

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-2-69-75>

# Возможность применения магнитно-резонансной томографии в прижизненной верификации метастатического поражения легких мышей

А.В. Смирнова<sup>1,2</sup>, П.О. Варакса<sup>1</sup>, Ю.А. Финогенова<sup>1</sup>, Ю.С. Лагодзинская<sup>1</sup>, А.А. Липенгольц<sup>1,3,4</sup>, М.А. Абакумов<sup>5,6</sup>, Е.Ю. Григорьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Энтузиастов шоссе, 86;

<sup>3</sup>ФГБУ «Государственный научный центр РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России; Россия, 123098 Москва, ул. Живописная, 46;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 115409 Москва, Каширское шоссе, 31;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»; Россия, 119049 Москва, Ленинский пр-т, 4

**Контакты:** Анна Вячеславна Смирнова [smirn-ova@mail.ru](mailto:smirn-ova@mail.ru)

**Введение.** Для доклинического изучения радиофармацевтических лекарственных препаратов существует необходимость разработки новых прижизненных методов диагностики метастатических поражений у мышей после перевивки опухолевых клеток. Было проведено исследование возможности оценки метастатических поражений легких мышей линии C57Bl/6 при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ).

**Цель исследования** — определить возможность использования МРТ для верификации отдаленных метастазов основного опухолевого узла меланомы B16-F10 с валидацией их наличия методом анатомического препарирования.

**Материалы и методы.** Метастатические поражения вызывали путем перевивки клеток мышинной меланомы B16-F10 в костномозговой канал большой берцовой кости. МРТ-исследования выполнены с использованием 7Т магнитно-резонансного томографа на 21-е сутки после трансплантации культуры клеток, получены изображения в аксиальной и коронарной плоскостях. Подтверждение обнаруженных при помощи МРТ метастазов осуществлялось методом анатомического препарирования и гистологической оценки тканей.

**Результаты.** Установлено, что метод МРТ позволяет определять очаговые поражения легких размером от 0,8 мм, более мелкие метастазы невозможно дифференцировать от артефактов сердцебиения. Гистологическая оценка тканей показала, что при макроскопическом патологоанатомическом исследовании отчетливо визуализируются очаги, расположенные субплеврально.

**Выводы.** Показана принципиальная возможность прижизненной верификации опухолевых метастазов в легких мыши методом МРТ: метастазы, сопоставимые по диаметру с размером крупных бронхов, могут быть определены как при инструментальном исследовании животного, так и после выведения его из эксперимента. Для метастазов, расположенных в толще органа, метод МРТ предпочтителен, так как при макроскопическом патологоанатомическом исследовании отчетливо визуализируются лишь субплеврально расположенные опухолевые очаги.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, меланома, метастазы, радиофармацевтические лекарственные препараты

**Для цитирования:** Смирнова А.В., Варакса П.О., Финогенова Ю.А. и др. Возможность применения магнитно-резонансной томографии в прижизненной верификации метастатического поражения легких мышей. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(2):69–75. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-2-69-75.

## Feasibility study of magnetic resonance imaging application in experimental radiology for intravital verification of lungs metastases in mice

Anna V. Smirnova<sup>1,2</sup>, Pavel O. Varaksa<sup>1</sup>, Yulia A. Finogenova<sup>1</sup>, Yulia S. Lagodzinskaya<sup>1</sup>, Alexey A. Lipengolts<sup>1,3,4</sup>, Maxim A. Abakumov<sup>5,6</sup>, Elena Yu. Grigorieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia;

<sup>3</sup>A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, FMBA of Russia; 46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russia;

<sup>4</sup>National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 31 Kashirskoe Shosse, Moscow 115409, Russia;

<sup>5</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>6</sup>National University of Science and Technology "MISIS"; 4 Leninskiy Ave., Moscow 119049, Russia

**Contacts:** Anna Vyacheslavna Smirnova [smirn-ova@mail.ru](mailto:smirn-ova@mail.ru)

**Background.** For preclinical studies of radiopharmaceuticals there is a high need for development new methods of *in vivo* metastasis diagnosis in mice after tumor cells transplantation. The study was carried out to assess feasibility of lung metastasis diagnosis with magnetic resonance imaging (MRI) visualization in mice C57Bl6.

