

Научная статья
УДК 616-033.1

Моделирование пролонгированной химиотерапии 5-фторурацилом с использованием подкожной керамической системы в эксперименте

Вероника Дмитриевна Завальная¹✉, Владислава Николаевна Гога¹,
Анна Дмитриевна Захарченко¹, Анна Владимировна Оводова²,
Евгений Анатольевич Коцюрбий¹, Илья Олегович Резниченко¹,
Владимир Иосифович Апанасевич¹, Екатерина Валерьевна Елисеева¹,
Евгений Константинович Папынов³, Олег Олегович Шичалин³

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет,
Владивосток, Российская Федерация

²Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Российская Федерация

³Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация
✉ bright.colour.02@mail.ru

Аннотация. Использование керамического носителя, имплантируемого в ткани животных, позволяет добиться терапевтического уровня 5-фторурацила в крови на протяжении 1 месяца. При размещении керамического носителя наблюдается локальный некроз окружающих тканей. «Пустая» керамическая система вызывала воспалительную реакцию окружающих тканей, но без некроза.

Ключевые слова: пролонгированная химиотерапия, керамический имплантируемый носитель, 5-фторурацил

Для цитирования: Завальная В.Д., Гога В.Н., Захарченко А.Д., Оводова А.В., Коцюрбий Е.А., Резниченко И.О., Апанасевич В.И., Елисеева Е.В., Папынов Е.К., Шичалин О.О. Моделирование пролонгированной химиотерапии 5-фторурацилом с использованием подкожной керамической системы в эксперименте // Клиническая и фундаментальная медицина. 2025. Т. 1, № 2. С. 25–33.

Original article

Modeling of prolonged 5-fluorouracil chemotherapy using a subcutaneous ceramic system in the experiment

Veronica D. Zavalnaya¹✉, Vladislava N. Goga¹, Anna D. Zakharchenko¹,
Anna V. Ovodova², Evgeny A. Kotsyurbiy¹, Ilya O. Reznichuk¹,
Vladimir I. Apanasevich¹, Ekaterina V. Eliseeva¹, Evgeny K. Papynov³, Oleg O. Shichalin³

¹Pacific State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation,
Vladivostok, Russian Federation

²Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, Russian Federation

³Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation
✉ bright.colour.02@mail.ru

Abstract. The use of the ceramic carrier implanted into animals tissue allows to achieve a therapeutic level of 5-fluorouracil in the blood for 1 month. After placing the ceramic carrier, local necrosis of the surrounding tissue is observed. The “empty” ceramic system caused an inflammatory reaction in the surrounding tissues but without any necrosis.

Keywords: prolonged chemotherapy, ceramic implantable carrier, 5-fluorouracil

© Завальная В.Д., Гога В.Н., Захарченко А.Д., Оводова А.В., Коцюрбий Е.А., Резниченко И.О., Апанасевич В.И., Елисеева Е.В., Папынов Е.К., Шичалин О.О., 2025

For citation: Zavalnaya V.D., Goga V.N., Zakharchenko A.D., Ovodova A.V., Kotsyurbiy E.A., Res-nichek I.O., Apanasevich V.I., Eliseeva E.V., Papynov E.K., Shichalin O.O. Modeling of prolonged 5-fluor-ouracil chemotherapy using a subcutaneous ceramic system in the experiment. *Clinical and Fundamental Medicine*, 2025, vol. 1, no. 2, pp. 25–33. (In Russ.).

Введение

Согласно мнению экспертов, в ближайшем будущем ожидается активный прирост случаев заболевания раком [1]. Лечение злокачественных опухолей невозможно представить без назначения химиотерапии [2], при определённых нозологиях применяются её пролонгированные режимы [3]. Так, длительные введения противоопухолевых препаратов получают пациенты при раке пищевода [4], раке молочной железы [5], колоректальном раке [6, 7].

Вариантами проведения длительной противоопухолевой терапии являются постановки центральных венозных катетеров [8], а также систем центрального венозного порта [9].

