

Для цитирования: Киреева Г.С., Беляева О.А., Сенчик К.Ю., Беспалов В.Г., Стуков А.Н., Губарева Е.А., Майдин М.А. Асцитная опухоль яичников у крыс – адекватная доклиническая модель канцероматоза для изучения интраперитонеального химиоперфузионного лечения. Современное состояние вопроса. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (1): 71–78. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-71-78.

For citation: Kireeva G.S., Belyaeva O.A., Senchik K.Y., Bespalov V.G., Stukov A.N., Gubareva E.A., Maydin M.A. Ascitic ovarian cancer is an adequate preclinical model of carcinomatosis to study intraperitoneal chemoperfusion treatment. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (1): 71–78. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-71-78.

АСЦИТНАЯ ОПУХОЛЬ ЯИЧНИКОВ У КРЫС – АДЕКВАТНАЯ ДОКЛИНИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КАНЦЕРОМАТОЗА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ХИМИОПЕРФУЗИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Г.С. Киреева, О.А. Беляева, К.Ю. Сенчик, В.Г. Беспалов, А.Н. Стуков,
Е.А. Губарева, М.А. Майдин

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
Россия, г. Санкт-Петербург, 197758, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: galinakireyeva@mail.ru

Аннотация

Введение. Изучение механизмов, лежащих в основе эффектов интраперитонеальной химиоперфузии, а также разработка оптимальных режимов и методик химиоперфузии требуют животной модели перитонеального канцероматоза, близкой по своим характеристикам к картине перитонеального канцероматоза у человека. В связи с этим авторами данного исследования была охарактеризована и апробирована модель перитонеального канцероматоза у крыс с асцитной опухолью яичников, предназначенная для изучения интраперитонеальной химиоперфузии. **Материал и методы.** Были сформированы 3 группы крыс с асцитной опухолью яичника: 1 – контроль (без лечения), n=15; 2 – нормотермическая интраперитонеальная химиоперфузия с цисплатином, 40 мг/кг, n=12; 3 – гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия с цисплатином, 20 мг/кг, n=14. Все животные подвергались эвтаназии с последующей аутопсией при достижении критериев эвтаназии, установленных в протоколе исследования. **Результаты.** Прививаемость асцитной опухоли яичников составила 100 %. Медиана общей выживаемости крыс контрольной группы составила 9,5 дней. На вскрытии у всех крыс данной группы регистрировали асцит, а у крыс, проживших 15–17 дней, регистрировали опухолевые узлы белого цвета размерами 1–3 мм в наибольшем измерении в большом сальнике, брыжейке кишечника, на париетальной и висцеральной брюшине, гистологически верифицированные как метастазы низкодифференцированной опухоли яичника. У двух и пяти крыс в группах 2 и 3 соответственно регистрировались метастазы опухоли яичников в паратрахеальных лимфатических узлах и опухолевый гидроторакс при отсутствии признаков перитонеального канцероматоза. Медиана общей выживаемости крыс в группах 2 и 3 составила 37,5 и 25,5 дней (p=0,256) соответственно, что было достоверно выше по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** По результатам экспериментов *in vivo* локализация асцитной опухоли яичников, 100 % прививаемость штамма, быстрое развитие асцита и опухолевое поражение брюшной полости делают асцитную опухоль яичников у крыс адекватной доклинической моделью перитонеального канцероматоза для изучения интраперитонеального химиоперфузионного лечения. Причины и механизмы развития опухолевого гидроторакса после проведения интраперитонеальной химиоперфузии на данной модели подлежат дальнейшему изучению.

Ключевые слова: асцитная опухоль яичников, перитонеальный канцероматоз, интраперитонеальная химиоперфузия, доклиническая модель, цисплатин, крысы, выживаемость.

ASCITIC OVARIAN CANCER IS AN ADEQUATE PRECLINICAL MODEL OF CARCINOMATOSIS TO STUDY INTRAPERITONEAL CHEMOPERFUSION TREATMENT

G.S. Kireeva, O.A. Belyaeva, K.Y. Senchik, V.G. Bespalov, A.N. Stukov, E.A. Gubareva, M.A. Maydin

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia
68, Leningradskaya Street, 197758-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: galinakireyeva@mail.ru

