

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ

С.А. Титова, Е.О. Бахрушина

ФГАОУ ВО *Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России*

Поступила в редакцию 02.04.2025 г.

Аннотация. В настоящее время вопрос увеличения эффективности лечения злокачественных новообразований остается актуальным в международном научном сообществе. В современной клинической практике используется множество терапевтических методик, имеющих свои достоинства и недостатки. Для гепатоцеллюлярного рака, а также в случае метастатического поражения печени, методом выбора является проведение процедуры химиоэмболизации. В его основе лежит двойное воздействие на патологическую ткань – цитостатическое действие активной фармацевтической субстанции и блокирование ее трофики препаратом-эмболом. Согласно проведенному нами анализу статистических данных Росстата о структуре заболеваемости и смертности в Российской Федерации, связанной с онкологическими заболеваниями и некоторыми известными факторами риска их возникновения, развитие и усовершенствование данного метода способно внести значительный вклад в борьбу со злокачественными новообразованиями. Существующие в настоящее время лекарственные средства представлены масляными композициями и различными микросферами, имеющими ряд ограничений. Некоторые из этих препаратов в настоящий момент не зарегистрированы в Российской Федерации, что подчеркивает важность исследования направления. Согласно анализу международных баз данных, современные фармацевтические разработки затрагивают изучение возможности модификации микросфер путем добавления металлических частиц и биополимеров. Более инновационные работы описывают загруженные цитостатиком комбинированные наночастицы, а также частицы биологического происхождения. Помимо этого, опубликованы данные об экспериментах с самоорганизующимся гидрогелем, а также термочувствительным гелем. Несмотря на активное развитие направления, большинство исследований на данный момент представлены экспериментами с различными культурами клеток и тканей *in vivo*, а также ортопотическими животными моделями *in vivo*, что обращает внимание на необходимость более детальной проработки научной проблемы перед переходом к проведению полноценных клинических исследований перспективных кандидатов. Таким образом, в настоящей статье мы провели оценку актуальности проведения исследований препаратов для химиоэмболизации в России с учетом существующих стандартов оказания медицинской помощи, рассмотрели основные проблемы существующих на фармацевтическом рынке препаратов, а также возможные направления совершенствования средств.

Ключевые слова: химиоэмболизация, метастазы, гепатоцеллюлярная карцинома, масляная эмболизация, микросфера, паллиативная терапия, фармацевтическая разработка, эмульсии, наночастицы, гели, стимулочувствительные системы

Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований остается одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения, несмотря на значительные достижения в вопросах профилактики, диагностики, медикаментозной, лучевой терапии и оперативного вмешательства [1]. Согласно статистическим данным, представленным в актуальной научной литературе, в настоящее время наблюдается снижение преждевременной смертности по таким нозологиям, как рак молочной железы

и рак шейки матки, что может быть связано с успешным внедрением скрининговых программ. Однако для колоректального рака и рака печени данный показатель остается высоким, несмотря на предпринимаемые методы ранней диагностики (колоноскопия) и профилактики (вакцинация от гепатита). Также социально значимой проблемой остаются тренды заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований поджелудочной железы, не демонстрирующие тенденции к снижению, что может быть связано с проблемами диагностики, и, как следствие,

обнаружением на распространенных стадиях патологического процесса, а также агрессивным биологическим поведением опухолей, таким как раннее метастазирование [2]. В дополнение к этому, в настоящее время по-прежнему актуальной остается проблема выявления многих опухолей на IV стадии, что является прогностически неблагоприятным фактором и, как следствие, уменьшает вероятность радикального лечения новообразования, создает дополнительную нагрузку на паллиативное звено медицинской помощи, увеличивает затраты на медикаментозную терапию и стационарное лечение [3]. Таким образом, вопросы эффективного лечения злокачественных новообразований, остаются важной проблемой для медицинского сообщества. Помимо системной химиотерапии, в случае распространенного процесса с локализацией вторичных очагов в печени (как одной из наиболее частых локализаций метастаз), а также при ее первичном поражении широко применяется метод химиоэмболизации [3-6]. Химиоэмболизация представляет собой малоинвазивный подход, заключающийся во введении терапевтического и эмболизирующего агентов в питающую артерию опухоли [5]. Установлено, что химиоэмболизация позволяет замедлить локальную прогрессию опухоли, сохранить функцию поврежденного органа и, как следствие, повысить выживаемость [6].