Имплантация полимерных носителей – ещё один перспективный способ доставки препаратов [10], в частности в химиотерапии при лечении гормональнозависимых опухолей молочных желёз [11]. Стоит отметить высокий потенциал применения полиакриламидных гибридных наногелей [12] и полиуретановых биоразлагаемых полимерных систем [13] для высвобождения химиопрепаратов.

Более того, рассматриваются варианты использования биокерамических имплантатов на основе наночастиц фосфата кальция [14] и силиката кальция [15], наполненных химиопрепаратами. Цель создания подобных систем – непрерывное поступление лекарства в кровяное русло для создания стабильно высокого терапевтического уровня.

Для керамических систем характерны такие положительные свойства, как высокая прочность, инертность и способность к деградации с течением времени [16]. К их недостаткам относят потенциальное токсическое воздействие на живую систему [17].

В нашей работе мы хотим экспериментально продемонстрировать возможность использования перспективного керамического носителя для пролонгированной доставки препарата 5-фторурацила: синтетического кальций-силикатного биокомпозита на основе скелета морского ежа *Mesocentrotus nudus* [18].

Цель: исследование гематологических, биохимических и гистологических изменений у животных с введением 5-фторурацила внутривенно и на керамическом носителе.

Материалы и методы

Исследование проводили в условиях *in vivo* при имплантации керамического носителя в подкожную жировую клетчатку. Изучение проводилось на 3 самках кроликов породы «новозеландский белый», массой до 2,5 кг, выращенных в условиях животноводческой фермы (Владивосток, Россия).

Эксперимент носил ориентировочный характер, поэтому, руководствуясь Женевской декларацией прав животных, мы выбрали минимально возможные группы.

Животному № 1 внутривенно вводили 3,55 мг 5-фторурацила производства «Сандоз Фармасьютикалс» (Словения), в качестве растворителя использовался 0,9%-й раствор NaCl.

Животному № 2 имплантировалась керамическая система (5 г порошка), нагруженная 5-фторурацилом – 3,55 мг.

Животному № 3 имплантировалась керамическая система (5 г порошка) без препарата.

Керамический носитель получали методом микроволнового гидротермального синтеза. К образцу скелета морского ежа, предварительно прогретому при 800 °С в течение 1 ч на воздухе в муфельной печи, добавляли 33%-й раствор метасиликата натрия, помещали в гидротермальный реактор. После чего проводили микроволновый нагрев реактора при 180 °С в течение 30 и 60 мин соответственно на установке flexiWAVE (мощность – 950 Вт, частота – 2450 МГц). Осадок отфильтровывали и промывали дистиллированной водой с последующим термоокислительным прокаливанием при 800 °С в течение 1 ч на воздухе.

Далее на 20, 100 и 500 мг образцов полученного порошка (фракция 100–200 мкм) добавляли 10 мл раствора 5-фторурацила в концентрации 20 мг/л. Растворы перемешивали в пробирках в последующие 64 часа. Содержание 5-фторурацила определяли спектрофотометрически на приборе Shimadzu UV mini-1240 (Киото, Япония) при максимальном светопоглощении 5-фторурацила – 265 нм.

Уровень 5-фторурацила у подопытных животных контролировали по результатам биохимического анализа крови. Так, каждые 2 дня отбирались образцы крови, их центрифугировали, плазму анализировали спектрофотометрически. При этом раствором для сравнения служила плазма кролика с имплантированной керамической системой без препарата. Также по результатам биохимического анализа крови фиксировали показатели щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, кальция. Анализы крови проводили в клинике «Ветеринарный доктор» г. Владивостока.

