

А.В. Панченко<sup>1</sup>, Е.А. Плахов<sup>1</sup>, Е.А. Губарева<sup>1</sup>, К.С. Хитрин<sup>2</sup>, Л.С. Гузевых<sup>2</sup>,  
В.Ю. Балабаньян<sup>2</sup>

### Моделирование солидного рака печени у кролика

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,  
<sup>2</sup> ООО «Технология лекарств», Московская область

Исследованы возможности моделирования опухоли печени у кроликов породы Советская шиншилла путем имплантации в левую долю печени кусочков плоскоклеточной опухоли VX2, полученной от кроликов-доноров с привитой опухолью в мышцы бедра.

Установлены основные параметры модели — динамика роста опухоли, частота перевивки, частота развития сопутствующих опухолей брюшной полости. Предложен способ малоинвазивного мониторинга за развитием опухоли после имплантации в печень по уровню гранулоцитов венозной крови. Установлено, что наиболее адекватным способом диагностики опухоли печени у кролика является компьютерная томография.

**Ключевые слова:** опухоль VX2, модель рака печени, перевивка опухоли, лейкоцитоз, кролик, компьютерная томография, микросферы

Развитие онкологии и новых технологий лечения новообразований невозможно без их моделирования, позволяющего переносить полученные в эксперименте данные в клиническую практику, где они подтверждаются или отклоняются. Одним из таких направлений является моделирование рака печени у кроликов с целью применения в интервенционных технологиях химиоэмболизирующего лечения. Моделирование опухолей у кроликов применяется на протяжении длительного времени, часто с этой целью используется опухоль VX2, полученная в 1930–1940 гг. [1, 4]. Опухоль VX2 представляет собой вызванную вирусом анапластическую плоскоклеточную карциному, характеризующуюся гиперваскуляризацией, быстрым ростом и легким распространением в мышечной ткани. Перевивка этой опухоли со времени ее получения использовалась для моделирования опухолей головы и шеи, почки, головного мозга, печени и др. [3]. Опыт использования данной опухоли в России практически отсутствует. Согласно данным литературы опухоль прививается в мышцы задних конечностей кроликам, частота

успешной перевивки при использовании незамороженной опухоли составляет 88%, а при имплантации после криоконсервации около 33%. Для перевивки опухоли VX2 в печень применяется способ введения клеточной суспензии (успешная частота перевивки 43%) или кусочка солидной опухоли (успешная частота перевивки 84%), рекомендуется использовать свежий материал опухоли. В зависимости от способа наблюдается различная частота приживления опухоли в печени и развития сопутствующих опухолей в брюшной полости [5].

Целью данной работы была апробация модели рака печени с использованием штамма опухоли VX2 у кроликов.

### Материалы и методы исследования

#### Животные

Работа выполнена в виварии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» с соблюдением Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях и была одобрена локальным научным комитетом.

В исследовании использованы 13 кроликов-самок породы Советская шиншилла весом  $2757 \pm 77,5$  г. (ФГУП ПЛЖ «Рапполово»). Для идентификации каждого животного укрепляли метку с индивидуальным номером. Животные содержались в индивидуальных клетках с поддоном RS-15 из нержавеющей стали и получали воду и полнорационный корм для кроликов *ad libitum* (ООО «Лабораторкорм», Москва). Температура воздуха в помещениях для содержания животных составляла 18–20 °С.

#### Схема эксперимента

Животных по мере поступления из питомника случайным методом использовали для формирования «донорской» и «опытной» групп:

1. В «донорской» группе осуществляли прививку опухоли VX2 в мышцу бедра (кролики №№ 1м–4м).

Кроликам № 1м, 2м осуществляли прививку 10% взвеси опухолевых клеток после размораживания из собственного криобанка однократной инъекцией 0,5 мл иглой 18G в левую заднюю поверхность мышц бедра. Кроликам № 3м и 4м опухоль была привита от кролика № 2м, после иссечения кусочка опухоли из мышц бедра, асептического протирания ее через сито с диаметром ячейки 1 мм и приготовления 10% взвеси клеток в среде RPMI (Sigma-Aldrich, США). Через 12–14 дней после прививки опухоли этих животных использовали в качестве доноров для перевивки опухоли VX2 в печень кроликам опытной группы. Опухоль в ткани мышц бедра была выявлена у всех животных.