Цель настоящего исследования – выявить потребность в развитии направления химиоэмболизации для российского здравоохранения, охарактеризовать его как способ лечения злокачественных новообразований (ЗНО), провести сравнительный анализ существующих лекарственных средств, применяемых при данном виде вмешательства, обозначить будущие перспективы развития направления.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В основу методологии настоящего исследования был положен комплексный анализ статистических данных по заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации по данным Росстата с 2010 по 2022 год. Первичная информация по существующим лекарственным средствам и методикам лечения была составлена на основе действующих клинических рекомендаций Российской Федерации. Анализ актуальных разработок, а также существующих перспектив направления был проведен по международным базам данных PubMed и ScienceDirect.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Потребность в развитии направления

Актуальность развития терапии первичных и вторичных злокачественных новообразований печени в Российской Федерации обусловлена несколькими факторами. К ним относятся актуальные статистические данные по заболеваемости ЗНО. Согласно опубликованной информации, совокупное количество впервые установленных случаев диагноза за период с 2010 по 2022 год возросло с 361,8 до 425,9 (значения здесь и далее приведены на 100 000 человек населения). При этом, кратковременное снижение числа впервые диагностированного ЗНО с 433,0 (2019 год) до 376,4 наблюдалось только в 2020 году, что, более вероятно, связано с высокой нагрузкой на здравоохранение и меры безопасности в период пандемии COVID19.

В связи с фокусированием настоящего исследования на методе химиоэмболизации, нами были рассмотрены статистические данные по следующим нозологиям: злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков; поджелудочной железы; прямой кишечки, ректосигмоидного соединения, ануса; желудка. Для ЗНО печени и желчных протоков за период с 2010 по 2022 год наблюдается тенденция увеличения заболеваемости с 4,5 до 6,7 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость ЗНО поджелудочной железы возросла с 10,5 до 13,3 за этот период. Число впервые диагностированных случаев ЗНО кишечника различной локализации (суммарно) возросло с 17,9 до 21,4. В отношении ЗНО желудка наблюдалось снижение заболеваемости с 2010 года по 2019 год с 27,8 до 21,7 случаев, с последующим увеличением до 22,6 в 2022 году. Необходимо отметить, что не только данные первичные очаги характеризуются метастазированием в паренхиму печени. Однако с учетом динамики роста заболеваемости относительно общего числа выявленных ЗНО за данный период (рисунок 1), мы решили сфокусироваться на описанных нозологических единицах [7].

Необходимо отметить, что тенденции выявления ЗНО на ранних стадиях в Российской Федерации сглаживают общие тенденции заболеваемости. Так, число случаев установления диагноза на I-II стадиях за период с 2010 по 2022 год возросло от 62,5 до 77,8 %. Помимо этого, наблюдается снижение смертности от злокачественных новообразований с 203,1 до 188,8 на 100 тыс. человек населения за этот же временной интервал

[7]. Несмотря на это, вклад злокачественных новообразований в структуру смертности в России остается значительным.

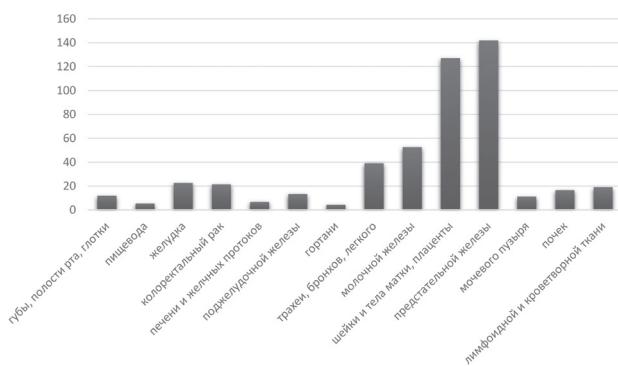


Рис. 1. Структура заболеваемости ЗНО по данным Росстата на 2022 год.