Abstract

Background. To study the mechanisms underlying the effects of intraperitoneal chemoperfusion and to develop the optimal chemoperfusion regimen, an animal model of peritoneal carcinomatosis closely resembles a human model of peritoneal carcinomatosis is required. In our study, the model of peritoneal carcinomatosis in rats with ascitic ovarian cancer was used. **Material and Methods.** There were three groups of rats with ascitic ovarian cancer: 1 – the control group (n=15) having no treatment; 2 – rats receiving normothermic intraperitoneal chemoperfusion with cisplatin, 40 mg/kg (n=12); 3 – rats receiving hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with cisplatin, 20 mg/kg (n=14). All animals were euthanized with subsequent autopsy. **Results.** Ascitic ovarian cancer developed in 100 % of the animals injected with the tumor cells. The median overall survival of rats in the control group was 9.5 days. At autopsy, all rats had ascites, and rats surviving 15–17 days after the tumor cell injection had white tumor nodes measuring 1–3 mm in the greater omentum, intestinal mesentery, parietal and visceral peritoneum. The nodes were histologically verified as metastases of low-differentiated ovarian tumor. In 2 and 5 rats from groups 2 and 3 respectively, metastases in paratracheal lymph nodes and tumor hydrothorax were detected with no evidence of peritoneal carcinomatosis. The median survival of rats in groups 2 and 3 was significantly higher than that in the control group, being 37.5 and 25.5 months, respectively (p=0,256). **Conclusion.** This in vivo study proved that localization of ascitic ovarian tumor, development of the tumor in all animals injected with tumor cells, fast ascites progression and peritoneal carcinomatosis make this ascitic ovarian cancer an adequate preclinical model of peritoneal carcinomatosis to study intraperitoneal chemoperfusion. Further studies are needed to understand the reasons and mechanisms of the tumor hydrothorax development in rats after intraperitoneal chemoperfusion.

Key words: ascitic ovarian cancer, peritoneal carcinomatosis, intraperitoneal chemoperfusion, preclinical model, cisplatin, rats, survival.

Введение

Интраперитонеальная химиоперфузия (ИПХП) – высокотехнологичный вариант интраперитонеальной химиотерапии, который в сочетании с циторедуктивной операцией применяется в лечении пациентов с перитонеальным канцероматозом [1]. Данная технология рассматривается в качестве стандарта лечения псевдомиксомы брюшины, злокачественной мезотелиомы брюшины и перитонеального канцероматоза при колоректальном раке (для данной локализации химиоперфузия включена в обновленные рекомендации NCCN по лечению метастатических форм колоректального рака от 2017 г., при соблюдении ряда условий) [2, 3]. У пациентов с перитонеальным канцероматозом при раке желудка и раке яичников роль химиоперфузии остается спорной из-за противоречивых результатов разных исследований и нехватки рандомизированных клинических исследований [4, 5]. Так, только в 2018 г. были опубликованы результаты первого масштабного рандомизированного исследования (246 больных), в котором добавление ИПХП к циторедуктивной операции

у пациенток с перитонеальным канцероматозом при впервые диагностированном раке яичников достоверно увеличивало медиану безрецидивной выживаемости с 10,7 до 14,2 мес, а медиану общей выживаемости – с 33,9 до 45,7 мес [6]. Наряду с этим имеются данные исследований, в которых проведение химиоперфузии при перитонеальном канцероматозе не влияло на исход лечения [7].

Сложившаяся ситуация серьезно осложняет широкое внедрение химиоперфузионных технологий в клиническую практику, несмотря на их очевидный лечебный потенциал. Отсутствие полноценных доклинических исследований ИПХП привело к тому, что фундаментальные основы химиоперфузионного лечения злокачественных опухолей до сих пор мало изучены. С практической точки зрения это обуславливает большой разброс в режимах (температура, лекарственный препарат и его доза, время) и методиках выполнения внутрибрюшинной химиоперфузии в разных центрах, а также различные протоколы периоперационного ведения больных, у которых выполняется химиоперфузия, поскольку не доказано преимущества ни одной из методик [7].

Изучение химиоперфузии как метода лечения с точки зрения изменений, происходящих в организме во время и после ИПХП, и их влияния на исход лечения перитонеального канцероматоза, особенностей фармако- и токсикокинетики различных противоопухолевых препаратов при химиоперфузионном введении, а также поиск оптимальных режимов внутривнутрибрюшинной химиоперфузии требуют адекватной доклинической модели перитонеального канцероматоза у крыс с асцитной опухолью яичников и обосновывают рациональность ее использования для изучения интраперитонеальной химиоперфузии.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и прочих научных целях (Страсбург, 1986). Была использована 41 крыса-самка Вистар (Питомник лабораторных животных «Рапполово»).

