

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, В. А. Бандовкина, Е. И. Сурикова, И. В. Нескубина,
Л. К. Трепитаки, Ю. А. Погорелова, Н. Д. Черярина, Е. А. Шейко[✉], И. М. Котиева, К. А. Шумарин

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ esheiko@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Создание и изучение моделей первично-множественных злокачественных опухолей (модель ПМЗО) в условиях эксперимента.

Материалы и методы. Работа выполнена на мышах обоего пола линии BALB/c Nude ($n = 42$). Экспериментальные группы мышей: с меланомой B16/F10 (B16/F10), самцы (контроль 1) и самки (контроль 3) по $n = 7$; контроль 2 – с саркомой 45 (C45), самцы $n = 7$; контроль 4 – с карциномой Герена (КГ), самки $n = 7$; основные: модель ПМЗО № 1 – B16/F10 и C45, самцы $n = 7$ и модель ПМЗО № 2 – B16/F10 и КГ, самки $n = 7$. Каждому животному с моделью ПМЗО под кожу спины слева перевивали по 0,5 мл взвеси клеток B16/F10 в физ. растворе в разведении 1:20, справа – по 0,5 мл взвеси, содержащей $0,5 \times 10^6$ клеток C45 или КГ в физ. растворе. Контрольным мышам перевивали опухоли в том же количестве и объёме, что и в модели ПМЗО.

Результаты. В модели ПМЗО № 1 опухоли появлялись одновременно, быстрее, чем в контроле: B16/F10 – в 3 раза, C45 – в 2 раза. Объём каждой опухоли в модели ПМЗО № 1 превышал объём опухолей в соответствующих контролях: B16/F10 – в 8,5 раза, C45 – в 2,2 раза. B16/F10 метастазировала под капсулу опухоли C45. В модели ПМЗО № 2 опухоль в месте перевивки КГ вырастала в 5 раз быстрее, чем в месте перевивки B16/F10, при этом, обе опухоли появлялись в среднем в 3 раза раньше, чем в контролях 3 и 4. Объём опухолей в модели ПМЗО № 2 превышал объём опухолей в соответствующих контролях: B16/F10 – в 7,5 раза, КГ – в 2,1 раза. Однако, большую часть опухоли в зоне введения B16/F10 занимала ткань КГ вследствие её метастатического отсева из первичной опухоли. Ткань B16/F10 сохранялась в виде небольшого чёрного пятна в месте её введения под кожу. Средняя продолжительность жизни мышей в моделях ПМЗО № 1 и № 2 была в 1,5–2 раза ($p < 0,05$) меньше, чем в соответствующих контролях.

Заключение. Последовательная подкожная перевивка мышинной B16/F10 и крысиной C45 самцам мышей BALB/c Nude увеличивала злокачественный потенциал каждой из опухолей: опухоли появлялись раньше и росли активнее, что способствовало уменьшению продолжительности жизни животных. Последовательная подкожная перевивка мышинной B16/F10 и крысиной КГ самкам мышей линии BALB/c Nude способствовала подавлению опухолевого роста мышинной B16/F10 и увеличивала злокачественный потенциал крысиной КГ.

Ключевые слова:

мыши линии BALB/c Nude, саркома 45, карцинома Герена, меланома B16/F10, полинеоплазии, самцы, самки

Для корреспонденции:

Шейко Елена Александровна – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

E-mail: esheiko@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

SPIN: 7293-3480, AuthorID: 479978

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Трепитаки Л. К., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Шейко Е. А., Котиева И. М., Шумарин К. А. Моделирование первично-множественных злокачественных опухолей в эксперименте. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(2):14-21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>

Статья поступила в редакцию 28.01.2022; одобрена после рецензирования 04.04.2022; принята к публикации 21.06.2022.

© Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Трепитаки Л. К., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Шейко Е. А., Котиева И. М., Шумарин К. А., 2022

MODELING OF MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT TUMORS IN EXPERIMENT

E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, V. A. Bondovkina, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, L. K. Trepitaki, Yu. A. Pogorelova, N. D. Cheryarina, E. A. Sheiko✉, I. M. Kotieva, K. A. Shumarin

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ esheiko@inbox.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Creation and study of models of primary multiple malignant tumors (MMPT model) under experimental conditions.

Materials and methods. The study was carried out involving male and female BALB/c Nude mice ($n = 42$). Experimental groups of mice: with melanoma B16/F10 (B16/F10), males (control 1) and females (control 3) by $n = 7$; control 2 – with sarcoma 45 (C45), males $n = 7$; control 4 – with Guerin carcinoma (KG), females $n = 7$; basic: MMPT model No. 1 – B16/F10 and S45, males $n = 7$, and MMPT model No. 2 – B16/F10 and GC, females $n = 7$. 0.5 ml suspension of murine B16/F10 melanoma tumor cells diluted in the saline proportions 1:20 was injected under the skin of the left dorsal side to all animals with MMPT model, as well as 0.5 ml of a suspension containing 0.50×10^6 S45 or GC tumor cells in the saline under the skin on the right dorsum. Control groups received the same amount of tumors as the MMPT model.

Results. Tumors in male mice in MMPT model No. 1 appeared simultaneously and significantly earlier than in controls: B16/F10 melanoma by 3 times, S45 by 2 times. Tumor sizes in MMPT model No. 1 were larger than in the corresponding controls: by 8.5 times at the area of B16/F10 melanoma inoculation and by 2.2 times at the area of S45 inoculation. Melanoma metastasized under the S45 capsule. Tumor at the area of GC transplantation in MMPT model No. 2 grew 5 times faster than at the area of B16/F10 melanoma injection; both tumors appeared on average 3 times earlier than in control groups 3 and 4. Tumor volumes in MMPT model No. 2 were larger than in the corresponding controls: by 7.5 times at the area of B16/F10 melanoma inoculation and by 2.2 times at the area of GC inoculation. However, almost the entire volume of the tumor node in the area of B16/F10 melanoma transplantation was represented by GC tumor tissue due to metastasis from the primary GC tumor. Melanoma remained as a small black spot with a diameter of 5–6 mm at the area of its inoculation under the skin. The average survival of mice in MMPT models No. 1 and No. 2 was 1.5–2 times ($p < 0.05$) lower than in the corresponding controls.

Conclusions. Sequential subcutaneous transplantation of mouse B16/F10 melanoma and rat sarcoma 45 to BALB/c Nude mice increased the malignant potential of each tumor: the time of their onset was shorter, and the growth rate of tumors increased which decreased the survival of animals. Sequential subcutaneous transplantation of mouse B16/F10 melanoma and Guerin's rat carcinoma to female BALB/c Nude mice suppressed tumor growth of B16/F10 melanoma and increased the malignant potential of rat GC.

Keywords:

BALB/c Nude mice, sarcoma 45, Guerin's carcinoma, B16/F10 melanoma, multiple primary tumors, males, females

For correspondence:

Elena A. Sheiko – Cand. Sci. (Biol.), junior research fellow of the laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: esheiko@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

SPIN: 7293-3480, AuthorID: 479978

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Bondovkina V. A., Surikova E. I., Neskubina I. V., Trepitaki L. K., Pogorelova Yu. A., Cheryarina N. D., Sheiko E. A., Kotieva I. M., Shumarin K. A. Modeling of multiple primary malignant tumors in experiment. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(2): 14-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>

The article was submitted 28.01.2022; approved after reviewing 04.04.2022; accepted for publication 21.06.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на то, что злокачественные опухоли, как заболевание, известны давно, их экспериментальное воспроизведение долго не удавалось. Вот почему создание в эксперименте этого патологического процесса стало в начале прошлого века крупным научным достижением. Экспериментальные модели опухолей дают возможность выяснить причины, изучить патогенез опухолевого процесса, разработать методы его профилактики и лечения [1]. Модели на животных представляют собой мощный инструмент для изучения биологии новообразований и механизмов влияния на них различных патогенных факторов [2–5], оценки токсичности и эффективности новых противоопухолевых средств в доклинических исследованиях [4–8]. Для этих целей чаще всего используют мышинные и крысиные модели [9; 10]. Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) были впервые описаны Billroth T. и Reimer G. в 1889 г. и детально исследованы Warren S., Gates O. в 1932 г. Исходя из критериев, предложенных этими авторами, диагноз ПМЗО можно поставить, если каждая опухоль при гистологическом исследовании имеет четкое свидетельство злокачественности, располагается отдельно от другой опухоли и не является метастатическим отсеком. Были разработаны экспериментальные модели множественных однородных опухолей-множественной миеломы (ММБД) у мышей линии NSG, которые позволяют исследовать механизм онкогенеза этой патологии [11; 12]. В этом исследовании было установлено, что по сравнению с одиночными, множественные однородные опухоли медленнее прогрессируют, но впоследствии развивается более тяжелая форма ММБД. Поскольку, с каждым годом число заболевших ПМЗО увеличивается, актуальным остается вопрос разработки экспериментальных моделей, позволяющих оценить патогенез этого онкологического заболевания при нескольких опухолях различного генеза у одного животного. Экспериментальная онкология обладает достаточно большим числом моделей, которые могут быть использованы для решения многих проблем, однако одной из нерешенных является проблема развития злокачественного роста при различных иммунодефицитных состояниях. Первичные иммунодефицитные состояния представляют собой группу гетерогенных заболеваний, характеризующихся рецидивирующими

инфекциями, аутоиммунитетом, течение которых определяется лимфопролиферативными заболеваниями и другими злокачественными новообразованиями. Иммунодефицит имеет прогностические и практические последствия [13; 14]. Таким образом, увеличивающаяся с каждым годом заболеваемость ПМЗО на фоне первичного иммунодефицита диктует необходимость изучения патогенеза этой онкологической патологии.

Цель исследования: создание и изучение моделей первично множественных злокачественных опухолей в условиях эксперимента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на мышах линии BALB/c Nude, с генетически детерминированной аплазией тимуса ($n = 42$), из них самцов ($n = 21$) и самок ($n = 21$). Экспериментальные группы мышей: с меланомой B16/F10 (B16/F10) – самцы, контроль 1, и самки, контроль 3, по $n = 7$; с саркомой 45 (C45) – самцы, контроль 2, $n = 7$; с карциномой Герена (КГ) – самки, контроль 4, $n = 7$ и моделями ПМЗО: модель ПМЗО № 1 (B16/F10 и C45), $n = 7$ и модель ПМЗО № 2 (B16/F10 и КГ), $n = 7$. Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС).

Воспроизведение модели ПМЗО № 1 заключалось в последовательной подкожной перевивке B16/F10 и C45 самцам мышей: 0,5 мл взвеси B16/F10 в разведении 1:20 в физ. растворе вводили ниже угла левой лопатки, ниже угла правой лопатки вводили 0,5 мл взвеси C45, содержащей $0,5 \times 10^6$ клеток. Контролем служили самцы мышей с перевивкой либо B16/F10, либо C45 в той же дозе и объеме, что и в модель ПМЗО № 1. Для воспроизведения модели ПМЗО № 2 использовали самок мышей, которым последовательно перевивали B16/F10 и КГ. Методика перевивки осуществлялась, как и в модели ПМЗО № 1. Однако, если ниже угла левой лопатки, по-прежнему, вводили 0,5 мл взвеси B16/F10 в физ. растворе в разведении 1:20, то ниже угла правой лопатки вводили 0,5 мл взвеси КГ, содержащей $0,5 \times 10^6$ клеток. Контролем служили самки мышей с перевивкой либо B16/F10, либо КГ в той же дозе и объеме, что и мышам с модель ПМЗО № 2.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи параметрического критерия Стьюдента на персональном компьютере

посредством программы STATISTICA 10.0 и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Все полученные результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении. Часть показателей соответствовало закону, часть не соответствовала. Для тех показателей, которые соответствовали нормальному распределению, мы использовали параметрическую статистику, для тех показателей, распределение которых не соответствовало нормальному распределению, мы использовали непараметрическую статистику. Статистически значимыми считали различия между двумя выборками при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При воспроизведении модели ПМЗО № 1 были получены следующие результаты, они представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, опухоли В16/F10 и С45, перевитые в самостоятельном варианте, появлялись примерно в одни и те же сроки. При этом после перевивки В16/F10 опухоли начинали пальпироваться с 11 суток (3 мыши, 42,8 %), С45 – с 7 суток (1

мышь, 14,3 %) и 10 суток (2 мыши, 28,6 %). Срок окончания появления опухолей у самцов мышей с В16/F10 – 14 суток (1 мышь, 14,3 %) и 15 суток (1 мышь, 14,3 %), у самцов мышей с С45 – 13 суток (1 мышь, 14,3 %). У всех мышей с моделью ПМЗО № 1 опухоли появлялись раньше, уже на 1 неделе после перевивки. При этом опухоль В16/F10 начинала определяться в виде черного просяного зёрнышка начиная с 3 суток после перевивки (2 мыши, 28,6 %), а С45 – в виде белого тяжа длиной 4–5 мм с 4 суток после перевивки (3 мыши, 42,8 %). Срок окончания появления обеих опухолей – 7 суток после перевивки (по 1 мыши, 14,3 %). Таким образом, в модели ПМЗО № 1 при последовательной перевивке опухолей, опухоли В16/F10 появлялись в 3 раза быстрее, а С45 – в 2 раза быстрее, чем при самостоятельной перевивке (таблица 1). Статистически значимой разницы по срокам появления опухолей различной гистологической структуры, как в самостоятельном, так и сочетанном варианте, не было.

Объем опухолей у всех животных измеряли перед гибелью первых мышей с моделью ПМЗО № 1 – на 20 суток после перевивки. Установлено, что объем каждой опухоли, перевитых последовательно на одну мышь, превысил объем соответствующих опу-

Таблица 1. Особенности роста мышинной меланомы В16/F10 и крысиной саркомы 45 в модели ПМЗО № 1 у самцов мышей линии BALB/c Nude, (M ± m)

Объект исследования	Контроль 1 (В16/F10), n = 7	Контроль 2 (С45), n = 7	Модель ПМЗО № 1, n = 7	
			В16/F10	С45
Дата появления опухоли, сут	11,3 ± 0,6	10,9 ± 0,8	4,3 ± 0,4 ¹	5,4 ± 0,6 ²
Объем опухоли через 3 недели после перевивки, см ³	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	2,9 ± 0,3 ¹	3,5 ± 0,3 ²
Продолжительность жизни, сут	30,4 ± 2,3	43,0 ± 2,9	22,0 ± 0,6 ^{1,2}	

Примечание: статистически значимая разница по сравнению: ¹ – с изолированным ростом меланомы В16/F10; ² – с изолированным ростом саркомы 45 ($p < 0,05$). В16/F10 – меланома В16/F10, С45 – саркома 45.

Таблица 2. Особенности роста мышинной меланомы В16/F10 и крысиной КГ в модели ПМЗО № 2 у самок мышей линии BALB/c Nude, (M ± m)

Объект исследования	Контроль 3 (В16/F10), n = 7	Контроль 4 (КГ), n = 7	Модель ПМЗО № 2, n = 7	
			В16/F10	КГ
Дата появления опухоли, сут	12,3 ± 0,5	7,6 ± 0,4 ¹	4,0 ± 0,6 ¹	2,7 ± 0,5 ²
Объем опухоли через 2 недели после перевивки, см ³	0,2 ± 0,09	3,8 ± 0,2 ¹	1,7 ± 0,1 ¹	8,4 ± 0,9 ²
Продолжительность жизни, сут	33,3 ± 2,4	24,9 ± 1,0 ¹	16,6 ± 0,8 ^{1,2}	

Примечание: статистически значимая разница по сравнению: ¹ – с изолированным ростом меланомы В16/F10; ² – с изолированным ростом КГ ($p < 0,05$). В16/F10 – меланома В16/F10, КГ – карцинома Герена.

холей, перевитых в стандартном изолированном варианте: B16/F10 – в 2,2 раза, C45 – в 3,2 раза (табл. 1).

Было обнаружено, что B16/F10 в модели ПМЗО № 1 кроме типичных мест (лёгкие, селезёнка, печень) метастазировала в C45 со стороны, прилегающей к грудной клетке – под капсулу опухолевого узла.

Продолжительность жизни мышей зависела от гистологического типа опухоли и варианта перевивки: изолированного или сочетанного. Максимально долго жили мыши с изолированным ростом крысиной C45: минимальная продолжительность их жизни составила 35 дней (2 мыши, 28,6 %), максимальная – 56 дней (1 мышь, 14,3 %), средняя – 43 дня (табл. 1). Мыши с изолированным ростом B16/F10 жили в среднем на 10 дней меньше, чем мыши с C45, при этом минимальная продолжительность их жизни составила 27 дней (3 мыши, 42,8 %), максимальная – 42 дня (1 мышь, 14,3 %). Меньше всех жили мыши с моделью ПМЗО № 1: средняя продолжительность их жизни была в 1,5 раза ($p < 0,05$) меньше, чем у мышей с изолированным ростом B16/F10, и в 2,0 раза меньше, чем у мышей с изолированным ростом C45 (таблица 1); минимальная продолжительность их жизни составила 21 день (3 мыши, 42,8 %), максимальная – 25 дней (1 мышь, 14,3 %).

Таким образом, при последовательной подкожной перевивке мышинной B16/F10 и крысиной C45 самцам мышей линии BALB/c Nude злокачественный потенциал каждой из опухолей увеличивался, что проявилось в сокращении сроков их появления и увеличении скорости роста опухолей и способствовало уменьшению продолжительности жизни животных с моделью ПМЗО № 1.

При воспроизведении модели ПМЗО № 2 были получены следующие результаты, которые представлены в таблице 2.

У самок мышей линии BALB/c Nude крысиная КГ, при подкожной перевивке, появлялась в среднем на 5 дней раньше ($p < 0,05$), чем мышинная B16/F10, также перевитая под кожу. Срок появления опухоли КГ – с 6 по 9 сутки от момента перевивки, B16/F10 – с 11 по 15 сутки. У самок мышей с последовательной перевивкой двух штаммов, обе опухоли появлялись практически сразу: КГ у первой мыши (14,3 %) – через сутки после перевивки, B16/F10 – через два дня у 2 мышей (28,6 %); срок окончания появления КГ – 4–5 сутки (по 1 мыши, 14,3 %), B16/F10 5 (3 мыши, 42,8 %) – 6 (1 мышь, 14,3 %) сутки. Опухоль B16/F10 имела вид черного просяного зёрнышка, опухоль КГ – белого округлого образования, диаметром $3,2 \pm 0,03$ мм. Таким образом, в модели ПМЗО № 2 обе опухоли появлялись, в среднем, в три раза быстрее, чем при изолированной перевивке, при этом статистически значимой разницы по срокам появления сочетанных опухолей не было (табл. 2). Объем опухолей у мышей во всех группах измеряли перед гибелью первых мышей с моделью ПМЗО № 2 – на 14 сутки от момента перевивки. На рисунке 1 представлена фотография самки с двумя опухолевыми узлами после последовательной перевивки мышинной B16/F10 (слева) и крысиной КГ (справа).

Объём каждой опухоли, последовательно перевитой на одну мышь, превысил объём соответствующих опухолей, перевитых в самостоятельном варианте: опухоль слева (в зоне перевивки B16/F10) по сравнению с одиночной опухолью B16/F10 – в 7,5 раза, опухоль справа (в зоне перевивки КГ) по сравнению с одиночной опухолью КГ – в 2,2 раза (табл. 2). Подкожная опухоль, расположенная в месте перевивки B16/F10, имела нетипичный для меланомы внешний вид: округлую форму, мягко-эластическую упругую консистенцию, светлый цвет



Рис. 1. Вид подкожных опухолей: меланомы B16/F10 (слева) и КГ (справа) у самки линии BALB/c Nude в экспериментальной модели ПМЗО № 2; чёрное пятнышко – место перевивки меланомы (стрелка).

(за исключением небольшого пятнышка – точка перевивки, диаметром $3,4 \pm 0,2$ мм, которое было чёрной окраски, и ярко выраженную венозную сеть на коже (рис. 2).

При вскрытии обнаружено, что КГ у всех мышей метастазировала в В16/F10 и практически полностью подавляла её рост. Большую часть подкожной опухоли, расположенной слева, занимала ткань КГ. Меланома В16/F10 была представлена небольшим «островком» ткани неравномерной окраски, расположенным «сверху» опухолевой ткани КГ. Сразу под кожей в месте введения клеток В16/F10 визуализировался участок опухоли диаметром $3,3 \pm 0,2$ мм чёрной окраски. Вокруг тёмного «центра» располагалась светлая часть В16/F10 такой же рыхлой пастообразной консистенции, как и тёмная часть, диаметром $6,5 \pm 0,3$ мм. На остальном протяжении опухоль слева имела вид вытянутого узла сероватозерозового цвета, плотной упругой консистенции – так же, как и опухоль справа, которая была значительно больше по объёму. Правая и левая опухоли не сливались друг с другом, между ними было небольшое расстояние не менее 2–3 мм. В центре правой опухоли КГ регистрировался небольшой очаг казеозного некроза, диаметром $6,8 \pm 0,2$ мм, слева – некроза не было. Меньшие размеры, отсутствие некроза, визуально более «молодая» ткань КГ слева свидетельствовали о более позднем её возникновении, чем справа, что в сочетании с остатками В16/F10, спаянными с левой опухолью, указывали на метастатическую природу ткани КГ слева. В16/F10 не метастазировала даже на типичные сайты, в том числе лёгкие. Окружное образование под кожей, расположенное ниже левой опухоли, оказалось окончанием грудины, развёрнутой правым опухолевым узлом.

Продолжительность жизни самок мышей с моделью ПМ30 № 2 была минимальной – чуть больше 2 недель (табл. 2). На неделю дольше жили самки мышей с изолированным ростом КГ. Продолжительность жизни самок мышей с В16/F10 оказалась максимальной – более 4 недель (табл. 2).

Таким образом, последовательная подкожная перевивка мышинной В16/F10 и крысиной КГ самкам мышей линии BALB/c Nude способствовала подавлению опухолевого роста В16/F10 и увеличивала злокачественный потенциал КГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая полученные результаты по разработанным и изученным экспериментальным моделью ПМ30 № 1 и моделью ПМ30 № 2 у животных с врождённым, генетически обусловленным иммунодефицитом можно прийти к заключению, что при последовательной перевивке разнородного опухолевого материала «поведение» каждой опухоли зависит от гистологического строения, а, следовательно, и биологической активности обеих опухолей. При разном сочетании одна и та же опухоль в моделью ПМ30 «проявляет себя» по-разному. В одном случае её агрессивность может увеличиваться (В16/F10 при одновременном росте с С45 в моделью ПМ30 № 1 у самцов), что проявляется не только в увеличении скорости её роста, но и в активном метастазировании, в том числе, в другую опухоль (С45). В другом – происходит практически полное подавление её роста второй опухолью (В16/F10 при одновременном росте с КГ в моделью ПМ30 № 2 у самок).

В целом, последовательная подкожная перевивка мышинной В16/F10 и крысиной С45 самкам мышей линии BALB/c Nude увеличивала злокачественный

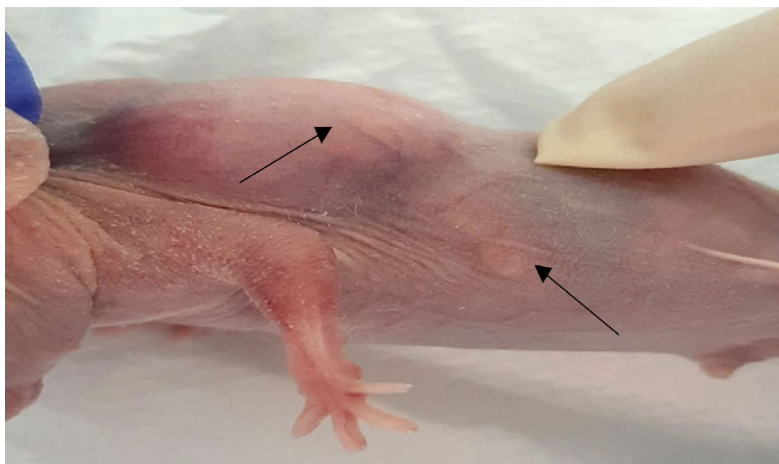


Рис. 2. Вид подкожной опухоли, расположенной слева – сторона перевивки меланомы В16/F10 у самки линии BALB/c Nude в модели ПМ30 № 2, с выраженной венозной сетью (стрелка); ниже опухоли – округлое хрящевидное образование, диаметром около 5–6 мм.

потенциал каждой опухоли: ускорялся срок их появления и увеличивалась скорость роста опухолей, что способствовало уменьшению продолжительности жизни животных. Последовательная подкожная

перевивка мышинной B16/F10 и крысиной КГ самкам мышей линии BALB/c Nude способствовала подавлению опухолевого роста B16/F10 и увеличивала злокачественный потенциал КГ.

Список источников

1. Cheon D-J, Orsulic S. Mouse models of cancer. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:95–119. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.3.121806.154244>
2. Simonetti G, Bertilaccio MTS, Ghia P, Klein U. Mouse models in the study of chronic lymphocytic leukemia pathogenesis and therapy. *Blood.* 2014 Aug 14;124(7):1010–1019. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-577122>
3. Ten Hacken E, Wu CJ. Understanding CLL biology through mouse models of human genetics. *Blood.* 2021 Dec 23;138(25):2621–2631. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011993>
4. Ломшаков А. А., Астахов В. В., Козлов В. И., Рыжакин С. М., Улога М. В., Медянцева Д. А. Морфологическое исследование лимфоидных органов при подозрении на канцерогенез простаты. *Урология.* 2019;(3):89–94. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.3.89-94>
5. Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А. и др. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы в16/f10 у самцов мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2019;(1(201)):106–111.
6. Saito R, Kobayashi T, Kashima S, Matsumoto K, Ogawa O. Faithful preclinical mouse models for better translation to bedside in the field of immuno-oncology. *Int J Clin Oncol.* 2020 May;25(5):831–841. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01520-z>
7. Кит С. И., Максимов Р. А., Гончарова А. С., Лукбанова Е. А., Карнаухов Н. С., Непомнящая Е. М. и др. Создание пациентоподобной модели рака пищевода на иммунодефицитных мышях. *Сибирский онкологический журнал.* 2020;19(2):70–75. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-2-70-75>
8. Балыкова Л. А., Инчина В. И., Тарасова Т. В., Мосина Л. М., Гвоздиков Е. Н., Хайдар Д. А. и др. Эффективность липосомального доксорубина гидрохлорида в комбинации с циклофосфаном в лечении рака молочной железы в эксперименте. *Исследования и практика в медицине.* 2021;8(4):23–32. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-2>
9. Yarmolinskaya M, Bulgakova O, Abashova E, Borodina V, Tral T. The effectiveness of resveratrol in treatment of PCOS on the basis of experimental model in rats. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(sup1):54–57. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2014665>
10. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трипитаки Л. К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015;(1):20–23.
11. Mehdi SH, Morris CA, Lee JA, Yoon D. An Improved Animal Model of Multiple Myeloma Bone Disease. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 25;13(17):4277. <https://doi.org/10.3390/cancers13174277>
12. Rossi M, Botta C, Arbitrio M, Grembiale RD, Tagliaferri P, Tassone P. Mouse models of multiple myeloma: technologic platforms and perspectives. *Oncotarget.* 2018 Apr 13;9(28):20119–20133. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24614>
13. Shavit R, Maoz-Segal R, Frizinsky S, Haj-Yahia S, Offengenden I, Machnas-Mayan D, et al. Combined immunodeficiency (CVID and CD4 lymphopenia) is associated with a high risk of malignancy among adults with primary immune deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2021 May;204(2):251–257. <https://doi.org/10.1111/cei.13579>
14. Kiaee F, Azizi G, Rafiemanesh H, Zainaldain H, Sadaat Rizvi F, Alizadeh M, et al. Malignancy in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Oct;15(10):1105–1113. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1658523>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Трепитаки Лидия Константиновна – младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Шейко Елена Александровна ✉ – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>, SPIN: 7293-3480, AuthorID: 479978

Котиева Инга Мовлиевна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>, SPIN: 3478-5811, AuthorID: 637665

Шумарин Константин Александрович – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4362-9303>, SPIN: 5042-4897, AuthorID: 1090463

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – концепция и дизайн исследования, написание текста, анализ и интерпретация данных;
Каплиева И. В. – концепция и дизайн исследования;
Бандовкина В. А. – ассистенция на операциях;
Сурикова Е. И. – техническое редактирование, обработка материала;
Нескубина И. В. – научное редактирование;
Трепитаки Л. К. – ассистенция на операциях;
Погорелова Ю. А. – ассистенция на операциях;
Черярина Н. Д. – техническое редактирование и обработка материала;
Шейко Е. А. – техническое редактирование;
Котиева И. М. – научное редактирование;
Шумарин К. А. – сбор, анализ и обработка материала.