Для гистологического исследования использовали фрагмент подкожной клетчатки с вживлённым имплантатом (дисперсная керамика CaSiO₃/ГАП). Забор биоматериала для исследования проводили его механическим удалением на 30-е сутки. Животные из эксперимента выводились в соответствии с Женевской конвенцией гуманного отношения к животным. После удаления биоматериал фиксировали в 10%-м забуфференном формалине, затем подвергали декальцинации в растворе «СофтиДек» («БиоВитрум», Россия). Из декальцинированного биоматериала изготавливали парафиновые блоки и делали срезы толщиной 16–20 мкм, которые окрашивали гематоксилином «Эрлиха» и эозином с последующим гистологическим исследованием на микроскопе CX41, оснащённом цифровой камерой U-TV0.35XC-2 (Olympus, Япония) при увеличениях ×100 и ×200.

Результаты

По данным спектрофотометрии, уровень 5-фторурацила у животного № 1 (болюсное введение препарата) отмечался непосредственно после внутривенной доставки и составлял 0,03 мг/л. Затем, на второй день, отмечался уровень в пределах 0,035, который держался до 7 дней, после чего наблюдался спад до неопределяемых величин. У животного № 2 (керамический носитель с 5-фторурацилом) определяемый уровень препарата появился на 3 день. Отмечался подъём на 5-е сутки до 0,0390 мг/л, который на 8-й день начал снижение и к 12-му дню составил 0,016 мг/л. На этом уровне концентрация 5-фторурацила находилась до 29-го дня, после чего отмечался спад до неопределяемых величин (рис. 1).

Уровень щелочной фосфатазы у всех изначально находился на отметке 121 ед/л. На третий день эксперимента у животного № 1 наблюдалось повышение показателя до 142 ед/л, на пятый – до 244 ед/л. После седьмого дня отмечался спад щелочной фосфатазы до 169 ед/л (8–11-е дни), потом – до 134 ед/л (12–16-е дни), а далее – до 90 ед/л. У животного № 2 с тре-

тского по одиннадцатый день наблюдался спад до 22 ед/л, а затем – подъём вплоть до конца эксперимента, на последний день показатель составил 120 ед/л. У животного № 3 (керамический носитель без препарата) сначала наблюдался спад вплоть до 50 ед/л (на 12–16-й день), который сменился постепенным подъёмом до диапазона 76–79 ед/л.

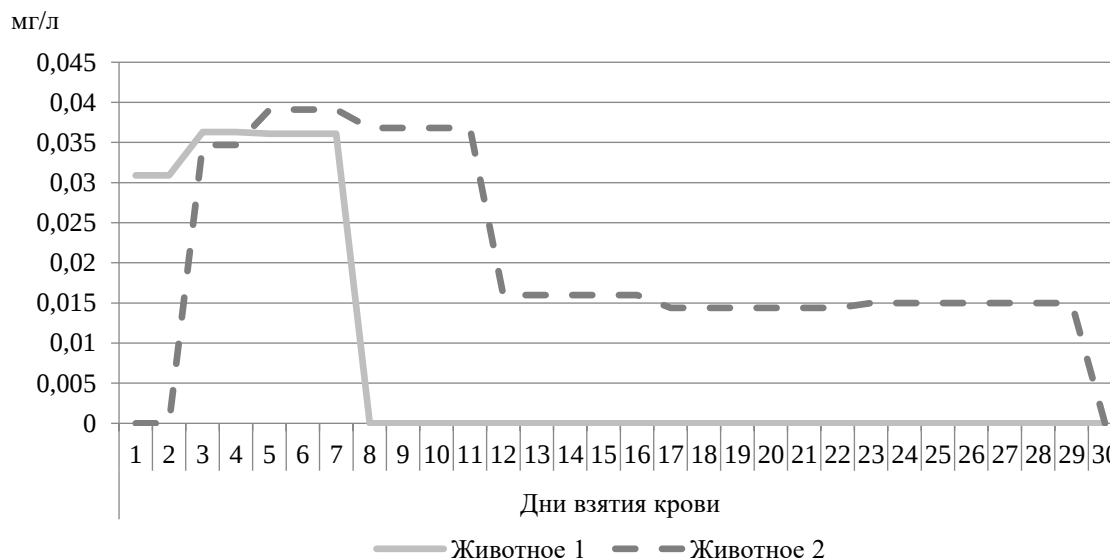


Рис. 1. Уровень 5-фторурацила в крови лабораторных животных в зависимости от времени и способа введения