Поскольку выполнение интраперитонеальной химиоперфузии на мышах – крайне трудоемкая и не вполне оправданная задача из-за малых размеров этих животных, необходимо было подобрать крысиную опухоль, которая бы приводила к развитию перитонеального канцероматоза. Нами была выбрана асцитная опухоль яичников крыс (банк опухолевых штаммов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), которая по своему описанию могла быть использована для достижения поставленной цели. Данная опухоль была получена Е.Е. Погосянц, Е.Л. Пригожиной и И.Л. Еголиной в 1958 г. от одной из крыс Вистар, матери которых получали во время беременности и лактации большие дозы 7,12-диметилбенз[α]антрацена. Опухоль характеризовалась обширным метастазированием по брюшине и в сальник, которое сопровождалось развитием асцита. Гистологически опухоль являлась папиллярной аденокарциномой, а метастазы имели строение аденокарциномы. Продолжительность жизни животных после перевивки составляла 25–35 дней [8]. Отметим, что данная опухоль яичников использовалась другими авторами в экспериментальных исследованиях по различной тематике [9–11], но никогда ранее не рассматривалась как модель для изучения интраперитонеальной химиотерапии.

Для моделирования перитонеального канцероматоза осуществляли внутрибрюшинную (в/б) перевивку опухолю яичников. После предварительного пассажа на 7-й день после в/б перевивки опухоли яичников от одной крысы забирали асцит, который перевивали здоровым крысам в/б. Асцитическую жидкость, содержащую необходимое для развития перитонеального карциноматоза число

опухолевых клеток, получали следующим образом: у крысы-опухоленосителя отбирали асцитическую жидкость, затем готовили разведение асцита в соотношении 1:4 – к 1 мл асцита добавляли 3 мл 0,9 % физиологического раствора (разведение 1). Разведение 1 использовали для перевивки здоровым крысам. Подсчет опухолевых клеток проводили в камере Горяева, для чего использовали разведение 2 (0,2 мл разведения 1 + 3,8 мл 0,3 % уксусной кислоты). Для окончательного расчета использовали формулы:

$$\begin{aligned} A \times 2 \times 100 &= B, \\ B \times 1000 &= n \times 10^7 \text{ в } 0,5 \text{ мл,} \end{aligned}$$

где А – сосчитанное в камере Горяева число опухолевых клеток, В – число опухолевых клеток в 1 мкл (мм³).

Для того чтобы у крыс развивался перитонеальный карциноматоз, необходимо было вводить внутривнутрибрюшинно 1×10^7 клеток опухоли яичников в 0,5 мл разведенного асцита (разведение 1). Поскольку асцитическая жидкость, взятая у разных крыс, отличалась по количеству опухолевых клеток, при каждой перевивке производили пересчет объема разведения 1, но число вводимых опухолевых клеток (1×10^7) оставалось постоянным.

Для макро- и микроскопической характеристики разработанной модели перитонеального карциноматоза опухоль яичников была перевита 15 крысам (группа 1 – контрольная). При достижении критериев эвтаназии (полная анорексия в течение 24 ч, признаки кахексии, слабость/невозможность получения корма или воды) животные подвергались эвтаназии углекислым газом. Для цитологического исследования на 7-й день после перевивки опухоли у всех крыс контрольной группы забиралась асцитическая жидкость, из которой делали мазок и подвергали стандартной цитологической обработке с окраской гематоксилином и водно-спиртовым раствором эозина. Для гистологического исследования образцы внутрибрюшинных опухолевых узлов отбирались при аутопсии после эвтаназии.

Наряду с контрольной группой были сформированы 2 группы крыс с опухолью яичников, в которых выполнялись интраперитонеальные химиоперфузии: группа 2 – нормотермическая интраперитонеальная химиоперфузия с цисплатином, 40 мг/кг (n=12); группа 3 – гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия с цисплатином, 20 мг/кг (n=14). Химиоперфузия проводилась на второй день после перевивки опухоли яичников по методике, описанной ранее [12]. После лечения животные находились под наблюдением и при достижении критериев эвтаназии, описанных выше, подвергались эвтаназии углекислым газом с последующей аутопсией. Продолжительность жизни животных рассчитывалась как время от дня перевивки до дня эвтаназии.

