

Значение иммунодефицитных мышей для экспериментальных и доклинических исследований в онкологии

М.В. Миндарь, Е.А. Лукбанова, С.О. Кит, А.Е. Анисимов, Г.Ю. Егоров, В.Г. Воловик

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

Резюме

Важную роль в исследованиях по разработке средств противоопухолевой терапии играют модели *in vivo*, созданные с использованием различных линий мышей. Адекватно выбранная модель позволяет в достаточной степени оценить значимость воздействия изучаемого вещества на молекулярные мишени, ее влияние на рост и жизнеспособность опухоли, а также выявить терапевтическое окно между эффективностью лечения и токсичностью. Ксенотрансплантаты опухолей человека, пересаживаемые иммунодефицитным мышам, представляют собой одну из наиболее востребованных моделей для изучения туморогенеза и эффективности противоопухолевых воздействий. Иммунодефицитный статус животных-реципиентов является обязательным условием для предотвращения отторжения опухолевого материала другого биологического вида. В настоящее время разработано большое количество различных линий мышей, отличающихся различной степенью дефектов иммунной системы, а также имеющих различные фенотипические и генотипические характеристики. Выбор линии животного для создания модели зависит от задач научного исследования. Успех эксперимента непосредственно зависит от правильного выбора линии экспериментальных животных.

Ключевые слова: онкология, иммунодефицитные мыши, опухолевые модели, ксенографты, пациентоподобные модели, модели рака *in vivo*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Миндарь М.В., e-mail: m.v.mindar@gmail.com

Для цитирования: Миндарь М.В., Лукбанова Е.А., Кит С.О., Анисимов А.Е., Егоров Г.Ю., Воловик В.Г. Значение иммунодефицитных мышей для экспериментальных и доклинических исследований в онкологии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (3): 10–20. doi: 10.15372/SSMJ20200302

Importance of immunodeficient mice for experimental and preclinical studies in oncology

M.V. Mindar, E.A. Lukbanova, S.O. Kit, A.E. Anisimov, G.Yu. Egorov, V.G. Volovik

National Medical Research Centre for Oncology of Minzdrav of Russia
344037, Rostov-on-Don, 14th line, 63

Abstract

In vivo tumor models created in various mouse strains play an important role in studies on antitumor therapies. An adequately selected model allows one to sufficiently assess the significance of the effect of the studied substance on molecular targets, its effect on the growth and viability of the tumor, and also to reveal a therapeutic window between the effectiveness of treatment and toxicity. An appropriately selected model allows an adequate assessment of the significance of the effect of the studied substance on molecular targets, the model's effect on the growth and viability of the tumor, and also detection of a therapeutic window between the treatment effectiveness and toxicity. Xenografts of human tumors transplanted to immunodeficient mice are one of the most popular models for studying tumorigenesis and antitumor effects. Immunodeficiency of animal recipients is the prerequisite to prevent the rejection of tumor material from another biological species. A large number of different mouse strains have been developed, with varying severity of immune system defects and with various phenotypic and genotypic characteristics. The choice of an animal strain for a model creation depends on the research tasks. The success of an experiment directly depends on choosing the correct strain of experimental animals.

Key words: oncology, immunodeficient mice, tumor models, xenografts, patient-derived models, cancer models *in vivo*.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interest.

Correspondence author: Mindar M.V., e-mail: m.v.mindar@gmail.com

Citation: Mindar M.V., Lukbanova E.A., Kit S.O., A.E. Anisimov, Egorov G.Yu., Volovik V.G. Importance of immunodeficient mice for experimental and preclinical studies in oncology. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 10–20. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200302

Введение

В настоящее время существует более 100 противоопухолевых препаратов, однако большинство из них обладает недостаточной эффективностью, а спектр онкологических заболеваний, чувствительных к химиотерапии, ограничен. Следовательно, актуально как изучение природы онкологических заболеваний, так и создание новых противоопухолевых препаратов [1]. Важную роль в экспериментальных исследованиях противоопухолевой терапии играют модели *in vivo*, созданные на различных линиях мышей. Несмотря на достигнутые в этой области успехи, вероятность того, что лекарственное средство будет одобрено для использования в клинике среди онкологических препаратов, меньше, чем в других медицинских областях [2]. Это относительное отсутствие клинического результата связано с тем, что стандартным доклиническим моделям рака *in vivo* не достаёт прогностической значимости. Тем не менее эксперименты на лабораторных грызунах играли и продолжают играть ключевую роль в валидации и продвижении потенциальных лекарств в клинику [3].

Цель данного обзора – описание и систематизация характеристик различных линий иммунодефицитных мышей, наиболее часто упоминающихся в экспериментальных и доклинических исследованиях в области онкологии. Был выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной исследованиям патогенеза и терапии злокачественных новообразований (онкологических заболеваний) с использованием иммунодефицитных мышей. Поиск тематических статей осуществлялся в базе данных КиберЛенинка (с применением ключевых слов: иммунодефицитные мыши; Balb/c Nude, SCID, NOD-SCID, NSG, NOG, генетика, онкология, рак, опухолевая модель), а также в базе данных PubMed (использовали ключевые слова: tumor model, cancer, mice, Balb/c Nude, SCID, NOD, NOD-SCID, NSG, NOG, genetics).

Модельные системы для онкологических исследований *in vivo*. Успех доклинического или экспериментального исследования во многом зависит от выбора животных моделей. Адекватно выбранная модель позволяет определить степень воздействия изучаемого вещества на молеку-

лярные мишени, его влияние на рост и жизнеспособность опухоли, а также выявить терапевтическое окно между эффективной и токсичной дозой. Таким образом, становится возможным подтвердить значимость потенциальных терапевтических мишеней, выявить биомаркеры ответа опухоли на воздействие изучаемой субстанции и довести разработку таргетных препаратов до применения в клинике.

