



## ИЗУЧЕНИЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ПЕЧЕНИ, ИНДУЦИРОВАННОГО N-НИТРОЗОДИЭТИЛАМИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Л.А. КОКОЕВ\*, К.Г. ТОМАЕВА\*\*

\* Федеральное государственное бюджетное учреждение науки федеральный научный центр  
«Владикавказский научный центр Российской академии наук»

ул. Вильямса, д. 1, с. Михайловское, Пригородный р-н, 363110, Россия

\*\* Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия

**Аннотация. Введение.** Онкологические заболевания – одна из серьезных медико-социальных проблем современности. Поиск способов прогнозирования риска развития рака, является актуальным, так как способствует ранней выявляемости, снижению заболеваемости и ранней смертности от онкологии. **Цель исследования** – разработка и изучение модели вероятности развития рака печени, в условиях химического канцерогенеза у крыс, стимулированного N-нитрозодиэтиламином. **Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на 60 крысах самцах линии Wistar. Крысы разделены на 2 группы по 30 особей: I – интактные крысы (контрольная группа); II – крысы, которым в питьевую воду ежедневно добавляли N-нитрозодиэтиламин. Проводили изучение биохимических показателей крови экспериментальных животных, таких как аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы; осмотической резистентности мембран эритроцитов; малонового диальдегида; супероксиддисмутазы. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . **Результаты и их обсуждение.** В группе крыс, получавших канцероген, осмотическая устойчивость мембран эритроцитов снижалась, в сравнении с показателями интактного контроля, на фоне повышения уровня МДА в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и снижения активности СОД в 1,47 раза ( $p < 0,05$ ). При этом активность печеночных ферментов возрастала в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ). Регрессионная формула позволила подтвердить высокий риск развития рака печени. **Заключение.** Проведенное исследование показывает возможность использования формулы, позволяющей рассчитать прогнозирование риска развития рака печени в эксперименте задолго до развития заболевания, что может способствовать предупреждению развития заболевания и своевременно проводить профилактические мероприятия.

**Ключевые слова:** экспериментальный канцерогенез, прогноз возникновения рака печени, N-нитрозодиэтиламин

## STUDY OF THE MODEL FOR PREDICTING THE RISK OF DEVELOPMENT OF LIVER CANCER INDUCED BY N-NITROZODIETHYLAMINE IN THE EXPERIMENT

L.A. KOKOEV\*, K.G. TOMAEVA\*\*

\* Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,  
Williams St., 1, Mikhailovskoye, Prigorodny district, 363110, Russia

\*\* North-Ossetian State Medical Academy, Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia

**Abstract. Introduction.** Cancer is one of the serious medical and social problems of our time. The search for ways to predict the risk of cancer, is relevant, as it contributes to early detection, reduction of morbidity and early mortality from cancer. **The aim** of the study is to develop and study a model of the probability of developing liver cancer under conditions of chemical carcinogenesis in rats stimulated by N-nitrosodiethylamine. **Materials and methods.** The experiment was conducted on Wistar rats. Animals are divided into two groups: I - intact; II - animals treated with N-nitrosodiethylamine. Biochemical parameters were studied: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase; erythrocyte-membrane osmotic resistance; malondialdehyde; superoxide dismutase. The significance of differences was assessed by Student's t-test. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ . **Results.** The study of osmotic resistance of erythrocyte membranes showed a significant decrease in resistance of cell membranes in group II. In the study of the processes of lipid peroxidation, animals of group II showed an increase in the level of MDA compared with group I by 1.5 times ( $p < 0.05$ ), a decrease in the activity of SOD in group II by 1.47 times ( $p < 0.05$ ) relative to group I. In the study of hepatic parameters, an increase in the activity of AlAT and AsAT was observed in group II relative to the 1st by 2.6 times ( $p < 0.05$ ). The regres-

sion formula allowed us to confirm the high risk of liver cancer. **Conclusion.** The study shows the possibility of using a formula that allows you to calculate the prediction of the risk of liver cancer in an experiment long before the development of the disease, which can help prevent the development of the disease and timely carry out preventive measures.

**Keywords:** experimental carcinogenesis, prognosis of liver cancer, N-nitrosodiethylamine

**Введение.** Онкологические заболевания являются одной из самых серьезных патологий человечества. За 2 последних десятилетия во многих странах мира и в России увеличилась заболеваемость и распространенность рака различных локализаций, в том числе и у лиц молодого возраста [11, 13].