**The aim** of this study was to assess feasibility of MRI for verification of distant metastases of the solid B16-F10 melanoma with validation by anatomic dissection.

**Methods.** Metastatic lesions were caused by injection of B16-F10 murine melanoma cells into cavum medullare of the tibia. Imaging studies were performed on the 21<sup>st</sup> day after transplantation using 7T magnetic resonance tomograph, coronal and axial images were acquired. Validation of metastasis was made by anatomic dissection and histological examination.

**Results.** MRI method enables visualization of lung nodules with diameter at least 0.8 mm, because smaller nodules cannot be distinguished from heartbeat artifacts. Histological examination revealed that macroscopic anatomic dissection can precisely detect subpleural lung nodules.

**Conclusion.** This study demonstrated feasibility of *in vivo* lung metastasis verification with MRI method in mice: metastases comparable in diameter to the size of large bronchi can be detected by MRI as well as by *ex vivo* dissection. For centrally located lung metastasis MRI method is preferable because macroscopic dissection enables to visualize only nodules which are located subpleurally.

**Key words:** magnetic resonance imaging, melanoma, metastases, radiopharmaceutical drugs

**For citation:** Smirnova A.V., Varaksa P.O., Finogenova Yu.A. et al. Feasibility study of magnetic resonance imaging application in experimental radiology for intravital verification of lungs metastasis in mice. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(2):69–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-2-69-75.

### Введение

Современные методы лечения пациентов со злокачественными новообразованиями включают как классическую химиотерапию, так и методы с использованием радиоактивных изотопов. Востребованность радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) обуславливает необходимость разработки нормативно-правовой базы и научно-практического подхода к их доклиническим исследованиям. Обнаружение очагов вторичного роста (метастазов) является важной задачей для оценки специфической активности РФЛП *in vivo*. Наиболее часто для оценки антиметастатического действия РФЛП определяют количество и вес метастазов в легких. Используемый метод имеет низкую чувствительность и требует выведения большого количества животных из эксперимента. Таким образом, необходима прижизненная визуализация опухолевых очагов для определения

наличия, местоположения и оценки интенсивности роста метастазов у лабораторных животных при доклинических исследованиях антиметастатических РФЛП.

Для обнаружения метастазов в легких и иных органах лабораторных мышей *in vivo* могут быть использованы методы лучевой диагностики [1–4]. В данной работе для прижизненной визуализации была выбрана магнитно-резонансная томография (МРТ), так как этот метод обладает высокой тканевой контрастностью и позволяет оценить состояние всех внутренних органов, включая легкие [5–7], а также исследовать структуру первичного опухолевого узла [8]. Нами проведено исследование возможности оценки метастатических поражений легких мышей линии C57Bl/6 при помощи МРТ. Метастатические поражения вызывали путем перевивки клеток мышинной меланомы B16-F10 в костномозговой канал большой

берцовой кости [9]. Подтверждение обнаружения при помощи МРТ метастазов осуществляли методом анатомического препарирования с последующей гистологической оценкой тканей.

**Цель данного исследования** — определение возможности использования МРТ для верификации отдаленных метастазов от основного опухолевого узла меланомы B16-F10 с одновременной их валидацией методом анатомического препарирования.