В качестве модельных организмов часто используются мыши, так как они обладают рядом преимуществ по сравнению с другими видами экспериментальных животных. К таким преимуществам можно отнести сравнительную простоту содержания и проведения манипуляций. Однако для мышинной модели, как и для любой другой, есть и свои неизбежные ограничения в использовании, такие как укороченная продолжительность жизни, ускоренный метаболизм и многие другие фундаментальные физиологические различия между организмом человека и мыши [3]. Тем не менее за последнее десятилетие наблюдался экспоненциальный рост количества используемых мышинных моделей, и на сегодняшний день в современной экспериментальной онкологии существует их большое разнообразие:

- спонтанные – у животных появляются спонтанные опухоли определенных органов (опухоли печени, молочных желез, легких);
- индуцированные – возникают в результате воздействия химическими веществами, обладающими канцерогенными свойствами;
- трансплантируемые или перевиваемые (сингенные и ксеногенные) – их создают путем инъекции или трансплантации опухолевого материала;
- гуманизированные – предполагают трансплантацию человеческих функционирующих иммунокомпетентных клеток иммунодефицитным животным с опухолью, моделируя таким образом ответ человеческой иммунной системы на опухолевый рост или на тот или иной вид терапии;
- трансгенные – имеют нокаут или сверхэкспрессию целевых генов, применяются для изучения молекулярно-генетических механизмов развития опухолей, роли онкогенов и опухолевых генов-супрессоров.

Подкожные ксенотрансплантаты опухолей человека, пересаживаемые иммунодефицитным

мышам, играли ключевую роль в доклинической фазе испытания вещества в эпоху открытия противораковых цитостатиков и сегодня по-прежнему имеют большое значение в процессе разработки противоопухолевых препаратов. Параллельно с определением эффективности такая модель полезна для оценки фармакокинетики и фармакодинамики препарата, поскольку она представляет собой возобновляемый и легкодоступный источник опухолевых клеток-мишеней человека. Ксенотрансплантация линий человеческих клеток – это хорошо описываемая, легко контролируемая и быстрая с точки зрения временных затрат в эксперименте модель.

Иммунодефицитный статус животных-реципиентов является обязательным условием для предотвращения отторжения опухолевого материала другого биологического вида, в связи с чем в настоящее время разработано большое количество различных линий мышей, характеризующихся различной степенью дефектов иммунной системы [1, 4]. Понимание особенностей и важных черт той или иной линии экспериментальных животных позволяет правильно выбрать объект для создания адекватной опухолевой модели, учитывая при этом ее преимущества и ограничения. В настоящее время существует множество линейных животных, полученных для реализации самых разнообразных научных задач. Помимо этого наблюдается тенденция к увеличению количества линий лабораторных грызунов в связи с развитием генной инженерии, благодаря чему можно переносить необходимые для изучения мутации на подходящий генетический фон, тем самым создавая все больше новых вариаций для моделирования заболевания.

Мыши линии *Balb/c nude*. Мыши линии *Balb/c nude* были открыты в 1962 г. доктором Н.Р. Гирстом, работающим в вирусологической лаборатории в больнице Глазго (Шотландия). Доктор Гирст обнаружил в инбредной популяции мышей-альбиносов мышат с отсутствием волосяного покрова, что вызвало предположение о наличии у них мутации. Характеристики данных мышат были отправлены в Институт генетики животных в Эдинбурге (Шотландия), где была создана племенная колония животных с целью наблюдения и изучения причин мутации. После тщательного генетического анализа были описаны более подробные характеристики данной линии. С 1968 г., когда голые мыши стали известны как бестимусные животные, интерес к ним неуклонно растет [5].

Фенотип. Основной фенотипический признак этой линии – отсутствие шерсти. У мышей

nude имеются дефектные волосяные фолликулы, ввиду чего волосяной покров не может нормально развиваться. Также важной особенностью является то, что у животных этой линии имеющийся зачаток тимуса не созревает в полноценно функционирующую вилочковую железу. Следовательно, мыши имеют дефицит функционально активных Т-клеток и отличаются неполноценностью Т-клеточного иммунитета, который ответственен за уничтожение инфицированных вирусами или опухолевых клеток, а также реакцию отторжения трансплантата хозяином [6]. Вследствие дефекта активности хелперных Т-клеток гуморальный ответ на антигены в основном ограничивается выработкой IgM. Однако некоторые функционально активные Т-клетки могут быть обнаружены в небольших количествах у взрослых мышей [5, 6].

Кроме того, согласно данным [7], гомозиготные самки *Balb/c nude* плохо поддаются размножению вследствие пониженной фертильности и короткого репродуктивного периода (начинается в 2,5 месяца и заканчивается в 4 месяца), также они имеют недоразвитые молочные железы и не могут выкармливать потомство. В связи с этим для получения потомства с фенотипом *nude* принято скрещивать гетерозиготных самок и гомозиготных самцов [8]. Гетерозиготные особи фенотипически отличаются от гомозигот тем, что имеют волосяной покров. Ранее считалось, что гетерозиготы имеют нормальную иммунную систему, но позже выяснилось, что для них характерно уменьшение количества стволовых клеток костного мозга и снижение массы тимуса [5].

Генетические особенности. Делеция одной базовой пары (G) в экзоне 3 гена *Foxn1* приводит к сдвигу рамки считывания и преждевременному возникновению стоп-кодона. Ген *Foxn1* является представителем класса транскрипционных факторов forkhead/winged-helix, экспрессируемых в эпителиальных клетках тимуса и кожи [9]. Его экспрессия ассоциирована с нормальным ростом и дифференцировкой кератиноцитов, а также развитием волос. Продукт гена *Foxn1* также действует как регулятор процесса заживления ран на коже, участвуя в реэпителизации и в процессе эпителиально-мезенхимального перехода на ранней стадии заживления. Мутация с потерей функции у *Foxn1* реализуется в фенотипе *nude* у мышей, крыс и человека [5]. Также интересен факт, что у человека гомозиготная мутация в гене *Foxn1* вызывает Т-клеточный иммунодефицит, врожденную алопецию и дистрофию ногтей [9].

Мыши линии *SCID*. Мыши линии *SCID* (severe combined immunodeficiency) были получены в 1983 г. в результате спонтанной мутации

в гене *Prkdc* у белых мышей линии С.В-17 [5, 10]. После данного открытия была целенаправленно произведена мутация в гене *Rag2*, на фоне которой получили первую генетически модифицированную мышь, обладающую дефектным адаптивным иммунитетом [11]. Помимо мышей линии С.В-17, в качестве генетического фона для формирования фенотипа *scid* используются мыши линии C57Bl/6, для чего в геноме животных инициируются мутации, обеспечивающие необходимый фенотип [12].

