

Е.М. Трещалина¹, М.Н. Якунина¹, К.Н. Маковецкая², А.А. Станжевский²

Динамика опухолевого роста под действием нового наноферритмагнетика наноэмбосил при трансартериальном введении

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Для лечения первично неоперабельных и метастазирующих солидных опухолей человека с локальным регионарным артериальным кровотоком используется малоинвазивный метод эмболизации, вызывающий уменьшение скорости роста и размеров новообразования (циторедукция), местные побочные эффекты которого зависят от вязкости эмболизирующего агента. Наноструктурированные ферро- и ферритмагнетики (ферриты) позволяют избирательно достичь не только циторедукции, но и полного эффекта путем следующей за эмболизацией магнитной гипертермии (МГТ).

Материалы и методы. Изучение нового оригинального эмболизирующего наноферритмагнетика наноэмбосил с низкой вязкостью выполнено при внутриартериальном (в/а) введении наркотизированным животным с внутримышечно (в/м) развившимися опухолями (PC1 и VX2). Это позволило оценить его эффективность с помощью адекватных критериев и метода вариационной статистики (критерий «t» Фишера-Стьюдента в среде пакета IBM SPSS 21) и статистически значимыми различиями при $p \leq 0.05$.

Результаты. Показано, что наноэмбосил в дозах 0,1 и 0,2 мл для крыс и 1,5 мл для кроликов дозозависимо, а в случае VX2 статистически значимо ($p=0.001$) длительно в 2–6 раз ингибирует скорость роста опухоли без побочных эффектов с длительной стабилизацией и циторедукцией на 50–65%. Структурных аналогов наноэмбосила в практической медицине нет.

Заключение. Таким образом, наноэмбосил можно считать оригинальным эффективным агентом для избирательной артериальной эмболизации и рекомендовать продолжение его доклинического изучения в лечебном и предоперационном режимах. Хорошая переносимость в/а наноэмбосила в изученных дозах с отсутствием местных побочных эффектов открывает возможность изучения его в качестве нанотермосенсибилизатора при низкочастотной МГТ.

Ключевые слова: наноферритмагнетик наноэмбосил, внутриартериальное введение, внутримышечные опухоли, крысы, кролики

Введение

Достижением нанобиотехнологии было создание функционализированных биосовместимых наноконструкций на основе магнитных наночастиц с поверхностной модификацией без неспецифического взаимодействия с клетками, определяющую их безопасность и адекватную коллоидную устойчивость. Как результат, такие ферриты в гелевой форме бифункциональны и способны при внутриартериальном (в/а) введении заполнять и эмболизировать сосудистое русло, ишемизируя опухоли, и затем быстро (в течение минут) отвердевать, создавая высокую локальную плотность. Уже на этом этапе за счет внутриорганной локальной артериальной окклюзии сосудов (эмболизация) с надежной остановкой кровоснабжения опухолевой ткани достигается ишемизация и снижение скорости роста опухоли [1–4]. Последующим воздействием магнитным полем КВЧ диапазона индуцируется низкочастотная магнитная гипертермия (МГТ), обеспечивающая эффективную термодеструкцию ишемизированной опухоли за счет частиц магнетита (магнитная модификация окиси железа $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). В результате реализуется частичная или даже полная регрессия опухоли, что обеспечивает, по данным литературы, эффективность лечения, например при опухолях печени, на уровне 35–66% [5].

Новый наноферритмагнетик наноэмбосил (НБС) — ферритмагнитный силиконовый материал, наночастицы (НЧ) $d=13$ нм для сочетания с магнитным полем КВЧ диапазона создан в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова совместно с ООО «НПЦ ЛиноРМ» (Санкт-Петербург). НБС не имеет структурных аналогов в практической медицине. Установлено, что НБС свободно распространяется в просвете сосудов опухоли, останавливая кровоток, при хорошей текучести за счет быстрого отверждения кремнийорганических полимеров, входящих в его состав. В силу наличия наночастиц магнетита материал приоб-

ретает способность поглощать энергию внешнего переменного магнитного поля и нагреваться до $t=45^{\circ}\text{C}$. С этим связаны возможные показания для его применения: эндоваскулярная эмболизация сосудов и термотерапия опухоли [6].