### Материалы и методы

**Лабораторные животные.** Животных содержали в виварии лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в течение всего времени эксперимента. Для проведения исследований использовали мышей-самцов линии C57Bl/6 массой  $24,5 \pm 0,5$  г, полученных из разведения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все работы с животными проведены в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123), и одобрены комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Клеточная линия.** Для формирования опухоли использовали культуру клеток меланомы мышей B16-F10 (ATCC® CRL6475™) 2-го культурального пассажа, полученную из криохранилища ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Перед введением животным культуру выводили из криоконсервации стандартными методами. Подготовку клеточной линии к перевивке проводили за 30 мин до введения опухолевого материала в костно-мозговой канал большеберцовой кости левой тазовой конечности мыши. Для этого монослой разрушали раствором Версена по стандартной методике, отмывали в фосфатно-солевом буфере без содержания кальция и магния, после чего осадок ресуспендировали в 1 мл указанного раствора и проводили подсчет клеток в камере Горяева. В эксперимент брали взвесь клеток с индексом витальности не менее 90 %, что гарантировало качество дальнейшей перевивки в костно-мозговой канал при малом объеме вводимой суспензии клеток (25 мкл). Клетки ресуспендировали в 30 % растворе Матригеля. Пробирку помещали на холодную подложку (+5 °C) для дальнейшего отбора суспензии в индивидуальные шприцы для перевивки.

**Формирование опухолевого узла при внутрикостном введении клеток меланомы B16-F10 мышам.** До начала манипуляций животным проводили депиляцию. За 15 мин до начала операции животных помещали в камеру с парами эфира, наступление наркоза определяли по утрате рефлексов задних конечностей. Затем тазовую конечность фиксировали, в прокси-

мальный эпифиз большой берцовой кости вводили суспензию клеток меланомы в количестве 2500 клеток в 25 мкл. После операции животных помещали на грелку +37 °C до пробуждения. Наблюдение, включавшее общий ветеринарный осмотр и оценку двигательной активности, регистрацию массы тела животных и размера опухолевого узла, проводили в течение всего срока начиная со 2-х суток после операции и до момента выведения животных из эксперимента.

**Магнитно-резонансная томография.** МРТ-исследования выполнены на базе кафедры медицинских нанобиотехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. МРТ мышей ( $n = 5$ ) проводили с использованием 7Т магнитно-резонансного томографа (ClinScan, Bruker). Сканирование мышей проводили под общей анестезией 2,5 % воздушно-изофлюрановой смесью. По отдельности исследовали 3 анатомические области [10]: голову, краниальную часть туловища (грудную клетку, печень и грудные конечности) и каудальную часть туловища (тазовую конечность с перевитой опухолью, органы тазовой полости, кишечник, почки). Для каждой области получены Т2-взвешенные изображения (Т2-ВИ) в 2 плоскостях: аксиальной и коронарной. Контрастное усиление не применяли. Исследование проведено при синхронизации с дыханием. Полученные данные МРТ верифицировали путем патологоанатомического исследования животных ( $n = 5$ ), выведенных из эксперимента.

**Морфологическая оценка изменений ткани легкого.** Вскрытие животного проводили классическим методом по Абрикосову. После эвисцерации определяли плавучесть легких (проба Галена), проводили их взвешивание и визуальный осмотр, при котором определяли наличие явных пигментированных очагов роста меланомы (отметка «метастазы»). Для изучения гистологических изменений после некропсии проводили отбор образцов тканей легкого с дальнейшим гистологическим исследованием. Для этого ткань фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина, дальнейшую обработку проводили классическими методами [11], а срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

### Результаты

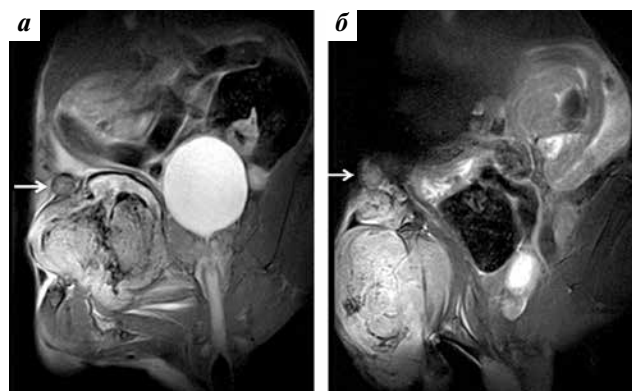
На томограммах мышей в области левой тазовой конечности визуализировалась опухоль, представлявшая собой образование негетерогенной структуры, с крупнобугристым внешним контуром, состоявшее из 2–3 частично сливающихся узлов. Размеры опухоли варьировали у разных животных в пределах от  $11 \times 12 \times 14$  мм до  $27 \times 15 \times 14$  мм. Точное расположение опухоли также различалось: у 1 мыши опухоль развивалась преимущественно вдоль костей голени,