Занимая 2-е место среди причин гибели населения от неинфекционных заболеваний ежегодно от данной патологии потери составляют около 300 000 пациентов. Согласно статистическим данным, одной из возможных причин такой ситуации является бессимптомное течение процесса и, как следствие, позднее обращение за медицинской помощью [2].

Известно, что рак печени является одной из лидирующих причин смертности у пациентов с онкологическими процессами желудочно-кишечного тракта. Зачастую это бывает связано с бессимптомным течением и, как следствие, поздней обращаемостью, не возможностью проведения оперативного вмешательства из-за распространенности процесса, а также низкой эффективностью назначаемого химиотерапевтического лечения. При этом возможности прогнозирования риска развития рака остается малоизученным. Как известно, специфических маркеров, подтверждающих наличие и используемых в прогнозировании развития рака печени, не существует, а имеющиеся показатели в арсенале клинических лабораторий, такие как определение альфа-фетопротеина, не являются специфичными.

В связи с этим поиск способов прогноза вероятности развития онкологического процесса [8-10, 12, 14, 15], в частности рака печени, будет иметь преимущества, так как способность предугадывать развитие опухоли на этапе предшествующему развитию патологического процесса может способствовать формированию групп риска и проведению лечебно-профилактических мероприятий, стимулирующих снижение заболеваемости и ранней смертности от онкологии.

**Цель исследования** – разработка и изучение модели вероятности развития рака печени, в условиях химического канцерогенеза у крыс, стимулированного N-нитрозодиэтиламином.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на 60 крысах самцах линии *Wistar*, с массой тела 190-200 г. Крысы содержались в соответствии с приказом Минздрава России от 01.04.2016 N 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016 N 43232). Животные находились при естественном освещении в свободном доступе к воде и пище. Все животные были маркированы и разделены на две группы, по 30 особей: I – интактные крысы (контрольная группа); II – крысы, которым в питьевую воду ежедневно добавляли N-нитрозодиэтиламин в дозировке 100 мг/л, на протяжении 16 недель.

Осуществляли забор крови из сердца у предварительно наркотизированных животных парентеральным введением средства для наркоза.

Проводили изучение биохимических показателей крови экспериментальных животных, таких как *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) (Ед/л), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) (Ед/л); осмотической резистентности мембран эритроцитов (% гемолиза); *малонового диальдегида* (МДА) (Ммоль/л); *супероксиддисмутазы* (СОД) (%) согласно общепринятым методикам [4].

Статистическую обработку полученных показателей проводили в программах *STATGRAPHICS PLUS 5,0* и *SPSS 15,0*. Определяли среднюю арифметическую, ошибку средней арифметической, линейный регрессионный анализ [3]. Для оценки различий показателей между группами применяли параметрические методы (*t*-критерий Стьюдента). Перед применением параметрических методов нормальность распределения анализируемых рядов данных проверялась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Различия показателей при  $p < 0,05$  считались достоверными.

**Результаты и их обсуждение.** Как показано в ранее проведенных работах, развитие опухолей печени возникает на 3-м месяце эксперимента, что подтверждается морфологически [6, 7]. Наиболее значимые изменения в системе *перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты* (ПОЛ-АОЗ), в динамике экспериментального канцерогенеза также возникают на 3-м месяце эксперимента [5]. В связи с этим для создания модели прогнозирования развития рака печени использовались данные показателей крови животных на третьем месяце эксперимента.

Так, изучение осмотической резистентности мембран эритроцитов показало: процент разрушенных клеток в растворе №1 у крыс контрольной I группы составил  $1,73 \pm 0,17\%$  ( $p < 0,05$ ), во II группе –  $10,24 \pm 0,11$ , что было достоверно выше, по сравнению с данными I группы. В растворе №2 этот показатель соответственно по группам составил:  $14,18 \pm 0,13\%$  ( $p < 0,05$ );  $34,84 \pm 2,41\%$ ; в растворе №3 изменения имели аналогичную направленность, с минимальным разрушением мембран эритроцитов крыс интактного контроля  $36,56 \pm 0,2$ , максимальным – у животных, получавших канцероген  $66,76 \pm 1,96$  ( $p < 0,05$ ). Процент гемолизированных эритроцитов в растворе №4 у животных I группы составил  $53,86 \pm 2,3\%$ , II груп-

пы  $68,42 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,05$ ). Процент гемолиза эритроцитов в этом растворе является наиболее показательным, так как концентрация мочевины в нем, как осмотически активного вещества, способного к ослаблению стабилизирующего действия гидрофобных связей белков мембраны, способно приводить к нарушению целостности клеточной стенки, составляет 55%, и только эритроциты со стойкой мембраной способны оказывать противодействие влиянию мочевины. По мере увеличения концентрации мочевины (60% и 65% в растворах №5 и №6) полученные результаты хоть и имели отличия по группам, однако степень различий между ними уменьшалась (рис.).