Цель исследования. Оценка ингибирования скорости роста и циторедукции опухолей под действием в/а НБС, развившихся в мышцах пегревиваемых опухолей крыс и кроликов.

Задачи

1. Оценка ингибирования скорости роста развившегося в мышце гепатоцеллюлярного рака крыс PC1 под действием в/а НБС в диапазоне доз.
2. Верификация и оценка достоверности ингибирования скорости роста и циторедуктивного действия в/а НБС на VX2 кроликов.

Материалы и методы

Лабораторные животные. Использованы беспородные крысы-самки массой тела 200 г ($n=25$) (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ) для в/м трансплантации гепатоцеллюлярного рака PC1 и кролики-самцы породы «Гигант» массой тела 2,0–3,0 кг ($n=16$) (ФГБУ ВГЦ качества и стандарт. лек. средств для животных и кормов НПБ «Манихино», М/о) для в/м трансплантации анапластического рака печени VX2. Животных содержали в виварии отдела лабораторных животных НМИЦ в конвенциональных условиях, при естественном световом дне, брикетированном экструдированном корме, свободном доступе к питьевой воде. В день начала опыта животных взвешивали на электронных весах MW-T series, User's Manual («CAS», США) с ценой деления, соответствующей массе тела, и трансплантировали опухоли. Затем делили на 3 группы, рабочие аббревиатуры, соответственно: НБС; СО (контроль эмболизации) и НК (нелеченый контроль).

Опухолевые модели. Штаммы опухолей получены из Банка НМИЦ и трансплантированы *in vivo* (доноры $n=3-5$) соответственно стандартным протоколам [7–9]. Исходный объем опухолевых узлов (до лечения) составил для в/м PC1 крыс $V_0=1,8-2,3 \text{ см}^3$, для VX2 — $S_0=3,0-5,0 \text{ см}^2$.

Объекты и условия введения. НБС, наноферромагнетик (ООО «НПЦ ЛиноРМ», Санкт-Петербург), кремнийорганические композиции из 2 флаконов (СК и СО) смешивали *ex tempore* (начальная вязкость 0,2–0,3 Па·с) [4]. Инъекционные растворы агентов готовили *ex tempore* и вводили однократно наркотизированным (Золетил-100 в/м, «Virbac», Франция) животным с предварительно лигированной бедренной артерией при хирургическом доступе [7–9]. До-

зирование выполняли по объему, соответственно дозы НБС составили 0,1 или 0,2 мл крысам и 1,5 мл кроликам; СО — 1,5 мл кроликам; НК — адекватные объемы физраствора.

Оценка эффективности. Использованы морфометрические показатели скорости роста опухоли до и после лечения: V_t/V_0 для PC1 или S_t/S_0 (УЗИ-сканер «Mendrey DP 2200 Vet», Китай) для VX2. Далее рассчитывали время удвоения опухоли « t_2 », коэффициент эффективности « K »= $(t_2)_{\text{нбс}}/(t_2)_{\text{нк}}/CO$, фиксировали стабилизацию роста (число животных в группе), а также циторедукцию опухоли по сравнению с исходным размером (%%) с оценкой сроков регистрации и длительности удержания [7, 8].

Статистическая обработка. Оценка достоверности полученных различий выполнена для абсолютных величин площади развившейся VX2 у кроликов с использованием метода вариационной статистики. Стандартное отклонение от средней арифметической рассчитано по критерию « t » Фишера-Стьюдента в среде пакета IBM SPSS 21, значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Контролем служил исходный размер опухоли до лечения у каждого животного. Размер выборки ($n=6-7$) достаточен, что доказано высокодостоверным значением $p=0,001$ при эффективном режиме воздействия, выявленным при индивидуальной УЗИ-регистрации площади опухолевого узла. Приведенные на графиках кривые не подвергали статистическому обсчету, т.к. они представляют собой относительные величины.