у 2 занимала практически всю конечность, от тазобедренного до заплюсневой сустава. У остальных мышцей опухоль распространялась вдоль бедренной кости, проксимальная граница опухолевого узла находилась на уровне тазобедренного сустава. Во всех случаях проксимально расположенной опухоли МРТ позволила исключить инвазию опухоли в органы таза (рис. 1). В 1 случае в структуре опухолевого узла выявили обширный участок некроза, в то время как у других особей область некроза была минимальной (см. рис. 1).

У всех животных отмечали увеличение регионарных лимфатических центров, которые были представлены лимфатическим узлом коленной складки (паховым), причем как на пораженной конечности, так и контралатерально ей (см. рис. 1). Кроме того, у всех животных отмечалось увеличение подмышечных лимфатических узлов (рис. 2).

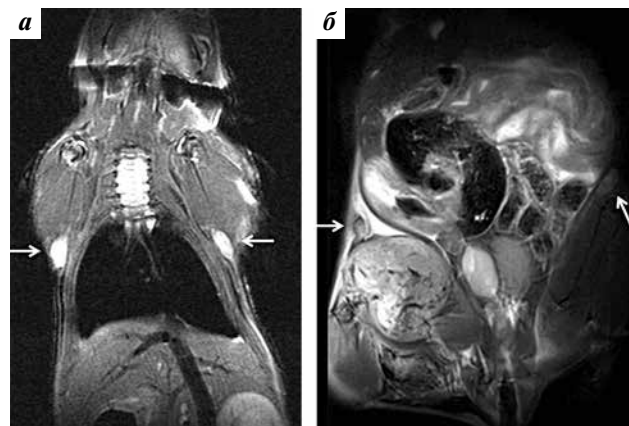
При МРТ-исследовании области головы мышцей (вся номенклатура дана по [10]) ни у одной из особей метастазов в головной мозг обнаружено не было. При вскрытии черепной коробки метастатических поражений также не отмечали.

Метастатическое поражение легких при МРТ-исследовании было обнаружено не у всех мышцей: возникла проблема артефактов, связанных с сердцебиением (рис. 3), «симулирующих» диффузное уплотнение легочной ткани, а также линейные и очаговые уплотнения. Метастазы представляли собой очаги округлой или неправильной формы с четкими контурами,



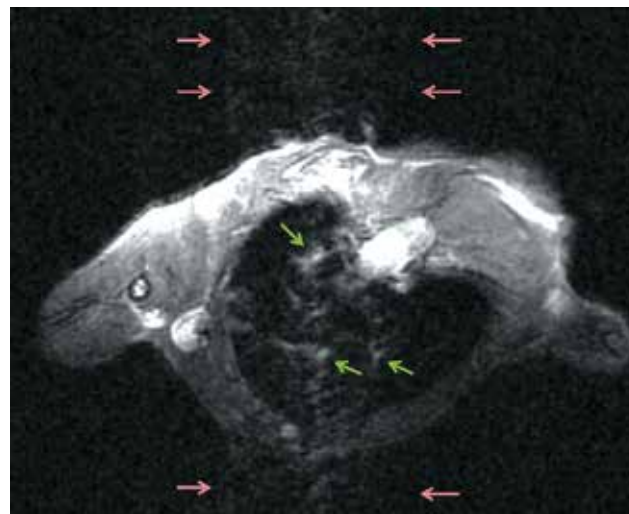
**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томограмма каудальной части туловища мыши, коронарная проекция, T2-ВИ. Стрелками указаны увеличенные лимфатические узлы коленной складки (паховые): а — опухолевый узел расположен преимущественно в области бедра, проксимальная граница на уровне тазобедренного сустава; гипointенсивный участок в опухоли соответствует зоне некроза; мочевого пузыря не видно; б — опухолевый узел расположен преимущественно вдоль костей голени, зона некроза минимальна