Фенотип. Для животных всех линий с мутацией в гене *Prkdc* отмечается отсутствие функционально активных В- и Т-клеток, лимфопения, гипогаммаглобулинемия, но остается нормальное кроветворное микроокружение. Развитие Т-лимфоцитов останавливается на стадии незрелых тимоцитов CD4⁺CD8⁻, а созревание В-лимфоцитов задерживается на стадии про-В-лимфоцитов. Селезенка и тимус у мышей с мутацией в гене *Prkdc* меньше, чем у особей дикого типа [13]. Тимус, лимфатические узлы и селезеночные фолликулы практически лишены лимфоцитов. Практически не детектируются иммуноглобулины различных классов, однако в некоторых случаях у 20 % мышей определяются чрезвычайно низкие уровни IgG в возрасте 12 недель [14].

При наличии мутации в гене *Rag2* у мышей отмечается заметный дефицит данного белка, что приводит к нарушению дифференцировки популяции В- и Т-клеток из-за нарушения перегруппировок V (D) J, которые имеют решающее значение для инициации развития функциональных рецепторов иммуноглобулина (IgR) и Т-клеток (TCR) [15]. У мышей с фенотипом *scid*, вызванным мутацией в гене *Rag2*, отмечается отсутствие иммуноглобулинов, в отличие от животных с мутацией в гене *Prkdc*, у которых иммуноглобулины все же могут присутствовать в минимальных количествах [13].

Генетические особенности. У мышей данной линии выявлен ряд мутаций.

1. Точечная мутация, при которой происходит одонуклеотидная замена тимина на аденин, в гене *Prkdc*, приводит к дефициту ДНК-зависимой каталитической субъединицы протеинкиназы (DNA-PK), необходимой для соединения негомологических концов двухцепочечной ДНК, обуславливает фенотип *scid*. Ген *Prkdc* локализован на 16-й хромосоме. Мутация в гене *Prkdc* является аутосомно-рецессивной и была картирована в центромерной области данной хромосомы [14]; нарушает выработку функционально активных В- и Т-клеток, которые, однако, присутствуют у животных после имплантации нормального костного мозга [13].

2. Делеция гена *Rag2*, гена-активатора рекомбинации, расположенного на 2-й хромосоме, блокирует перестройку В- и Т-клеточных рецепторов, что приводит к отсутствию дифференцировки В- и Т-клеток, а также к нарушению развития функционально активных IgR и TCR [16]. Удаление гена *Rag2* блокирует дифференцировку В- и Т-клеток раньше и более полно, чем в случае естественной мутации в гене *Prkdc* [17].

3. Мыши с генетическим фоном C57Bl/6N несут рецессивную мутацию Rd8 (ретикулярная дегенерация 8) в гене *Crb1*. Rd8 является легкой формой дегенерации сетчатки, которая влияет на зрение. Данная делеция одного основания вызывает сдвиг рамки считывания, возникает преждевременный стоп-кодон, который усекает трансмембранный и цитоплазматический домен белка [18].

4. У мышей C57Bl/6J имеется делеция (~17 тыс. пар нуклеотидов) в гене никотинамид-нуклеотидтрансгидрогеназы (Nnt). Nnt представляет собой трансмембранный белок, который катализирует взаимную конверсию NADH и NADPH в митохондриях. Показано, что присутствие Nnt необходимо для защиты митохондрий от окислительного стресса и для нормального клеточного метаболизма. Зрелый белок у этих мутантов не обнаружен. Кроме того, животные линии C57Bl/6-*scid* являются гомозиготами по спонтанной мутации в гене *Prkdc*, обуславливающей тяжелый комбинированный иммунодефицит [19].

Мыши линии NOD-SCID. Для создания линии NOD-*scid* используется генетический фон мышей линии NOD, который был разработан путем скрещивания мышей ICR в исследовательских лабораториях Shionogi в Абурахи (Япония) доктором С. Макино в 1966 г. Полученные мыши характеризовались восприимчивостью к диабету на фоне отсутствия склонности к ожирению. На данных мышей от конгенного фона С.В-17 была перенесена мутация, обеспечивающая фенотип *scid* [20]. На основе линии NOD-*scid* путем внесения дополнительной мутации в геном были созданы мыши NOG [21].

Фенотип. Особи линии NOD-*scid* лишены Т- и В-клеток, имеют дефекты в функционировании NK-клеток, в развитии и функционировании антигенпрезентирующих клеток и генетически лишены белка системы комплемента C5, что приводит к дефициту ее гемолитической активности и обеспечивает отличную среду для восстановления человеческими кроветворными клетками и тканями. Данные особи характеризуются короткой продолжительностью жизни, около 8–9 месяцев, из-за возникновения летальных лимфом

тимуса. Данная линия помимо выраженного иммунодефицита и диабета характеризуется склонностью к возникновению паралича. [22].

Генетические особенности. Мутация *scid* перенесена на не связанный с ожирением диабетический фон. Множество локусов контролирует генетическую предрасположенность животных к диабету. У мышей с генетическим фоном *nod* имеется уникальный гаплотип главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), называемый H2g7, который является самым важным генетическим фактором, способствующим восприимчивости к болезням. Этот гаплотип ГКГС не экспрессирует молекулу I-E из-за дефектного локуса Ea. Кроме того, уникальная молекула I-A содержит замену аспарагиновой кислоты в положении 57 бета-цепи, которая существенно изменяет спектр ГКГС-связывающих пептидов, представленных этим аллелем [23]. Животные, гомозиготные по мутации *scid*, в гене *Prkdc* несут дефект репарации ДНК и дефект перестройки генов, которые кодируют антиген-специфические рецепторы на лимфоцитах, что было описано выше [22].

Мыши линии NSG. Линия NSG (NOD-scid IL2 Rgamma null) была получена на основе линии NOD-scid путем скрещивания животных, дефицитных по адаптивному иммунитету, с мышами, несущими целевые мутации, вызывающие ослабление врожденной иммунной системы, такие как целевая мутация в гене общей гамма-цепи рецептора интерлейкина-2 – *IL2rg^{tm1Wjl}* (целевая мутация 1, произведенная Леонардом Шульцом в 1996 г.). Мыши линии NSG жизнеспособны, фертильны, имеют нормальные размеры и не демонстрируют никаких серьезных физических или поведенческих отклонений, характеризуются более высокой, чем вышеописанные модели, восприимчивостью к приживлению человеческих клеток, тканей и первичных опухолей [24]. У NSG-мыши развивается тяжелый комбинированный иммунодефицит. Мутация на фоне *scid* приводит к дефициту Т- и В-клеток, мутация *IL2rg^{null}* – к дефициту функционально активных НК-клеток. Однако у мышей линии NSG продуцируются как функционально активные нейтрофилы, так и другие фагоциты [25, 26].