Завершение экспериментов. После окончания опыта животных умерщвляли передозировкой эфирного наркоза, все манипуляции с животными выполняли с соблюдением гуманных методов обращения с лабораторными животными, действующими в РФ [10, 11].

Результаты и обсуждение

Эксперимент на PC1

В группе НК крысам ($n=6$) с лигированной артерией на 20-е сутки роста при $V_0=1,8 \pm 0,7 \text{ см}^3$ выполнено в/а введение 0,2 мл физраствора (день «0» для агентов в других группах). На 23 и 27-е сутки $V_{t1}=3,9 \pm 2,3 \text{ см}^3$ и $V_{t2}=9,6 \pm 6,3 \text{ см}^3$, $V_{t1}/V_0=2,3$ и $V_{t2}/V_0=5,3$, соответственно; « t_2 »=3 дня. В группе НБС при $V_0=2,2 \pm 0,6 \text{ см}^3$ ($n=7$) на 3 и 7-е сутки после в/а введения в дозе 0,1 мл $V_{t1}=3,1 \pm 0,9 \text{ см}^3$ и $V_{t2}=5,7 \pm 3,2 \text{ см}^3$; $V_{t1}/V_0=1,4$ и $V_{t2}/V_0=2,5$; « t_2 »=6 дн, $K=2$. В группе при $V_0=2,6 \pm 0,2 \text{ см}^3$ НБС ($n=7$) на те же сроки после в/а введения в дозе 0,2 мл $V_{t1}=3,0 \pm 0,7 \text{ см}^3$ и $V_{t2}=3,7 \pm 1,4 \text{ см}^3$, $V_{t1,2}/V_0=1,2$ и 1,5 соответственно, « t_2 »>11 дн (недостижимо), $K>4,0$. Зависимость противоопухолевого эффекта НБС от дозы по всем показателям прямая (табл. 1, 2, рис. 1). Побочные эффекты отсутствовали.

Таблица 1. Абсолютные и относительные показатели роста в/м PC1 крыс до и после в/а введения НБС

Показатели 20 V_0		Группа НК ($n=6$) на сутки роста опухоли 0,1 мл			Группы НБС ($n=7$) на сутки после лечения					
					0,2 мл					
		23	27	0	3	7		3	7	
Абсолютные	$V_{\text{ср}}, \text{ см}^3$	$1,8 \pm 0,7^{***}$	$3,9 \pm 2,3$	$9,6 \pm 6,3$	$2,2 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,9$	$5,7 \pm 3,2$	$3,0 \pm 0,7$	$3,7 \pm 1,4$
		V_t/V_0	1,0	2,3	5,3	1,0	1,4	2,5	1,0	1,2
Относительные	« t_2 », дни	~3			~6			>11 (недостижимо)		

Примечания: Во всех группах бедренная артерия лигирована; *станд. отклон.

Таблица 2. Дозовая зависимость в/а наноэмбосила на в/м РС1

Группа	Доза НБС, мл	Эффект на 3 и 7 сутки после лечения		«т2», дни	К
		V_{t1}/V_0	V_{t2}/V_0		
НК*	0,2**	2,3	5,3	3,0	-