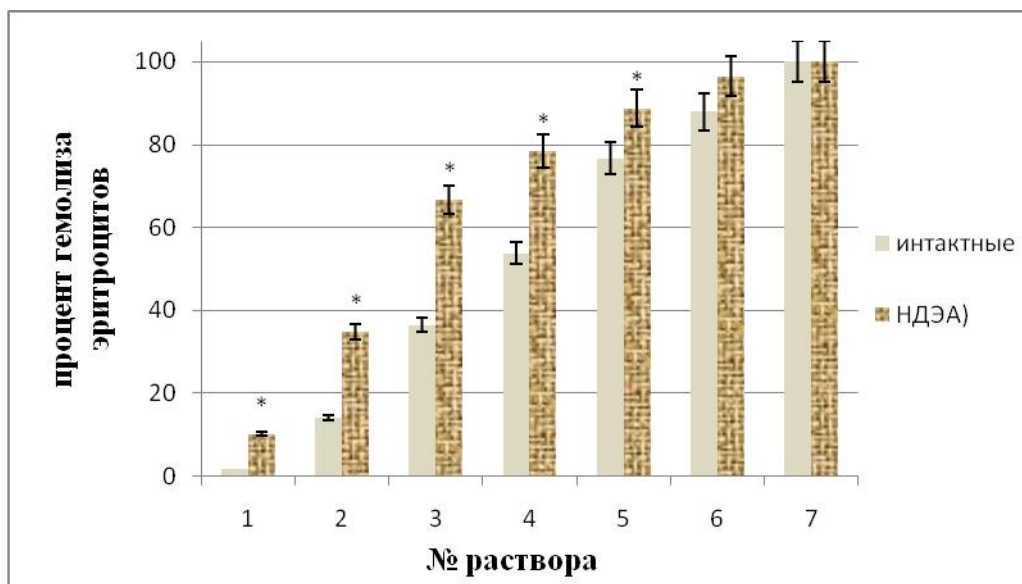


Рис. Осмотическая стойкость мембран эритроцитов у крыс на 3-м месяце эксперимента, # – различия относительно I группы ( $p < 0,05$ )

При изучении процессов ПОЛ на 3-м месяце экспериментального канцерогенеза получены данные об изменении интенсивности ПОЛ, о которой судили по уровню МДА в эритроцитах в группе животных, получавших канцероген, по сравнению с I группой.

У животных II группы наблюдалось повышение уровня МДА по сравнению с I группой в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об усилении процессов ПОЛ в группе животных, получавших канцероген, проявляющегося интенсификацией образованием вторичных продуктов ПОЛ, способных оказывать свое повреждающее действие.

Полученные данные в ходе исследования, характеризующие ферментативное звено системы антиоксидантной защиты, интерпретированы как снижение функционального напряжения, что проявлялось снижением активности СОД во II группе в 1,47 раза ( $p < 0,05$ ) относительно группы интактного контроля.

Данные изменения ферментативной активности системы АОЗ у животных II группы связаны с истощением компенсаторных возможностей организма и как следствие развитие патологического процесса.

Интерпретируя результаты, полученные в ранее опубликованных работах [5], свидетельствуют о ряде изменений в системе ПОЛ-АОЗ, что проявлялось в достоверных изменениях уровня МДА и активности СОД у животных, подвергшихся химическому канцерогенезу, в сравнении с группой интактного контроля. Это проявлялось в повышении уровня МДА, приводящего к увеличению активности СОД, благодаря чему происходит усиление процессов перекисного окисления липидов, что в свою очередь приводит к увеличению количества повреждающих агентов и как следствие повышению частоты встречаемости опухолей в этой группе животных. Так, на более поздних сроках эксперимента наблюдается депрессия ферментативного звена АОЗ, которая сохраняется и далее [6, 7].

В сроки появления опухолей в печени крыс, что соответствует третьему месяцу эксперимента, отмечалось резкое повышение активности АлАТ и АсАТ в группе крыс, получавших канцероген, в сравнении с интактным контролем в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ).