Fig. 1. Level of 5-fluorouracil in the blood of laboratory animals depending on the time and route of administration

Уровень АЛТ у всех изначально находился на отметке 51 ед/л. С пятого по седьмой день у животного № 1 наблюдалось незначительное повышение показателя до 53 ед/л. После – постепенное снижение уровня до 42 ед/л. У животного № 2 с третьего по седьмой день наблюдался первый подъём до 74 ед/л. Второй подъём отмечался с 12-го дня – 59 ед/л, с 17-го дня он составил уже 78 ед/л, а к 23-му дню – 99 ед/л. У животного № 3 с третьего дня определялось снижение уровня, которое к 12–16-му дням достигло 20 ед/л. На третьей неделе показатель начал возрастать и к последнему дню эксперимента поднялся до 38 ед/л.

Уровень АСТ у всех изначально находился на отметке 42 ед/л. На пятый день у животного № 1 наблюдался спад до 10 ед/л. На второй неделе – постепенное повышение уровня, к 17-му дню – до 26 ед/л. У животного № 2 с третьего дня наблюдалось снижение до 37 ед/л. С 8-го по 17-й день – до 15 ед/л. После 23-го дня и до конца эксперимента уровень находился на отметке 26 ед/л. У животного № 3 на 3–4-е дни отмечался спад до 19 ед/л, на 5–7-е дни – возвращение к исходным параметрам. С 8-го по 11-е дни – снижение до 12 ед/л. В дальнейшем АСТ оставался в пределах 22–25 ед/л.

Уровень кальция у всех животных изначально находился на отметке 3,8 ммоль/л. У животного № 1 с третьего по седьмой дни отмечалось незначительное повышение до 4,57 ммоль/л. В остальные дни эксперимента показатель был в диапазоне 3,8–4,1 ммоль/л. У животного № 2 с 8-го по 11-е дни отмечался спад до 3,6 ммоль/л, за которым следовал подъём (12–16-е дни) до 4 ммоль/л. У животного № 3 наблюдался подъём уровня до 4,25 ммоль/л (на 12–16-й день), который сменился постепенным снижением к последнему дню до 3,83 ммоль/л (рис. 2).