2. В «опытной» группе осуществляли прививку опухоли VX2 в печень.

Внутрипеченочная имплантация осуществлялась способом введения кусочка солидной опухоли [5]. 9 кроликам (№№ 1п-9п) была выполнена прививка опухоли VX2 от животных донорской группы. В качестве места имплантации была выбрана левая латеральная доля печени, в связи с более удобным углом ответвления питающей артерии и, соответственно, доступом при ангиографических манипуляциях и введении химиоэмболизирующих препаратов, в частности микросфер [3]. Избегали контакта фрагмента опухоли с другими участками поверхности печени, органами брюшной полости, для уменьшения риска развития сопутствующих опухолей брюшной полости.

### Экспериментальные процедуры

#### *Взвешивание животных*

За животными вели постоянное наблюдение. Взвешивание производилось еженедельно (электронные весы ScoutPro фирмы «Ohaus instruments (Shanghai) CO., LTD», КНР).

#### *Гематологические исследования*

У 4 кроликов на протяжении опыта проводилась оценка изменений гематологических показателей. Взятие образцов крови проводили из краевой вены уха. При взятии крови животных надежно фиксировали путем пеленания, выбривали волосяной покров в области ушной вены внешнего края уха, протирали кожу 70% спиртовым раствором. Стерильным внутривенным катетером 24G прокалывали кожу, стенку сосуда и набирали соответствующее количество крови в пробирку с антикоагулянтом К<sub>2</sub>EDTA. Перед извлечением катетера из вены, пережимали вену пальцем выше места укола, иглу извлекали, а место укола некоторое время сдавливали тампоном для предотвращения образования гематомы. Область пункции дезинфицировали спиртовым раствором. В течение часа после взятия образца крови проводили его анализ на ветеринарном автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-2800Vet (Китай).

#### *Операция по прививке опухоли VX2 в печень*

У кролика-донора после эвтаназии выделяли кусочки опухоли размером 2x2x2 мм без некроза и выполняли перевивку под капсулу левой доли печени реципиента.

Животное после вводного наркоза Пофолом («Кларис-Лайфсайнсиз Лимитед», Индия), 20 — 25 мл внутривенно, фиксировали на операционном столе в положении лежа на спине. В области оперативного доступа выбривали шерсть с помощью электрической бритвы. Операционное поле обрабатывали антисептическим раствором «Cleandesin-ELITOPRED».

Операцию проводили под масочным наркозом газовой смесью кислорода с севофлюраном (Севоран, 100%, ООО «Эбботт Лэбораториз»).

Скальпелем рассекали кожу по срединной линии от мечевидного отростка по направлению к пупочному кольцу на 3 см, мобилизовали поверхностную фасцию и жировую ткань. Хирургическими ножницами рассекали мышцы живота по белой линии на длину 3 см от мечевидного отростка. Пальцами захватывали край левой латеральной доли печени и выводили из лапаротомной раны наружу, с помощью анатомического изогнутого пинцета под капсулу печени вводили кусочек перевиваемой опухоли в предварительно сформированный этим же пинцетом канал под капсулой (рис. 1). Долю печени возвращали в исходное положение, брюшную полость осматривали на наличие кровотечений. Производили послойное зашивание лапаротомной раны с помощью простых узловатых швов (нить PGA 2-0). Шов обрабатывали раствором «Террамицин».

#### *Эвтаназия животных*

После окончания эксперимента животные были подвергнуты эвтаназии по следующей фармакологической схеме, конечной целью которой являлась медикаментозная остановка дыхания и сердцебиения. Индукция глубокого наркоза осуществлялась с помощью Пофола. Для уменьшения выраженности боли в месте инъекции первичную дозу препарата смешивали в шприце непосредственно перед инъекцией с 1% раствором лидокаина (ОАО «Дальхимфарм», Россия), в соотношении 1 часть лидокаина на 20 частей Пофола. Вся процедура длилась несколько минут, при этом животное не испытывало боли и страданий.

Инструментальные методы (компьютерная томография — КТ, ультразвуковое исследование — УЗИ). С целью выявления и определения размеров опухоли печени в динамике применяли следующее оборудование:

- Аппараты УЗИ Sonoscape A8 (датчик 7,5 МГц линейный) и Mindray DC-7 (датчик 10 МГц линейный).
- Компьютерный томограф Siemens 4 CT (Электрон, Россия).
- Система газового масочного наркоза UGO Basile 21100 (Италия).