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the caudal part of mouse body, coronal view, T2-weighted images. The arrows represent enlarged inguinal lymph nodes: a — the tumor is located in the femoral region, proximal margin is at the level of femoral joint; hypointense portion corresponds to necrotic zone; the urinary bladder is not involved; б — the tumor is located along the lower leg, necrotic zone is minimal



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томограмма краниальной (а) и каудальной (б) части туловища мыши, коронарная проекция, T2-ВИ. Стрелками указаны увеличенные лимфатические узлы

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the cranial (a) and caudal (б) part of mouse body, coronal view, T2-weighted images. The arrows represent enlarged lymph nodes

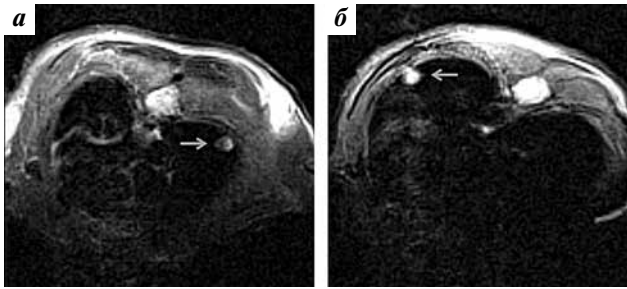


**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томограмма краниальной части туловища мыши, аксиальная проекция, T2-ВИ. Зеленые стрелками указаны очаги, которые необходимо дифференцировать между метастатическим поражением легкого и артефактом сердцебиения. Красными стрелками указана граница артефакта сердцебиения

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the cranial part of mouse body, axial view, T2-weighted images. The green arrows represent foci that must be differentiated between metastasis and cardiac motion artifacts. The red arrows represent edges of cardiac artifact

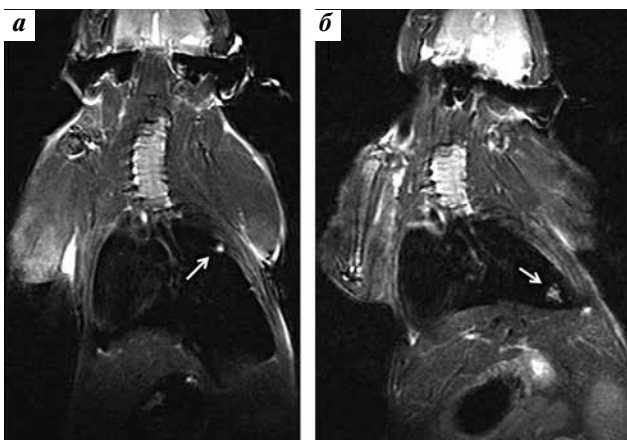
размером от 0,8 до 1,3 мм (рис. 4, 5). Однако очаги размером менее 0,7 мм было невозможно достоверно дифференцировать между метастазами и артефактами сердцебиения. Данные, полученные в процессе МРТ, сравнили с результатами патологоанатомических исследований. Установлено, что у животных в подкрыльцово-областной и коленной складки лимфатические узлы находились в состоянии реактивного воспаления с видимым процессом метастазирования, визуальное лимфатические узлы были





**Рис. 4.** Магнитно-резонансные томограммы краниальной части туловища 2 разных мышей (а, б), аксиальная проекция, T2-ВИ. Стрелками указаны метастатические очаги

**Fig. 4.** Magnetic resonance imaging of the cranial part of mouse body (different mice (a, б)), axial view, T2-weighted images. The arrows represent metastatic lesions