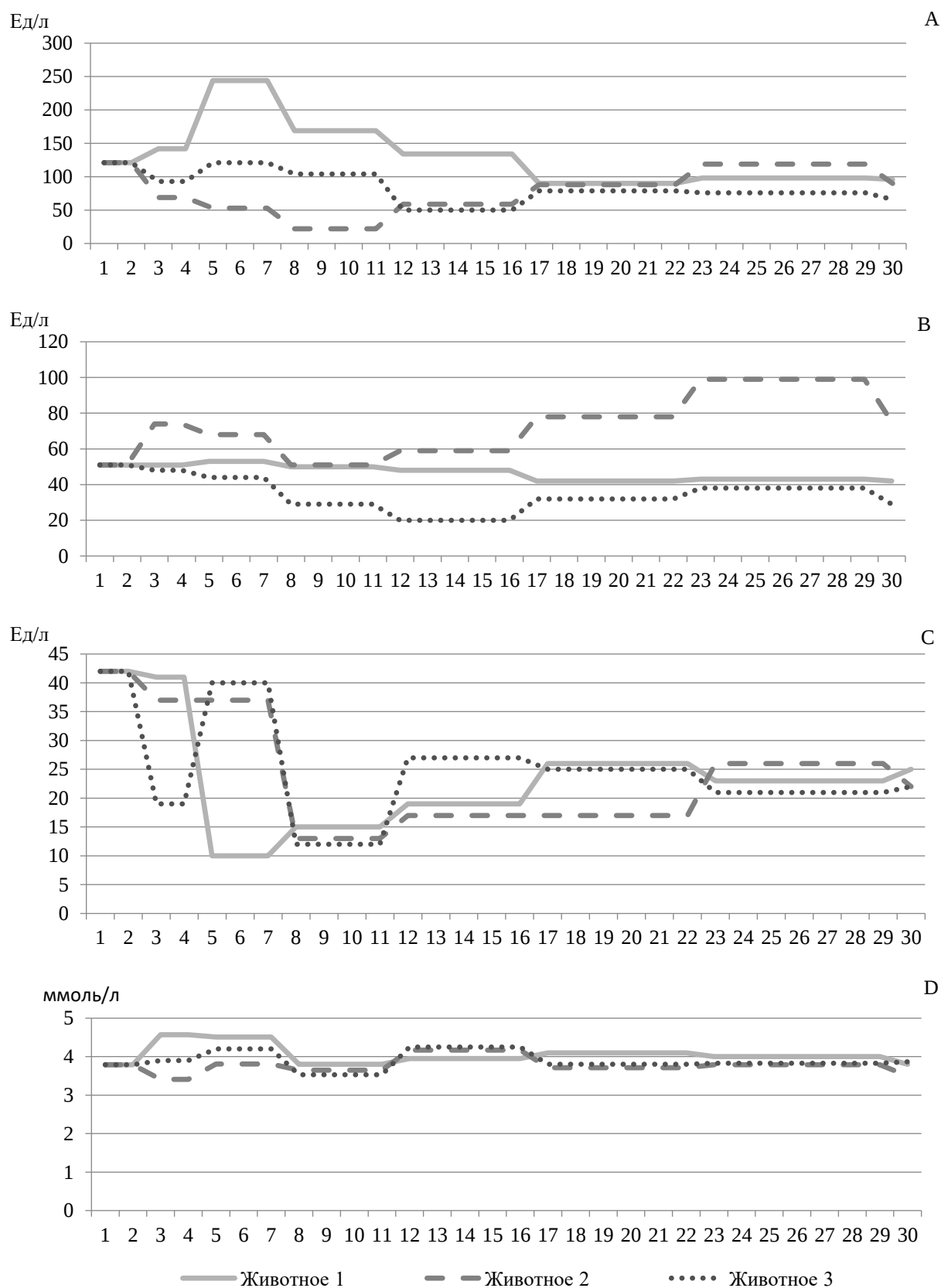


Рис. 2. Зависимость уровня щелочной фосфатазы (А), АЛТ (В), АСТ (С), кальция (D) от способа введения 5-фторурацила и керамического носителя
Fig. 2. Dependence of the level of alkaline phosphatase (A), ALT (B), AST (C), calcium (D) on the route of administration of 5-fluorouracil and the ceramic carrier

Таким образом, у животного № 1 в первую неделю (12–16-е дни) наблюдалось повышение показателей АСТ и щелочной фосфатазы, что свидетельствует о токсическом действии на паренхиму печени 5-фторурацила. У животного № 2 в 12–16-е дни отмечалось увеличение АСТ, а начиная с третьего дня эксперимента и до последнего – повышение показателя АЛТ, что тоже можно связать с токсическим эффектом препарата. В период с 19-го по 22-й день отмечалось резкое снижение активности щелочной фосфатазы с последующим возрастанием кальция в крови (с 23-го по 27-й день). Можно предположить, что больший объем щелочной фосфатазы пришёлся на резорбирование кальция, содержащегося в системе-носителе.

Мы наблюдали увеличение маркеров цитолиза (АЛТ и АСТ) в период максимальной концентрации 5-фторурацила в крови. Отмечено, что они у животного № 2 несколько преобладали над показателями животного № 1, что может свидетельствовать о более выраженном эффекте препарата при использовании керамического носителя.

У животного № 3 наблюдалось незначительное увеличение кальция в крови (23–37-е дни), что может свидетельствовать о резорбции керамической системы в организме кролика.