Генетические особенности. Мыши данной линии несут в своем геноме две мутации: тяжелый комбинированный иммунодефицит (*scid*) и полный нулевой аллель общей гамма-цепи рецептора IL-2 (*IL2rg^{null}*). *Scid*-мутация располагается в гене *Prkdc*, характер ее описан выше. Ген *IL2rg* отвечает за передачу сигналов высокого сродства к рецепторам IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21, а целевая мутация в гене общей гамма-цепи IL-2 приводит к предотвращению передачи сигналов

цитокинов через эти рецепторы, что обуславливает дефекты в работе адаптивной и врожденной иммунной системы [24, 27].

Мыши линии NOG. При обратном скрещивании животных линии NOD с мышами CB-17, несущими мутацию *scid* в *Prkdc*, была получена линия NOD-scid. Целевая мутация *IL2rg^{null}* (*IL2rg^{tm1Wjl}*), разработанная доктором Казуо Сугамурой из Университета Тохоку, была введена в геном мышей NOD-scid. Линия животных с данной мутацией носит название NOG [21].

Фенотип. Особи лишены звена иммунитета, обеспечивающего адаптивный ответ, обнаружены множественные дефекты врожденного иммунитета, в связи с чем характеризуются повышенным уровнем приживления клеток и тканей других биологических видов. Отличаются отсутствием зрелых Т-, В- и НК-клеток, а также дисфункцией макрофагов и дендритных клеток. Наблюдается сниженная активность системы комплемента. Отсутствует общая гамма-цепь рецептора IL-2 [28]. Отмечается низкая заболеваемость лимфомой, в отличие от мышей линий SCID и NOD-SCID, а также не развивается диабет [21].

Генетические особенности. Мыши NOD-scid *IL2rg^{null}* (NOG) являются двойными гомозиготами по мутации *scid* и мутации γ -цепи рецептора IL-2. На фоне данных мутаций отсутствует экспрессия генов *Prkdc* и *IL2rg*, что приводит к дефекту репарации ДНК, дефициту гамма-цепи рецептора IL-2, молекулы класса I ГКГС и бета-2-микроглобулина [29]. Развитие генной инженерии и возможность модифицировать последовательность генов, а также регулировать их функциональную нагрузку позволяют увеличить разнообразие животных моделей. Благодаря манипуляциям с геномом спектр линий лабораторных грызунов, пригодных для исследований в онкологии, значительно расширился и, вероятно, в ближайшее время увеличится еще больше, однако на сегодняшний день наиболее часто используются описанные выше линии иммунодефицитных мышей – nude, SCID, NOD-SCID, NOG, NSG (табл. 1).

Применение различных линий иммунодефицитных мышей в исследованиях в области онкологии. В области онкологии иммунодефицитных мышей используют в качестве реципиентов человеческого опухолевого материала с целью создания ксеногенных опухолевых моделей, и выбор линии лабораторных животных с учетом их фенотипических особенностей и генетического бэкграунда играет важную роль [5].

Для создания CDX (cell-line derived xenograft) – ксеногенных моделей, полученных с применением культуры раковых клеток, – подходят все разновидности линий иммунокомпромети-

Таблица 1. Сравнительная характеристика линий лабораторных иммунодефицитных мышей [16]

Table 1. Comparative characteristics of laboratory immunodeficient mice strains [16]

Линия мышей	Дефицит клеток	Генетические нарушения	Преимущества	Недостатки
Nude	Функционально активные Т-клетки	Делеция в 3-м экзоне гена <i>Foxn1</i>	Высокий уровень приживаемости опухоли	Функционируют В- и NK-клетки. Функциональность Т-клеток увеличивается с возрастом. Не подходит для первичной трансплантации клеток
SCID	Функционально активные Т- и В-клетки	Замена тимина на аденин в гене <i>Prkdc</i> . Делеция гена <i>Rag2</i>	Лучшее приживание аллогенных и ксеногенных опухолевых клеток и тканей, чем у мышей nude	Функционально активные NK-клетки. Склонность к спонтанному развитию лимфом
NOD-SCID	Функционально активные Т- и В-клетки. Дефекты в функционировании NK-клеток	Генетический фон NOD. Замена тимина на аденин в гене <i>Prkdc</i>	Низкая активность NK-клеток	Высокая частота заболеваемости лимфомой. Чувствительны к облучению
NSG/NOG	Функционально активные Т-, В- и NK-клетки	Замена тимина на аденин в гене <i>Prkdc</i> . Целевая мутация в гене общей гамма-цепи <i>IL2rg</i>	Устойчивость к лимфоме. Очень высокий уровень приживания аллогенных и ксеногенных опухолевых клеток и тканей. Подходят для анализа стволовых клеток и метастазирования рака человека	Недостаточно охарактеризованы

рованных мышей, независимо от степени иммунодефицита, так как иммортализованные клетки обладают выраженным онкогенным потенциалом [2, 7, 30]. Ксенотрансплантат, созданный путем подкожной инъекции клеточных линий экспериментальным животным с иммунодефицитом, благодаря простоте выполнения является наиболее часто используемой моделью в доклинической разработке препаратов [31]. Подкожные ксенографты были использованы в качестве опухолевых моделей при тестировании олапариба [32], антител к dr5 [33], прексазertiба [34], абемациклиба [35]. Тем не менее линия CDX имеет ряд ограничений, таких как невозможность воспроизведения всей сложности гетерогенных опухолей пациентов и связанное с этим отсутствие вероятного полноценного терапевтического ответа на противоопухолевое воздействие [36].

Для преодоления данных ограничений была разработана так называемая пациентоподобная ксеногенная модель – PDX (patient derived xenografts), полученная путем прямой имплантации свежих образцов опухолевой ткани пациентов иммунодефицитным мышам [37]. В много-

численных исследованиях PDX рассматриваются как лучшие предикторы терапевтического ответа, так как они сохраняют клеточную гетерогенность, особенности микроокружения и молекулярные характеристики исходного рака. Кроме того, несомненным преимуществом пациентоподобной модели, полученной при трансплантации фрагмента в гистологически соответствующую зону (ортотопическая PDX модель), является возможность воспроизведения многих клинически значимых черт заболевания, как это было показано в работе по созданию ксенографтов кардиоэзофагеального рака человека на иммунодефицитных мышах [38]. В ряде публикаций последних лет продемонстрирован трансляционный потенциал таких моделей [39–41].