Примечания: *Во всех группах бедренная артерия лигирована; **физраствор

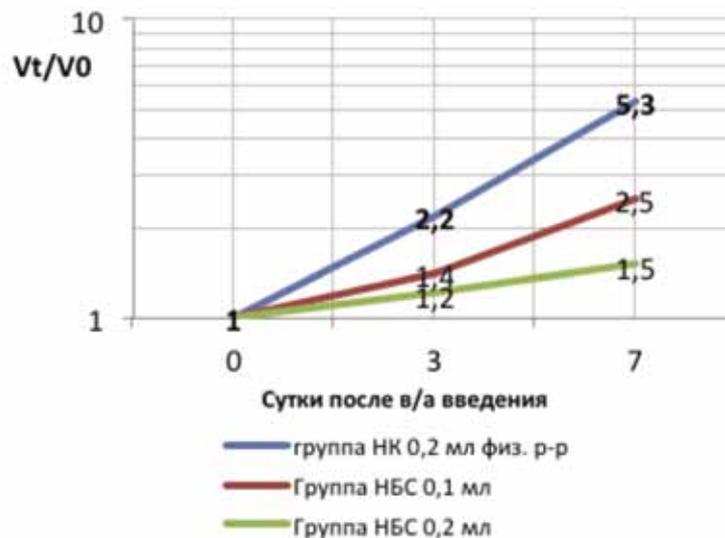


Рис. 1. Динамика роста в/м РС1 под действием наноэмбосила в диапазоне доз при однократном в/а введении

Таблица 3. Абсолютные и относительные показатели роста в/м VX2 кроликов до и после в/а введения НБС или СО (состав основы НБС)

Показатели роста опухоли V_{14}/V_0		Группа НК на сутки роста опухоли			Группа НБС на сутки после введения			Группа СО на сутки после введения		
		21	28	0	7	14	0	7	14	
		V_{t1}	V_{t2}	V_0	V_{t1}	V_{t2}	V_0	V_{t1}	V_{t2}	
Абсолютные	Ср, см ²	4,0±1,0*	11,0±2,0	23,0 ±6,0	5,0±1,0	2,0±0,5	1,8**±0,5	3,3±2,1	1,8±1,0	1,5±1,0
	Стаб. роста	-	0/7	0/7	-	4/4	2/4	-	0/4	1/3***
Относительные	S_t/S_0	1,0	2,8	6,0	1,0	0,4	0,4	1,0	0,5	0,5
	«т2», дни	3			>14 (недостижимо)					
	Циторедукция %	-	0/7	0/7	-	55	65	-	53	48

Примечания: во всех группах бедренная артерия лигирована; *станд. отклон.; **достоверно по отношению к аналогичному сроку в группе НК, $p=0,001$; ***у одного из 4 кроликов отмечено прогрессирование роста опухоли

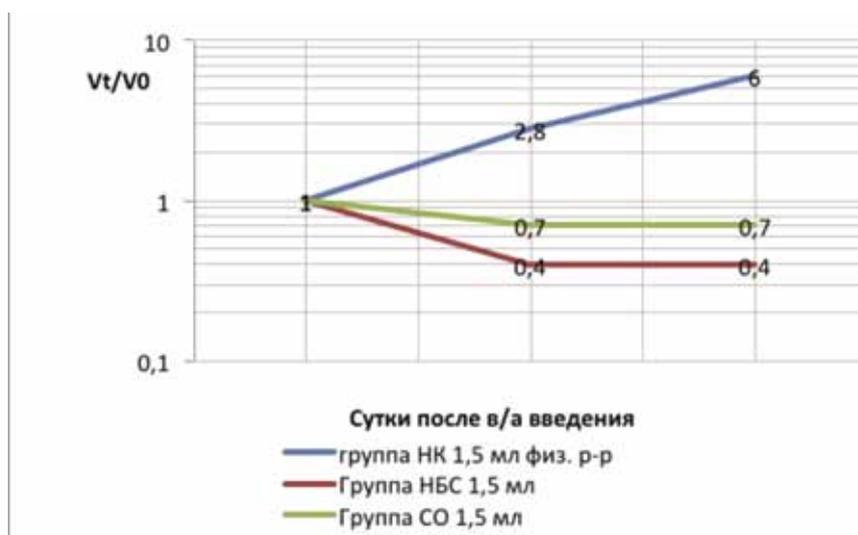


Рис. 2. Динамика роста в/м VX2 на 7 и 14-е сутки после в/а введения НБС или СО в однократной дозе 1,5 мл. На 14-е сутки различия между абсолютными величинами V_t и V_0 в группах НБС и НК достоверны, $p=0,001$

Эксперимент на VX2.