4 кроликам (№№ 1п-4п) выполнили ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и 3 кроликам (№№ 2п-4п) компьютерную томографию брюшной полости.

Компьютерная томография (КТ). Подготовка кролика к компьютерной томографии заключалась в подведении масочного наркоза воздушно-кислородной смесью с изофлюраном (Форан, 99,9% 100 мл, Abbott Laboratories, Великобритания). Кролика фиксировали на столе компьютерного томографа на животе. Предварительно в краевую вену уха устанавливали стерильный внутривенный катетер 24G для введения рентгеноконтрастного вещества (Омнипак, Nyscomed Phagma AG, вводили из расчета 1,5 мл/кг массы тела кролика). Исследование выполняли дважды — по нативному протоколу и с введением рентгеноконтрастного вещества.

#### *Патоморфологические исследования*

Для получения данных о динамике развития опухоли, частоте успешности перевивки и развития опухолевого процесса у кроликов, подвергнутых эвтаназии, проводили патоморфологическое исследование органов с макроскопической оценкой, у выявленных опухолевых узлов печени измеряли наибольший размер с помощью линейки. Проводили гистологическую оценку опухоли в месте перевивки. Использовали стандартный метод проводки гистологического материала, готовили срезы с парафиновых блоков толщиной 3-5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином.

#### *Статистические методы*

Все количественные данные обрабатывали статистическими методами, значимость различий оценивалась по t-критерию Стьюдента. Все данные усреднялись и представлены в виде среднего значения и средней арифметической ошибки.

## Результаты и обсуждение

#### *Данные наблюдения за животными*

Кролики удовлетворительно переносили оперативное вмешательство с лапаротомическим доступом. Признаков воспаления на месте операционной раны, болезненности и ограничения подвижности не обнаружено. Кожные швы были удалены через 10 суток после операции.

**Таблица 1. Динамика массы тела кроликов с имплантированной опухолью VX2 в печень**

Параметр	Сутки после перевивки опухоли					
	0	7	14	21	28	35
Количество кроликов	9	9	9	8	3	3
Масса тела, г (M±m)	2791±74	2905±92	3036±95	3134±132	2988±67	2924±174

**Таблица 2. Гематологические показатели у кроликов с опухолью VX2, привитой в печень (M±SD)**

Показатель	Сутки после перевивки опухоли				
	0	7	14	21	28
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,9±2,08	14,5±1,77 *	13,1±1,74 **	15,9±5,16 *	19,9±2,97 *
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	3,1±1,57	3,8±0,28	3,4±1,04	5,4 ±3,68	6,6±5,66
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,3±0,16	0,8±0,21	0,4±0,10	0,7±0,21	0,5±0,07
Гранулоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,5±1,77	9,9±1,84 *	9,3±2,49 *	9,9±2,09 **	12,9±2,76 **
Лимфоциты, %	38,6±18,71	26,8±5,44	27,2±10,65	31,4 ±10,90	31,5±23,55
Моноциты, %	4,2±2,09	5,3±0,99	3,0±0,53	4,7 ±1,89	2,4±0,14
Гранулоциты, %	57,3±16,68	68,0±4,45	69,9±10,53	63,9 ±9,08	66,2±23,69
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,9±0,66	5,9±0,40	5,9±0,46	5,7 ±0,27	5,8±0,35
Гемоглобин, г/л	123±8,5	143±6,4	130±8,6	131,5 ±6,56	126,5±4,95
Гематокрит, %	39,7±2,54	40,4±1,56	40,0±2,88	37,6 ±2,04	37,9±1,56
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	501±369,4	739±165,5	637±42,6	652,5±191,8	754,0±560,

\* — p<0,05, \*\* — p<0,01, по сравнению с 0 сутками.