Помимо случаев уже установленного диагноза ЗНО, нами также были рассмотрены некоторые факторы риска их развития. Согласно современным представлениям об этиологии рассмотренных ЗНО [8-10], а также с учетом наличия актуальных и достоверных данных Росстата [7], мы рассмотрели такие факторы, как инфицирование гепатитом В и С, а также злоупотребление алкоголем. За период с 2010 по 2019 год наблюдается снижение заболеваемости с 2,2 по 0,3 и с 2,1 по 0,7 для гепатита В и С, соответственно, что является значимым результатом согласованной работы диагностической, терапевтической, профилактической и просветительской деятельности здравоохранения. По данным на 2022 год наблюдается стабилизация заболеваемости на уровне 0,3 и 0,7 случаев на 100 тыс. человек населения для гепатита В и С [7].

В отношении злоупотребления алкоголем, также наблюдается благоприятная тенденция. Так, численность пациентов, впервые взятых под наблюдение нарколога в связи с алкоголизмом и его осложнениями за период с 2010 по 2022 год, снизилось с 107,8 до 37,0 на 100 тыс. населения. Вместе с этим, затруднительно провести объективную оценку заболеваемости в связи с особенностями наблюдения и трудностями диагностики [7].

Резюмируя приведенные статистические данные, мы можем сделать вывод, что разработка и совершенствование методов лечения, в том числе паллиативного, ЗНО печени, поджелудочной железы и желчных протоков, органов желудочно-кишечного тракта является актуальной проблемой для российского медицинского и научного сообществ.

Характеристика метода и сравнительный анализ существующих препаратов

В настоящее время метод химиоэмболизации демонстрирует свою эффективность при множестве заболеваний. К ним относятся как метастатически распространенные злокачественные новообразования, так и первичные опухолевые очаги. Согласно современным Клиническим рекомендациям, химиоэмболизация показана в качестве средства паллиативной помощи при печечноноклеточном раке [8], распространенных раке прямой кишки [9], раке желчевыводящей системы [10], уvealной меланоме [11]. Для гепатоцеллюлярной карциномы, помимо применения в качестве самостоятельного метода терапии, в том числе в случае рецидивов, установлено, что химиоэмболизация является одной из стратегий, которые позволяют провести трансплантацию печени в дальнейшем [8].

Основными химиотерапевтическими агентами являются цитостатические препараты, что согласуется со стандартами системной химиотерапии при данных ЗНО. Вместе с этим, значительное влияние на эффективность манипуляции имеет именно эмболизирующий агент. В настоящее время применяемые эмболизирующие средства делятся на две группы: масляные и микросфера. Примером средства для масляной эмболизации является Липиодол®. Липиодол® включает в себя йод и смесь этерифицированных этиловым спиртом жирных кислот. В связи с особенностями его кумуляции в тканях, он может использоваться также для визуализации опухоли и динамического контроля [11].

В дальнейшем были разработаны микросфера для химиоэмболизации. Микросфера НераSphere® состоит из сополимера акрилата и винилового спирта. В основе их механизма действия лежит возможность инкорпорировать действующее вещество и «набухание» микросфер внутри артерии. НераSphere® также могут применяться для визуализации при дополнительном введении контрастного препарата в смесь [12]. Другое средство, DC Bead®, также относится к микросферам, которые могут быть загружены активным агентом, а также контрастным средством. В настоящее время, им отдают предпочтение в случае единичных опухолевых очагов. По данным современных исследований, в ряде случаев эффективность применения данных микросфер может уступать более классическим методам эмболизации [13]. CalliSpheres® представляют собой гидрогелевые микросфера

из поливинилового спирта, эффективность и безопасность которых превышают соответствующие показатели для стандартной терапии по результатам метаанализа [14]. Обобщающая характеристика существующих средств для химиоэмболизации приведена в таблице 1.

