CT. Advances in micro-CT imaging of small animals. Phys Med. 2021 Aug;88:175–192. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.07.005>
6. Keklikoglou K, Arvanitidis C, Chatzigeorgiou G, Chatzinikolaou E, Karagiannidis E, Koletsis T, et al. Micro-CT for Biological and Biomedical Studies: A Comparison of Imaging Techniques. J Imaging. 2021 Sep 1;7(9):172. <https://doi.org/10.3390/jimaging7090172>
7. Aslan N, Ceylan B, Koç MM, Findik F. Metallic nanoparticles as X-Ray computed tomography (CT) contrast agents: A review. Journal of Molecular Structure. 2020 Nov 5;1219:128599. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128599>
8. Uthappa UT, Suneetha M, Ajeya KV, Ji SM. Hyaluronic Acid Modified Metal Nanoparticles and Their Derived Substituents for Cancer Therapy: A Review. Pharmaceutics. 2023 Jun 12;15(6):1713. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061713>
9. Baranwal J, Barse B, Di Petrillo A, Gatto G, Pilia L, Kumar A. Nanoparticles in Cancer Diagnosis and Treatment. Materials (Basel). 2023 Jul 30;16(15):5354. <https://doi.org/10.3390/ma16155354>
10. Колесников Е. Н., Лукбанова Е. А., Ванжа Л. В., Максимов А. Ю., Кит С. О., Гончарова А. С. и др. Способ проведения наркоза у мышей BALB/C Nude при оперативных вмешательствах. Патент Российской Федерации RU 2712916 C1. 2020 Март 02. EDN: BTQFAT
11. Кечерюкова Т. М., Гурова С. В., Гончарова А. С., Максимов А. Ю., Галина А. В., Романова М. В. и др. Сравнительная оценка методов создания ортотопической модели рака печени. Современные проблемы науки и образования. 2023;(2):94. <https://doi.org/10.17513/spno.32565>, EDN: ZFJIHU
12. Dam DHM, Culver KSB, Kandela I, Lee RC, Chandra K, Lee H, et al. Biodistribution and in vivo toxicity of aptamer-loaded gold nanostars. Nanomedicine. 2015 Apr;11(3):671–679. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.10.005>
13. Lin Z, Monteiro-Riviere NA, Riviere JE. Pharmacokinetics of metallic nanoparticles. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2015;7(2):189–217. <https://doi.org/10.1002/wnan.1304>

Информация об авторах:

Ходакова Дарья Владиславовна ✉ – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, ResearcherID: MCK-3167-2025, Scopus Author ID: 57221463056

Гончарова Анна Сергеевна – к.б.н., заведующий испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 57215862139

Еремин Константин Станиславович – врач патологоанатомического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9331-3353>, SPIN: 9865-0123, AuthorID: 1150930

Гурова Софья Валерьевна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Гаджимагомедова Заира Магомедовна – лаборант-исследователь, Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-5383>, SPIN: 7356-5610, AuthorID: 1265860, ResearcherID: LPQ-3317-2024, Scopus Author ID: 57217066842

Положенцев Олег Евгеньевич – к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник, Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2077-9512>, SPIN: 1959-4459, AuthorID: 788015, ResearcherID: N-9555-2015, Scopus Author ID: 35273399000

Галина Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594

Шульга Анна Александровна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>, SPIN: 6457-4451, AuthorID: 1221869

Головинов Игорь Викторович – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>, SPIN: 6159-5123, AuthorID: 1163471

Кечерюкова Тахмина Мажитовна – врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8092-6457>

Вклад авторов:

Ходакова Д. В. – проведение эксперимента на животных, написание текста статьи;
Гончарова А. С. – концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации;
Еремин К. С. – проведение гистологического исследования, анализ и интерпретация данных;
Гурова С. В. – проведение эксперимента на животных;
Гаджимагомедова З. М. – редактирование и перевод текста статьи;
Положенцев О. Е. – концепция и дизайн исследования;
Галина А. В. – анализ и интерпретация данных;
Шульга А. А. – анализ и интерпретация данных;
Головинов И. В. – анализ и интерпретация данных;
Кечерюкова Т. М. – поиск литературных данных.