

УДК 616.348-006.6
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-50-58>

Варианты создания гетеротопических и ортотопических PDX-моделей колоректального рака человека

Киблицкая А.А., Максимов А.Ю., Гончарова А.С., Непомнящая Е.М., Златник Е.Ю., Егоров Г.Ю., Лукбанова Е.А., Заикина Е.В., Волкова А.В.

Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63

РЕЗЮМЕ

Цель. Создание гетеротопических и ортотопических моделей ксенографтов колоректального рака (КРР), полученных от пациентов (Patient-derived xenograft, PDX-модель), путем трансплантации образцов опухоли пациента иммунодефицитным мышам линии Balb/c nude.

Материалы и методы. Проведено исследование на 15 самках мышей линии Balb/c nude, возраст 6–8 нед, масса тела 21–25 г. Всем животным проведена трансплантация опухолевого материала, взятого от пациентов с КРР, в следующие сайты: гетеротопические (под кожу бедра, в сальник); ортотопические (в нисходящий и восходящий отделы толстой кишки, в слепую кишку). В течение 80 сут у животных контролировали следующие параметры: массу тела, общее состояние, объем опухолевого узла. Успешность каждой из моделей оценивали по степени приживления, динамике опухолевого роста и воспроизводимости гистопатологических характеристик. По завершению эксперимента животным выполнена эвтаназия методом цервикальной дислокации.

Результаты. На протяжении всего эксперимента наблюдалась 100%-я выживаемость животных и схожая динамика роста ксенографтов. Анализ гистологических препаратов ксенографтов и опухоли пациентов показал их соответствие умеренно дифференцированной аденокарциноме кишки. Описаны основные преимущества и недостатки создания различных вариантов PDX-моделей.

Заключение. Гетеротопические и ортотопические PDX-модели воспроизводят морфогистологические признаки человеческой опухоли и обладают устойчивой динамикой роста, следовательно, являются подходящим инструментом для разработки, тестирования и валидации потенциальных лекарственных препаратов против рака.

Ключевые слова: PDX-модель, ксенографт, колоректальный рак, аденокарцинома, ортотопическая трансплантация, гетеротопическая трансплантация, Balb/c nude

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Пациенты подписали информированное согласие на передачу биологического материала. Исследование одобрено комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 6/84 от 30.06.2020).

Для цитирования: Киблицкая А.А., Максимов А.Ю., Гончарова А.С., Непомнящая Е.М., Златник Е.Ю., Егоров Г.Ю., Лукбанова Е.А., Заикина Е.В., Волкова А.В. Варианты создания гетеротопических и ортотопических PDX-моделей колоректального рака человека. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):50–58. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-50-58>.

✉ Гончарова Анна Сергеевна, fateyeva_a_s@list.ru

Variants of creating heterotopic and orthotopic PDX models of human colorectal cancer

Kiblitskaya A.A., Maksimov A.Y., Goncharova A.S., Nepomnyashchaya Ye.M., Zlatnik Ye.Y., Yegorov G.Y., Lukbanova Ye.A., Zaikina Ye.V., Volkova A.V.

National Medical Research Center of Oncology
6, 14 Liniya Str., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To create heterotopic and orthotopic patient-derived xenograft (PDX) models of colorectal cancer (CRC) by transplantation of patient's tumor samples into immunodeficient BALB / c Nude mice.

Materials and methods. The study was performed on 15 female BALB / c Nude mice aged 6–8 weeks weighing 21–25 g. All animals underwent transplantation of the tumor material obtained from CRC patients into the following sites: heterotopic transplantation (under the skin of the thigh and into the omentum), orthotopic transplantation (into the descending and ascending colon and into the cecum). Weight and general condition of the animals and the size of the tumor nodule had been monitored for 80 days. The success of each model was assessed by the degree of engraftment, the dynamics of tumor growth, and the reproducibility of histopathologic characteristics. At the end of the experiment, the animals were euthanized by cervical dislocation.

Results. 100% survival of the animals and similar tumor growth dynamics in the xenograft models were observed throughout the experiment. The analysis of histologic specimens obtained from the xenografts and patient's tumor showed their correspondence to moderately differentiated intestinal adenocarcinoma. The main advantages and disadvantages of different variants of PDX models were described.

Conclusion. Heterotopic and orthotopic PDX models reproduce the morpho-histologic characteristics of human tumors and demonstrate stable growth dynamics. Therefore, they are a suitable tool for the development, testing, and validation of potential anticancer drugs.

Keywords: PDX model, xenograft, colorectal cancer, adenocarcinoma, orthotopic transplantation, heterotopic transplantation, BALB / c Nude

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The patients signed an informed consent to transfer of the biological material. The study was approved by the Bioethics Committee at the National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 6/84 of 30.06.2020).