В группе НК кроликам (n=7) с лигированной артерией на 20-е сутки роста при $S_0=4,0\pm 1,0$ см² выполнено в/а введение 0,2 мл физраствора. На 23 и 27-е сутки роста $S_{11}=11,0\pm 2,0$ см² и $S_{12}=23,0\pm 6,0$ см², соответственно. В эти сроки $S_{11}/S_0=2,8$ и $S_{12}/S_0=6,0$; «τ2»=3 дня (табл. 3) спонтанной стабилизации роста или циторедукции опухолевых узлов на фоне устойчивого прогрессивного роста не выявлено. Местных побочных реакций после лигирования артерии и проведения в/а инфузии не отмечали, что свидетельствует об отсутствии нарушения регионарного кровотока.

В группе НБС $S_0=5,0\pm 1,0$ см², на 7 и 14-е сутки после в/а введения в дозе 1,5 мл, соответственно $S_{11}=2,0\pm 0,5$ см² и $S_{12}=1,8\pm 0,5$ см². В сравнении с $S_{11,2}/S_0=2,8-6,0$ в группе НК в группе НБС на оба срока $S_{11,2}/S_0=0,4$, т.е. меньше в 7 и 15 раз (различия достоверны по абсолютным величинам S_t и S_p , $p=0,001$); «τ2» >14, т.е. недостижимо за период наблюдения и $K>5$, соответственно (табл. 3). Стойкая стабилизация роста опухоли в группе НБС в течение 14 дней после лечения сопряжена с циторедукцией опухоли на 55–65% у всех животных (n=4) (табл. 3, рис. 2). Динамика роста VX2 под действием НБС свидетельствует о достоверном, значимом и устойчивом уменьшении скорости роста и площади опухолевого узла.

В группе СО $S_0=3,0\pm 2,0$ см², на те же сроки после в/а введения в дозе 1,5 мл $S_{11}=2,0\pm 1,0$ см² и $S_{12}=2,0\pm 1,0$ см², соответственно, $S_{11,2}/S_0=0,5$; «τ2»>14 (недостижимо), $K>5$. Единичная стабилизация роста на 14 сутки сопряжена с циторедукцией опухоли на 48–53% у 3 из 4 кроликов, у одного из них опухоль прогрессировала. Таким образом, в группе СО циторедуктивный эффект не имел устойчивой динамики (таб. 3, рис. 2). Местные побочные эффекты в группах НБС и СО отсутствовали в течение всего периода наблюдения.

Результаты, полученные с новым патентованным средством, отличаются новизной и оригинальностью, так как НБС не имеет структурных аналогов в практической медицине [6].

Заключение

На перевитых в мышцу бедра опухолях с регионарным кровотоком РС1 крыс ($V_0=1,8-2,3$ см³) и VX2 кроликов ($S_0=3,0-5,0$ см²) изучен новый наноферромагнетик наноэмбосил, кремнийорганические композиции в 2 флаконах (рабочие аббревиатуры: система катализаторов, СК и состав основы, СО), при соединении их в темноте дающие хорошо текучую смесь с относительно низкой вязкостью 0,2–0,3 Па·с. Кон-