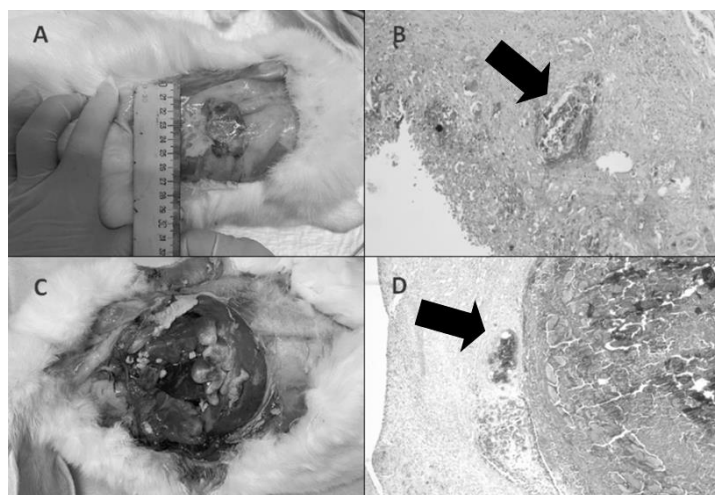


Рис. 3. Характер местных реакций на введение керамических носителей с 5-фторурацилом (А, В) и без (С, D): А – фотография местных тканей вокруг имплантированного графта с фторурацилом; В – микрофотография капсулы графта с фторурацилом, окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$; С – фотография местных тканей вокруг имплантированного графта без фторурацила; D – микрофотография капсулы вокруг графта без фторурацила, окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 3. The type of local reactions to the introduction of ceramic carriers with (A, B) and without (C, D) 5-fluorouracil: A – Photograph of local tissues around the implanted graft with fluorouracil; B – Micrograph of the graft capsule with fluorouracil, hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$; C – Photograph of local tissues around the implanted graft without fluorouracil; D – Micrograph of the capsule around the graft without fluorouracil, hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

По данным гистологического исследования фрагментов ткани с имплантированной керамической системой, у животного № 2 наблюдался выраженный ангиоматоз и смешанная инфильтрация – среди клеток обнаруживались сегментоядерные лейкоциты, лимфоциты, единичные макрофаги и плазмциты. Также в образце определялись обширные очаги дистрофического кальциноза, множественные участки коагуляционного, в том числе фибриноидного некроза, а по их периферии – множественные диссоциированные многоядерные клетки типа инородных тел. Местами – депозиты сформированной грубоволокнистой соединительной

ткани с фокусами гиалиноза. Отмечено, что подлежащая поперечно-полосатая мускулатура сохранила типичную гистологическую структуру. У животного № 3 при гистологическом исследовании наблюдалось выраженное продуктивное воспаление с множественными многоядерными клетками типа инородных тел, сегментоядерными лейкоцитами и лимфоцитами; во фрагменте ткани выражен диффузный дистрофический кальциноз. В данном случае подлежащая ткань также сохранила типичную гистоархитектонику (рис. 3).

Заключение

Керамический носитель с 5-фторурацилом создаёт высокие концентрации препарата в крови на протяжении 27 дней, что значительно превышает продолжительность болюсного введения (7 дней). Вместе с тем местное действие выражалось в виде некроза окружающих тканей и токсического действия на организм. В дальнейшем при создании керамических систем доставки химиопрепарата необходимо преодолеть его местное токсическое действие.

Вклад авторов / *Contribution of the authors*

В.И. Апанасевич, Е.В. Елисеева, Е.К. Папынов, О.О. Шичалин – разработка концепции и дизайна исследования; А.В. Оводова – сбор данных, анализ и интерпретация результатов; Е.А. Коцюрбий, И.О. Резниченко – интерпретация результатов; В.Д. Завальная, В.Н. Гога, А.Д. Захарченко – анализ результатов, подготовка и редактирование текста. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

V.I. Apanasevich, E.V. Eliseeva, E.K. Papynov, O.O. Shichalin – development of the concept and design of the study; A.V. Ovodova – data collection, analysis and interpretation of results; E.A. Kotsyurbii, I.O. Reznichuk – interpretation of results; V.D. Zavalnaya, V.N. Goga, A.D. Zakharchenko – analysis of results, preparation and editing of the text. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Соблюдение этических стандартов / *Compliance with ethical standards*

Были соблюдены все применимые международные, национальные руководящие принципы по уходу и использованию животных, а также принципы той организации, в которой выполнено исследование.

All applicable international, national, and institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

Конфликт интересов / *Conflict of interest*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Список источников / *References*

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2021, vol. 71, no. 3, pp. 209–249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Nygren P. What is cancer chemotherapy? *Acta Oncologica*, 2001, vol. 40, no. 2–3, pp. 166–174. DOI: <https://doi.org/10.1080/02841860151116204>
3. DelaFlor-Weiss E., Uziely B., Muggia F. M. Protracted drug infusions in cancer treatment: an appraisal of 5-fluorouracil, doxorubicin, and platinum. *Annals of Oncology*, 1993, vol. 4, no. 9, pp. 723–733. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a058656>
4. Ajani J.A., Ryan B., Rich T.A., McMurtrey M., Roth J.A., DeCaro L., Levin B., Mountain C. Prolonged chemotherapy for localised squamous carcinoma of the oesophagus. *European Journal of Cancer*, 1992, vol. 28, no. 4–5, pp. 880–884. DOI: [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(92\)90140-W](https://doi.org/10.1016/0959-8049(92)90140-W)
5. Merajver S.D., Weber B.L., Cody R., Zhang D., Strawderman M., Calzone K.A., LeClaire V., Levin A., Irani J., Halvie M., August D., Wicha M., Lichter A., Pierce L.J. Breast conservation and prolonged

- chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. *Journal of Clinical Oncology*, 1997, vol. 15, no. 8, pp. 2873–2881. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.8.2873>
6. Piedbois P., Rougier P., Buyse M., Pignon J., Ryan L., Hansen R., Zee B., Weinerman B., Pater J., Leichman C., Macdonald J., Benedetti J., Lokich J., Fryer J., Brufman G., Isacson R., Laplanche A., Levy E. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1998, vol. 16, no. 1, pp. 301–308. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.1.30>
 7. Leichman C.G., Leichman L., Spears C.P., Rosen P.J., Jeffers S., Groshen S. Prolonged continuous infusion of fluorouracil with weekly bolus leucovorin: a phase II study in patients with disseminated colorectal cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1993, vol. 85, no. 1, pp. 41–44. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/85.1.41>
 8. Console G., Calabrò C., Nardulli P., Digiuseppe F., Rucci A., Russo P., Geppetti P. Clinical and economic effects of central venous catheters on oncology patient care. *Journal of Chemotherapy*, 2007, vol. 19, no. 3, pp. 309–314. DOI: <https://doi.org/10.1179/joc.2007.19.3.309>
 9. Tsutsumi S., Fukasawa T., Fujii T., Tabe Y., Kigure W., Asao T., Kuwano H. Central venous port system-related complications in outpatient chemotherapy for colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology*, 2012, vol. 59, no. 116, pp. 1079–1080. DOI: <https://doi.org/10.5754/hge09283>
 10. Ahmed K.K., Tamer M.A., Ghareeb M.M., Salem A.K. Recent advances in polymeric implants. *AAPS PharmSciTech.*, 2019, vol. 20, no. 7. art. 300. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1510-0>
 11. Glaser R.L., York A.E., Dimitrakakis C. Subcutaneous testosterone-letrozole therapy before and concurrent with neoadjuvant breast chemotherapy: clinical response and therapeutic implications. *Meno-pause*, 2017, vol. 24, no. 7, pp. 859–864. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000828>
 12. Lu S., Neoh K.G., Huang C., Shi Z., Kang E.T. Polyacrylamide hybrid nanogels for targeted cancer chemotherapy via co-delivery of gold nanoparticles and MTX. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2013, vol. 412, pp. 46–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2013.09.011>
 13. Barman R., Bej R., Dey P., Ghosh S. Cisplatin-conjugated polyurethane capsule for dual drug delivery to a cancer cell. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, vol. 15, no. 21, pp. 25193–25200. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.2c22146>
 14. Cheng X., Kuhn L. Chemotherapy drug delivery from calcium phosphate nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 2007, vol. 2, no. 4, pp. 667–674. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S2.4.667>
 15. Zhu Y.J., Guo X.X., Sham T.K. Calcium silicate-based drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2017, vol. 14, no. 2, pp. 215–228. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1214566>
 16. Block J.E., Thorn M.R. Clinical indications of calcium-phosphate biomaterials and related composites for orthopedic procedures. *Calcified Tissue International*, 2000, vol. 66, no. 3, pp. 234–238. DOI: <https://doi.org/10.1007/PL00005839>
 17. Singh D., Singh S., Sahu J., Srivastava S., Singh M.R. Ceramic nanoparticles: Recompense, cellular uptake and toxicity concerns. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 2016, vol. 44, no. 1, pp. 401–409. DOI: <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.955106>
 18. Papynov E.K., Shichalin O.O., Kapustina O.V., Buravlev I.Y., Apanasevich V.I., Mayorov V.Y., Fedorets A.N., Lembikov A.O., Gritsuk D.N., Ovodova A.V., Gribanova S.S., Kornakova Z.E., Shapkin N.P. Synthetic calcium silicate biocomposite based on sea urchin skeleton for 5-fluorouracil cancer delivery. *Materials*, 2023, vol. 16, no. 9, art. 3495. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma16093495>