**Таблица 3. Сводные данные патоморфологического исследования кроликов с опухолью печени**

Параметр	Сутки после перевивки опухоли			Всего животных (%)
	14	21	35	
Опухоль печени в месте имплантации	1п	3п, 6п, 7п, 8п, 9п	2п, 4п, 5п	9 (100%)
Опухоль печени вне зоны имплантации	–	6п	5п	2 (22%)
Сопутствующие опухоли других органов брюшной полости	–	3п, 6п	–	2 (22%)
Развитие канцероматоза брюшины	–	3п, 7п	2п, 5п	4 (44%)
Метастазы в легкие	–	–	5п	1 (11%)
Количество животных	1	5	3	9 (100%)

**Таблица 4. Динамика среднего размера опухолей у кроликов после перевивки опухоли VX2 в левую долю печени (M±SD)**

№ кролика	Способ регистрации	Сутки опыта		
		14	21	35
		Наибольший размер опухоли, мм		
1п	Аутопсия на 14 сутки	12	—	—
2п	КТ на 14 сутки, 21 сутки, аутопсия на 35 сутки	13	17,5	41
3п	КТ на 14 сутки, аутопсия на 21 сутки	17	32	—
4п	КТ на 19 сутки, аутопсия на 35 сутки	—	25	45
5п	Аутопсия на 35 сутки	—	—	35
6п	Аутопсия на 21 сутки	—	30	—
7п	Аутопсия на 21 сутки	—	58	—
8п	Аутопсия на 21 сутки	—	20	—
9п	Аутопсия на 21 сутки	—	16	—
Средний наибольший размер опухоли, мм (M±SD)		14,0±2,65	28,4±14,41	43,0±2,00

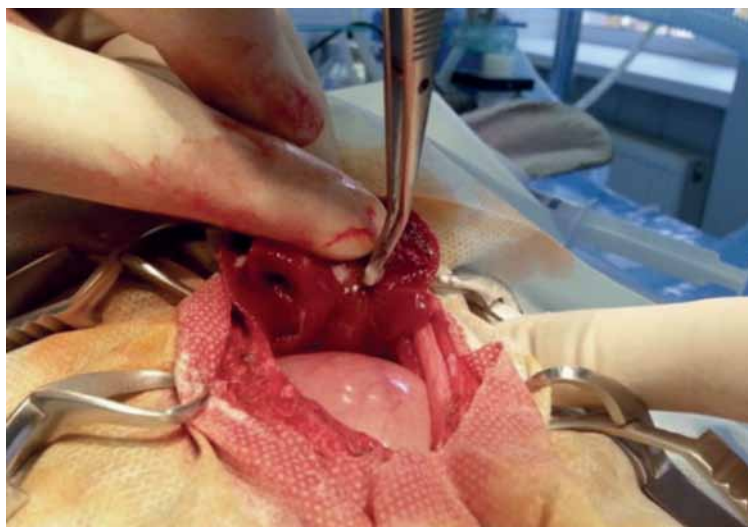
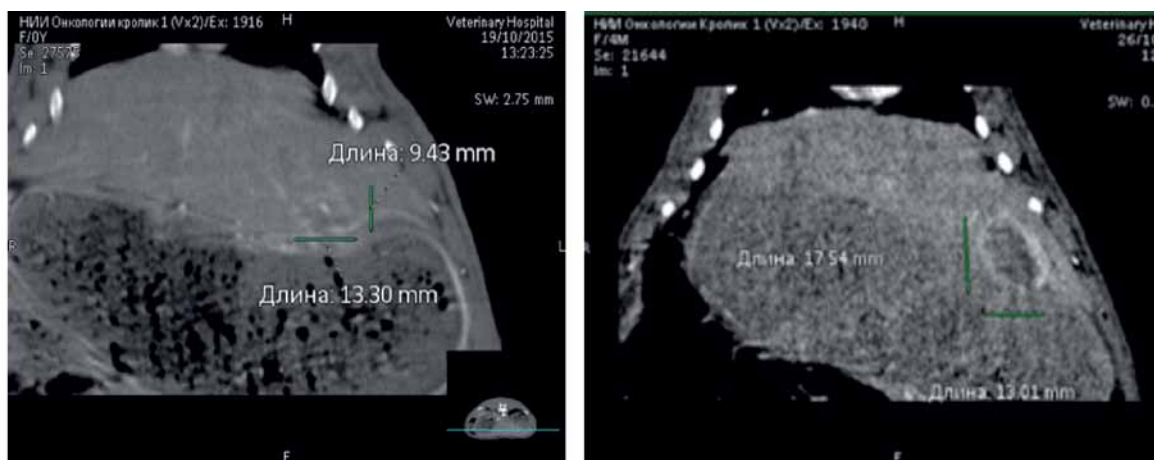