троль эмболизации проведен на фоне лигирования бедренной артерии и прямого сравнения. Показано, что при однократном введении в бедренную артерию НБС в диапазоне доз 0,1 или 0,2 мл для крыс и 1,5 мл для кроликов длительно в 2–4 раза и дозозависимо ингибирует рост обеих опухолей. Под действием 0,1 и 0,2 мл НБС снижает скорость роста РС1 в сравнении с нелеченым контролем от $V_t/V_0=2,3-5,3$ до 1,4–2,5 и 1,2–1,5, соответственно. Это реализовалось в кратной задержке времени удвоения размеров опухоли «τ2» более чем на 6 и 11 против 3 дней. Под действием 1,5 мл НБС или СО скорость роста VX2 в сравнении с нелеченым контролем снизилась от $S_t/S_0=2,8-6,0$ до 0,4 или 0,5 соответственно. В результате достигнута многократная задержка «τ2» — более чем на 14 дней против 3 дней в группе нелеченого контроля, причем на 14 сутки ингибирующий эффект НБС был высоко достоверным против нелеченого контроля ($p=0,001$) и сопровождался устойчивой циторедукцией опухоли на 50–65% у всех животных с длительной стабилизацией процесса в отличие от СО.

Полученные данные позволяют считать оригинальный наноэмбосил эффективным агентом для избирательной артериальной эмболизации и рекомендовать продолжение его доклинического изучения в лечебном и предоперационном режимах. Хорошая переносимость в/а НБС в изученных дозах с отсутствием местных побочных эффектов открывает возможность изучения его в качестве нанотермосенсибилизатора при низкочастотной МГТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Katsanos K., Kitrou P., Spiliopoulos S. et al. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials // PLoS One. — 2017. — Vol. 12(9). — e0184597. — doi: 10.1371/journal.pone.0184597.
2. Lena J.R., Chaudry M.I., Turner R.D. et al. Endovascular Embolization of Head and Neck Tumors // Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery / Chapter In: Gandhi C., Prestigiacomo C. (eds) Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery. Springer, Cham, 2018. — P. 397–411. — https://doi.org/10.1007/978-3-319-65206-1_31.
3. Mortazavi S., Tummala R., Grande A. et al. E-068 dual lumen balloon assisted pre-operative embolization with Onyx for hypervascular head and neck tumors // J. Neurointerv. Surg. — 2014. — (Suppl 1). — A70–1. — doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011343.135.

4. Патент РФ №207/2073529. 2012 г. Композиция для эмболизации кровеносных сосудов. Маковецкая К.Н., Сиротинкин Н.В., Карелин М.И. и др. <https://findpatent.ru/patent/207/2073529.html>. [Patent RF №207/2073529. 2012 g. Kompozitsiya dlya embolizatsii krovenosnykh sosudov. Makovetskaya K.N., Sirotinkin N.V., Karelin M.I. i dr.].
5. Garanina A.S., Naumenko V.A., Nikitin A.A. et al. Temperature-controlled magnetic nanoparticles hyperthermia inhibits primary tumor growth and metastases dissemination // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. — 2020. — Vol. 25. — P. 102–171. — <https://doi.org/10.1016/j.nano.2020.102171>.
6. Патент РФ №2670446, 2017. Композиция для эмболизации и гипертермии сосудистых опухолей. Маковецкая К.Н., Николаев Г.А., Гранов А.М. и др. Опубл.–23.10.2018.–Бюл. №30. https://yandex.ru/patents/doc/RU2670446C1_20181023. [Patent RF №2670446. 2017. Kompozitsiya dlya embolizatsii i gipertermii sosudistykh opukholey. Makovetskaya K.N., Nikolayev G.A., Granov A.M. i dr. Opubl.– 23.10.2018.–Vyul. №30.].
7. Трещалина Е.М., Якунина М.Н., Фадеев А.Ю. и др. Моделирование трансартериальной химиоэмболизации на крысах с перевиваемым гепатоцеллюлярным раком печени // *Российский онкологический журнал*. — 2016. — Т. 21(5). — С. 259–263. — <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-259-263>. [Treshalina E.M., Yakunina M.N., Fadeev A.Yu. i dr. 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.)].
8. Фадеев А.Ю., Якунина М.Н., Трещалина Е.М. Эффективность трансартериальной химиоэмболизации развившихся перевиваемых опухолей животных с помощью отечественных микросфер на основе поливинилового спирта // *Российский биотерапевтический журнал*. Спецвыпуск. — 2017. — Т. 16. — С. 78–79. — <https://bioterapevt.epub.ru/jour/article/viewFile/1053/1054/pdf>. [Fadeyev A.Yu., Yakunina M.N., Treshalina E.M. Effektivnost transarterialnoy khimioembolizatsii razvivshikhsya perevivayemykh opukholey zhivotnykh s pomoshchyu otechestvennykh mikrosfer na osnove polivinilovogo spirta // *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. Spetsvypusk. 2017.–16.–s.78–79. (In Russ.)].
9. Якунина М.Н., Фадеев А.С., Калишьян М.С. и др. Особенности проведения эмболизации крупными микросферами бедренной артерии крыс и кроликов // *Российский онкологический журнал*. — 2015. — Т. 5. — С. 40–43. [Jakunina M.N., Fadeev A.S., Kalishjan M.S. i dr. Features of trans-arterial embolization with large microspheres of rats and rabbits *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2015; 20 (5): 40–43. (In Russ.)].
10. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 года N199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».
11. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Национальный научно-исследовательский совет, Комиссия по наукам о жизни, Институт ресурсов лабораторных животных // National Academy Press. Washington D.C. — 2014. — С. 61–1126: ил. [Rukovodstvo po soderzhaniyu i ispolzovaniyu laboratornykh zhivotnykh. Natsionalnyy nauchno-issledovatel'skiy sovet. Komissiya po naukam o zhizni. Institut resursov laboratornykh zhivotnykh // National Academy Press. Washington D.C.–2014.–3.–4.–с.61–1126: il.].