Мыши линии nude менее всех других подходят для этой цели вследствие своего неполного иммунодефицита: они атимичны, и сниженное производство Т-клеток подавляет адаптивный ответ, однако неповрежденный врожденный иммунитет значительно ограничивает их полезность при трансплантации опухоли человека, особенно в случаях менее агрессивных, медленно рас-

Таблица 2. Сравнительная характеристика опухолевых моделей *in vivo*, созданных с использованием иммунодефицитных мышей [2]

Table 2. Comparative characteristics of tumor models *in vivo* created using immunodeficient mice [2]

Опухолевая модель	Способ создания	Преимущества	Недостатки	Линии мышей	Ссылки
CDX (cell-line derived xenograft)	Создают путем инъекции опухолевого материала (культуры клеток рака человека) иммунодефицитным мышам в гетеротопический или ортотопический сайт	Клеточные линии хорошо охарактеризованы. Предсказуемая динамика роста. Возможность учета количества клеток для создания ксенографта. Простота выполнения	Ограниченная или полностью отсутствующая генетическая гетерогенность опухолей. Отсутствие стромального компонента. Значительное изменение опухолевых клеток вследствие длительной адаптации к росту на пластике (культивирование <i>in vitro</i>)	Balb/c nude; SCID; NOD-SCID; NSG; NOG	[31, 32, 33, 34, 35, 46, 47, 48, 49]
PDX (patient derived xenografts)	Создают путем имплантации опухолевого материала (фрагмента опухоли человека) иммунодефицитным мышам в гетеротопический или ортотопический сайт	Генетическое разнообразие и гетерогенность опухолей. Отсутствие химических или механических воздействий, способных изменить свойства опухолевых клеток. Сохранены особенности микроокружения опухоли, включая сосудистые и стромальные клетки, включенные в опухоль	Требуется хирургическая имплантация, анестезия животных, связанные с этим технические сложности и требования к квалификации персонала. Плохо прогнозируемая динамика роста ксенографтов. Невозможность количественного учета имплантированных опухолевых клеток. Генетический и фенотипический дрейф при последовательных пассажах	Balb/c nude не рекомендовано; SCID; NOD-SCID; NSG; NOG	[16, 31, 34, 35, 39, 50, 51, 52]
Гуманизированная опухолевая модель	Получают путем создания гетеротопического или ортотопического ксенографта на гуманизированных путем инъекции иммунокомпетентных клеток человека иммунодефицитным мышам	Возможность изучать опухолевый процесс при соответствующем иммунологическом окружении. Возможность оценить в модельном организме ответ человеческой иммунной системы на тот или иной вид терапии	Сложность создания гуманизированных моделей. Развитие реакции «ксенографт против хозяина» при гуманизации путем инъекции первичных моноклеаров крови (модель PBMC); вследствие этого у гуманизированных мышей (модель PBMC) низкая продолжительность жизни	SCID; NOD-SCID; NSG; NOG	[42, 53, 54, 55, 56]

тущих типах злокачественных новообразований [32]. Для создания PDX предпочтительнее использовать линии мышей с тяжелыми формами иммунодефицита, таких как SCID, NOD-SCID, NOG, NSG, так как они отличаются повышенной приживляемостью человеческих трансплантатов. Лучшим вариантом для эффективного приживания первичной опухоли человека являются животные линий NSG и NOG, так как и те, и другие помимо отсутствия В- и Т-клеток характеризуются дефектом в реализации многочисленных цитокиновых сигнальных путей, приводящим к дисфункциям многих факторов врожденного иммунитета, включая дифференцировку природных клеток-киллеров.

Также перечисленные мышинные линии с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID, NOD-SCID, NOG, NSG) используют для создания гуманизированных моделей с целью изучения иммунотерапевтических препаратов [42–44]. На гуманизированных мышах линии NSG тестировали противоопухолевую активность пембролизумаба [42], животные линии NOG использовались при исследовании ONCOS-102 [43], на мышах линии NOD-SCID изучали внутриопухолевую генную терапию с применением IL-12 [44]. Помимо исследований, связанных с онкологией, иммунодефицитных мышей используют для изучения трансплантации клеток и тканей человека, а также природы аутоиммунных заболеваний [18, 27, 45].

Основные характеристики наиболее широко распространенных линий опухолевых моделей *in vivo* представлены в табл. 2.

Заключение

Доступность и разнообразие линейных животных дает возможность создавать различные типы опухолевых моделей, соответствующих поставленным задачам, используя которые можно не только обнаружить новые мишени для более эффективного киллинга раковых клеток, но и разрабатывать новые превентивные или терапевтические противораковые препараты, исследовать механизмы действия и устойчивости к противоопухолевой терапии *in vivo*. Использование различных линий мышей позволяет создать доклинические опухолевые модели, максимально успешно имитирующие наиболее значимые клинические черты интересующего заболевания. Правильный выбор вида и линии экспериментального животного и создание адекватной модели увеличивает шансы на то, что исследуемое вещество будет успешным на этапе клинических испытаний в онкологии.