Рис. 1. Этап операции по имплантации опухоли VX2 в левую латеральную долю печени у кролика. В лапаротомную рану выведена латеральная левая доля печени, подведен пинцет с кусочком опухоли



Рис. 2. Ультразвуковое исследование печени у кролика № 3п на 14 сутки после перевивки опухоли. Четко визуализируется опухоль печени диаметром 15 мм (MindrayDC-7, датчик 10 МГц линейный)



А

Б

Рис. 3. КТ в режиме контрастирования. Кролик № 2п. А. — 14 сутки после перевивки опухоли. Опухоль 9,4x13,3 мм в левой доле печени (на месте перевивки). Б. — 21 сутки после перевивки опухоли. Опухоль 13,0x17,5 мм в левой доле печени (на месте перевивки)

Данные динамики массы тела животных с опухолью печени представлены в табл. 1.

Как можно судить по данным, представленным в табл. 1, в течение 21 суток после перевивки опухоли наблюдается прибавка массы тела, что свидетельствует о хорошей переносимости операции по перевивке опухоли и инструментальных процедур, выполняемых у животных. На более поздних сроках опыта (28–35 сутки) наблюдалось снижение массы тела кроликов, связанное с прогрессированием опухолевого процесса.

*Данные гематологических исследований*

Для объективного мониторинга состояния животных кроме взвешивания проводили оценку гематологических показателей крови у кроликов с перевитой в печень опухолью VX2 (табл. 2).

Было установлено, что у кроликов уже через 7 суток после имплантации опухоли развивается ассоциированный с ней лейкоцитоз, степень которого нарастает к 28 суткам (табл. 2). Лейкоци-

тоз обусловлен абсолютным увеличением содержания в крови гранулоцитов. Гематологический анализатор не позволяет дифференцировать популяции гранулоцитов, однако данный параметр отражает содержание в крови основных клеток гранулоцитарного ряда — нейтрофилов. Полученные результаты согласуются с литературными данными [2] и позволяют использовать гематологический анализ, как доступный и малоинвазивный способ диагностики успешной перевивки опухоли и ее развития.

*Данные инструментальных методов исследования перевивки опухоли VX2 в печень*

На рис. 2 приведено изображение, полученное при ультразвуковом сканировании печени у кролика №3п на 14-е сутки после имплантации опухоли.

Метод УЗИ позволяет четко визуализировать ткань печени и опухоль (рис. 2), однако подобный результат удалось получить в половине случаев исследования, у части животных четкой