**Рис. 5.** Магнитно-резонансные томограммы краниальной части туловища 2 разных мышей (а, б), коронарная проекция, T2-ВИ. Стрелками указаны метастатические очаги

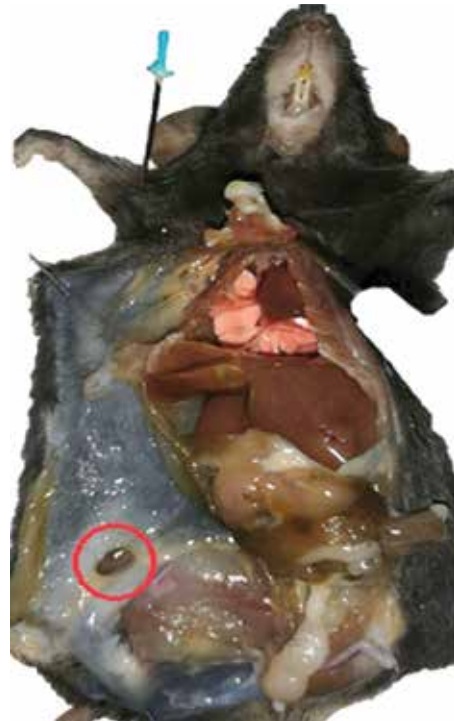
**Fig. 5.** Magnetic resonance imaging of the cranial part of mouse body (different mice (a, б)), coronal view, T2-weighted images. The arrows represent metastatic lesions

увеличены вдвое и имели окраску от темно-серого до черного цвета (рис. 6).

При выполнении макроскопического исследования органов грудной полости обнаружены множественные метастазы в легочной ткани, располагающиеся под висцеральным листом плевры, а также в толще паренхимы органа, что согласуется с микроскопическими данными (рис. 7, 8) и данными, полученными при проведении МРТ (см. рис. 5).

### Обсуждение

Проведенное исследование показало возможность использования метода МРТ для определения метастазов, развивающихся в ткани легкого мыши после перевивки опухолевых клеток меланомы в костномозговой канал большой берцовой кости. Сравнение результатов МРТ и картины вскрытия показало, что метастатические поражения, расположенные преимущественно под плеврой, могут быть определены



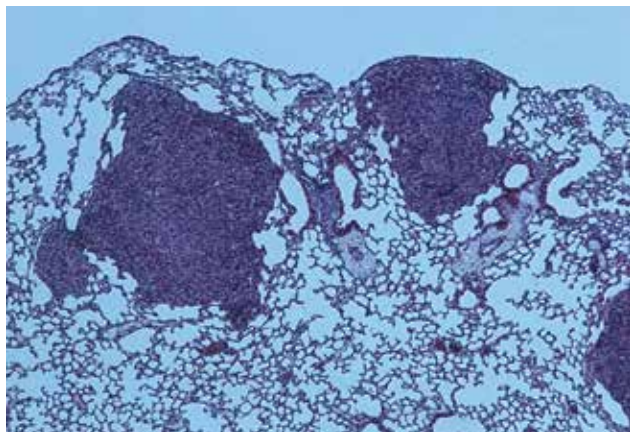
**Рис. 6.** Макропрепарат. Характерные изменения в организме мыши линии C57Bl/6 после перевивки клеток меланомы. Красной линией обведен лимфатический узел коленной складки, находящийся в состоянии тотального замещения клетками опухоли

**Fig. 6.** Autopsied specimen. Characteristic changes in the organism of the C57Bl/6 mouse after melanoma cells inoculation. The lymph node of the knee fold, which completely replaced by tumor cells is marked with the red circle



**Рис. 7.** Макропрепарат. Очаги поражения легкого. Визуализируются метастатические узлы меланомы B16-F10

**Fig. 7.** Autopsied specimen. Foci of lung damage. B16-F10 melanoma metastatic nodes can be clearly seen



**Рис. 8.** Гистологическое исследование метастатического узла меланомы, лежащего под висцеральным листком плевры. Межальвеоларные перегородки полнокровны. Респираторный эпителий отечный. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 10$