Результаты

Макро- и микроскопическая характеристика модели перитонеального канцероматоза (группа I, контрольная)

Прививаемость асцитной опухоли яичников составила 100 %. Опухоль быстро прогрессировала, приводя к развитию перитонеального карциноматоза, асцита (рис. 1, 2) и гибели крыс на 9–17-й дни после перевивки. На вскрытии регистрировали опухолевый асцит (от умеренного до выраженного), который в 90 % случаев был



Рис. 1. Макроскопическая картина асцита у крысы после перевивки опухоли яичника

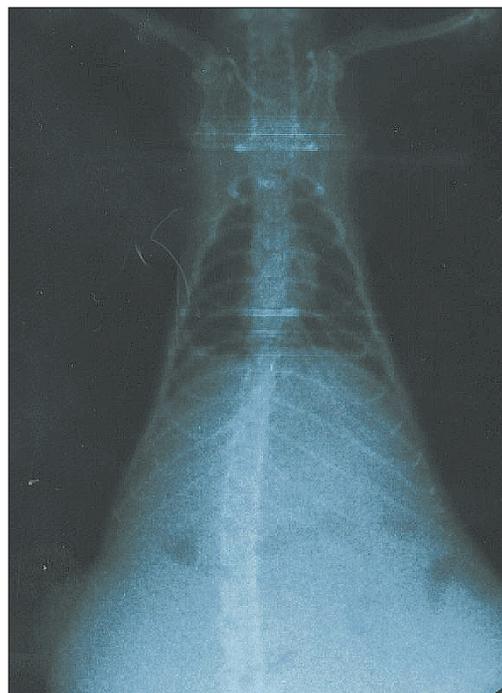
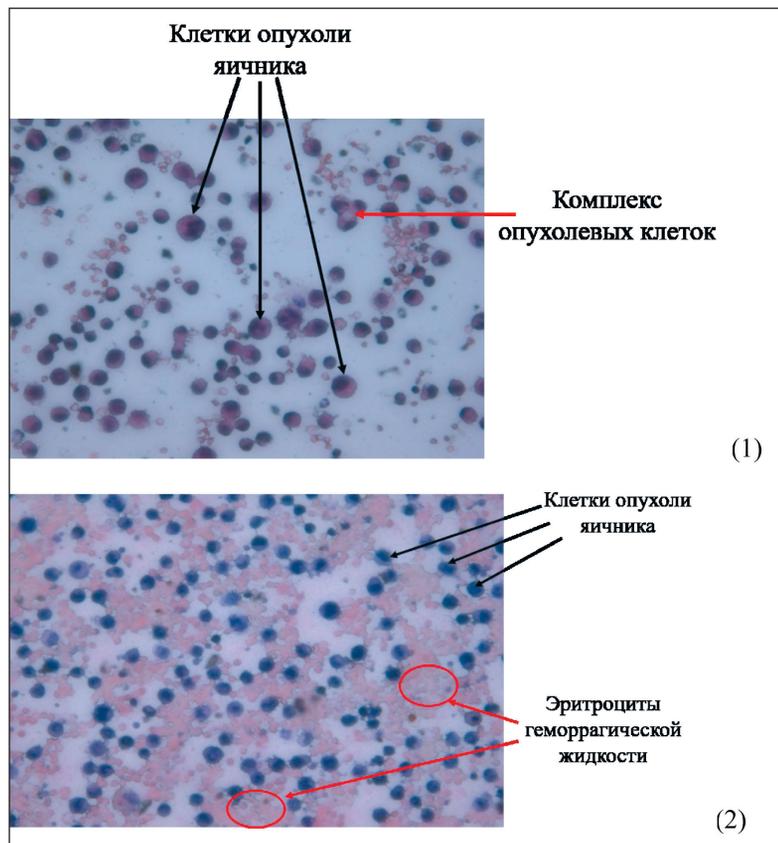


Рис. 2. Рентгеновский снимок. Асцит у крысы с опухолью яичника. Светлая область на снимке – асцитическая жидкость



(1)

(2)

Рис. 3. Микрофото. Цитологический препарат. Клетки низкодифференцированной опухоли яичника в асцитической (1) и геморрагической асцитической (2) жидкости. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