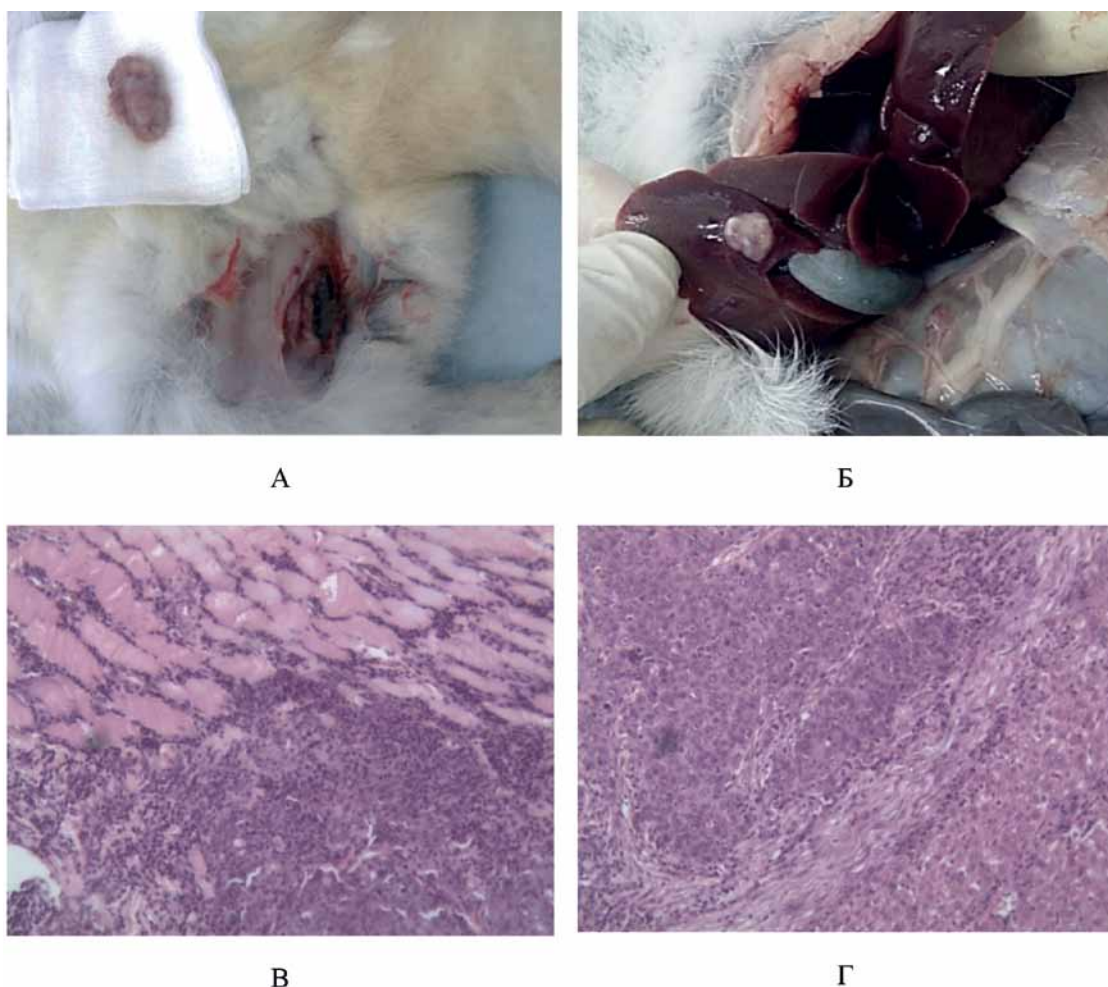
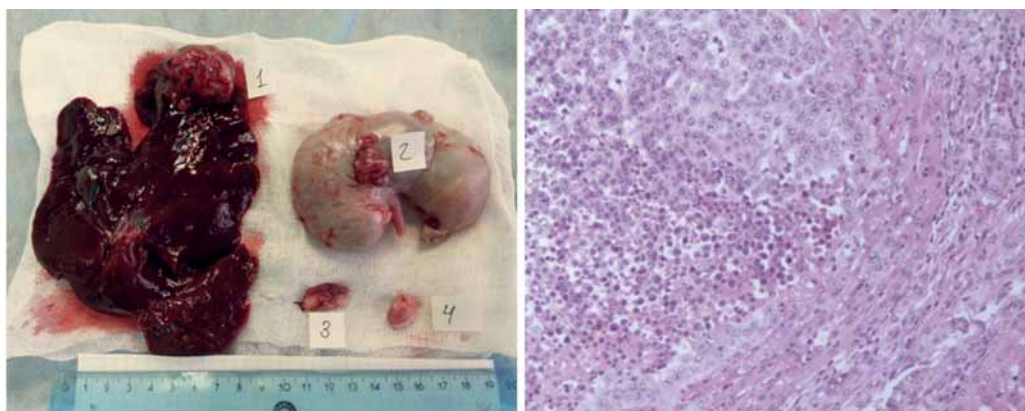


Рис. 4. Макро- и микрофотографии опухоли VX2, привитой в мышцы бедра и печень у кролика. А. — кролик 1м. Опухоль в мышцах бедра (2х1,5 см). Б. — кролик 1п. Опухоль в печени (диаметр 1,2 см). В. — микрофотография опухоли VX2, привитой в мышцу (гематоксилин-эозин, ув. х200). Низкодифференцированная опухоль (плоскоклеточный рак) с обширными зонами некроза и воспалительной инфильтрацией отдельных участков. Опухоль с инвазивным характером роста и высоким индексом митотической активности. Г. — микрофотография опухоли VX2, привитой в печень (гематоксилин-эозин, ув. х200). Опухоль аналогичного строения опухоли в мышце, окружена соединительнотканной капсулой. Наблюдается дистрофия гепатоцитов вокруг опухолевых узлов



А.