Таким образом, мы можем сделать вывод, что существующие препараты для химиоэмболизации представлены преимущественно микросферами полимерной природы, однако использование метода масляной эмболизации не теряет актуальности в связи с особенностями микросфер, ограничивающими возможности их применения.

Современные разработки и будущие перспективы

В настоящее время проводится множество исследований, направленных на решение проблем, ассоциированных с применением традиционных средств для проведения химиоэмболизации. Так, усовершенствованным вариантом масляной эмболизации является pH-чувствительная эмульсия Липидола. Данная композиция обеспечивала медленное, равномерное высвобождение доксорубицина, ускоряющееся при переходе от pH 7,4 до pH 4,5.

Сохранение активности действующего вещества было доказано в ходе проточной цитометрии с применением культур клеток гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 и HuH7, а также *in vivo*. Эффективность эмболизации была подтверждена *in vivo* [15].

В качестве усовершенствования микросфер, было предложено использовать магнитные микросфера, содержащие оксид железа III. Они обладали значительно меньшим размером (около 50 мкм), высокой биосовместимостью, были пригодны для введения через катетер. Дополнительным преимуществом была возможность определения эффективности вмешательства путем МРТ-визуализации [16]. Помимо металлических микросфер, в настоящее время описаны разработки микросфер PLGA, дополненные гидрокарбонатом натрия. Введение кислой соли обеспечивало быстрое высвобождение действующего вещества (ингибитора белка теплового шока 90) в микроокружении опухоли. В ходе исследования деградации, была выявлена стабильность композиции в течение 336 часов. Антипролиферативная и апоптоз-индуцирующая активность была исследована при внутриартериальном введении крысам [17].

Таблица 1

Сравнительный анализ препаратов для химиоэмболизации

Наименование	Особенности	Достоинства	Недостатки	Источники
Липидол®	Масляная йодсодержащая жидкость	Простота состава; Относительная биосовместимость; Возможность применения в качестве контрастного средства; Зарегистрирован в РФ	Вариабельность скорости элиминации в зависимости от гистологического типа опухоли; Потенциальные неблагоприятные эффекты у пациентов с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы	[11]
HepaSphere®	Микросфера размером мкм	Биосовместимость состава; Возможность инкорпорировать различные препараты; Зарегистрирован в РФ	Необходимость длительной и трудоемкой процедуры подготовки препарата перед введением	[12]
DC Bead®	Микросфера размером 100-500 мкм, 500+ мкм	Биосовместимость состава; Возможность инкорпорировать различные препараты; Высокая эффективность на стадиях C, D по шкалам ECOG PS и Чайлд-Пью; Зарегистрирован в РФ	Низкая эффективность при превышении размера 500 мкм; уступает аналогам при использовании на стадиях A, B; Необходимость длительной и трудоемкой процедуры подготовки препарата перед введением	[13]
CalliSpheres®	Микросфера размером 100-1200 мкм	Биосовместимость состава; Возможность инкорпорировать различные препараты; Увеличение выживаемости по сравнению с классической эмболизацией;	Необходимость длительной и трудоемкой процедуры подготовки препарата перед введением; Не зарегистрирован в РФ	[14]

Современное научное сообщество проявляет все больший интерес к разработке наночастиц для медицинского применения. Металлические наночастицы оксида кальция, стабилизированные поливинилпирролидоном, были разработаны Yingliang Wang et al. Размер наночастиц, загруженных доксорубицином, был менее 100 нм, гидродинамический диаметр $141,7 \pm 3,6$ нм. При оценке эффективности был выявлен значимый антитерапевтический эффект [18]. Сопоставимая фармакологическая активность была выявлена у наночастиц бычьего сывороточного альбумина, загруженных тирапазином. Yinghong Hao et al. было продемонстрировано контролируемое высвобождение активной фармацевтической субстанции и усиление противоопухолевого иммунитета [19].