For citation: Kiblitskaya A.A., Maksimov A.Y., Goncharova A.S., Nepomnyashchaya Ye.M., Zlatnik Ye.Y., Yegorov G.Y., Lukbanova Ye.A., Zaikina Ye.V., Volkova A.V. Variants of creating heterotopic and orthotopic PDX models of human colorectal cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):50–58. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-50-58>.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает четвертое место по частоте диагностирования в мире и сопровождается высоким уровнем смертности на поздних стадиях [1, 2]. Установлено, что в 85% случаев опухоли толстой кишки возникают спорадически, а в 15% обусловлены наследственной предрасположенностью [3, 4].

Выбор правильной стратегии лечения рака толстой кишки во многом зависит от анатомического расположения опухоли [5]. Опухоли проксимально-

го отдела толстой кишки (правая сторона) и дистального отдела толстой кишки (левая сторона) обладают различными молекулярными и гистологическими характеристиками и, соответственно, имеют разные терапевтические ответы. Следовательно, разработка эффективной лекарственной терапии должна осуществляться с учетом всех различий между этими опухолями [6].

Гистологические и морфологические особенности опухолей, формирующихся в правой или левой части толстой кишки, объясняются их различным эмбриональным происхождением. Слепая кишка,

аппендикс, восходящая ободочная кишка, печеночный изгиб и проксимальные две трети поперечной ободочной кишки развиваются из средней кишки, в то время как дистальная треть поперечной ободочной кишки, селезеночный изгиб, нисходящая ободочная кишка, сигмовидная ободочная кишка и прямая кишка – из задней кишки. Правосторонние опухоли обычно представлены сидячими зубчатыми аденомами или муцинозными аденокарциномами и имеют морфологию полипа. Левосторонние опухоли представлены тубулярно-ворсинчатыми и типичными аденокарциномами [7].

Геномная неоднородность данных опухолей связана с тем, что правосторонний KPP характеризуется высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-high), а левосторонний связан с высокой хромосомной нестабильностью (CIN-high) [8]. В отношении пациентов с левосторонним раком кишки более эффективной оказывается адьювантная химиотерапия (ХТ) (5-фторурацил (5-FU)) и таргетная анти-EGFR терапия (против рецептора эпидермального фактора роста), которые обеспечивают лучший исход. Пациенты с правосторонним KPP гораздо лучше реагируют на иммунотерапию вследствие присущей этим опухолям высокой антигенной нагрузки [9].

Исследование эффективности противоопухолевых препаратов целесообразно проводить на доклинических моделях, которые в полной мере отражают все клинически значимые характеристики исходной опухоли человека. Раковые клеточные линии и полученные из них ксенографты применяются для скринингового тестирования препаратов *in vitro* и *in vivo*. Однако выращивание неопластических клеток в искусственных условиях культивирования приводит к изменению генетических, транскриптомных и гистологических параметров опухолевого материала вследствие его адаптации к измененным условиям существования [10]. Недостатками раковых клеточных линий являются сниженная опухолевая гетерогенность, принадлежность линий в основном к высокоагрессивным злокачественным опухолям и низкая предиктивная значимость в клинике [10, 11].

Для более точного воспроизведения биологических характеристик донорской опухоли человека были созданы модели ксенографтов, полученные от пациентов (Patient-derived xenograft, PDX). Модели PDX создаются путем трансплантации злокачественных опухолей пациентов иммунодефицитным мышам [12]. Благодаря тому, что фрагменты операционного материала пациента сохраняют межклеточные взаимодействия, данные модели содержат не только злокачественные клетки, но и факторы микроокружения опухолей [13–16]. Во многих иссле-

дованиях последних лет описано успешное создание PDX-моделей для различных видов рака, таких как колоректальный рак [17], рак молочной железы [18], рак почек [19], рак желудка [20], немелкоклеточный рак легких [21].

В PDX-моделях фрагменты опухоли трансплантируются в реципиентную мышь либо гетеротопически, либо ортотопически. Гетеротопические ксенографты создаются путем имплантации фрагмента опухоли в сайт, не связанный с исходным местом расположения опухоли, как правило, подкожно [14, 22]. При ортотопической трансплантации опухолевая ткань пациента пересаживается в соответствующий анатомический орган. При подкожной трансплантации PDX-моделей редко возникает метастазирование у мышей и не воспроизводится органоспецифическое микроокружение опухоли [14]. За счет того, что ортотопическое расположение ксенографта предполагает естественную среду, в которой развивалась опухоль у человека, оно считается наиболее приоритетным для тестирования высокоспецифичных таргетных препаратов [22]. При этом в зависимости от задач эксперимента различаются сайты ортотопической трансплантации операционного материала. В последнее время при использовании данной модельной системы учитывается не только орган, специфичный для опухоли, но и, в случае KPP, также лево- и правосторонняя внутриорганная локализация.

