

Для цитирования: Кит О.И., Жукова Г.В., Максимов А.Ю., Гончарова А.С., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Лукбанова Е.А. Гуманизированные животные как модели экспериментальной онкологии (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 141–150. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-141-150

For citation: Kit O.I., Zhukova G.V., Maximov A.Yu., Goncharova A.S., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Lukbanova E.A. Humanized animals as models of experimental oncology (review). Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 141–150. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-141-150

ГУМАНИЗИРОВАННЫЕ ЖИВОТНЫЕ КАК МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.И. Кит, Г.В. Жукова, А.Ю. Максимов, А.С. Гончарова, Е.Ю. Златник,
И.А. Новикова, Е.А. Лукбанова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14 Линия, 63

Аннотация

Аннотация. Гуманизация иммунодефицитных животных позволяет исследовать рост ксенотрансплантатов злокачественных опухолей человека и их реакцию на лечебные воздействия с учетом процессов в иммунной системе и зоне опухоли, оказывающих значительное влияние на онкогенез и эффективность противоопухолевой терапии. Такие экспериментальные модели в настоящее время рассматриваются в качестве наиболее совершенного инструмента при разработке персонализированного противоопухолевого лечения. В обзоре охарактеризованы линии иммунодефицитных животных, используемых для трансплантации зрелых и стволовых клеток иммунной системы человека, описаны основные источники получения иммунных клеток человека при реализации Nu-PBL и Nu-CD34+ моделей, обозначены основные процедуры, необходимые для воспроизведения каждой модели, их модификации у взрослых и новорожденных животных, а также параметры иммуносупрессивного лучевого воздействия, предваряющего трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток человека. Описаны основные результаты гуманизации иммунодефицитных животных и примеры использования этих моделей для целей фундаментальной и клинической онкологии. Обсуждаются основные проблемы данного направления. Обзор составлен на основе анализа литературы, представленной в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, РИНЦ и др. за последние 7 лет (более 80 % источников, при этом более 50 % работ были опубликованы за последние 3 года).

Ключевые слова: ксенотрансплантаты злокачественных опухолей человека, гуманизация иммунодефицитных животных, лейкоциты, гемопоэтические стволовые клетки, сублетальное облучение.

HUMANIZED ANIMALS AS MODELS OF EXPERIMENTAL ONCOLOGY (REVIEW)

O.I. Kit, G.V. Zhukova, A.Yu. Maximov, A.S. Goncharova, E.Yu. Zlatnik,
I.A. Novikova, E.A. Lukbanova

National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14 Line, 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: galya_57@mail.ru

Abstract

Abstract. The humanization of immunodeficient animals allows us to study the growth of xenografts of human malignant tumors and their response to therapeutic effects, taking into account processes in the immune system and tumor zone, which have a significant impact on oncogenesis and the effectiveness of antitumor therapy. Such experimental models are currently considered as the most advanced tool in the development

of personalized antitumor treatment. The lines of immunodeficient animals most commonly used for the transplantation of mature and stem human immune cells have been characterized. The main sources of human immune cells when implementing the Hu-PBL and Hu-CD34+ models, as well as the BLT model (as an option to the CD34+ model) are described. The basic procedures necessary for reproducing each model, their modification in adult and newborn animals are outlined as well as the parameters of immunosuppressive radiation exposure, preceding the transplantation of human hematopoietic stem cells. The main results of the humanization of immunodeficient animals and examples of the use of these models for the purposes of fundamental and clinical oncology are described. The main problems of this direction are discussed. The review is based on an analysis of the literature presented in the Scopus, Web of Science, MedLine, RISC and others databases over the past 7 years (over 80 % of literature sources, with more than over 50 % of studies published over the last 3 years).

Key words: xenografts of human malignant tumors, humanization of immunodeficient animals, white blood cells, hematopoietic stem cells, sublethal irradiation.

Частота возникновения и тяжесть онкологических заболеваний в сочетании с проблемами химио-, радио- и иммунорезистентности ряда злокачественных опухолей (ЗО) определяют острую потребность в надежных способах лечения конкретных пациентов с распространенным опухолевым процессом. Современные экспериментальные модели злокачественного процесса, предусматривающие трансплантацию ксенографтов ЗО человека иммунодефицитным животным, не создают условий, адекватных тем, в которых происходит развитие опухолей в организме человека [1, 2]. Даже в случае ортотопической трансплантации материала биопсий (PDX, patient derived xenograft), то есть перемещения фрагментов опухоли конкретного пациента в аналогичные структуры и локусы тела животного, макро- и микроокружение ксенографта, а также системные влияния на опухолевый процесс значительно отличаются от того, что происходит в организме человека. Такие отличия обуславливают целый ряд отклонений молекулярно-генетических и гистологических показателей развивающихся ксенографтов, а также характеристик их роста, инвазии, ангиогенеза и метастазирования от параметров исходного злокачественного процесса [2]. Гуманизация иммунодефицитных животных моделей является необходимым дополнением трансплантации ксенографтов ЗО человека, поскольку позволяет хотя бы отчасти приблизить условия их роста к условиям развития злокачественного процесса в организме человека [2, 3].

Как и во многих других случаях, мыши, благодаря своим размерам, короткому жизненному циклу и значительному генетическому сходству с человеком, являются основной исходной моделью для гуманизации. Существует два основных направления в создании гуманизированных моделей – трансгенез [4, 5] и трансплантация зрелых или стволовых клеток иммунной системы человека с последующим их восстановлением и развитием в организме иммунодефицитных животных [6–8]. Первое направление связано с интеграцией генов человека в наследственный аппарат иммунокомпетентных животных (мыши с человеческими HLA,

иммуноглобулинами, цитокинами и ростовыми факторами) [9, 10]. Для инициации человеческого гемопоэза у лабораторных грызунов с ксенотрансплантатами человеческих опухолей оно менее востребовано, чем второе направление, в связи с высокой стоимостью и целым рядом методических и методологических проблем, затрудняющих адекватное воспроизведение процессов, обусловленных генами человека, в организме животного [4, 11, 12].