Список литературы / References

1. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К., Андронova Н.В., Гарин А.М. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 642–657.
2. Treshchalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K., Andronova N.V., Garin A.M. Guidelines for the preclinical study of the antitumor activity of drugs. *Preclinical Drug Research Guide*. Part 1. Moscow: Grif i K, 2012. 642–657. [In Russian].
3. Gould S.E., Junttila M.R., de Sauvage F.J. Translational value of mouse models in oncology drug development. *Nat. Med.* 2015; 21 (5): 431–439. doi: 10.1038/nm.3853
4. Rangarajan A., Weinberg R.A. Comparative biology of mouse versus human cells: modelling human cancer in mice. *Nat. Rev. Cancer.* 2003; 3 (12): 952–959. doi: 10.1038/nrc1235
5. Kelland L.R. «Of mice and men»: values and liabilities of the athymic nude mouse model in anticancer drug development. *Eur. J. Cancer.* 2004; 40 (6): 827–836. doi: 10.1016/j.ejca.2003.11.028
6. Giovanella B.C., Fogh J. The nude mouse in cancer research. *Adv. Cancer Res.* 1985; 44: 69–120. doi: 10.1016/S0065-230X(08)60026-3
7. O'Connell M.P., Marchbank K., Webster M.R., Valiga A.A., Kaur A., Vultur A., Li L., Herlyn M., Villanueva J., Liu Q., Yin X., Widura S., Nelson J., Ruiz N., Camilli T.C., Indig F.E., Flaherty K.T., Wargo J.A., Frederick D.T., Cooper Z.A., Nair S., Amara-vadi R.K., Schuchter L.M., Karakousis G.C., Xu W., Xu X., Weeraratna A.T. Hypoxia induces phenotypic plasticity and therapy resistance in melanoma via the tyrosine kinase receptors ROR1 and ROR2. *Cancer Discov.* 2013; 3 (12): 1378–1393. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0005
8. Szadvari I., Krizanova O., Babula P. Athymic nude mice as an experimental model for cancer treatment. *Physiol. Res.* 2016; 65 (4): 441–453. doi: 10.33549/physiolres.933526
9. Holub M. The nude mouse. *ILAR J.* 1992; 34 (1-2): 1–3. doi: 10.1093/ilar.34.1-2.1
10. Hong H.K., Noveroske J.K., Headon D.J., Liu T., Sy M.S., Justice M.J., Chakravarti A. The winged helix/forkhead transcription factor Foxq1 regulates differentiation of hair in satin mice. *Genesis.* 2001; 29 (4): 163–171. doi: 10.1002/gene.1020
11. Bankert R.B., Egilmez N.K., Hess S.D. Human–SCID mouse chimeric models for the evaluation of anti-cancer therapies. *Trends Immunol.* 2001; 22 (7): 386–393. doi: 10.1016/s1471-4906(01)01943-3
12. Fugmann S.D. RAG1 and RAG2 in V (D) J recombination and transposition. *Immunol. Res.* 2001; 23 (1): 23–39. doi: 10.1385/IR.23:1:23

12. Mekada K., Abe K., Murakami A., Nakamura S., Nakata H., Moriwaki K., Obata Y., Yoshiki A. Genetic differences among C57BL/6 substrains. *Exp. Anim.* 2009; 58 (2): 141–149. doi: 10.1538/expanim.58.141
13. Vladutiu A.O. The severe combined immunodeficient (SCID) mouse as a model for the study of autoimmune diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 1993; 93 (1): 1–8. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb06488.x
14. Lee J.H., Park J.H., Nam T.W., Seo S.M., Kim J.Y., Lee H.K., Han J.H., Park S.Y., Choi Y.K., Lee H.W. Differences between immunodeficient mice generated by classical gene targeting and CRISPR/Cas9-mediated gene knockout. *Transgenic Res.* 2018; 27 (3): 1–11. doi: 10.1007/s11248-018-0069-y
15. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin. Exp. Immunol.* 2000; 122 (2): 143–149. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01359.x
16. Jung J., Seol H.S., Chang S. The generation and application of patient-derived xenograft model for cancer research. *Cancer Res. Treat.* 2018; 50 (1): 1. doi: 10.4143/crt.2017.307
17. De Camargo M.M., Nahum L.A. Adapting to a changing world: RAG genomics and evolution. *Hum. Genomics.* 2005; 2 (2): 132–137. doi: 10.1186/1479-7364-2-2-132
18. Mehalow A.K., Kameya S., Smith R.S., Hawes N.L., Denegre J.M., Young J.A., Bechtold L., Haider N.B., Tepass U., Heckenlively J.R., Chang B., Naggert J.K., Nishina P.M. CRB1 is essential for external limiting membrane integrity and photoreceptor morphogenesis in the mammalian retina. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12 (17): 2179–2189. doi: 10.1093/hmg/ddg232
19. Huang T.T., Naemuddin M., Elchuri S., Yamaguchi M., Kozy H.M., Carlson E.J., Epstein C.J. Genetic modifiers of the phenotype of mice deficient in mitochondrial superoxide dismutase. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15 (7): 1187–1194. doi: 10.1093/hmg/ddl034
20. Leiter E.H. The NOD mouse: a model for analyzing the interplay between heredity and environment in development of autoimmune disease. *ILAR J.* 1993; 35 (1): 4–14. doi: 10.1093/ilar.35.1.4
21. Watanabe Y., Takahashi T., Okajima A., Shio-kawa M., Ishii N., Katano I., Ito R., Ito M., Minegishi M., Minegishi N., Tsuchiya S., Sugamura K. The analysis of the functions of human B and T cells in humanized NOD/shi-scid/γnull (NOG) mice (hu-HSC NOG mice). *Int. Immunol.* 2009; 21 (7): 843–858. doi: 10.1093/intimm/dxp050
22. Bente D.A., Melkus M.W., Garcia J.V., Rico-Hesse R. Dengue fever in humanized NOD/SCID mice. *J. Virol.* 2005; 79 (21): 13797–13799. doi: 10.1128/JVI.79.21.13797-13799.2005
23. Anderson M.S., Bluestone J.A. The NOD mouse: a model of immune dysregulation. *Annu. Rev. Immunol.* 2005; 23: 447–485. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115643
24. Shultz L.D., Goodwin N., Ishikawa F., Houser V., Lyons B.L., Greiner D.L. Human cancer growth and therapy in NOD/SCID/IL2Rγnull (NSG) mice. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2014; 2014 (7): 694–708. doi: 10.1101/pdb.top073585
25. Puchalapalli M., Zeng X., Mu L., Anderson A., Glickman L.H., Zhang M., Sayyad M.R., Mosticone Wangenstein S., Clevenger C.V., Koblinski J.E. NSG mice provide a better spontaneous model of breast cancer metastasis than athymic (nude) mice. *PLoS One.* 2016; 11 (9): e0163521. doi: 10.1371/journal.pone.0163521
26. Sweeney C.L., Choi U., Liu C., Koontz S., Ha S.K., Malech H.L. CRISPR-mediated knockout of Cybb in NSG mice establishes a model of chronic granulomatous disease for human stem-cell gene therapy transplants. *Hum. Gene Ther.* 2017; 28 (7): 565–575. doi: 10.1089/hum.2017.005
27. Ohbo K., Suda T., Hashiyama M., Mantani A., Ikebe M., Miyakawa K., Moriyama M., Nakamura M., Katsuki M., Takahashi K., Yamamura K., Sugamura K. Modulation of hematopoiesis in mice with a truncated mutant of the interleukin-2 receptor gamma chain. *Blood.* 1996; 87 (3): 956–967.
28. Pearson T., Greiner D.L., Shultz L.D. Creation of «humanized» mice to study human immunity. *Curr. Protoc. Immunol.* 2008; 81 (1): 15–21. doi: 10.1002/0471142735.im1521s81
29. Inoue M., Senju S., Hirata S., Irie A., Baba H., Nishimura Y. An *in vivo* model of priming of antigen-specific human CTL by Mo-DC in NOD/Shi-scid IL2Rγnull (NOG) mice. *Immunol. Lett.* 2009; 126 (1-2): 67–72. doi: 10.1016/j.imlet.2009.08.001
30. Yasuda M., Ogura T., Goto T., Yagoto M., Kamai Y., Shimomura C., Hayashimoto N., Kiyokawa Y., Shinohara H., Takahashi R., Kawai K. Incidence of spontaneous lymphomas in non-experimental NOD/Shi-scid, IL-2Rγnull (NOG) mice. *Exp. Anim.* 2017; 66 (4): 425–435. doi: 10.1538/expanim.17-0034
31. Holen I., Speirs V., Morrissey B., Blyth K. *In vivo* models in breast cancer research: progress, challenges and future directions. *Dis. Model Mech.* 2017; 10 (4): 359–371. doi: 10.1242/dmm.028274
32. Lallo A., Frese K.K., Morrow C.J., Sloane R., Gulati S., Schenk M.W., Trapani F., Simms N., Galvin M., Brown S., Hodgkinson C.L., Priest L., Hughes A., Lai Z., Cadogan E., Khandelwal G., Simpson K.L., Miller C., Blackhall F., O'Connor M.J., Dive C. The combination of the PARP inhibitor olaparib and the Wee1 inhibitor AZD1775 as a new therapeutic option for small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (20): 5153–5164. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2805
33. Zhang S., Zheng C., Zhu W., Xiong P., Zhou D., Huang C., Zheng D. A novel anti-DR5 antibody-drug conjugate possesses a high-potential therapeutic efficacy for leukemia and solid tumors. *Theranostics.* 2019; 9 (18): 5412–5423. doi: 10.7150/thno.33598
34. Lowery C.D., Dowless M., Renschler M., Blosser W., VanWye A.B., Stephens J.R., Iversen P.W.,