Примером инновационной разработки является самоорганизующийся гидрогель, созданный Yisheng Peng et al. Данный гель был охарактеризован как обладающий высокой емкостью загрузки активной фармацевтической субстанции (свыше 100 мг/мл), стабильностью, прочностью на растяжение свыше 10%. Высвобождение действующего вещества было пролонгированным, и при этом скорость высвобождения была выше в слабокислой среде, соответствующей микроокружению опухолей. Эффективность эмболизации была подтверждена в ходе исследования на ортоптической мышчиной модели опухоли [20]. Альтернативным вариантом гидрогелей для химиоэмболизации является термочувствительная композиция Dingwen Shi et al. Исследователями был синтезирован блок-полимер поли(*N*-изопропилакриламид-*b*-2-(диэтиламино)этилметакрилата), загруженный цисплатином. Золь-гель переход осуществлялся при изменении температуры с 25 до 50 °С. Так, модуль упругости увеличивался от 1,1 Па до 727,2 Па в конечной точке. Скорость высвобождения действующего вещества также была оптимизирована на основе значения pH опухоли (около 6,5). Долгосрочная эмболизация, индукция апоптоза опухолевых клеток и стимуляция противоопухолевого иммунного ответа была продемонстрирована *in vivo* [21].

Таким образом, основные направления совершенствования препаратов для химиоэмболизации включают в себя модификацию микросфер, создание стимулочувствительных систем и наночастиц. Вместе с этим, рассмотренные композиции требуют высокотехнологического производства и специфических условий синтеза или реализации эффекта, что замедляет внедрение в практическую деятельность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования, мы можем сделать вывод, что проблема развития терапии онкологических заболеваний, в том числе паллиативной помощи, остается актуальной для медицинского сообщества Российской Федерации. Метод химиоэмболизации играет значительную роль при работе со множеством нозологических единиц. Вместе с этим, существующие препараты для химиоэмболизации имеют ряд недостатков, что увеличивает перечень возможных показаний, увеличивает трудозатраты медицинских работников и, как следствие, ограничивает вероятность применения в клинической практике. Современные исследования в области наномедицины, разработки стимулочувствительных систем на данный момент могут быть оценены как новый этап в развитии химиоэмболизации. Тем не менее, необходимо проведение полноценных исследований от *in vitro* до *in vivo*, прежде чем их внедрение в современное здравоохранение станет возможным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Siegel R. L. Cancer statistics, 2022 / R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, A. Jemal // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2022. – Vol. 72, № 1. – P. 7–33. – DOI: 10.3322/caac.21708.
2. Murthy S. S. Premature mortality trends in 183 countries by cancer type, sex, WHO region, and World Bank income level in 2000–19: a retrospective, cross-sectional, population-based study / S.S. Murthy, D. Trapani, B. Cao, F. Bray, S. Murthy, T.P. Kingham, C. Are, A.M. Ilbawi // The Lancet. Oncology. – 2024. – Vol. 25, № 8. – P. 969–978.
3. Horn S. R. Epidemiology of liver metastases / S. R. Horn, K.C. Stoltzfus, E.J. Lehrer, L.A. Dawson, L. Tcheliebi, N.J. Gusani, N.K. Sharma, H. Chen, D.M. Trifiletti, N.G. Zaorsky // Cancer Epidemiology. – 2020. – Vol. 67. – P. 101760.
4. Cucinella G. Chemoembolization, Radioembolization, and Percutaneous Ablation: New Opportunities for Treating Ovarian Cancer Liver Metastasis / G. Cucinella, M.C. Di Donna, F. De Maria, A. Etrusco, G. Zaccaria, N. Buono, A. Abbate, S. Restaino, C. Scaffa, G. Vizzielli, A.S. Laganà, V. Chiantera // Current Treatment Options in Oncology. – 2024. – Vol. 25, № 11. – P. 1428–1437.
5. Young M. Hepatic Chemoembolization / M. Young, S. John // StatPearls [Электронный ресурс]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing,