Б.

Рис. 5. Кролик №3п. Аутопсия на 21 сутки после перевивки опухоли в печень. А. 1 — опухоль в печени на месте перевивки в левой доле печени (диаметр 32 мм). 2 — опухолевый узел на печеночной поверхности желудка. 3 — опухолевые узлы в диафрагме. 4- опухолевый узел в брыжейке желудка. Б. Микрофотография опухолевого узла в печени с зонами некроза в центре (гематоксилин-эозин, ув. x200)

визуализации печени добиться не удалось вне зависимости от использованного оборудования. Возможно, требуется специальная подготовка животного для уменьшения газообразования в кишечнике, которое препятствует проведению исследования. Однако подобная подготовка у животных с цекотрофией может негативно сказаться на пищеварительной системе кроликов, поэтому она не применялась [6]. Таким образом, УЗИ не может быть надежным способом визуализации и объективного контроля развития опухоли печени у кроликов.

КТ исследование выполняли 2 кроликам на 14 сутки и на 21 сутки для оценки динамики роста опухоли. У обоих кроликов выявлена опухоль на месте перевивки с четкими границами. При исследовании с введением контрастного вещества наблюдается контрастирование по периферии опухоли.

Как видно на рис. 3, у кролика «№2п с 14 на 21 сутки после перевивки опухоли происходило увеличение наибольшего размера опухоли на 32%. Также отмечено увеличение контрастирования опухоли по периферии при введении контрастного вещества.

#### *Результаты патоморфологических исследований*

Для оценки размеров опухоли после перевивки в печень и уточнения сроков для выполнения инструментальных исследований кролик №1п был подвергнут эвтаназии на 14 сутки после перевивки опухоли, была выявлена опухоль в печени диаметром 12 мм (рис. 4б).

Проведено гистологическое исследование образцов ткани опухоли из мышцы бедра и печени для верификации опухоли печени (рис. 4в, 4г).

У кролика №3п, подвергнутого эвтаназии по этическим соображениям, на 21 сутки после перевивки опухоли были выявлены несколько

опухолевых узлов в брюшной полости (рис. 5). На месте имплантации выявлена опухоль в печени с наибольшим диаметром 3,2 см, опухолевый узел на печеночной поверхности желудка, с наибольшим размером около 1,5 см, опухолевые узлы в диафрагме диаметром по 0,5 см каждый и опухолевый узел в брыжейке желудка диаметром 1,0 см. Следует отметить, что у кролика 1п, подвергнутого аутопсии на 14 сутки, сопутствующих опухолей брюшной полости выявлено не было.

Данные патоморфологического исследования обобщены в табл. 3. Частота успешной перевивки опухоли в печень составила 100%. При моделировании опухоли печени, нам не удалось избежать развития сопутствующих узлов опухоли. Опухолевые узлы в печени вне зоны имплантации были выявлены у кролика №6п на 21 сутки и 5п на 35 сутки. Сопутствующие опухоли других органов брюшной полости были выявлены у кроликов 3п и 6п на желудке на поверхности, прилежащей к опухолевому узлу печени в зоне имплантации. У 4 кроликов наблюдалось развитие канцероматоза брюшной полости с 21 по 35 сутки. У кролика №5п выявлены метастазы в легких на 35 сутки. Таким образом, развитие опухоли в печени уже к 21 суткам приводит к формированию метастазов опухоли в брюшной полости, возможно выявление их только у части животных связано с различной глубиной имплантации опухолевого материала под капсулу печени. Наиболее крупной опухолью, выявленной у всех животных, была опухоль печени в зоне имплантации.

#### *Сводные результаты моделирования опухоли печени у кролика*

На основании прямых и инструментальных методов исследования были обобщены данные по динамике развития опухоли VX2 при имплантации в печень кроликам (табл. 4).