- Lin A.B., Beckmann R.P., Krytska K., Cole K.A., Maris J.M., Hawkins D.S., Rubin B.P., Kurmasheva R.T., Houghton P.J., Gorlick R., Kolb E.A., Kang M.H., Reynolds C.P., Erickson S.W., Teicher B.A., Smith M.A., Stancato L.F. Broad spectrum activity of the checkpoint kinase 1 inhibitor prexasertib as a single agent or chemopotentiator across a range of preclinical pediatric tumor models. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25 (7): 2278–2289. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2728
35. Dowless M., Lowery C.D., Shackleford T., Renschler M., Stephens J., Flack R., Blosser W., Gupta S., Stewart J., Webster Y., Dempsey J., VanWye A.B., Ebert P., Iversen P., Olsen J.B., Gong X., Buchanan S., Houghton P., Stancato L. Abemaciclib is active in preclinical models of ewing sarcoma via multipronged regulation of cell cycle, DNA methylation, and interferon pathway signaling. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (23): 6028–6039. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1256
36. Xie J., Lin Y. Patient-derived xenograft models for personalized medicine in colorectal cancer. *Clin. Exp. Med.* 2020; 20 (4): 167–172. doi: 10.1007/s10238-020-00609-4
37. Klinghammer K., Walther W., Hoffmann J. Choosing wisely—Preclinical test models in the era of precision medicine. *Cancer Treatment Rev.* 2017; 55: 36–45. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.02.009
38. Кит С.О., Максимов А.Ю., Гончарова А.С., Колесников Е.Н., Санамянц С.В., Кадиева Т.Б., Мягков Р.Е., Лукбанова Е.А., Карнаухов Н.С., Ткачев С.Ю., Протасова Т.П., Зайкина Е.В., Волкова А.В., Ходакова Д.В., Миндарь М.В. Особенности роста пациентоподобных подкожных и ортотопических ксенографтов кардиоэзофагеального рака человека на иммунодефицитных мышах. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2020; (2). URL <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29573>
- Kit S.O., Maksimov A.Yu., Goncharova A.S., Kolesnikov E.N., Sanamyants S.V., Katsieva T.B., Myagkov R.E., Lukbanova E.A., Karnaukhov N.S., Tkachev S.Yu., Protasova T.P., Zaikina E.V., Volkova A.V., Khodakova D.V., Mindar M.V. Growth characteristics of patient-like subcutaneous and orthotopic xenografts of human cardioesophageal cancer in immunodeficient mice. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2020; (2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29573> [In Russian].
39. Chen Q., Wei T., Wang J., Zhang Q., Li J., Zhang J., Ni L., Wang Y., Bai X., Liang T. Patient-derived xenograft model engraftment predicts poor prognosis after surgery in patients with pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2020; 20 (3): 485–492. doi: 10.1016/j.pan.2020.02.008
40. Okano M., Oshi M., Butash A., Okano I., Saito K., Kawaguchi T., Nagahashi M., Kono K., Ohtake T., Takabe K. Orthotopic implantation achieves better engraftment and faster growth than subcutaneous implantation in breast cancer patient-derived xenografts. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 2020; 25 (1): 27–36. doi: 10.1007/s10911-020-09442-7
41. Wu P., Xu R., Chen X., Zhao Y., Tan D., Zhao Y., Qin W., Zhang C., Ge X., Shi C. Establishment and characterization of patient-derived xenografts for hormone-naïve and castrate-resistant prostate cancers to improve treatment modality evaluation. *Aging (Albany NY).* 2020; 12 (4): 3848–3861. doi: 10.18632/aging.102854
42. Wang M., Yao L.C., Cheng M., Cai D., Martinek J., Pan C.X., Shi W., Ma A.H., de Vere White R.W., Airhart S., Liu E.T., Banchereau J., Brehm M.A., Greiner D.L., Shultz L.D., Palucka K., Keck J.G. Humanized mice in studying efficacy and mechanisms of PD-1-targeted cancer immunotherapy. *FASEB J.* 2018; 32 (3): 1537–1549. doi: 10.1096/fj.201700740R
43. Kuryk L., Møller A.S.W., Jaderberg M. Combination of immunogenic oncolytic adenovirus ONCOS-102 with anti-PD-1 pembrolizumab exhibits synergistic antitumor effect in humanized A2058 melanoma huNOG mouse model. *Oncoimmunology.* 2019; 8 (2): e1532763. doi: 10.1080/2162402X.2018.1532763
44. Zhou Z.F., Peng F., Li J.Y., Ye Y.B. Intratumoral IL-12 gene therapy inhibits tumor growth in A HCC-Hu-PBL-NOD/SCID murine model. *Onco Targets Ther.* 2019; 12: 7773–7784. doi: 10.2147/OTT.S222097
45. Belizário J.E. Immunodeficient mouse models: an overview. *Open Immunol. J.* 2009; 2 (1): 79–85. doi: 10.2174/1874226200902010079
46. Georges L.M.C., de Wever O., Galván J.A., Dawson H., Lugli A., Demetter P., Zlobec I. Cell line derived xenograft mouse models are a suitable in vivo model for studying tumor budding in colorectal cancer. *Front. Med.* 2019; 6: 139. doi: 10.3389/fmed.2019.00139
47. Marques da Costa M.E., Daudigeos-Dubus E., Gomez-Brouchet A., Bawa O., Rouffiac V., Serra M., Scotlandi K., Santos C., George B., Gaspar N. Establishment and characterization of in vivo orthotopic bioluminescent xenograft models from human osteosarcoma cell lines in Swiss nude and NSG mice. *Cancer Med.* 2018; 7 (3): 665–676. doi: 10.1002/cam4.1346
48. Feng B., Zhu Y., Sun C., Su Z., Tang L., Li C., Zheng G. Basil polysaccharide inhibits hypoxia-induced hepatocellular carcinoma metastasis and progression through suppression of HIF-1 α -mediated epithelial-mesenchymal transition. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019; 137: 32–44. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.06.189
49. Vishnoi M., Liu N.H., Yin W., Boral D., Scamardo A., Hong D., Marchetti D. The identification of a TNBC liver metastasis gene signature by sequential CTC-xenograft modeling. *Mol. Oncol.* 2019; 13 (9): 1913–1926. doi: 10.1002/1878-0261.12533
50. Blomme A., Van Simaeys G., Doumont G., Costanza B., Bellier J., Otaka Y., Sherer F., Lovinfosse P., Boutry S., Palacios A.P., de Pauw E., Hirano T., Yokoi