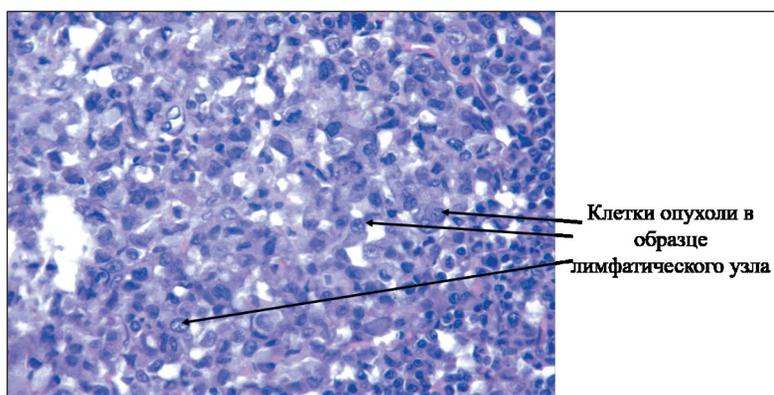


Рис. 4. Микрофото. Гистологический препарат. Метастазы низкодифференцированной опухоли яичника в мезентериальный лимфатический узел. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

геморрагическим. У крыс, проживших 15–17 дней, отмечали опухолевые узлы белого цвета, размерами 1–3 мм в наибольшем измерении, в большом сальнике, брыжейке кишечника, на париетальной и висцеральной брюшине.

При цитологическом исследовании мазков асцитической жидкости опухолевые клетки в асците представлялись крупными, гиперхромными, округлыми, с крупным оптически плотным ядром и резко базофильной цитоплазмой (рис. 3). Количество вакуолей в цитоплазме варьировало в разных клетках, а на поверхности цитоплазмы крупных клеток имелись базофильные выступы. В некоторых участках опухолевые клетки асцитической жидкости образовывали комплексы из 2–5 клеток, что является характерным для аденокарцином. С учетом происхождения опухоль является низкодифференцированным эпителиальным раком яичников. Гистологическое исследование карциноматозных узлов, взятых из париетальной брюшины, и пораженных мезентериальных лимфатических узлов (рис. 4) позволило диагностировать метастазы опухоли яичников.

Результаты интраперитонеальной химиоперфузии на модели перитонеального канцероматоза у крыс с асцитной опухолью яичников

Медиана общей выживаемости крыс с опухолью яичников в контрольной группе составила 9,5 дней, тогда как выполнение нормо- и гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии с цисплатином существенно увеличивало значение данного показателя до 37,5 и 25,5 дней соответственно (табл. 1). Значимых различий в выживаемости крыс с асцитной опухолью яичников, у которых выполнялись нормо- и гипертермическая интраперитонеальные химиоперфузии, не было.

По результатам аутопсии в контрольной группе распространение опухолевого процесса в пределах брюшной полости регистрировалось у 15 (100 %) крыс. В группах 2 и 3 распространение опухолевого процесса в пределах брюшной полости регистрировалось не у всех животных (табл. 2), а только у 10 (83 %) крыс, получавших нормотермическую интраперитонеальную химиоперфузию с цисплатином (группа 2) и у 8 (57 %) крыс, получавших

Таблица 1

Выживаемость крыс с асцитной опухолью яичников в исследуемых группах

Группа	Число крыс	Медиана общей выживаемости, дни	95 % ДИ для медианы общей выживаемости, дни	P
1. Контроль	15	9,5	8–23	–
2. Нормотермическая интраперитонеальная химиоперфузия с цисплатином	12	37,5	20–58	$>0,001^1$
3. Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия с цисплатином	14	25,5	13–62	$0,003^1$ $0,256^2$

Таблица 2

Результаты аутопсии крыс с опухолью яичника, у которых выполнялось внутрибрюшинное химиоперфузионное лечение

Группа	Число крыс	Перитонеальный канцероматоз	Опухолевый гидроторакс	Канцероматоз + гидроторакс
1. Контроль	15	15 (100 %)	-	-
2. Нормотермическая интраперитонеальная химиоперфузия с цисплатином	12	10 (83 %)	2 (17 %)	-
3. Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия с цисплатином	14	8 (57 %)	5 (36 %)	1 (7 %)

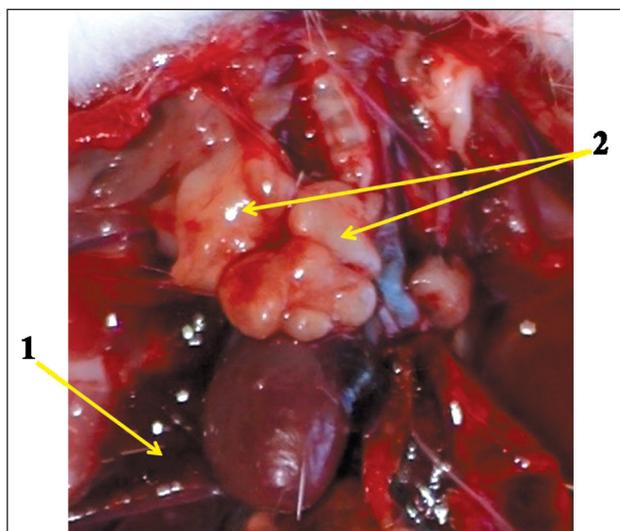


Рис. 5. Геморрагический гидроторакс (1) и метастатическое распространение опухоли яичника в паратрахеальные лимфатические узлы (2)