Биохимические показатели крови на III месяце канцерогенеза

	АлАТ (мкмоль/с*л)	АсАТ (мкмоль/с*л)	МДА (мкмоль/л)	СОД (ед. ингиб.)	Осм. резист (%)
I группа (интактные)	1,19±0,18	0,59±0,03	49,07±1,5	75,44±2,7	53,86±2,3
II группа (НДЭА)	3,12±0,19*	0,798±0,05*	73,68±2,58*	53,62±2,6*	68,42±2,1*

Примечание: \* – относительно I группы ( $p \leq 0,05$ )

Все значения изученных показателей были внесены в программу SPSS и обработаны при помощи множественного регрессионного анализа, который в процессе корреляционного анализа выявил сопряженность вероятности развития ракового процесса печени с осмотической резистентностью мембран эритроцитов ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,05$ ), аланинаминотрансферазой ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,05$ ), аспартатаминотрансферазой ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ), малоновым диальдегидом ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ), супероксиддисмутазой ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ). При этом, все упомянутые показатели были распределены нормально. Все это позволило получить прогностическую (регрессионную) формулу у экспериментальных животных с целью математического подтверждения риска развития рака печени:

$ВРРП = -118,772 + (20,7086 \times A) + (2,59479 \times B) + (2,63444 \times C) + (0,943407 \times D) - (1,00467 \times E)$ , где: ВРРП – вероятность развития рака печени (в %),  $A$  – АсАТ (Ед/л),  $B$  – АлАТ (Ед/л),  $C$  – осмотическая резистентности мембран эритроцитов (в % гемолиза),  $D$  – МДА (Ммоль/л),  $E$  – СОД (в %).

Вероятность развития ракового процесса печени оценивалась как низкий риск в случае ВРРП менее 30%, как умеренный – в случае ВРРП от 30% до 60%, и как высокий – в случае ВРРП более 60%, согласно общепринятым шкалам [1].

Значение каждого показателя конкретной крысы вводится в предложенную формулу, после чего производится расчет вероятности развития рака печени для этого животного.

**Пример определения ВРРП.** Значения показателей крови у крысы, получавшей  $N$ -нитрозодиэтиламин, были следующие: осмотическая резистентность мембран эритроцитов – 68,42 (% гемолиза), АлАТ – 2,9 (Ед/л), АсАТ – 0,9 (Ед/л), СОД – 50,4 (в %), МДА – 69,6 (Ммоль/л).

Данные показатели были подставлены в формулу, по которой получено значение прогноза развития рака печени, равное 94,18%.

При дальнейшем наблюдении за животным было выявлено, что продолжительность жизни биологического объекта (испытуемого животного) составило 5 месяцев от начала исследования. После гибели животное незамедлительно вскрыто, проведено макроскопическое, а затем и микроскопическое исследование печени, при котором выявлены макроскопические изменения в виде наличия узловых образований в структуре печени в количестве 3 штук размером от 0,3 до 0,7 см, при этом поверхность печени имела серо-коричневый цвет, микроскопические изменения выбранных визуально измененных участков печени, были дифференцированы как гепатоцеллюлярная карцинома, таким образом, данные макроскопического и микроскопического анализа изменений паренхимы печени подтвердили данные математического расчета прогноза риска развития рака печени.

Изменение осмотической резистентности клеточных мембран напрямую связано с изменениями в системе ПОЛ-АОЗ, возникающими в живом организме на фоне протекания патологического процесса, индуцированного  $N$ -нитрозодиэтиламином, что в свою очередь влечет за собой нарушение целостности клеточных мембран, с высвобождением ферментативных внутриклеточных компонентов в частности таких как АлАТ, АсАТ, что приводит к еще большему повреждению клеточных мембран и усилению процессов ПОЛ, таким образом образуется порочный круг, приводящий к повреждению генома клетки и как следствие развитию рака.

В проведенном исследовании, с помощью множественного регрессионного анализа была выявлена корреляция между изученными показателями: осмотической резистентности, МДА, СОД, АлАТ, АсАТ. С учетом выявленной достоверной взаимосвязи между признаками, получено уравнение регрессии (формула), которое позволяет с достаточно высокой точностью прогнозировать риск развития рака печени у конкретного животного, что в последующем может способствовать раннему выявлению скрытого патологического процесса и своевременно воздействовать на него средствами химиопрофилактики, что будет способствовать снижению заболеваемости раком печени.