2025. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537145/>
6. Manjunatha N. Transarterial Chemoembolization and Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review / N. Manjunatha, V. Ganduri, K. Rajasekaran, S. Duraiyaran, M. Adefuye // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 8. – e28211.
 7. Здравоохранение в России. 2023 : статистический сборник / Росстат. – Москва, 2023. – 179 с. – ISBN 978-5-89476-519-9. *Zdravookhranenie v Rossii. 2023: Stat.sb. /Rosstat. - M., 2023 – 179 s.*
 8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени / Ассоциация онкологов России. – Москва, 2022. – 48 с. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom pecheni/ Kollektiv avtorov. – M.: Assotsiatsiya onkologov Rossii, 2022. – 48 s.*
 9. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком прямой кишки / Ассоциация онкологов России. – Москва, 2022. – 111 с. // *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom pryamoi kishki/ Kollektiv avtorov. – M.: Assotsiatsiya onkologov Rossii, 2022. – 111 s.*
 10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желчевыводящей системы / Ассоциация онкологов России. – Москва, 2020. – 51 с. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom zhelchevyvodyashchei sistemy / Kollektiv avtorov. – M.: Assotsiatsiya onkologov Rossii, 2020. – 51 s.*
 11. Nezami N. Lipiodol Deposition and Washout in Primary and Metastatic Liver Tumors After Chemoembolization / N. Nezami, J.M.M. VAN Breugel, M. Konstantinidis, J. Chapiro, L.J. Savic, M.A. Miszcuk, I. Rexha, M. Lin, K. Hong, C. Georgiades // *In Vivo*. – 2021. – Vol. 35, № 6. – P. 3261–3270. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom zhelchevyvodyashchei sistemy / Kollektiv avtorov. – M.: Assotsiatsiya onkologov Rossii, 2020. – 75 s.*
 12. Liu B. Efficacy and Safety of HepaSphere Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization Combined with Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy as the Second-Line Treatment in Advanced Hepatocellular Carcinoma / B. Liu, S. Gao, J. Guo, F. Kou, S. Liu, X. Zhang, A. Feng, X. Wang, G. Cao, H. Chen, P. Liu, H. Xu, Q. Gao, R. Yang, L. Xu, X. Zhu // *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. – 2024. – Vol. 11. – P. 477–488.
 13. Chang P. Y. Traditional versus Microsphere Embolization for Hepatocellular Carcinoma: An Effectiveness Evaluation Using Data Mining / P.Y. Chang, C.Y. Cheng, J.S. Hon, C.D. Kuo, C.L. Yen, J.W. Chai // *Healthcare*. – 2021. – Vol. 9, № 8. – P. 929.
 14. Liang B. Treatment Response, Survival, and Safety of Transarterial Chemoembolization with CalliSpheres® Microspheres Versus Conventional Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis / B. Liang, J. Makamure, S. Shu, L. Zhang, T. Sun, C. Zheng // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 576232.
 15. Shi Q. Emulsifying Lipiodol with pH-sensitive DOX@HmA nanoparticles for hepatocellular carcinoma TACE treatment eliminate metastasis / Q. Shi, X. Zhang, M. Wu, Y. Xia, Y. Pan, J. Weng, N. Li, X. Zan, J. Xia // *Materials Today Bio*. – 2023. – Vol. 23. – P. 100873.
 16. Liu L. Magnetic mesoporous embolic microspheres in transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer / L. Liu, X. Liang, X. Xu, X. Zhang, J. Wen, K. Chen, X. Su, Z. Teng, G. Lu, J. Xu // *Acta Biomaterialia*. – 2021. – Vol. 130. – P. 374–384.
 17. Choi J. W. Gas generating microspheres for immediate release of Hsp90 inhibitor aiming at postembolization hypoxia in transarterial chemoembolization therapy of hepatocellular carcinoma / J.W. Choi, S.Y. Lee, E.J. Cho, D. I. Jeong, D. D. Kim, H.C. Kim, H.J. Cho // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 607. – P. 120988.
 18. Wang Y. Nanoscale CaO₂ materials for synergistic transarterial chemoembolization in a VX2 orthotopic rabbit liver cancer model / Y. Wang, X. He, C. Zhou, Y. Bai, T. Li, J. Liu, S. Ju, C. Wang, G. Xiang, B. Xiong // *Acta Biomaterialia*. – 2022. – Vol. 154. – P. 536–548.
 19. Hao Y. Sustained release hypoxia-activated prodrug-loaded BSA nanoparticles enhance transarterial chemoembolization against hepatocellular carcinoma / Y. Hao, W. Zhu, J. Li, R. Lin, W. Huang, Q. U. Ain, K. Liu, N. Wei, D. Cheng, Y. Wu, W. Lv // *Journal of Controlled Release*. – 2024. – Vol. 372. – P. 155–167.
 20. Peng Y. Self-assembling chemodrug fiber-hydrogel for transarterial chemoembolization and radiotherapy-enhanced antitumor immunity / Y. Peng, H. Liu, X. Liang, L. Cao, M. Teng, H. Chen, Z. Li, X. Peng, J. Mao, H. Cheng, G. Liu // *Journal of Controlled Release*. – 2025. – Vol. 380. – P. 1–16.
 21. Shi D. Temperature-sensitive nanogels combined with polyphosphate and cisplatin for