Как следует из данных таблицы, опухоль характеризуется быстрым развитием, небольшим отклонением размеров опухоли на разных сроках исследования, что позволяет судить о хорошей воспроизводимости параметров модели. Средние наибольшие размеры опухоли на 14 сутки после имплантации составляют  $14,0 \pm 2,65$  мм, на 21 сутки —  $28,4 \pm 14,41$  мм и на 35 сутки —  $43,0 \pm 2,00$  мм.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что данная модель опухоли печени кролика может быть использована для исследования химиоэмболизирующих средств, предназначенных для интраартериальной эмболизации опухоли. С этой целью может быть рекомендован следующий протокол исследования. Для интраартериального доступа может быть использована бедренная артерия кролика путем прямого доступа, т.к. артерия небольших размеров для подкожного доступа под контролем ультразвука. Артерия выделяется и берется на лигатуры, далее осуществляется сосудистый доступ по Сельдингеру с использованием 21G иглы и 0,018 дюйм проводника с установкой 3F интродьюсера (например, Cook Medical, США). Далее с применением С-дуги возможно введение катетера 2F (например, JB1, Cook Medical, США) по проводнику в чревный ствол, общую печеночную артерию и собственные печеночные артерии. Выполняется инфузия химиоэмболизирующего средства, после окончания которой катетер удаляется и бедренная артерия лигируется шелковым шовным материалом 3-0 для достижения гемостаза. Кровоток в конечности будет обеспечиваться коллатеральными сосудами, кожная рана ушивается. Животное может быть выведено из анестезии и наблюдаться до эвтаназии [3].

Работа была выполнена в рамках госконтракта № 14411.2049999.19.057 от 19.08.2014 на выполнение научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы «Доклинические исследования лекарственного средства для эмболизирующей терапии рака печени на основе микросфер», Шифр «2.1 Микросферы 2014»

*Авторы выражают благодарность Герасимову А.С., врачу КТ ветеринарной клиники неврологии, травматологии и интенсивной терапии доктора Сотникова, за помощь в проведении исследований.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kidd J.G., Rous P. A transplantable rabbit carcinoma originating in a virus-induced papilloma and containing the virus in masked or altered form // J. Exp. Med. — 1940. — Vol. 71. — P. 813–838.
2. Hough A.J. Jr, Hubbard W.C., Oates J.A. VX2 carcinoma, pulmonary metastases, and neutrophilic leukocytosis. Possible animal model of tumor-associated granulocytosis // Am. J. Pathol. — 1983. — Vol. 112. — № 2. — P. 231–237.
3. Parvinian A., Casadaban L.C., Gaba R.C. Development, growth, propagation, and angiographic utilization of the rabbit VX2 model of liver cancer: a pictorial primer and «how to» guide // Diagn. Interv. Radiol. — 2014. — Vol. 20. — № 4. — P. 335–340.
4. Rous P., Beard J.W. The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas (Shope) // J. Exp. Med. — 1935. — Vol. 62. — P. 523–548.
5. Virmani S., Harris K.R., Szolc-Kowalska B. et al. Comparison of two different methods for inoculating VX2 tumors in rabbit livers and hind limbs // J. Vasc. Interv. Radiol. — 2008. — Vol. 19. — P. 931–936.
6. Washington I.M., Van Hoosier G. Clinical Biochemistry and Hematology. In: Suckow M. A., Stevens K. A., Wilson R. P. (Eds.): The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents. — Elsevier. — 2012. — P. 73.

Поступила в редакцию 25.01.2017 г.

*A.V. Panchenko<sup>1</sup>, E.A. Plakhov<sup>1</sup>, E.A. Gubareva<sup>1</sup>, K.S. Khitrin<sup>2</sup>, L.S. Guzevatykh<sup>2</sup>, V.Yu. Balabaniyan<sup>2</sup>*

### **Modeling of solid liver cancer in a rabbit**

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg

<sup>2</sup>Ltd "Technology of Medicines", Moscow Region

Possibilities of the liver tumor modeling were assessed in rabbits of Soviet Chinchilla strain by implantation into the left lobe of the liver slices of squamous cell VX2 tumor obtained from donor rabbits inoculated with the tumor in the thigh muscles. The basic parameters of the model were established — the dynamics of tumor growth, inoculation rate, incidence of concomitant abdominal tumors. There was offered a method for minimally invasive monitoring of the development of the tumor after implantation to the liver by means of the level of venous blood granulocytes. It was found that the most appropriate way to diagnose liver tumors in rabbits was computed tomography scan.

Key words: VX2 tumor, model of liver cancer, tumor transplantation, leukocytosis, rabbit, computed tomography, microspheres