гипертермическую интраперитонеальную химиоперфузию с цисплатином (группа 3). У животных данных групп, проживших 20 дней и более, на вскрытии регистрировали многочисленные опухолевые узлы белого цвета, размерами 1–5 мм в наибольшем измерении, в большом саленке, брыжейке кишечника, параметральной клетчатке, по париетальной и висцеральной брюшине. Отмечали опухолевое поражение обоих яичников. Солитарные опухоли в виде белой творожистой массы, размерами 10–20 мм в наибольшем измерении, развивались в пространстве между диафрагмой и печенью, печенью и желудком.

У 2 (группа 2) и 5 (группа 3) животных соответственно развилась выраженная дыхательная недостаточность, вызванная развитием опухолевого гидроторакса, при отсутствии признаков опухолевого поражения брюшной полости. В плевральной полости у этих животных скапливался геморрагический экссудат (5–8 мл), на месте паратрахеальных и медиастинальных лимфатических узлов находились метастатические узлы белорозового цвета 5–8 мм в наибольшем измерении (рис. 5). У одной крысы в группе 3 на аутопсии было отмечено опухолевое поражение брюшной и грудной полостей.

Обсуждение

Экспериментальная модель перитонеального канцероматоза у крыс с асцитной опухолью яичников является воспроизводимой и адекватной для изучения интраперитонеальной химиоперфузии и имеет ряд преимуществ перед существующими ксенографтными моделями местнораспространенного рака яичников (РЯ). В настоящее время животных моделей, которые бы воспроизводили клиническую картину РЯ человека, очень мало.

Большинство из используемых моделей – это экспериментальные РЯ у мышей [13], которые неудобны для исследования химиоперфузионного лечения. Более того, наиболее часто в литературе встречаются ксенографтные модели, для создания которых линии клеток РЯ человека вводятся иммунодефицитным животным. Самыми распространенными клеточными линиями, используемыми для моделирования рака яичников, являются IGR-OV1, NIH:OVCA3 и SKOV-3 [14]. Данные ксенографтные модели не являются идеальными, поскольку нельзя предполагать, что взаимодействия между опухолью и окружающей средой в организме животного будут такие же, как в организме человека. Несмотря на то, что ксенографтные модели человеческой опухоли широко используются для оценки потенциальной эффективности лекарственных препаратов в доклинических исследованиях, их прогностическое значение невелико [15]. Кроме того, большинство ксенографтных моделей отличаются плохой воспроизводимостью и малым потенциалом для перевивки *in vivo* [16].

Использованная нами опухоль яичников с учетом происхождения является низкодифференцированным эпителиальным раком яичников. Опухоль прививалась в 100 % случаев. Также данный штамм опухоли яичников интересен в отношении локализации и морфологии исходной опухоли. По своей морфологии и течению (характер метастазирования, накопление асцита) асцитная опухоль яичников весьма близка соответствующим опухолям человека. Легкость, с которой асцитная опухоль яичников перешла при внутрибрюшинной перевивке в асцитную форму, возможно, связана с общей склонностью опухолей яичника, как это хорошо известно из клинической практики, к образованию асцита с развивающимися в нем опухолевыми клетками.

Установлено, что для данной опухоли характерно метастазирование в паратрахеальные лимфоузлы, что отличает ее от существующих ксенографтных моделей. У нескольких крыс с асцитной опухолью яичников, получавших химиоперфузионное лечение (нормотермическое или гипертермическое), отмечено развитие опухолевого гидроторакса, который не регистрировался у крыс контрольной группы, очевидно, в силу того, что они погибали от осложнений перитонеального канцероматоза, не доживая до диссеминации опухоли в органы грудной полости. В клинической практике респираторные осложнения комбинации циторедуктивной операции и интраперитонеальной химиоперфузии являются вторыми по частоте после осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [17]. У пациентов могут развиваться ателектаз, отек легких, пневмония, плевральный выпот и пневмоторакс. А.Е. Canda et al. проанализировали осложнения 118 интраперитонеальных химиоперфузий, выполнен-

ных у 115 больных с перитонеальным канцероматозом, причем почти у половины из них (44,9 %) причиной развития канцероматоза был рак яичников; плевральный выпот был зарегистрирован у 4 пациентов, пневмоторакс – у одного [18].