**Выводы.** Проведенное исследование показывает возможность использования формулы, позволяющей рассчитать прогнозирование риска развития рака печени в эксперименте задолго до развития заболевания, что может способствовать предупреждению развития заболевания и своевременно проводить профилактические мероприятия.

### Литература

1. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: Изд-во «Сотис», 2007. 140 с.
2. Гладких П.Г., Короткова А.С. Прогнозирование показателей смертности населения РФ от злокачественных новообразований // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2015. №17 (4). С. 26–31.
3. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие. СПб.: Фолиант, 2006. 432 с.
4. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. В 2-х томах: справочник. Минск: Интерпрессервис, 2003. 495 с.
5. Кокоев Л.А., Болиева Л.З. Изучение возможных механизмов антиканцерогенного действия полисахаридов аира болотного в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №23 (4). С. 173–177.
6. Кокоев Л.А., Болиева Л.З., Зак Т.В. Влияние полисахаридов аира болотного на канцерогенез печени и пищевода в эксперименте // Владикавказский медико-биологический вестник. 2014. № 20 (29). С. 25–28.
7. Кокоев Л.А. Влияние полисахаридов аира болотного на канцерогенез печени и пищевода в эксперименте // Труды молодых ученых Владикавказского научного центра РАН. 2015. №15 (1). С. 70–74.
8. Томаева К.Г., Гайдуков С.Н., Комиссарова Е.Н. Прогнозирование риска развития преэклампсии у женщин с разными соматотипами // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. №19 (3). С. 45–51. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-45-50.
9. Томаева К.Г., Гайдуков С.Н. Значение определения типов телосложения в акушерско-гинекологической практике // International Journal of Medicine and Psychology. 2019. №2 (4). С. 10–14.
10. Chen C.Y., Kao C.L., Liu C.M. The Cancer Prevention, Anti-Inflammatory and Anti-Oxidation of Bioactive Phytochemicals Targeting the TLR4 Signaling Pathway // Int. J. Mol. Sci. 2018. №19 (9). P. 1–17. DOI:10.3390/ijms19092729.
11. Kang H.J., Haq F., Sung C.O., Choi J., Hong S.M., Eo S.H., Jeong H.J., Shin J., Shim J.H., Lee H.C., An J., Kim M.J., Kim K.P., Ahn S.M., Yu E. Characterization of Hepatocellular Carcinoma Patients with FGF19 Amplification Assessed by Fluorescence in situ Hybridization: A Large Cohort Study // Liver Cancer. 2019. №8 (1). P. 12–23. DOI: 10.1159/000488541.
12. Khan N., Afaq F., Mukhtar H. Apoptosis by dietary factors: the suicide solution for delaying cancer growth // Carcinogenesis. 2007. №28 (2). P. 233–239. DOI: 10.1093/carcin/bgl243.
13. Li L., Yeo W. Value of quality of life analysis in liver cancer: A clinician's perspective // World J Hepatol. 2017. №9 (20). P. 867–883. DOI: 10.4254/wjh.v9.i20.867.
14. Shirakami Y., Shimizu M. Possible Mechanisms of Green Tea and Its Constituents against Cancer // Molecules. 2018. №23 (9). P. 1–14. DOI:10.3390/molecules23092284.
15. Zheng T., Feng H., Liu L., Peng J., Xiao H., Yu T., Zhou Z., Li Y., Zhang Y., Bai X., Zhao S., Shi Y., Chen Y. Enhanced antiproliferative effect of resveratrol in head and neck squamous cell carcinoma using GE11 peptide conjugated liposome // Int J Mol Med. 2019. №1. P. 11–12. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4096.