Информация об авторах / Information about the authors

Завальная Вероника Дмитриевна – студентка 5 курса, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ bright.colour.02@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-2439-1074>

Veronika D. Zavalnaya, 5th grade Student, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Гога Владислава Николаевна – студентка 5 курса, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ vlada.goga5@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-8456-210X>

Vladislava N. Goga, 5th grade Student, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Захарченко Анна Дмитриевна – студентка 5 курса, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ annazakharchenko8601@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-2615-7474>

Anna D. Zakharchenko, 5th grade Student, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Оводова Анна Владимировна – врач-онколог, Приморский краевой онкологический диспансер (Владивосток, Российская Федерация),

✉ ovodovanna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0943-832X>

Anna V. Ovodova, Oncologist, Primorsky Regional Oncology Dispensary (Vladivostok, Russian Federation).

Коцюрбий Евгений Анатольевич – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ blood416@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4382-7046>

Evgeniy A. Kotsyurbiy, Candidate of Medical Sciences, Head Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Резниченко Илья Олегович – ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ iliaone@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6386-7704>

Ilya O. Resnichuk, Assistant Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Апанасевич Владимир Иосифович – доктор медицинских наук, профессор института хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ oncolog2222@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>

Vladimir I. Apanasevich, Doctor of Medical Sciences, Professor Institute of Surgery, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Елисеєва Екатерина Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ yliseeff23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

Ekaterina V. Eliseeva, Doctor of Medical Sciences, Head Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Папынов Евгений Константинович – кандидат химических наук, заведующий лабораторией ядерных технологий Института наукоёмких технологий и передовых материалов, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ papunov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1185-7718>

Evgeniy K. Papunov, Candidate of Chemical Sciences, Head of Laboratory of Nuclear Technologies, Institute of Science-Intensive Technologies and Advanced Materials, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Шичалин Олег Олегович – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории ядерных технологий Института наукоёмких технологий и передовых материалов, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ oleg_shich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2441-6209>

Oleg O. Shichalin, Candidate of Chemical Sciences, Researcher, Laboratory of Nuclear Technologies, Institute of Science-Intensive Technologies and Advanced Materials, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Статья поступила / Received: 28.12.2024.

Одобрена после рецензирования / Revised: 26.02.2025.

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2025.