bori T., Hustinx R., Bellahcène A., Delvenne P., Detry O., Goldman S., Nishiyama M., Castronovo V., Turtoi A. Murine stroma adopts a human-like metabolic phenotype in the PDX model of colorectal cancer and liver metastases. *Oncogene*. 2018; 37 (9): 1237–1250. doi: 10.1038/s41388-017-0018-x

51. Bertin H., Guilho R., Brion R., Amiaud J., Bataglia S., Moreau A., Gomez A.B., Longis J., Piot B., Heymann D., Corre P., Rédini F. Jaw osteosarcoma models in mice: first description. *J. Transl. Med.* 2019; 17 (1): 56. doi: 10.1186/s12967-019-1807-5

52. Wang Z.M., Zhang S.L., Yang H., Zhuang R.Y., Guo X., Tong H.X., Zhang Y., Lu W.Q., Zhou Y.H. Efficacy and safety of anlotinib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in combination with epirubicin in preclinical models of soft tissue sarcoma. *Cancer Med.* 2020. doi: 10.1002/cam4.2941

53. Lin S., Huang G., Cheng L., Li Z., Xiao Y., Deng Q., Jiang Y., Li B., Lin S., Wang S., Wu Q., Yao H., Cao S., Li Y., Liu P., Wei W., Pei D., Yao Y., Wen Z., Zhang X., Wu Y., Zhang Z., Cui S., Sun X., Qian X., Li P. Establishment of peripheral blood mono-

nuclear cell-derived humanized lung cancer mouse models for studying efficacy of PD-L1/PD-1 targeted immunotherapy. *MAbs*. 2018; 10 (8): 1301–1311. doi: 10.1080/19420862.2018.1518948

54. Choi B., Lee J.S., Kim S.J., Hong D., Park J.B., Lee K.Y. Anti-tumor effects of anti-PD-1 antibody, pembrolizumab, in humanized NSG PDX mice xenografted with dedifferentiated liposarcoma. *Cancer Lett.* 2020; 478: 56–69. doi: 10.1016/j.canlet.2020.02.042

55. Landgraf M., Lahr C.A., Kaur I., Shafiee A., Sanchez-Herrero A., Janowicz P.W., Ravichandran A., Howard C.B., Cifuentes-Rius A., McGovern J.A., Voelcker N.H., Huttmacher D.W. Targeted camptothecin delivery via silicon nanoparticles reduces breast cancer metastasis. *Biomaterials*. 2020; 240: 119791. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.119791

56. Kähkönen T.E., Suominen M.I., Mäki-Jouppila J.H., Halleen J.M., Tanaka A., Seiler M., Bernoulli J. Human immune system increases breast cancer-induced osteoblastic bone growth in a humanized mouse model without affecting normal bone. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019. doi: 10.1155/2019/4260987

Сведения об авторах:

Мария Вадимовна Миндарь, ORCID: 0000-0001-8734-9210, e-mail: m.v.mindar@gmail.com

Екатерина Алексеевна Лукбанова, ORCID: 0000-0002-3036-6199

Сергей Олегович Кит, e-mail: rnioi@list.ru

Александр Евгеньевич Анисимов, ORCID: 0000-0003-1891-9528

Георгий Юрьевич Егоров, ORCID: 0000-0002-1413-6406

Вячеслав Георгиевич Воловик, ORCID: 0000-0002-0120-7244

Information about the authors:

Maria V. Mindar, ORCID: 0000-0001-8734-9210, e-mail: m.v.mindar@gmail.com

Ekaterina A. Lukbanova, ORCID: 0000-0002-3036-6199

Sergei O. Kit, e-mail: rnioi@list.ru

Alexander E. Anisimov, ORCID: 0000-0003-1891-9528

George Yu. Egorov, ORCID: 0000-0002-1413-6406

Vyacheslav G. Volovik, ORCID: 0000-0002-0120-7244

Поступила в редакцию 12.02.2020

После доработки 08.04.2020

Принята к публикации 19.05.2020

Received 12.02.2020

Revision received 08.04.2020

Accepted 19.05.2020