Titova C.A., Bakhrushina E.O.

the enhancement of tumor artery embolization by coagulation activation / D. Shi, Y. Ren, Y. Liu, S. Yan, Q. Zhang, C. Hong, X. Yang, H. Zhao, C. Zheng, Y.

Zhao, X. Yang // *Acta Biomaterialia*. – 2024. – Vol. 185. – P. 240–253.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России, Институт фармации им.
А.П. Нелюбина

Titova Светлана Андреевна, студент
E-mail: honey.liebe@mail.ru

Бахрушина Елена Олеговна, доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии
E-mail: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), A. P. Nelubin Institute of Pharmacy

Titova Svetlana A. Student of Educational Department
E-mail: honey.liebe@mail.ru

Bakhrushina Elena O., PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology
E-mail: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF NEW DRUGS FOR CHEMOEMBOLIZATION

S.A. Titova, E.O. Bakhrushina

FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Abstract. Currently, the issue of increasing the effectiveness of treatment of malignant neoplasms remains relevant in the international scientific community. In modern clinical practice, many therapeutic techniques are used, which have their advantages and disadvantages. For hepatocellular cancer, as well as in the case of metastatic liver damage, the method of choice is the chemoembolization procedure. It is based on a double effect on the pathologic tissue - cytostatic action of the active pharmaceutical substance and blocking its tropism by the drug-embolus. According to our analysis of Rosstat statistical data on the structure of morbidity and mortality in the Russian Federation associated with cancer and some known risk factors for their occurrence, the development and improvement of this method can make a significant contribution to the fight against malignant neoplasms. Currently existing drugs are represented by oil compositions and various microspheres, which have a number of limitations. Some of these drugs are currently not registered in the Russian Federation, which emphasizes the importance of the research direction. According to the analysis of international databases, current pharmaceutical developments involve the study of the possibility of modifying microspheres by adding metallic particles and biopolymers. More innovative works describe cytostatic-loaded combined nanoparticles as well as particles of biological origin. In addition, experiments with self-organizing hydrogel as well as thermosensitive gel have been published. Despite the active development of the field, most studies to date are represented by experiments with various cell and tissue cultures *in vivo*, as well as orthotopic animal models *in vivo*, which draws attention to the need for more detailed elaboration of the scientific problem before moving to full-fledged clinical studies of promising candidates. Thus, in the present article we have assessed the relevance of conducting studies of chemoembolization drugs in Russia taking into account the existing standards of medical care, considered the main problems of the existing drugs on the pharmaceutical market, as well as possible directions for improving the means.

Keywords: chemoembolization, metastases, hepatocellular carcinoma, oil embolization, microspheres, palliative therapy, pharmaceutical development, emulsions, nanoparticles, gels, stimulus-sensitive systems