**Fig. 8.** Histological examination of the melanoma metastatic node situated under the visceral pleura. The interalveolar septum is full-blooded. Edematous respiratory epithelium. Hematoxylin and eosin staining.  $\times 10$

при инструментальном (МРТ) исследовании животного. Однако результаты морфологической оценки, сопоставленные с данными МРТ-исследования, дали возможность уточнить ограничения данного метода. МРТ позволяет определить крупные образования, находящиеся на поверхности органа и в его толще, но более мелкие очаги при этом исследовании не распознаются. Несмотря на то что МРТ не может полностью заменить метод патологоанатомической

оценки с последующей микроскопией образцов тканей легкого, она позволяет следить за состоянием животного в течение эксперимента, определять степень и динамику опухолевой прогрессии или регрессии, а также проводить своевременную коррекцию экспериментального исследования. Таким образом, использованный в данной работе методологический подход имеет практическую значимость благодаря сохранению оптимального количества экспериментальных животных.

### Заключение

Проведено сравнение результатов визуализации метастатического поражения легких методами МРТ и классической патологоанатомической оценки после перевивки мышам C57Bl/6 клеток меланомы B16-F10 путем введения их в костномозговой канал большой берцовой кости. Установлено, что метод МРТ с дыхательной синхронизацией позволяет определять очаговые поражения легких размером от 0,8 мм. Детектировать более мелкие метастазы (менее 0,7 мм) оказалось технически сложно ввиду необходимости дифференцировать очаговые поражения от артефактов сердцебиения. Тем не менее метод МРТ предпочтителен для определения метастазов, расположенных в толще органа, так как при макроскопическом патологоанатомическом исследовании отчетливо визуализируются лишь опухолевые очаги, расположенные субплеврально, что подтверждается дальнейшей морфологической оценкой тканей.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rizzo L., Rijcken C., Pola R. et al. Multimodal imaging of breast cancer metastasis targeting and antimetastatic nanotherapy. *Mol Imaging Biol* 2016;18(Suppl 1):675–6.
2. Marien E., Hillen A., Swinnen J.V., Vande Velde G. The value of micro-CT to monitor lung metastasis in an immune-competent mouse cancer model. *Bruker microCT user meeting Proceedings* 2016;12:37–40.
3. Tatum J.L., Kalen J.D., Jacobs P.M. et al. A spontaneously metastatic model of bladder cancer: imaging characterization. *Transl Med* 2019;17(1):425. DOI: 10.1186/s12967-019-02177-y.
4. Kertész I., Vida A., Nagy G. et al. *In vivo* imaging of experimental melanoma tumors using the novel radiotracer  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-Procaimamide (PCA). *J Cancer* 2017;8(5):774–85. DOI: 10.7150/jca.17550.
5. Al Faraj A., Shaik A.S., Halwani R., Alfuraih A. Magnetic targeting and delivery of drug-loaded SWCNTs theranostic nanoprobes to lung metastasis in breast cancer animal model: noninvasive monitoring using magnetic resonance imaging. *Mol Imaging Biol* 2016;18(3): 315–24. DOI: 10.1007/s11307-015-0902-0.
6. Numata T., Kiryu S., Maeda T. et al. A pulmonary metastatic model of murine melanoma assessed by magnetic resonance imaging. *Exp Dermatol* 2017;26(7): 619–21. DOI: 10.1111/exd.13327.
7. Wang F., Akashi K., Murakami Y. et al. Detection of lung tumors in mice using a 1-Tesla compact magnetic resonance imaging system. *PLoS One* 2014;9(4):e94945. DOI: 10.1371/journal.pone.0094945.
8. Blocker S.J., Mowery Y.M., Holbrook M.D. et al. Bridging the translational gap: implementation of multimodal small animal imaging strategies for tumor burden assessment in a co-clinical trial. *PLoS One* 2019;14(4):e0207555. DOI: 10.1371/journal.pone.0207555.
9. Park S.I., Kim S.J., McCauley L.K., Gallick G.E. Pre-clinical mouse models of human prostate cancer and their utility in drug discovery. *Curr Protoc Pharmacol* 2010;51:14.15.1–14.15.27. DOI: 10.1002/0471141755.ph1415s51.
10. Зеленецкий Н.В. Международная ветеринарная анатомическая номенклатура на латинском и русском языках. Nomina Anatomica Veterinaria. 5-я редакция. СПб: Лань, 2013. 399 с. [Zelenevskiy N.V. International Veterinary Anatomical Nomenclature in Latin and Russian. Nomina Anatomica Veterinaria. 5<sup>th</sup> edn. Saint-Petersburg: Lan, 2013. 399 p. (In Russ.).]
11. Варакса П.О., Дьяченко И.А., Калабина Е.А., Стаффорд В.В. Методы подготовки биологического материала для гистологического исследования. Учеб. пособие. Под ред. П.О. Варакса. М.: Изд-во ФГОБУ ДПО РАКО АПК, 2020. 140 с. [Varaksa P.O., Dyachenko I.A., Kalabina E.A., Stafford V.V. Methods of preparation of biological material for histological research. Textbook. Ed by P.O. Varaksa. Moscow: Publisher FSBEI of APE RAPS AIC, 2020. 140 p. (In Russ.).]