Проведение нормо- и гипертермической интраперитонеальных химиоперфузий с цисплатином у крыс с асцитной опухолью яичников достоверно увеличивало выживаемость животных по сравнению с контрольной группой крыс, не получавших лечения, что также подтверждает рациональность использования описанной модели перитонеального канцероматоза для изучения химиоперфузионного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Morano W.F., Khalili M., Chi D.S., Bowne W.B., Esquivel J.* Clinical studies in CRS and HIPEC: Trials, tribulations, and future directions. A systematic review. *J Surg Oncol.* 2018 Feb; 117 (2): 245–259. doi: 10.1002/jso.24813.
2. *Sugarbaker P.H.* Revised clinical pathway for the management of peritoneal metastases from colorectal cancer using NCCN 2017 guidelines. *Colorectal Cancer.* 2017. Dec; 6 (3): 75–82. doi: 10.2217/crc-2017-0016.
3. *Sugarbaker P.H.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of gastrointestinal cancers with peritoneal metastases: Progress toward a new standard of care. *Cancer Treat Rev.* 2016. Jul; 48: 42–9. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.06.007.
4. *Neuwirth M.G., Alexander H.R., Karakousis G.C.* Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *J Gastrointest Oncol.* 2016. Feb; 7 (1): 18–28. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.106.
5. *Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г.* Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал. 2014; 5: 45–53. [*Stepanov I.V., Paderov Yu.M., Afanasyev S.G.* Peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2014; 5: 45–53. (in Russian)].
6. *Van Driel W.J., Koole S.N., Sikorska K., van Leeuwen J.H.S., Schreuder H.W.R., Hermans R.H.M., de Hingh I.H.J.T., van der Velden J., Arts H.J., Massuger L.F.A.G., Aalbers A.G.I., Verwaal V.J., Kieffer J.M., Van de Vijver K.K., van Tinteren H., Aaronson N.K., Sonke G.S.* Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018. Jan; 378: 230–240. doi: 10.1056/NEJMoa1708618.
7. *Spiliotis J., Halkia E., de Bree E.* Treatment of peritoneal surface malignancies with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – current perspectives. *Curr Oncol.* 2016. Jun; 23 (3): e266–75. doi: 10.3747/co.23.2831.
8. *Гозоянц Е.Е., Пригожина Е.Л., Егорова Н.А.* Перевиваемая опухоль яичника крысы. Вопросы онкологии. 1962; 11: 29–36. [*Pogosyants Ye.Ye., Prigozhina Ye.L., Yegolina N.A.* Transplanted ovarian rat tumor. *Problems in Oncology.* 1962; 11: 29–36. (in Russian)].
9. *Трашков А.П., Панченко А.В., Васильев А.Г., Артеменко М.Р., Богомолов Б.Н.* Особенности роста экспериментальной асцитной опухоли яичников крыс и изменение гематологических показателей у животных-опухоленосителей под действием гемцитабина. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 2 (38): 90–96. [*Trashkov A.P., Panchenko A.V., Vasiliev A.G., Artemenko M.R., Bogomolov B.N.* Experimental rodent ascitic ovarian tumor growth peculiarities and hemcitarbin effects upon hematological parameters in rats with tumor. *Herald of Russian military medical Academy.* 2012; 2 (38): 90–96. (in Russian)].
10. *Тузеева А.Ю., Долгова Д.Р., Абакумова Т.В., Сенина Д.Н.* Изучение про- и антиоксидантного статуса эритроцитов при прогрессировании экспериментального рака яичников. Фундаменталь-

Заклучение

По результатам экспериментов *in vivo*, локализация исходной опухоли яичников, 100 % прививаемость штамма, быстрое развитие асцита и опухолевое поражение брюшной полости делают асцитную опухоль яичников у крыс адекватной доклинической моделью перитонеального канцероматоза для изучения интраперитонеального химиоперфузионного лечения. Выполнение химиоперфузий на данной модели оказывает выраженный лечебный эффект, увеличивая общую выживаемость крыс по сравнению с контрольной группой.