Поступила в редакцию 07.05.2020 г.

*H.M. Treshalina¹, M.N. Yakunina¹,
K.N. Makovetskaya², A.A. Stangevskiy²*

Dynamics of tumor growth under the action of the new nano-ferrimagnetic nanoembosil with transarterial introduction

¹FSBI «NMRC of Oncology of N.N.Blokhin» of MH of RF, Moscow,

²GRRС of Radiology and Surgical Technologies of MH of RF, Saint Petersburg

Introduction. For the treatment of primary inoperable and metastatic solid human tumors with local regional arterial blood flow, a minimally invasive embolization method is used, which causes a decrease in the growth rate and size of the malignancy (cytoreduction), local side effects of which depend on the viscosity of the embolizing agent. Nanostructured ferro- and ferrimagnetics (ferrites) allow selectively achieving not only cytoreduction, but also full effect by following the embolization of magnetic hyperthermia (MHT). *Material and methods.* The study of a new original embolizing nano-ferrimagnetic nanoembosil with low viscosity was performed with intra-arterial (i.a.) administration to anesthetized animals with intramuscular (i.m.) developed tumors (PC1 and VX2). This allowed us to evaluate its effectiveness using adequate criteria and the method of variation statistics (Fisher-Student's criterion «t» in the environment of the IBM SPSS 21 package) and statistically significant differences at $p \leq 0.05$. *Results and discussion.* It is shown that nanoembosil in doses of 0.1 and 0.2 ml for rats and 1.5 ml for rabbits is dose-dependent, and in the case of VX2 it is statistically significant ($p=0.001$) for a long time in 2-6 times inhibits the rate of tumor growth without side effects with long-term stabilization and cytoreduction by 50–65%. Structural analogs of nanoembosil in the practice of medicine there. *Conclusion.* Thus, nanoembosil can be considered an original effective agent for selective arterial embolization and it is recommended to continue its preclinical study in therapeutic and preoperative modes. Good tolerance of i.a. administration of nanoembosil in the studied doses with no local side effects opens the possibility of studying the possibility of studying it as a thermo-sensitive nanomaterial for low-frequency MHT.

Key words: nanoferrimagnetic, nanoembosil, intraarterial administration, intramuscular tumor, rats, rabbits