Второе направление в разработке гуманизированных моделей также использует генетически модифицированные объекты. Формирование данного направления стало закономерным этапом развития исследований на иммунодефицитных животных. Иммунная природа основных механизмов противоопухолевой резистентности [13, 14], участие клеток иммунной системы в онкогенезе и формировании микроокружения опухоли [15, 16], существование опосредованных иммунной системой механизмов действия противоопухолевых химиопрепаратов [17], а также перспективность методов иммунотерапии для лечения онкологических заболеваний [2, 18] определяют целесообразность формирования человеческого гемопоэза в организме иммунодефицитных животных, у которых развиваются ксенографты злокачественных опухолей человека.

Основные линии иммунодефицитных животных, используемые для трансплантации иммунных клеток человека

Уже на первых этапах развития данного направления возникли проблемы с выбором исходной животной модели. Результаты первых экспериментов на бестимусных мышках-нудках, единственной в то время иммунодефицитной животной модели, буквально обескуражили исследователей. Оказалось, что, несмотря на резко сниженный уровень Т-лимфоцитов и хорошую прививаемость ксенографтов человеческих опухолей, наличие популяции В-лимфоцитов (хотя и неполноценной) и представленность компонентов врожденной иммунной системы не позволяли мышам-нудкам поддерживать

рост введенных мононуклеаров периферической крови человека [19, 20]. Приживление клеток крови человека в организме мыши впервые стало возможным благодаря открытию мутации тяжелого комбинированного иммунодефицита scid (severe combined immunodeficiency), у мышей линии CB17 более 35 лет назад [21]. Было показано, что эти мыши имеют выраженный дефицит по В- и Т-клеткам в результате мутации в гене, кодирующем протеинкиназу, участвующую в репарации ДНК. Сравнительные исследования роста и метастазирования подкожных ксенографтов, полученных из клеточных линий опухолей рака мочевого пузыря, молочной железы и меланомы человека, выявили значительно более высокую частоту метастазирования у мышей Scid по сравнению с мышами nude – 96 и 27 % соответственно [22].

При этом даже у мышей CB17-Scid наблюдался довольно низкий уровень приживления гемопоэтических клеток человека из-за достаточно сильной врожденной иммунной системы [23]. Этот результат был улучшен путем использования модели NOD (non-obese diabetes), сочетающей scid-мутацию и диабет, не связанный с ожирением. Пятикратное усиление восстановления иммунных клеток человека у мышей линии NOD/SCID по сравнению с показателями у исходной модели CB-17-Scid было обусловлено кумуляцией дефектов в активности естественных киллерных клеток, макрофагов и системы комплемента [2, 23]. Следующий шаг в улучшении качества и повышении уровня человеческого гемопоэза был связан с нокаутом гена общей γ -цепи рецептора к ИЛ-2 (IL-2R γ), приводящим к потере мышинных функционально активных естественных киллерных клеток [2, 6, 24]. Новая линия животных была обозначена как NSG (NOD scid gamma mouse). Мыши NSG лишены адаптивной иммунной функции, имеют множественные дефекты врожденного иммунитета и обеспечивают повышенный уровень приживления гематолимфоидных ксенографтов человека – в 50 000 раз превышающий таковой у бестимусных мышей-нудов.

Комбинация мутаций scid, а также мутаций Rag1 и Rag2 с мутацией IL-2R γ позволила в период 2002–05 гг., кроме линии NSG, получить и другие новые генерации мышинных моделей с тяжелыми иммунодефицитами, названные NOG (также на базе NOD-scid) и BRG (на базе BALB/c Rag2) [2, 25, 26], демонстрирующие сходные уровни приживления гемопоэтических стволовых клеток человека и функциональной активности иммунных клеток после их восстановления в организме животного. Интересно, что мыши линии C57BL/6 с теми же мутациями Rag и γ c, в отличие от мышей NSG, NOG и BRG, оставались способными к отторжению человеческих ксенографтов, что указывало на существование у них иного механизма отторжения на аналогичном генетическом фоне.

В настоящее время за рубежом существует целая индустрия по производству более 20 различных линий гуманизированных иммунодефицитных животных для медико-биологических исследований [2, 26]. Учитывая высокие уровни приживления человеческих клеток, которые достигаются у мышей с генотипом NOD-Scid IL-2R γ c, валидность и распространенность соответствующих моделей, следует иметь в виду, что именно таких животных рекомендуют для изучения практически всех аспектов функционирования иммунной системы человека. Однако многие исследователи также продолжают использовать более ранние и менее совершенные иммунодефицитные модели, например мышей CB17-Scid и NOD/Lt-scid.

Различия в условиях развития опухолей человека в организме иммунодефицитных животных и онкологических больных обуславливают целый ряд отличий молекулярно-генетических, структурных и кинетических характеристик ксенографтов от показателей исходных ЗО. Выраженность таких отличий зависит от источника ксенографта (PDX или клеточные линии), структуры (фрагмент ткани, суспензия клеток), наличия и формы клеточных носителей-скаффолдов, а также локусов трансплантации [2, 5, 27]. В значительном числе случаев продолжительность жизни ограничена иммунодефицитностью животных и не используется в качестве показателя эффективности противоопухолевых воздействий. При подкожном ксенографировании часто (хотя и не всегда) наблюдается линейный рост трансплантата без заметной инвазии и метастазирования. Развитие, наиболее приближенное к исходному процессу, демонстрируют PDX при их ортотопической трансплантации в организм животных [28]. Такая модель в ряде случаев даже позволяет осуществить персонализированную диагностику развития опухоли и эффективности лечения.

Основные технологии гуманизации и расширение возможностей использования иммунодефицитных животных в онкологии

Для формирования человеческого гемопоэза в организме иммунодефицитного животного используют две категории трансплантируемых клеток и две основные модели их приживления [1, 2, 26]. Каждая модель может иметь несколько вариантов и модификаций в зависимости от задач исследования и доступных линий иммунодефицитных животных и материалов. При создании модели Hu-PBL (human peripheral blood leukocytes) для трансплантации могут быть использованы мононуклеарные клетки периферической крови, PBMCs (peripheral blood mononuclear cells), взрослых доноров. При формировании Hu-CD34⁺ модели применяют гемопоэтические стволовые клетки человека, HSCs

Сравнение характеристики основных моделей гуманизации иммунодефицитных линейных мышей
Comparison of the characteristics of the main models of humanization of immunodeficient linear mice