- ные исследования. 2014; 12–1: 145–149. [*Tuzeeva A.Y., Dolgova D.R., Abakumova T.V., Senina D.N.* Study pro and antioxidant status of erythrocytes in the progression of experimental ovarian cancer. *Fundamental research.* 2014; 12–1: 145–149. (in Russian)].
11. *Соболев И.В., Семенов А.Л., Глушаков Р.И., Беспалов В.Г., Багатурия Г.О., Прошин С.Н., Тапильская Н.И.* Лекарственное моделирование тиреоидного статуса и длительность жизни крыс с первичной асцитной опухолью яичника. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017; 80 (5): 16–21. [*Sobolev I.V., Semenov A.L., Glushakov R.I., Bepalov V.G., Bagaturiya G.O., Proshin S.N., Tapil'skaya N.I.* Drug Altered Thyroid Status and Survival Life of Rats with Ovarian Tumor Xenografts. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology.* 2017; 80 (5): 16–21. (in Russian)].
12. *Беляева О.А., Беспалов В.Г., Сенчик К.Ю., Киреева Г.С., Стуков А.Н., Аристова В.А., Иванцов А.О., Вышинская Е.А., Майдин М.А., Семенов А.Л., Александров В.А., Беляев А.М.* Экспериментальная технология химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости при раке яичника. Вопросы онкологии. 2014; 60 (1): 71–78. [*Belyaeva O.A., Bepalov V.G., Senchik K.Yu., Kireeva G.S., Stukov A.N., Aristova V.A., Ivantsov A.O., Vyshinskaya E.A., Maidin M.A., Semenov A.L., Alexandrov V.A., Belyaev A.M.* Experimental technology of chemoperfusion treatment for abdominal carcinomatosis in ovarian cancer. 2014; 60 (1): 71–78. (in Russian)].
13. *Han X., Papadopoulos A.J., Jones T.A., Sheer D., Raju K.S.* SR8: the establishment and characterisation of a new ovarian carcinoma cell line and xenograft model. *Eur J Cancer.* 1996 Jan; 32 A(1): 160–7.
14. *Berns E.M., Bowtell D.D.* The changing view of high-grade serous ovarian cancer. *Cancer Res.* 2012 Jun 1; 72 (11): 2701–4. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3911.
15. *Kerbel R.S.* Human tumor xenografts as predictive preclinical models for anticancer drug activity in humans: better than commonly perceived-but they can be improved. *Cancer Biol Ther.* 2003. Jul-Aug; 2 (4 Suppl 1): S134–9.
16. *Friedlander M.L., Russell P., Taylor I.W., Tattersall M.H.N.* Ovarian tumour xenografts in the study of the biology of human epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer.* 1985. Mar; 51 (3): 319–333.
17. *Baratti D., Kusamura S., Laterza B., Balestra M.R., Deraco M.* Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastrointest. Oncol.* 2010. Jan 15; 2 (1): 36–43. doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.36.
18. *Canda A.E., Sokmen S., Terzi C., Arslan C., Oztop I., Karabulut B., Ozzeybek D., Sarioglu S., Fuzun M.* Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2013 Apr; 20 (4): 1082–7. doi: 10.1245/s10434-012-2853-x.

Поступила/Received 09.10.18
Принята в печать/Accepted 28.12.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киреева Галина Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: galinakireyeva@mail.ru. Researcher ID (WOS): H-6963-2016. Author ID (Scopus): 56184283000. ORCID: 0000-0002-4732-5895.

Беляева Олеся Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории химиопротекции рака и онкофармакологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 54993582100.

Сенчик Константин Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения общей онкологии и урологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 55458924100.

Беспалов Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, заведующий научной лабораторией химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 7101645144.

Стуков Александр Николаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 7004016508.

Губарева Екатерина Александровна, научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 56909987000.

Майдин Михаил Александрович, научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 56184141100.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-75-10017).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Galina S. Kireeva, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Carcinogenesis, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: galinakireyeva@mail.ru. Researcher ID (WOS): H-6963-2016. Author ID (Scopus): 56184283000. ORCID: 0000-0002-4732-5895.

Olesya A. Belyaeva, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 54993582100.

Konstantin Yu. Senchik, MD, PhD, Leading Researcher, Department of General oncology and Urology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 55458924100.

Vladimir G. Bespalov, MD, PhD, Head of the Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7101645144.

Alexandr N. Stukov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7004016508.

Ekaterina A. Gubareva, Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 56909987000.

Mikhail A. Maidin, Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 56184141100.

Funding

The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation (project № 18-75-10017).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.