**Вклад авторов**

А.В. Смирнова: концепция и дизайн, предоставление материалов исследования и интерпретация данных, подготовка рукописи, редактирование статьи;

П.О. Варакса: концепция и дизайн, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;

Ю.А. Финогонова, Ю.С. Лагодзинская: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи;

А.А. Липенгольц: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи;

М.А. Абакумов: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;

Е.Ю. Григорьева: концепция и дизайн, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**Author's contributions**

A.V. Smirnova: concept and design, provision of study materials, data interpretation, article preparation, editing of the article;

P.O. Varaksa: concept and design, data collection and processing of study materials, data analysis and interpretation, article preparation;

Yu.A. Finogenova, Yu.S. Lagodzinskaya: provision of study materials, data analysis and interpretation, editing of the article;

A.A. Lipengolts: data collection and processing, data analysis and interpretation, editing of the article;

M.A. Abakumov: data collection and processing, data analysis and interpretation;

E.Yu. Grigorieva: concept and design, data collection and processing, data analysis and interpretation, editing of the article, approval of the final version.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.В. Смирнова / A.V. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-0386-9732>

П.О. Варакса / P.O. Varaksa: <https://orcid.org/0000-0003-0106-8384>

Ю.А. Финогонова / Yu.A. Finogenova: <https://orcid.org/0000-0002-5144-1039>

Ю.С. Лагодзинская / Yu.S. Lagodzinskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6260-0763>

А.А. Липенгольц / A.A. Lipengolts: <https://orcid.org/0000-0002-5631-9016>

М.А. Абакумов / M.A. Abakumov: <https://orcid.org/0000-0003-2622-9201>

Е.Ю. Григорьева / E.Yu. Grigorieva: <https://orcid.org/0000-0001-7726-7991>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания № AAAA-A19-119020190034-2 «Разработка нового класса полимерных наноконструкций на основе полиаминных дендримеров, дизайн и оптимизация химико-технологических аспектов для их применения в лучевой диагностике и терапии онкологических заболеваний».

**Financing.** The work was carried out within the framework of the state assignment No AAAA-A19-119020190034-2 "Development of new class of polymeric nanoconstructions on the base of polyamine dendrimers, design and optimization of chemical-technological aspect of their use in radiation diagnostics and therapy of cancer diseases".

**Соблюдение правил биоэтики.** Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей, и одобрено комиссией по биоэтике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Compliance with principles of bioethics.** The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, and approved by the bioethics commission of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 08.06.2020. Принята к публикации: 16.04.2021.

Article submitted: 08.06.2020. Accepted for publication: 16.04.2021.