Особенности/Characteristics	Hu-PBL	Hu-CD34
Источник иммунных клеток человека/ Source of human immune cells	Мононуклеары периферической крови (PBMCs)/ Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)	Пуповинная кровь, костный мозг взрослого человека, мобилизованные клетки периферической крови, фетальная печень, фетальный тимус (HSCs)/ Umbilical cord blood, adult bone marrow, mobilized peripheral blood cells, fetal liver, fetal thymus (HSCs)
Способ введения/ Injection method	Внутрибрюшинно или внутривенно/ Intraperitoneal or intravenous injection	Взрослым животным – внутривенно или интрафemorально. Новорожденным – внутривенно, в сердце или в печень/ For adult animals – intravenously or intrafemorally. Newborns – intravenously, in the heart or in the liver. Модель BLT – субренально, внутривенно/ BLT model – subrenal, intravenous
Линия мышей/Line of mice	NSG/NOG	NSG/NOG
Предподготовка/Pre-prerparation	Нет/No	Сублетальное облучение/Sublethal radiation
Иммунная реконструкция: подтипы и состояние клеток/ Immune reconstruction: subtypes and state of cells	Зрелые лейкоциты человека с активированным фенотипом/ Mature human leukocytes with an activated phenotype	Все человеческие кроветворные линии в разной степени/ All human hematopoietic lines to varying degrees
GvHD, сроки развития/ GvHD, terms of development	4–6 нед/ 4–6 weeks	>2 мес/ >2 months
Время приживления/ Engraftment time	Короткое (3–5 дней)/ Short (3–5 days)	Длинное (3–4 нед)/Long (3–4 weeks)
Стоимость/Cost	\$	\$\$\$
Доступность тканей/ Accessibility of tissues	Высокая/High	Низкая/Low
Сложность/Complexity	Низкая/Low	Средняя/Medium

(hematopoietic stem cells), в том числе полученные из фетальных тимуса и печени.

Вариантом частичной гуманизации является одновременное с трансплантацией PDX введение мезенхимальных стволовых клеток человека. Эти клетки продуцируют ростовые и иммунорегуляторные факторы [29] и способны усилить сходство микроокружения ксенографта с микроокружением исходной опухоли человека [30]. Такая модификация ткани перитуморальной зоны обеспечивает фенотипическую стабильность трансплантатов, усиливает ангиогенез и ускоряет рост опухоли, приближая его характеристики к показателям, отмеченным в клинике. При этом было выявлено прогностическое значение модели в отношении прогрессирования рака молочной железы у конкретных пациентов.

Модель Hu-PBL является наиболее простой и экономичной моделью гуманизации, предусматривающей введение мононуклеарных лейкоцитов периферической крови человека иммунодефицитным мышам. Этот подход впервые применен в 1988 г. у мышей CB17-Scid [2]. PBMCs получают из крови здоровых доноров (реже используют селезенку или лимфоузлы), главный комплекс гистосовместимости (HLA) которых сопоставим с HLA ксенографтов опухоли. У мышей без мута-

ции IL-2R γ c приживление лейкоцитов человека при внутривенном введении затруднено, но легко реализуемо при внутрибрюшинном ведении [26]. Т-лимфоциты составляют основную субпопуляцию иммунокомпетентных клеток, которая сохраняется и функционирует у мышей. Так, введение 20 \times 10⁶ клеток мышам линии NSG через 4 нед приводит к замещению 50 % лейкоцитов периферической крови человеческими CD45⁺ клетками [2]. Приблизительно 90 % этих CD45⁺ клеток составляли CD3⁺ Тлф с фенотипом активированных клеток или клеток памяти. Наблюдаемый после приживления низкий уровень В-лимфоцитов и миелоидных клеток человека, вероятно, обусловлен недостатком человеческих цитокинов, необходимых для выживания этих клеток [31]. Альтернативные протоколы реализации данной модели описывают дополнительный способ доставки PBMCs непосредственно в селезенку, что предполагает оперативное вмешательство и кратковременное извлечение селезенки из брюшной полости [26].

В онкологии данная модель применяется, главным образом, для тестирования средств и поиска новых мишеней иммунотерапии. В частности, с использованием Hu-PBL моделей была показана эффективность препаратов ниволумаб и урелумаб

при раке желудка [32], а также целесообразность применения антитела к карбоангидразе IX при почечно-клеточной карциноме [33]. Кроме того, выявлена способность введенных РВМС человека регулировать скорость роста трансплантированных ксенографтов рака предстательной железы человека, инфильтрируя их аналогично тому, как это имело место в исходной опухоли [34]. Дополнительный аспект использования данной модели связан с воспроизведением лейкоемий путем введения РВМС пациентов в кровотоки животных [35, 36].

К сожалению, введение мононуклеаров периферической крови человека способно лишь в весьма ограниченной степени восполнить недостаток клеток иммунной системы в организме иммунодефицитных животных-опухоленосителей. Кроме того, серьезная проблема, связанная с данной моделью, состоит в том, что трансплантация РВМС человека неизменно приводит к развитию заболевания «трансплантат против хозяина», GvHD (graft-versus-host disease.), которое легко может быть оценено по потере массы тела [37]. Потеря массы более 15 % от исходной является признаком развития GvHD и требует эвтаназии животных. При этом CD4+ Т-лимфоциты, по-видимому, играют главную роль в индукции GvHD у Nu-PBL мышшей, поскольку истощение вводимых РВМС по CD4+ клеткам перед введением ослабляет клинические симптомы и увеличивает выживаемость мышшей [32]. Таким образом, интервал тестирования лечебного воздействия при использовании данной модели ограничен несколькими неделями до появления явных признаков GvHD – обычно 4–6 нед после инъекции РВМС. При этом следует отметить отдельные свидетельства возможности усовершенствования рассматриваемой модели. Так, в случае дополнения введенных РВМС человека аутологичными дендритными клетками у мышшей-опухоленосителей линии NSG не было отмечено проявления симптомов GvHD в обычные сроки [34].

Другой подход к гуманизации животных, известный как создание Nu-CD34+ модели, состоит в инъекции человеческих гемопоэтических стволовых клеток (HSCs) CD34+, новорожденным или взрослым иммунодефицитным реципиентам [2, 26, 36]. Модель позволяет исследовать формирование компонентов иммунной системы, реакции наивных лимфоцитов и обеспечивает более полное воспроизведение элементов иммунной системы человека в организме иммунодефицитных животных-опухоленосителей по сравнению с Nu-PBL моделью. Преимущество Nu-CD34+ модели состоит в том, что Т- и В-лимфоциты, развивающиеся из человеческих стволовых клеток, индуцируют толерантность в организме-реципиенте, что значительно отодвигает сроки развития GvHD. Это повышает информативное значение такого пока-

зателя, как продолжительность жизни животных-опухоленосителей.

Используемые для гуманизации гемопоэтические стволовые клетки могут быть получены из нескольких источников (пуповинная кровь, костный мозг взрослого человека, тимус и печень плода) [2, 38], а также могут быть мобилизованы из крови взрослых доноров с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [23]. Успешность приживления HSCs зависит от источника стволовых клеток, способа введения, линии и пола животных. Взрослым мышам (например, самцам и самкам NOG в возрасте 5–12 нед) HSCs вводят внутривенно или интрафеморально (в бедренную кость), у новорожденных животных применяют внутривенное введение, а также введение внутрь сердца или печени [2, 26].

Реализация данной модели требует предварительного сублетального облучения всего тела животного, а также истощения источника HSCs по Т-лимфоцитам (во избежание GvHD). При этом режимы облучения могут сильно варьировать в зависимости от используемой линии и возраста животных, и даже доза, необходимая для мышей одной линии и одинакового возраста, может различаться [23, 39, 40]. Так, радиорезистентность мышшей NOD/Lt-scid IL2 γ значительно ниже, чем мышшей Rag1/Rag2, что определяет кратную разницу в дозах облучения как для взрослых – 2,4 и 9 Гр, так и для новорожденных животных – 1–1,1 и 4 Гр соответственно.

Интервал между облучением мышшей и введением им стволовых клеток человека составляет 4–24 ч для взрослых и до 4 ч для новорожденных мышшей [26]. Контроль приживления HSCs проводят в период от 10 до 12 нед с помощью проточной цитометрии для выявления клеток CD45+ человека в периферической крови мышши. Эти клетки могут обнаруживаться в периферической крови уже через 4 нед после введения человеческих HSC, но в малом количестве и при отсутствии CD3+ Т-клеток. Самое высокое приживание лейкоцитов наблюдается в костном мозге, где уровни CD45+ клеток человека обычно превышают 75 %. У новорожденных или молодых мышшей (до 4 нед) развитие Т-лимфоцитов ускорено по сравнению с взрослыми животными [41].

Модели Nu-CD34+ открывают дополнительные возможности для воспроизводства основных ростков кроветворения человека, что способствует приближению условий развития ксенотрансплантатов в организме животных к условиям развития исходных опухолей и их реакциям на лечение у онкологических больных [15, 36]. Так, после обработки пуповинной крови факторами, стимулирующими пролиферацию и ингибирующими апоптоз, получена фракция CD34+ клеток с сохраненной способностью дифференцироваться не только в лимфоидные, но и в миелоидные клетки. Это по-

зволило увеличить сходство ксенотрансплантатов опухолей головы и шеи с исходными 3O по показателям экспрессии генов, управляющих процессами во внеклеточном матриксе, связанными с эпителиально-мезенхимальным переходом, а также с развитием иммунного ответа [42]. Кроме того, отмечено появление таких ранее отсутствовавших в моделях признаков исходных опухолей, как лимфангиогенез и передача управляющих сигналов с помощью хемокинов. Позже было показано, что человеческие HSCs трансформируются в иммунные клетки, которые проникают в опухоль и помогают копировать ее естественную микросреду [43]. Таким образом, удается сохранить значительное сходство показателей экспрессии эпителиальных, стромальных и иммунных факторов в ксенографтах гуманизированных мышей с показателями исходных опухолей человека, обратить вспять первоначальный генетический дрейф, наблюдаемый после пассажа на негуманизированных мышцах, и предоставить более точную модель опухоли, её роста и метастазирования для оптимизации лечебных воздействий.

В связи с отсутствием адекватного микроокружения усовершенствование с помощью гуманизации моделей гетеротопических, подкожных, ксенотрансплантатов опухолей человека является более сложной задачей, чем при ортотопической перевивке PDX. Так, даже в случае гуманизации новорожденных животных с помощью HSCs, последующей подкожной перевивки ксенотрансплантатов на основе клеточной линии рака легкого, их роста и инфильтрации клетками иммунной системы человека не отмечается значительных различий в характеристиках развития и гистотипе опухолей у гуманизированных и негуманизированных животных [44].

Модели гуманизированных мышей можно использовать для изучения сложной взаимосвязи между развитием опухоли, онколитическими вирусами и иммунной системой человека, а также для выявления эффективных схем адоптивной клеточной терапии [36]. На Nu-CD34+ моделях показана эффективность комбинированной терапии с использованием CTLA4-блокирующего антитела и онколитического вируса коровьей оспы (VACV) в отношении рака легкого [44], а также возможность ингибирования роста меланомы с помощью блокады иммунных контрольных точек [45]. При этом существование иммунотропных механизмов действия химиопрепаратов [17] и вызываемых ими системных реакций указывает на целесообразность использования гуманизированных моделей при тестировании широкого спектра противоопухолевых средств [1, 6].

BLT модель (bone, liver, thymus) является перспективным вариантом Nu-CD34+ модели, поскольку направлена на воспроизведение основных звеньев иммунной системы человека в организме

животного. Она формируется путем трансплантации ткани фетальной печени и тимуса человека в субренальную капсулу при одновременном внутривенном введении аутологичных CD34+ клеток из той же фетальной печени взрослым иммунодефицитным мышам [7, 46]. При этом HSCs, полученные от пациентов с заболеваниями иммунной системы или генетически модифицированные мутациями, связанными с опухолью, повторяют основные признаки, обусловленные этими заболеваниями. Таким образом, различные варианты этой модели позволяют хотя бы отчасти прояснить картину изменений в иммунной системе пациентов с опухолями разных локализаций и при различных способах лечения. BLT модели также могут быть использованы для наиболее полного на современном этапе воспроизведения человеческих гемобластозов. Кроме того, наличие таких животных обеспечивает возможность разработки эффективных методов клеточной терапии онкологических заболеваний. Проблема состоит в малой доступности рассматриваемой модели в связи с ограниченным количеством необходимых тканей фетальных тимуса и печени человека. Один из способов преодоления указанного препятствия может состоять во вторичной трансплантации клеток костного мозга и имплантатов фетальных органов человека от мышей BLT мышам-реципиентам NSG [7].

В таблице из статьи P. De La Rochere et al. [2] обобщены сведения о двух основных моделях гуманизации мышей иммунодефицитных линий. На современном этапе Nu-CD34+ модель и её модификации обеспечивают более широкие возможности для воспроизведения компонентов иммунной системы человека в организме иммунодефицитных животных с ксенографтами злокачественных опухолей человека по сравнению с Nu-PBL моделью и отодвигают сроки развития GvHD. К основным ограничениям Nu-CD34+ моделей относятся недостаток регуляторного влияния цитокинов, гуморальных факторов системного действия и отсутствие возможности достаточно полного восстановления не только миелоидного ростка кроветворения, но и репертуара T-лимфоцитов конкретного больного [15, 36]. Кроме того, в большинстве случаев пока не удается использовать для трансплантации ксенографта и гуманизации иммунодефицитного животного образцов, полученных от одного и того же пациента [1, 6].

Заключение

Животные, способные поддерживать рост злокачественных опухолей человека и воспроизводить полноценное функционирование основных компонентов иммунной системы человека, рассматриваются в качестве наиболее совершенной модели для разработки схем персонализированного противоопухолевого лечения и решения ряда проблем

фундаментальной онкологии. Несмотря на значительные достижения, связанные с применением методов гуманизации, эти технологии находятся в стадии разработки. Воссоздание на мышинной модели иммунной системы человека пока еще не способно в достаточной степени воспроизвести миелоидный компонент кроветворения, обеспечить полноценное развитие и функционирование клеток мононуклеарного ряда, адекватную продукцию цитокинов и ростовых факторов, а также полностью устранить возможность развития GvHD [2]. Усилия по улучшению имеющихся моделей направлены на решение ряда технических проблем, а также на разработку новых подходов к гуманизации животных-опухоленосителей и улучшению их свойств в качестве моделей злокачественного процесса типа «avatar». Основные направления совершенствования моделей гуманизированных мышей включают модификацию организма-хозяина для снижения врожденного иммунитета, препятствующего приживлению клеток человека; генетическую модификацию для обеспечения организма животного специфическими для человека факторами роста и цитокинами, необходимыми для полноценного гемо- и иммунопоэза, а также эффективные протоколы приживления клеток и тканей человека в организме животных [47] и расширения терапевтических возможностей гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток путем целенаправленной модификации [15].

С этой же целью рассматриваются подходы, связанные с блокадой контрольных иммунных

точек [48], генерацией гуманизированных микросред с применением биоинженерных технологий [49], сочетанием методов геномной, тканевой инженерии и регенеративной медицины [5]. Имеются положительные результаты по созданию новых линий генетически модифицированных животных, обладающих повышенными способностями к индукции человеческого эритро- и тромбопоэза [50], развитию субпопуляций циркулирующих и резидентных естественных киллерных клеток [51, 52], а также демонстрирующих выраженную устойчивость к GvHD [53]. Развивая методы гуманизации иммунодефицитных животных-опухоленосителей, необходимо использовать возможность обращения к иммунокомпетентным моделям, способным поддерживать рост человеческих клеток и тканей, обеспечивать сходство структурных и кинетических характеристик ксенографтов с показателями злокачественного процесса в организме человека. В этой связи интересны сведения о приобретении сфероидами человеческой глиобластомы способности к росту в мозге гетерозиготных сибсов крыс-нудов [54], а также о росте ксенографтов глиобластомы у иммунокомпетентных мышей при временной блокаде стимуляции Т-клеток [55]. Конечный результат совершенствования животных моделей экспериментальной онкологии заключается в воспроизведении комплекса иммунобиологических свойств, связанных со злокачественным процессом в организме человека, и в обеспечении адекватной оценки эффективности противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Williams J.A. Using PDX for Preclinical Cancer Drug Discovery: The Evolving Field. *J Clin Med*. 2018 Mar 2; 7(3): 41. doi: 10.3390/jcm7030041.
2. De La Rochere P., Guil-Luna S., Decaudin D., Azar G., Sidhu S.S., Piaggio E. Humanized Mice for the Study of Immuno-Oncology. *Trends Immunol*. 2018 Sep; 39(9): 748–763. doi: 10.1016/j.it.2018.07.001.
3. Wege A.K. Humanized Mouse Models for the Preclinical Assessment of Cancer Immunotherapy. *BioDrugs*. 2018; 32(3): 245–66. doi: 10.1007/s40259-018-0275-4.
4. Каркищенко Н.Н., Рябых В.П., Каркищенко В.Н., Колоскова Е.М. Создание гуманизированных мышей для фармакотоксикологических исследований (успехи, неудачи и перспективы). *Биомедицина*. 2014; (3): 4–22. [Karkishchenko N.N., Ryabykh V.P., Karkishchenko V.N., Koloskova E.M. Creation of humanized mice for pharmacotoxicological research (successes, failures and prospects). *Biomedicine*. 2014; 3: 4–22. (in Russian)].
5. Landgraf M., McGovern J.A., Friedl P., Huttmacher D.W. Rational Design of Mouse Models for Cancer Research. *Trends Biotechnol*. 2018 Mar; 36(3): 242–251. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.12.001.
6. Zhou Q., Facciponte J., Jin M., Shen Q., Lin Q. Humanized NOD-SCID IL2rg^{-/-} mice as a preclinical model for cancer research and its potential use for individualized cancer therapies. *Cancer Lett*. 2014 Mar 1; 344(1): 13–19. doi: 10.1016/j.canlet.2013.10.015.
7. Smith D.J., Lin L.J., Moon H., Pham A.T., Wang X., Liu S., Ji S., Rezek V., Shimizu S., Ruiz M., Lam J., Janzen D.M., Memarzadeh S., Kohn D.B., Zack J.A., Kitchen S.G., An D.S., Yang L. Propagating Humanized BLT Mice for the Study of Human Immunology and Immunotherapy. *Stem Cells Dev*. 2016 Dec 15; 25(24): 1863–1873. doi: 10.1089/scd.2016.0193.
8. Jespersen H., Lindberg M.F., Donia M., Söderberg E.M.V., Andersen R., Keller U., Ny L., Svane I.M., Nilsson L.M., Nilsson J.A. Clinical responses to adoptive T-cell transfer can be modeled in an autologous immune-humanized mouse model. *Nat Commun*. 2017 Sep; 8(1): 707. doi: 10.1038/s41467-017-00786-z.
9. Murphy A.J., Macdonald L.E., Stevens S., Karow M., Dore A.T., Pobursky K., Huang T.T., Poueymirou W.T., Esau L., Meola M., Mikulka W., Krueger P., Fairhurst J., Valenzuela D.M., Papadopoulos N., Yancopoulos G.D. Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Apr 8; 111(14): 5153–8. doi: 10.1073/pnas.1324022111.
10. Kersten K., de Visser K.E., van Miltenburg M.H., Jonkers J. Genetically engineered mouse models in oncology research and cancer medicine. *EMBO Mol Med*. 2017 Feb; 9(2): 137–153. doi: 10.15252/emmm.201606857.
11. Холоденко И.В., Доронин И.И., Холоденко Р.В. Опухолевые модели в изучении онкологических заболеваний. *Иммунология*. 2013; 5: 282–286. [Kholodenko I.V., Doronin I.I., Kholodenko R.V. Tumor models in the study of cancer diseases. *Immunology*. 2013; 5: 282–286. (in Russian)].
12. Céspedes M.V., Casanova I., Parreño M., Mangués R. Mouse models in oncogenesis and cancer therapy. *Clin Transl Oncol*. 2006 May; 8(5): 318–29. doi: 10.1007/s12094-006-0177-7.
13. Medler T.R., Cotechini T., Coussens L.M. Immune response to cancer therapy: mounting an effective antitumor response and mechanisms of resistance. *Trends Cancer*. 2015 Sep 1; 1(1): 66–75. doi: 10.1016/j.trecan.2015.07.008.
14. Zhukova G.V., Shikhliarova A.I., Soldatov A.V., Barteneva T.A., Petrosian V.I., Gudtskova T.N., Bragina M.I., Polozhentsev O.E., Sheiko E.A., Maschenko N.M., Shirnina E.A., Zlatnik E.Y., Kurkina T.A. Some Approaches to Activation of Antitumor Resistance Mechanisms and Functional Analogs in Categories of Synergetics. *Biofizika*. 2016 Mar-Apr; 61(2): 359–73.
15. Morton J.J., Bird G., Refaeli Y., Jimeno A. Humanized Mouse Xenograft Models: Narrowing the Tumor-Microenvironment Gap. *Cancer Res*. 2016 Nov 1; 76(21): 6153–6158. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1260.
16. Morton J.J., Bird G., Refaeli Y., Jimeno A. Humanized Mouse Xenograft Models: Narrowing the Tumor-Microenvironment Gap. *Cancer Res*. 2016; 76(21): 6153–6158. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1260.

17. 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. doi: 10.1038/cdd.2013.67.
18. Kähkönen T.E., Suominen M.I., Halleen J.M., Haapaniemi T., Tanaka A., Seiler M., Bernoulli J. Humanized mouse models of triple-negative and triple-positive breast cancer for preclinical validation of novel immuno-oncology therapies. *Eur J Cancer.* 2018; 92: S7–S8. doi: 10.1016/j.ejca.2018.01.020.
19. Scadden D., Silberstein L. *Hematology: Basic Principles and Practice*, Chapter 11, 119–12 Hematopoietic Microenvironment. 7 Ed. Elsevier, 2018. 2408 p.
20. Holzapfel B.M., Thibaudeau L., Hesami P. Humanised xenograft models of bone metastasis revisited: novel insights into species-specific mechanisms of cancer cell osteotropism. *Cancer Metastasis Rev.* 2013; 32: 129–135. doi: 10.1007/s10555-013-9437-5.
21. Bosma G.C., Custer R.P., Bosma M.J. A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse. *Nature.* 1983 Feb 10; 301(5900): 527–30. doi: 10.1038/301527a0.
22. Xie X., Brünner N., Jensen G., Albrechtsen J., Gotthardsen B., Rygaard J. Comparative studies between nude and scid mice on the growth and metastatic behavior of xenografted human tumors. *Clin Exp Metastasis.* 1992 May; 10(3): 201–10. doi: 10.1007/BF00132752.
23. Shultz L.D., Ishikawa F., Greiner D.L. Humanized mice in translational biomedical research. *Nat Rev Immunol.* 2007 Feb; 7(2): 118–30. doi: 10.1038/nri2017.
24. Ito M., Hiramatsu H., Kobayashi K., Suzue K., Kawahata M., Hioki K., Ueyama Y., Koyanagi Y., Sugamura K., Tsuji K., Heike T., Nakahata T. NOD/SCID/gamma(c)(null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood.* 2002 Nov 1; 100(9): 3175–82. doi: 10.1182/blood-2001-12-0207.
25. Панков Д.Д., Румянцев А.Г. Оптимизация экспериментальных моделей заболевания лейкозом у человека (обзор литературы). *Онкогематология.* 2012; (4): 48–52. [Pankov D.D.I., Rumyantsev A.G. Optimization of experimental human leukemia models (review). *Oncohematology.* 2012; (4): 48–52. (in Russian)]. doi: 10.17650/1818-8346-2012-7-4-48-52.
26. Pearson T., Greiner D.L., Shultz L.D. Creation of «humanized» mice to study human immunity. *Curr Protoc Immunol.* 2008 May; Chapter 15: Unit 15.21. doi: 10.1002/0471142735.im1521s81.
27. 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. [Treshalina H.M. Immunodeficient mice balb/c nude and modeling of various types of tumor growth for preclinical studies. *Russian Journal of Biotherapy.* 2017; 16(3): 6–13. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-6-13.
28. Pompili L., Porru M., Caruso C., Biroccio A., Leonetti C. Patient-derived xenografts: a relevant preclinical model for drug development. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016; 35: 189. doi: 10.1186/s13046-016-0462-4.
29. Chen P., Huang Y., Womer K.L. Effects of mesenchymal stromal cells on human myeloid dendritic cell differentiation and maturation in a humanized mouse model. *J Immunol Methods.* 2015 Dec; 427: 100–4. doi: 10.1016/j.jim.2015.10.008.
30. DeRose Y.S., Wang G., Lin Y.C., Bernard P.S., Buys S.S., Ebbert M.T., Factor R., Matsen C., Milash B.A., Nelson E., Neumayer L., Randall R.L., Stijleman I.J., Welm B.E., Welm A.L. Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes. *Nat Med.* 2011 Oct; 17(11): 1514–20. doi: 10.1038/nm.2454.
31. Moser J., van Ark J., van Dijk M.C., Greiner D.L., Shultz L.D., van Goor H., Hillebrands J.L. Distinct Differences on Neointima Formation in Immunodeficient and Humanized Mice after Carotid or Femoral Arterial Injury. *Sci Rep.* 2016 Oct 19; 6: 35387. doi: 10.1038/srep35387.
32. Sanmamed M.F., Rodriguez I., Schalper K.A., Oñate C., Azpilikueta A., Rodriguez-Ruiz M.E., Morales-Kastresana A., Labiano S., Pérez-Gracia J.L., Martín-Algarra S., Alfaro C., Mazzolini G., Sarno F., Hidalgo M., Korman A.J., Jure-Kunkel M., Melero I. Nivolumab and Urelumab Enhance Antitumor Activity of Human T Lymphocytes Engrafted in Rag2-/-IL2Rnull Immunodeficient Mice. *Cancer Res.* 2015 Sep 1; 75(17): 3466–78. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3510.
33. Chang D.K., Moniz R.J., Xu Z., Sun J., Signoretti S., Zhu Q., Marasco W.A. Human anti-CAIX antibodies mediate immune cell inhibition of renal cell carcinoma in vitro and in a humanized mouse model in vivo. *Mol Cancer.* 2015 Jun 11; 14: 119. doi: 10.1186/s12943-015-0384-3.
34. Roth M.D., Harui A. Human tumor infiltrating lymphocytes cooperatively regulate prostate tumor growth in a humanized mouse model. *J Immunother Cancer.* 2015 Apr 21; 3: 12. doi: 10.1186/s40425-015-0056-2.
35. Ye W., Jiang Z., Li G.X., Xiao Y., Lin S., Lai Y., Wang S., Li B., Jia B., Li Y., Huang Z.L., Li J., Feng F., Li S., Yao H., Liu Z., Cao S., Xu L., Li Y., Wu D., Zeng L., Zhong M., Liu P., Wen Z.S., Xu B., Yao Y., Pei D., Li P. Quantitative evaluation of the immunodeficiency of a mouse strain by tumor engraftments. *J Hematol Oncol.* 2015 May 29; 8: 59. doi: 10.1186/s13045-015-0156-y.
36. Choi Y., Lee S., Kim K., Kim S.H., Chung Y.J., Lee C. Studying cancer immunotherapy using patient-derived xenografts (PDXs) in humanized mice. *Exp Mol Med.* 2018 Aug 7; 50(8): 1–9. doi: 10.1038/s12276-018-0115-0.
37. Naserian S., Leclerc M., Thiolat A., Pilon C., Le Bret C., Belkacemi Y., Maury S., Charlotte F., Cohen J.L. Simple, Reproducible, and Efficient Clinical Grading System for Murine Models of Acute Graft-versus-Host Disease. *Front Immunol.* 2018 Jan 22; 9: 10. doi: 10.3389/fimmu.2018.00010.
38. Ishikawa F., Yasukawa M., Lyons B., Yoshida S., Miyamoto T., Yoshimoto G., Watanabe T., Akashi K., Shultz L.D., Harada M. Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor {gamma} chain(null) mice. *Blood.* 2005; 106(5): 1565–73. doi: 10.1182/blood-2005-02-0516.
39. Knibbe-Hollinger J.S., Fields N.R., Chaudoin T.R., Epstein A.A., Makarov E., Akhter S.P., Gorantla S., Bonasera S.J., Gendelman H.E., Poluektova L.Y. Influence of age, irradiation and humanization on NSG mouse phenotypes. *Biol Open.* 2015 Sep 9; 4(10): 1243–52. doi: 10.1242/bio.013201.
40. Miller P.H., Rabu G., MacAldaz M., Knapp D.J., Cheung A.M., Dhillon K., Nakamichi N., Beer P.A., Shultz L.D., Humphries R.K., Eaves C.J. Analysis of parameters that affect human hematopoietic cell outputs in mutant c-kit-immunodeficient mice. *Exp Hematol.* 2017 Apr; 48: 41–49. doi: 10.1016/j.exphem.2016.12.012.
41. Brehm M.A., Bortell R., Diiorio P., Leif J., Laning J., Cuthbert A., Yang C., Herlihy M., Burzenski L., Gott B., Foreman O., Powers A.C., Greiner D.L., Shultz L.D. Human immune system development and rejection of human islet allografts in spontaneously diabetic NOD-Rag1null IL2rgamma null Ins2Akita mice. *Diabetes.* 2010 Sep; 59(9): 2265–70. doi: 10.2337/db10-0323.
42. Brehm M.A., Bortell R., Diiorio P., Leif J., Laning J., Cuthbert A., Yang C., Herlihy M., Burzenski L., Gott B., Foreman O., Powers A.C., Greiner D.L., Shultz L.D. Human immune system development and rejection of human islet allografts in spontaneously diabetic NOD-Rag1null IL2rgamma null Ins2Akita mice. *Diabetes.* 2010 Sep; 59(9): 2265–70. doi: 10.2337/db10-0323.
43. Morton J.J., Bird G., Keysar S.B., Astling D.P., Lyons T.R., Anderson R.T., Glogowska M.J., Estes P., Eagles J.R., Le P.N., Gan G., McGottigan B., Fernandez P., Padilla-Just N., Varella-Garcia M., Song J.L., Bowles D.W., Schedin P., Tan A.C., Roop D.R., Wang X.J., Refaeli Y., Jimeno A. XactMice: humanizing mouse bone marrow enables microenvironment reconstitution in a patient-derived xenograft model of head and neck cancer. *Oncogene.* 2016 Jan 21; 35(3): 290–300. doi: 10.1038/ncr.2015.94.
44. Tsoveva D., Minev B., Frentzen A., Zhang Q., Wege A.K., Szalay A.A. Humanized Mice with Subcutaneous Human Solid Tumors for Immune Response Analysis of Vaccinia Virus-Mediated Oncolysis. *Mol Ther Oncol.* 2017 Mar 21; 5: 41–61. doi: 10.1016/j.omto.2017.03.001.
45. Jespersen H., Lindberg M.F., Donia M., Söderberg E.M.V., Andersen R., Keller U., Ny L., Svane I.M., Nilsson L.M., Nilsson J.A. Clinical responses to adoptive T-cell transfer can be modeled in an autologous immune-humanized mouse model. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 707. doi: 10.1038/s41467-017-00786-z.
46. Xia J., Hu Z., Yoshihara S., Li Y., Jin C.H., Tan S., Li W., Chen Q., Sykes M., Yang Y.G. Modeling Human Leukemia Immunotherapy in Humanized Mice. *EBioMedicine.* 2016 Aug; 10: 101–8. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.06.028.
47. Brehm M.A., Wiles M.V., Greiner D.L., Shultz L.D. Generation of improved humanized mouse models for human infectious diseases. *J Immunol Methods.* 2014 Aug; 410: 3–17. doi: 10.1016/j.jim.2014.02.011.
48. Kleivorn L.E., Teague R.M. Adapting Cancer Immunotherapy Models for the Real World. *Trends Immunol.* 2016 Jun; 37(6): 354–363. doi: 10.1016/j.it.2016.03.010.
49. Abarrategi A., Mian S.A., Passaro D., Rouault-Pierre K., Grey W., Bonnet D. Modeling the human bone marrow niche in mice: From host bone marrow engraftment to bioengineering approaches. *J Exp Med.* 2018 Mar 5; 215(3): 729–743. doi: 10.1084/jem.20172139.
50. Rahmig S., Kronstein-Wiedemann R., Fohgrub J., Kronstein N., Nevmerzhietskaya A., Bornhäuser M., Gassmann M., Platz A., Ordemann R., Tonn T., Waskow C. Improved Human Erythropoiesis and Platelet Formation in Humanized NSGW41 Mice. *Stem Cell Reports.* 2016 Oct 11; 7(4): 591–601. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.08.005.
51. Katano I., Nishime C., Ito R., Kamisako T., Mizusawa T., Ka Y., Ogura T., Suemizu H., Kawakami Y., Ito M., Takahashi T. Long-term maintenance of peripheral blood derived human NK cells in a novel human IL-15-transgenic NOG mouse. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 17230. doi: 10.1038/s41598-017-17442-7.

52. Herndler-Brandstetter D., Shan L., Yao Y., Stecher C., Plajer V., Lietzenmayer M., Strowig T., de Zoete M.R., Palm N.W., Chen J., Blish C.A., Frlleta D., Gurer C., Macdonald L.E., Murphy A.J., Yancopoulos G.D., Montgomery R.R., Flavell R.A. Humanized mouse model supports development, function, and tissue residency of human natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017 Nov 7; 114(45): E9626–E9634. doi: 10.1073/pnas.1705301114.

53. Zeng Y., Liu B., Rubio M.T., Wang X., Ojcius D.M., Tang R., Durrbach A., Ru Z., Zhou Y., Lone Y.C. Creation of an immunodeficient HLA-transgenic mouse (HUMAMICE) and functional validation of human immunity after transfer of HLA-matched human cells. *PLoS One*. 2017 Apr 11; 12(4): e0173754. doi: 10.1371/journal.pone.0173754.

54. Huszthy P.C., Sakariassen P.Ø., Espedal H., Brokstad K.A., Bjerkvig R., Miletic H. Engraftment of Human Glioblastoma Cells in Immunocompetent Rats through Acquired Immunosuppression. *PLoS One*. 2015 Aug 20; 10(8): e0136089. doi: 10.1371/journal.pone.0136089.

55. Semenkow S., Li S., Kahlert U.D., Raabe E.H., Xu J., Arnold A., Janowski M., Oh B.C., Brandacher G., Bulte J.W.M., Eberhart C.G., Walczak P. An immunocompetent mouse model of human glioblastoma. *Oncotarget*. 2017 May 15; 8(37): 61072–61082. doi: 10.18632/oncotarget.17851.

Поступила/Received 30.05.2019
Принята в печать/Accepted 20.08.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Жукова Галина Витальевна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник ИЛЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: galya_57@mail.ru. SPIN-код: 1887-7415. Researcher ID (WOS): Y-4243-2016. Author ID (Scopus): 7005456284.

Максимов Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7322-5589. Author ID (Scopus): 56579049500. ORCID: 0000-0002-1397-837X.

Гончарова Анна Сергеевна, кандидат биологических наук, руководитель ИЛЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7512-2039. ORCID: 0000-0003-0676-0871.

Златник Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4137-7410. Author ID (Scopus): 6603160432.

Новикова Инна Арнольдовна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4810-2424. Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343.

Лукбанова Екатерина Алексеевна, младший научный сотрудник ИЛЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4078-4200. ORCID: 0000-0002-3036-6199.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кит Олег Иванович: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жукова Галина Витальевна: поиск и анализ литературы, написание текста статьи.

Максимов Алексей Юрьевич: формулировка задач и актуальных тем обзора для выработки стратегии дальнейших экспериментальных исследований.

Гончарова Анна Сергеевна: поиск и анализ литературы.

Златник Елена Юрьевна: научное редактирование статьи.

Новикова Инна Арнольдовна: анализ литературы по отдельным темам обзора.

Лукбанова Екатерина Алексеевна: техническое редактирование статьи, уточнение сведений литературы по отдельным темам обзора.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg I. Kit, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Galina V. Zhukova, DSc, Principal Investigator, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: galya_57@mail.ru. SPIN-код: 1887-7415. Researcher ID (WOS): Y-4243-2016. Author ID (Scopus): 7005456284.

Alexey Yu. Maksimov, MD, DSc, Professor, Deputy Director of National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 7322-5589. Author ID (Scopus): 56579049500. ORCID: 0000-0002-1397-837X.

Anna S. Goncharova, PhD, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 7512-2039. ORCID: 0000-0003-0676-0871.

Elena Yu. Zlatnik, MD, Professor, Leading Researcher, Tumor Immunophenotyping Laboratory, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 4137-7410. Author ID (Scopus): 6603160432.

Inna A. Novikova, MD, PhD, Deputy Director for Science, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 4810-2424. Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343.

Ekaterina A. Lukbanova, Junior Researcher, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 4078-4200. ORCID: 0000-0002-3036-6199.

AUTHOR CONTRIBUTION

Oleg I. Kit: project supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Galina V. Zhukova: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Alexey Yu. Maximov: data collection and interpretation .

Anna S. Goncharova: data collection and analysis.

Elena Yu. Zlatnik: editing of the manuscript.

Inna A. Novikova: data analysis.

Ekaterina A. Lukbanova: technical editing of the manuscript, data interpretation.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.