### References

1. Aleksandrovich YuS, Gordeev VI. Ocenochnye i prognosticheskie shkaly v medicine kriticheskikh sostojanij [Evaluative and predictive scales in medicine of critical conditions]. SPb.: Izd-vo «Sotis»; 2007. Russian.
2. Gladkikh PG, Korotkova AS. Prognozirovanie pokazatelej smertnosti naselenija RF ot zlokachestvennyh novoobrazovanij [To the question of prognosing mortality rates from malignant neoplasms in Russian Federation]. Zhurnal nauchnykh stavey Zdrov'e i obrazovanie v XXI veke - Journal of scientific articles «Health & education millennium». 2015; 17 (4): 26-31. Russian.
3. Zaytsev VM, Lifyandskiy VG, Marinkin VI. Prikladnaja medicinskaja statistika: Uchebnoe posobie [Applied medical statistics: a textbook]. SPb.: Foliant; 2006. Russian.
4. Kamyshnikov VS. Kliniko-biohimicheskaja laboratornaja diagnostika [Clinical and biochemical laboratory diagnostics]. In 2 volumes: Handbook. Minsk: Interpresservis; 2003. Russian.
5. Kokoev LA, Bolieva LZ. Izuchenie vozmozhnyh mehanizmov antikancerogenogo dejstvija polisaharidov aira bolotnogo v jeksperimente [Study of possible anti-carcinogenic mechanisms of action of polysaccharides calamus in the experiment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Journal of New Medical Technologies. 2016;23 (4):173-7. Russian.
6. Kokoev LA, Bolieva LZ, Zaks TV. Vlijanie polisaharidov aira bolotnogo na kancerogenez pecheni i pishhevoda v jeksperimente [The effect of polysaccharides calamus on the liver and esophagus cancerogenesis

wile the experiment]. Vladikavkazskiy mediko-biologicheskij vestnik. Vladikavkaz Medico-Biological Bulletin. 2014;20 (29):25-8. Russian.

7. Kokoev LA. Vlijanie polisaharidov aira bolotnogo na kancerogenez pecheni i pishhevoda v jeksperimente [Influence of calamus polysaccharides on liver and esophagus carcinogenesis in experiment]. Trudy molodyh uchenyh Vladikavkazskogo nauchnogo centra RAN. 2015;15 (1):70-4. Russian.

8. Tomaeva KG, Gajdukov SN, Komissarova EN. Prognozirovanie riska razvitija prejeklampsii u zhenshhin s raznymi somatotipami [Prediction of a risk for developing preeclampsia in women with different somatotypes]. Vopr. ginekol. akus. perinatol. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2020;19 (3):45-51. Russian.

9. Tomaeva KG, Gajdukov SN. Znachenie opredelenija tipov teloslozhenija v akushersko-ginekologicheskoy praktike [The importance of determining body types in obstetric and gynecological practice]. International Journal of Medicine and Psychology. 2019;2 (4):10-4. Russian.

10. Chen CY, Kao CL, Liu CM. The Cancer Prevention, Anti-Inflammatory and Anti-Oxidation of Bioactive Phytochemicals Targeting the TLR4 Signaling Pathway. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19 (9): 1-17. DOI:10.3390/ijms19092729.

11. Kang HJ, Haq F, Sung CO, Choi J, Hong SM, Eo SH, Jeong HJ, Shin J, Shim JH, Lee HC, An J, Kim MJ, Kim KP, Ahn SM, Yu E. Characterization of Hepatocellular Carcinoma Patients with FGF19 Amplification Assessed by Fluorescence in situ Hybridization: A Large Cohort Study. Liver Cancer. 2019; 8 (1): 12-23. DOI: 10.1159/000488541.

12. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Apoptosis by dietary factors: the suicide solution for delaying cancer growth. Carcinogenesis. 2007; 28 (2): 233-9. DOI: 10.1093/carcin/bgl243.

13. Li L, Yeo W. Value of quality of life analysis in liver cancer: A clinician's perspective. World J Hepatol. 2017; 9 (20): 867-83. DOI: 10.4254/wjh.v9.i20.867.

14. Shirakami Y, Shimizu M. Possible Mechanisms of Green Tea and Its Constituents against Cancer. Molecules. 2018; 23 (9): 1-14. DOI:10.3390/molecules23092284.

15. Zheng T, Feng H, Liu L, Peng J, Xiao H, Yu T, Zhou Z, Li Y, Zhang Y, Bai X, Zhao S, Shi Y, Chen Y. Enhanced antiproliferative effect of resveratrol in head and neck squamous cell carcinoma using GE11 peptide conjugated liposome. Int J Mol Med. 2019. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4096.

---

**Библиографическая ссылка:**

Кокоев Л.А., Томаева К.Г. Изучение модели прогнозирования риска развития рака печени, индуцированного N-нитрозодизетиламином в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-1.pdf> (дата обращения: 10.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-1. EDN NGLNENJ\*

**Bibliographic reference:**

Kokoev LA, Tomaeva KG. Izuchenie modeli prognozirovaniya riska razvitija raka pecheni, inducirovannogo N-nitrozodijetilaminom v jeksperimente [Study of the model for predicting the risk of development of liver cancer induced by N-nitrozodiethylamine in the experiment]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 10];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-1. EDN NGLNENJ

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf>

\*\*идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY