



О РАСШИРЕНИИ ВАРИАНТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЫШЕЙ BALB/C NUDE ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА *IN VIVO*

Г.В.Жукова*, А.И.Шихлярова, А.Б.Сагакянц, Т.П.Протасова

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Статья имеет проблемный, постановочный характер. На современном этапе, помимо объективных факторов, затрудняющих создание адекватных экспериментальных моделей человеческого онкогенеза, имеет место значительное отставание отечественной науки в разработке данного направления. Это снижает доступность для российских специалистов гуманизированных иммунодефицитных животных, соответствующих уровню исследовательских задач. В работе на основе анализа сведений литературы обсуждаются подходы, которые могут расширить варианты использования широкодоступной иммунодефицитной животной модели — мышей BALB/c nude. Рассматривается возможность использования мезенхимальных стволовых клеток человека, не отторгаемых мышами BALB/c nude, для локальной гуманизации иммунодефицитных животных и улучшения структурно-функциональных характеристик ксенографтов. Анализируется возможность получения ксенографтов человеческих глиобластом, поддерживаемых в организме иммунокомпетентных мышей BALB/c после серийных пассажей органотипических сфероидов опухоли в головном мозге мышей BALB/c nude.

Ключевые слова:

ксенографты злокачественных опухолей человека, мыши BALB/c nude, методы гуманизации, мезенхимальные стволовые клетки, иммунокомпетентные животные, сибсы

Для корреспонденции:

Жукова Галина Витальевна – д.б.н., старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Scopus Author ID: 7005456284

Researcher ID: Y-4243-2016

Информация о финансировании: работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Сагакянц А.Б., Протасова Т.П. О расширении вариантов использования мышей BALB/c nude для экспериментального изучения злокачественных опухолей человека *in vivo*. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(2): 28-35. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-4>

Получено 27.12.2019, Рецензия (1) 11.02.2020, Рецензия (2) 18.02.2020, Принята к печати 01.06.2020

ABOUT EXPANDING OPTIONS FOR USING BALB/C NUDE MICE FOR EXPERIMENTAL STUDY OF HUMAN MALIGNANT TUMORS *IN VIVO*

G.V.Zhukova*, A.I.Shikhliarova, A.B.Sagakyants, T.P.Protasova

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

The article has a problematic scripting nature. At the present stage, in addition to objective factors that make it difficult to create adequate experimental models of human oncogenesis, there is a significant backlog of domestic science in the development of this direction. This reduces the availability for Russian specialists of humanized immunodeficient animals corresponding to the level of research tasks. Based on the analysis of literature data, we discuss approaches that can expand the use of a widely available immunodeficiency animal model-BALB/c nude mice. The possibility of using human mesenchymal stem cells that are not rejected by BALB/C Nude mice for local humanization of immunodeficient animals and improving the structural and functional characteristics of xenografts is considered. The possibility of obtaining xenografts of human glioblasts supported in the body of immunocompetent BALB/c mice after serial passages of organotypic tumor spheroids in the brain of BALB/c nude mice is analyzed.

Keywords:

xenografts of human malignant tumors, BALB/c nude mice, humanization methods, mesenchymal stem cells, immunocompetent animals, sibs

For correspondence:

Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Testing Laboratory Center of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation.

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

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Scopus Author ID: 7005456284

Researcher ID: Y-4243-2016

Information about funding: the work was carried out with the support of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Zhukova G.V., Shikhliarova A.I., Sagakyants A.B., Protasova T.P. About extension of options for using BALB/ c nude mice for experimental study of the malignant human tumors *in vivo*. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(2): 28-35. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-4>

Received 27.12.2019, Review (1) 11.02.2020, Review (2) 18.02.2020, Accepted 01.06.2020

Целью научного направления по созданию эффективных моделей опухолей человека является максимально полное воспроизведение в организме экспериментальных животных человеческого онкогенеза и связанных с ним системных изменений. Такая модель призвана обеспечить объективную оценку эффективности противоопухолевых средств и технологий в отношении конкретных пациентов, а также выяснение механизмов развития злокачественных опухолей человека [1, 2]. На современном этапе в качестве наиболее перспективных моделей типа «avatar» рассматриваются иммунодефицитные животные, которым трансплантируют гемопоэтические клетки человека (hematopoietic stem cells, HSCs) и биопсийный материал, полученный непосредственно у онкологических больных (patient derived xenograft, PDX) [1–3]. При этом существует целый ряд проблем, затрудняющих достаточно полное воспроизведение в организме таких животных злокачественного процесса и основных звеньев иммунной и кроветворной систем человека [1, 2, 4].

Во-первых, существенным ограничением использования гуманизированных животных является развитие реакции «трансплантат против хозяина» (graft-versus-host disease), наступающей в разные сроки в зависимости от типа применяемых для гуманизации клеток человека и неизбежно приводящей к гибели животных. Во-вторых, современное развитие методов гуманизации позволяет добиться воссоздания только некоторых звеньев иммунной системы человека, причем и они воспроизводятся лишь частично. Более полное восстановление популяций различных форменных элементов крови человека в большинстве случаев требует подключения методов трансгенеза и дополнительных исследований, что значительно снижает доступность таких животных.

Помимо объективных факторов, затрудняющих создание адекватных экспериментальных моделей человеческого онкогенеза, существует историческая ситуация значительного отставания отечественной науки в разработке данного направления. В России отсутствует индустрия производства различных вариантов гуманизированных иммунодефицитных животных моделей для целей фундаментальной и клинической медицины, уже сложившаяся в США, Западной Европе и Китае [1–3]. Таким образом, серьезной проблемой является высокая стоимость животных, относящихся к со-

временным востребованным иммунодефицитным линиям NSG (NOD/SCID gamma mouse) и BRG (BALB/c Rag2), которые производятся преимущественно в зарубежных лабораториях [2]. При этом наиболее доступные для российских исследователей иммунодефицитные мыши BALB/c nude, как известно, непригодны для основных вариантов гуманизации, предусматривающих введение либо зрелых мононуклеаров периферической крови человека (human peripheral blood leukocytes, hu-PBL), либо человеческих гемопоэтических стволовых клеток (hu-HSCs) [1, 2].

По нашему мнению, в сложившейся ситуации параллельно с развитием в соответствии с зарубежными стандартами следует разрабатывать также и другие подходы, позволяющие получить научно-практический результат на основе доступных животных моделей. В этой связи представляется целесообразным проведение поисковых исследований в двух направлениях. Первое направление предусматривает выявление эффективных режимов коимплантации мышам BALB/c nude ксенографтов злокачественных опухолей и мезенхимальных стволовых клеток (МСК) человека для приближения характеристик роста трансплантатов в организме иммунодефицитных животных к показателям исходного злокачественного процесса. Второе направление может быть связано с использованием мышей BALB/c nude для получения ксенографтов глиобластом человека, не отторгаемых их иммунокомпетентными гетерозиготными сибсами.

О возможности коимплантации ксенографтов злокачественных опухолей и мезенхимальных стволовых клеток человека мышам BALB/c nude

При экспериментальном использовании ксенографтов злокачественных опухолей человека ключевым является вопрос о соответствии их структурных, кинетических, инвазивных и метастатических характеристик показателям исходного злокачественного процесса [1–4]. Как известно, клетки иммунной системы активно участвуют в развитии опухолей, оказывая ингибирующее или, напротив, стимулирующее действие на малигнизированные клетки, в зависимости от конкретных системных и локальных изменений в организме-опухоленосителе [5–7]. Кроме модифицирующего действия клеток иммунной

системы, достижение такого соответствия в значительной степени определяется адекватным микроокружением ксенографта, оказывающим сильное влияние на развитие опухоли и ее чувствительность к лечебным воздействиям [4, 5, 8]. Именно поэтому ортотопическая трансплантация PDX, предусматривающая перевивку биопсийного материала в зоны, аналогичные локусам развития исходной опухоли, имеет несомненные преимущества перед гетеротопической подкожной трансплантацией [1, 2, 4]. Таким образом, в случае ортотопической трансплантации рост PDX поддерживается гетерологическими по отношению к тканям человека, но функционально с ними сходными клетками и их констелляциями организма животного, расположенными в перитуморальной зоне. При этом и ортотопическая трансплантация PDX все же не может в полной мере обеспечить сходство со злокачественным процессом в организме человека [4, 5, 8].

Кроме того, изучение роста и реакций на воздействия ортотопически перевитых PDX сопряжено с объективными трудностями в осуществлении мониторинга размеров опухолей, развивающихся во внутренних органах. В связи с этим в настоящее время на определенных этапах массированных исследований часто используют подкожную трансплантацию ксенографтов, при которой легко оценить реакцию малигнизированных клеток человека на действие тестируемого агента [1, 4, 9]. Известны отклонения в развитии подкожных PDX, включающие снижение способности к инвазии, метастазированию, ангиогенезу, связанные с иммунодефицитным состоянием животных и отсутствием адекватного микроокружения [1, 9]. Гуманизация по hu-PBL- или даже hu-HSCs-варианту не всегда позволяет решить проблему. Так, при введении HSCs мышам линии NSG и последующей подкожной трансплантации этим животным злокачественных опухолей человека отмечали инфильтрацию ксенографта клетками иммунной системы человека, что является определенным прогрессом по сравнению с ситуацией у негуманизированных животных. Но даже в этих случаях не наблюдали значительных отличий ряда основных характеристик развития подкожных ксенотрансплантатов от показателей у негуманизированных мышей [10]. У мышей BALB/c nude, не способных поддерживать функционирование человеческих HSCs, очевидно, еще более, чем у животных с мутацией SCID,

снижены возможности формирования условий, обеспечивающих сходство в развитии подкожных и даже ортотопически локализованных ксенотрансплантатов с развитием исходных злокачественных опухолей человека.

Между тем результаты целого ряда исследований свидетельствуют о перспективности использования МСК человека для преодоления значительных различий между ростом первичных опухолей и их трансплантатов в организме иммунодефицитных животных, преимущественно мышей NOD/SCID. Как известно, МСК представляют собой мультипотентные стромальные клетки, локализуемые в разных органах и тканях (пуповинная кровь, костный мозг, жировая ткань, зубная пульпа, плацента и проч.), обладающие способностью дифференцироваться в различные типы клеток (остеоциты, хондроциты, адипоциты и др.) и мигрировать в зону опухоли или очага воспаления [11, 12]. При этом допускают, что МСК могут подвергаться дифференцировке прямо в зоне опухоли. Известно об иммунорегуляторных эффектах МСК человека у мышей линии NSG [13]. Большое значение имеет вопрос о взаимодействии МСК и малигнизированных клеток, по поводу которого имеются противоречивые сведения. Так, было показано ингибирующее влияние МСК человека на рост ортотопически трансплантированных ксенографтов малигнизированных глиальных клеток линии U87MG [14]. В то же время накапливаются данные, свидетельствующие о ключевой роли МСК в прогрессии опухоли, облегчении эпителиально-мезенхимального перехода и увеличении метастатического потенциала при их взаимодействии с опухолевыми клетками [11, 15]. Способность МСК усиливать регенерационные процессы также косвенно свидетельствует об опухолестимулирующем потенциале этих клеток [16, 17]. При этом различное влияние МСК человека на рост ксенографтов связывают с различием в типе взаимодействия между МСК и опухолевыми клетками — прямом межклеточном взаимодействии или непрямо модуляции через высвобождение цитокинов и других биологически активных факторов [18].

В самое последнее время все же начинает доминировать взгляд на МСК как на опухолестимулирующий фактор. Так, опубликованные в 2018 г. результаты метаанализа и системного обзора ряда исследований свидетельствуют о том, что введе-

ние МСК способствует увеличению числа метастазов и частоты метастазирования в 1,25–2,0 раза по сравнению с контрольными показателями [19]. Весьма впечатляющие результаты были получены в более ранний период американскими исследователями из университета Солт-Лейк-Сити [20]. Было показано, что ортотопическая трансплантация опухолей молочной железы основных молекулярных подтипов непосредственно от пациентов мышам NOD/SCID, сопровождаемая имплантацией МСК человека, поддерживает значительное число характеристик исходных опухолей. В качестве материала авторы использовали свежие фрагменты ткани первичных опухолей или образцы клеток метастатического рака молочной железы, собранные сразу после операции или дренажа асцитической жидкости от 42 разных пациентов. При этом ксенографты опухоли размножали путем серийной трансплантации без каких-либо стадий культивирования *in vitro*, что устраняло проблему избирательной адаптации к условиям культивирования. В результате были предложены новые модели роста опухоли молочной железы и метастазирования в форме перевиваемых опухолей, полученных непосредственно от пациентов. Перевиваемый материал в значительной степени отражал разнообразие форм рака молочной железы и сохранял критические признаки родительских опухолей, включая гистологические особенности, очаги метастазирования, клинические маркеры, профили экспрессии генов, количество копий ДНК и зависимость от эстрогена для опухолей ER⁺. При этом совместное с опухолевым материалом введение МСК человека поддерживало стабильность свойств исходных опухолей и ускоряло пролиферацию малигнизированных клеток, стимулируя ангиогенез. Более того, приживляемость полученных ксенографтов имела прогностическое значение, четко коррелируя с продолжительностью жизни пациентов [20].

По нашему мнению, приведенные выше сведения позволяют предположить перспективность использования МСК человека для улучшения роста ксенографтов злокачественных опухолей человека у мышей BALB/c nude. В отличие от PBL и HSCs, МСК человека не отторгаются этими иммунодефицитными животными [12, 16], так что введение таких клеток можно рассматривать как своеобразный вариант локальной гуманизации мышей BALB/c nude. При этом следует обратить

внимание на ряд условий и стратегий, значение которых для оптимизации роста ксенографтов с помощью МСК человека необходимо подвергнуть добросовестному изучению. По нашему мнению, прежде всего, это использование PDX, а не иммортализованных клеточных культур, а также поиск эффективных режимов введения МСК человека, что может быть особенно важным в случае подкожной трансплантации ксенографтов.

О возможности использования мышей BALB/c nude для получения ксенографтов глиобластом человека, не отторгаемых их иммунокомпетентными гетерозиготными сибсами

Второе направление исследований, которое также может оказаться перспективным, связано с использованием иммунокомпетентных животных. Данное обстоятельство представляется нам очень важным в силу принципиальной невозможности всестороннего воспроизведения человеческого онкогенеза и особенно человеческих иммунной и кроветворной систем в организме иммунодефицитных лабораторных животных [1, 4, 8]. В связи с этим большое значение имеет создание иммунокомпетентных животных моделей, способных поддерживать рост ксенографтов злокачественных опухолей человека. В данном случае речь идет о целесообразности воспроизведения и дальнейшего развития на мышах BALB/c nude и их иммунокомпетентных сибсах исследований, проведенных ранее сотрудниками Бергенского университета (Норвегия) на бестимусных крысах и иммунокомпетентных гетерозиготных животных того же помета [8].

Целью рассматриваемой работы явилось создание модели инфильтративной глиобластомы человека, растущей у иммунокомпетентных животных. Выбор животной модели с полноценной иммунной системой был обусловлен низкой трансляционной значимостью результатов, полученных на иммунодефицитных животных. Объектом исследований служили бестимусные (nude) и иммунокомпетентные крысы Rowett обоого пола в возрасте 8–12 нед. Биопсийный материал, полученный у пациентов при нейрохирургических вмешательствах, первоначально культивировали в виде органотипических сфероидов в соответствии с ранее разработанной процедурой [21]. Изучение сфероидов с помощью световой и элект-

тронной микроскопии выявило морфологические признаки, сходные с таковыми у исходной опухолевой ткани. В этом отношении они отличались от сфероидов, полученных из постоянных клеточных культур. Сфероиды содержали сосуды, соединительную ткань и макрофаги, обнаруживая заметное сходство со структурой исходной опухоли. Проточная цитометрия с оценкой клеточного цикла в образцах выявила такую же ploидность и такое же количество пролиферирующих клеток в сфероиде, как и в исходной опухоли. Для трансплантации отбирали сфероиды, у которых не было отмечено уменьшения размеров после 80 дней культивирования. Сфероиды диаметром 400 мкм имплантировали в правое полушарие коры головного мозга на глубину 2,5 мм. Рост сфероидов в мозге животных оценивали с помощью МРТ.

В ходе исследования было показано, что ксенографты глиобластомы человека в форме органо-типических сфероидов, серийно пассированные в мозге крыс Rowett nude, в дальнейшем могут приживаться у их иммунокомпетентных сибсов, в отличие от сфероидов, полученных непосредственно из биопсийного материала пациентов. В случае приживления у иммунокомпетентных крыс наблюдался рост ксенотрансплантатов при отсутствии лейкоцитарной инфильтрации ложа опухоли, подобно тому, как это имело место и у животных nude. Отторжение же трансплантата было связано с массивной инфильтрацией ложа опухоли лейкоцитами, преимущественно клетками ED1⁺ микроглии/макрофагов, Т-хелперами CD4⁺ и эффекторными Т-клетками CD8⁺, а также коррелировало с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-18 и ФНО- α в сыворотке крови. Было отмечено, что адаптация опухоли человека к организму иммунокомпетентного животного происходила после нескольких циклов пассирования в мозге крыс nude и характеризовалась резко выраженным ослаблением инфильтрации опухоли клетками микроглии. Кроме того, наблюдалось снижение продукции опухолью тех хемокинов, которые способствовали миграции лейкоцитов и их проникновению в ЦНС. Таким образом, в ходе серийного пассирования в мозге крыс nude клетки глиобластомы человека приобретали способность избегать и/или подавлять иммунные реакции организма-хозяина и впоследствии приживаться у иммунокомпетентных крыс без признаков воспалительного ответа.

В настоящее время не представляется возможным охарактеризовать механизмы, обеспечивающие толерантность иммунокомпетентных гетерозиготных крыс Rowett к клеткам глиобластомы человека. Можно предположить связь развития толерантности с достаточно высоким содержанием регуляторных иммунных клеток [22]. Также остается открытым важный вопрос о терапевтическом контексте данного явления — сохраняет ли опухоль человека, развивающаяся у животных с полноценной иммунной системой, структурно-функциональные особенности и чувствительность к действию противоопухолевых агентов. В случае положительного ответа такая модель может обеспечить значительный прогресс в разработке эффективных схем персонализированного противоопухолевого лечения. Таким образом, представляется целесообразным проведение аналогичных исследований на мышах BALB/c nude и их гетерозиготных сибсах. В случае воспроизведения результата, полученного на крысах Rowett, следует продолжить исследования с целью выяснения вопроса о соответствии характеристик ксенографтов, поддерживаемых иммунокомпетентными животными, показателям злокачественного процесса в головном мозге человека. По нашему мнению, в последнем случае экспериментально-клинические исследования должны включать сравнительный анализ нейронально-глиальных отношений [23], а также изменений в иммунной системе мозга [24] при росте ксенографтов и первичных опухолей как в случаях совпадения, так и при несовпадении их структурно-функциональных характеристик и чувствительности к действию тестируемых противоопухолевых агентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы полагаем, что успешная реализация предложенных направлений исследований, одно из которых связано с локальной гуманизацией иммунодефицитных мышей BALB/c с помощью МСК человека, а другое — с использованием иммунокомпетентных сибсов мышей BALB/c nude для обеспечения возможности роста ксенографтов глиальных опухолей человека в отсутствие иммунного дефицита, может внести заметный вклад в разработку информативных экспериментальных моделей злокачественного процесса у человека.

Участие авторов:

Жукова Г.В. – концепция, анализ литературы, написание текста.

Шихлярова А.И. – участие в разработке концепции.

Сагакянц А.Б. – научное редактирование.

Протасова Т.П. – техническое редактирование, оформление библиографии.

Список литературы

1. Williams JA. Using PDX for Preclinical Cancer Drug Discovery: The Evolving Field. *J Clin Med*. 2018 Mar 2; 7(3): 41. <https://doi.org/10.3390/jcm7030041>
2. De La Rochere P, Guil-Luna S, Decaudin D, Azar G, Sidhu SS, Piaggio E. Humanized Mice for the Study of Immuno-Oncology. *Trends Immunol*. 2018; 39(9): 748–763. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.07.001>
3. Wege AK. Humanized Mouse Models for the Preclinical Assessment of Cancer Immunotherapy. *BioDrugs*. 2018 Jun; 32(3): 245–66. <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0275-4>
4. Huszthy PC, Daphu I, Niclou SP, Stieber D, Nigro JM, Sakariassen PØ, et al. In vivo models of primary brain tumors: pitfalls and perspectives. *Neuro-oncology*. 2012 Aug; 14(8): 979–993. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos135>
5. Morton JJ, Bird G, Refaeli Y, Jimeno A. Humanized Mouse Xenograft Models: Narrowing the Tumor-Microenvironment Gap. *Cancer Res*. 2016 Nov 01; 76(21): 6153–6158. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-1260>
6. Murayama T, Gotoh N. Patient-Derived Xenograft Models of Breast Cancer and Their Application. *Cells*. 2019 Jun 20; 8(6): 621. <https://doi.org/10.3390/cells8060621>
7. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014 Jan; 21(1): 15–25. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.67>
8. Huszthy PC, Sakariassen PØ, Espedal H, Brokstad KA, Bjerkvig R, Miletic H. Engraftment of Human Glioblastoma Cells in Immunocompetent Rats through Acquired Immunosuppression. *PLoS ONE*. 2015; 10(8): e0136089. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136089>
9. Трещалина Е. М. Иммунодефицитные мыши Balb/c nude и моделирование различных вариантов опухолевого роста для доклинических исследований. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017; 16(3): 6–13. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-3-6-13>
10. Tsoneva D, Minev B, Frentzen A, Zhang Q, Wege AK, Szalay AA. Humanized Mice with Subcutaneous Human Solid Tumors for Immune Response Analysis of Vaccinia Virus-Mediated Oncolysis. *Mol Ther Oncolytics*. 2017 Jun 16; 5: 41–61. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2017.03.001>
11. Ridge SM, Sullivan FJ, Glynn SA. Mesenchymal stem cells: key players in cancer progression. *Mol Cancer*. 2017 Feb 1; 16(1): 31. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0597-8>
12. Wu C-G, Zhang J-C, Xie C-Q, Parolini O, Silini A, Huang Y-Z, et al. In vivo tracking of human placenta derived mesenchymal stem cells in nude mice via 14C-TdR labeling. *BMC Biotechnol*. 2015 Jun 13; 15: 55. <https://doi.org/10.1186/s12896-015-0174-4>
13. Chen P, Huang Y, Womer KL. Effects of mesenchymal stromal cells on human myeloid dendritic cell differentiation and maturation in a humanized mouse model. *J Immunol Methods*. 2015 Dec; 427: 100–104. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2015.10.008>
14. Pacioni S, D'Alessandris QG, Giannetti S, Morgante L, Coccè V, Bonomi A, et al. Human mesenchymal stromal cells inhibit tumor growth in orthotopic glioblastoma xenografts. *Stem Cell Res Ther*. 2017 Mar 9; 8(1): 53. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0516-3>
15. Gao T, Yu Y, Cong Q, Wang Y, Sun M, Yao L, et al. Human mesenchymal stem cells in the tumour microenvironment promote ovarian cancer progression: the role of platelet-activating factor. *BMC Cancer*. 2018 Oct 19; 18(1): 999. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4918-0>
16. Wabitsch S, Benzing C, Krenzien F, Splith K, Haber PK, Arnold A, et al. Human Stem Cells Promote Liver Regeneration After Partial Hepatectomy in BALB/C Nude Mice. *Journal of Surgical Research*. 2019 Jul 1; 239: 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.02.010>
17. Soria B, Martin-Montalvo A, Aguilera Y, Mellado-Damas N, López-Beas J, Herrera-Herrera I, et al. Human Mesenchymal Stem Cells Prevent Neurological Complications of Radiotherapy. *Front Cell Neurosci*. 2019; 13: 204. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00204>
18. Bajetto A, Pattarozzi A, Corsaro A, Barbieri F, Daga A, Bosio A, et al. Different effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on glioblastoma stem cells by direct cell interaction or via released soluble factors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017 Oct 13; 11: 312. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00312>
19. Li J-H, Fan W-S, Wang M-M, Wang Y-H, Ren Z-G. Effects of mesenchymal stem cells on solid tumor metastasis in experimental cancer models: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2018 Apr 27; 16(1): 113. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1484-9>

20. DeRose YS, Wang G, Lin Y-C, Bernard PS, Buys SS, Ebbert MTW, et al. Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes. *Nat Med*. 2011 Oct 23; 17(11): 1514–1520. <https://doi.org/10.1038/nm.2454>
21. Bjerkvig R, Tønnesen A, Laerum OD, Backlund EO. Multicellular tumor spheroids from human gliomas maintained in organ culture. *J Neurosurg*. 1990 Mar; 72(3): 463–475. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.72.3.0463>
22. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AAM, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19; 347(25): 1999–2009. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021967>
23. Naus CC, Aftab Q, Sin WC. Common mechanisms linking connexin43 to neural progenitor cell migration and glioma invasion. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2016 Feb 1; 50: 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.12.008>
24. Сепиашвили Р. И. Иммунная система мозга и спинно-мозговой жидкости. *Аллергология и иммунология*. 2013; 14(4): 241–253.

Информация об авторах:

Жукова Галина Витальевна* – д.б.н., старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 7005456284, Researcher ID: Y-4243-2016

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 6507723229

Сагакянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, Author ID: 24329773900, Researcher ID: M-8378-2019

Протасова Татьяна Пантелеевна – к.б.н., научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>, SPIN: 4542-3588, Author ID: 760427