Целью данного исследования явилось создание пяти вариантов PDX-моделей рака толстой кишки путем трансплантации образцов опухоли пациента иммунодефицитным мышам линии Balb/c nude и анализ преимуществ и недостатков каждой из моделей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для трансплантации опухолевого материала человека использованы 15 самок мышей линии Balb/c nude 6–8 нед и массой тела 21–25 г. Мышей содержали в SPF-виварии при температуре 22–24 °С и относительной влажности воздуха 60%, при световом режиме день–ночь, в искусственно вентилируемых клетках на стерильном корме, воде и подстиле. Все хирургические манипуляции в эксперименте выполнены с соблюдением «Правил проведения работ с использованием лабораторных животных». Наблюдение за мышами осуществляли в течение 80 сут, после чего животных подвергали эвтаназии.

Образцы опухолей были взяты от пациентов с KPP, обратившихся в НМИЦ онкологии в период с октября 2020 по январь 2021 г. От пациентов получено письменное информированное согласие на

передачу биологического материала. При ортотопической трансплантации в восходящий отдел толстой кишки и слепую кишку опухолевый материал донора соответствовал муцинозной аденокарциноме кишечника, в то время как для трансплантации в нисходящий отдел кишки фрагмент опухоли был взят от пациента с типичной аденокарциномой кишечника. При гетеротопической трансплантации также был использован материал, представленный типичной аденокарциномой кишечника.

Объем подкожных опухолевых узлов измерялся по формуле Шрека для эллипсоида:

$$V = a \times b \times c / 6,$$

где V – объем опухоли (мм^3), a , b , c – максимальные диаметры эллипсоида в трех плоскостях (мм).

В качестве средства премедикации мышам вводили препарат «Ксила» концентрацией 20 мг/мл, как основной анестезирующий препарат использовали золетил концентрацией 22,57 мг/мл. Сразу после иссечения опухолевую ткань человека помещали в 5%-й раствор гентамицина в среде Хенкса. Непосредственно перед трансплантацией ножницами вырезали кусочки объемом примерно $3 \times 3 \times 3$ мм, удалив все некротические ткани. Время от момента резекции опухолевого материала у пациента до трансплантации в толстую кишку мыши не превышало 40 мин. Непосредственно перед операцией кожу мыши в области рассечения обрабатывали 10%-м раствором повидон-йода. Ушивание кожи и брюшины выполняли с помощью лигатуры Prolene 4.0, фрагменты опухолей пациентов подшивали к стенке кишечника и сальнику, используя лигатуру Prolene 5.0.

Гетеротопическая трансплантация образцов опухоли под кожу бедра. Фрагменты опухоли подсаживали подкожно, дорсально, в заднюю поверхность бедра, так как это место облегчает мониторинг опухоли. Для этого при помощи ножниц делали разрез в области бедра. В созданный тупым методом препарирования карман закладывали фрагмент донорской опухоли. Завершали операцию наложением шва на кожу в месте разреза.

Гетеротопическая трансплантация образцов опухоли в сальник. Для обеспечения трансректального доступа к сальнику выполняли послойное рассечение кожи и брюшины вдоль прямой мышцы живота на расстоянии 2,5 см от мечевидного отростка. В операционную рану выводили участок толстой кишки, подвешенный на сальнике. К сальнику подшивали фрагмент опухоли. Возвращали кишку в брюшную полость и послойно ушивали брюшину и кожу скорняжным швом.

Ортотопическая трансплантация образцов опухоли в слепую кишку. Вдоль средней линии тела выполняли послойное рассечение кожи и брюшины. Разрез начинали на расстоянии 20 мм от конца мечевидного отростка и заканчивали в 5 мм от уретры. Слепую кишку визуализировали путем выведения в операционную рану. На концевой части слепой кишки, на расстоянии 5 мм от края, накладывали кисетный серозно-мышечный шов, не затягивая лигатуру. Затем рассекали серозно-мышечный слой слепой кишки и производили инвагинацию концевой части, создавая карман, в который затем вкладывали фрагмент опухоли человека. Последовательно затягивали лигатуру, помещали слепую кишку в брюшную полость и послойно ушивали брюшину и кожу мыши.

Ортотопическая трансплантация образцов опухоли в восходящий отдел толстой кишки. Аналогично способу, описанному в методе ортотопической трансплантации в слепую кишку, в операционную рану выводили слепую кишку и тянущиеся за ней восходящий отдел ободочной кишки, затем продольно рассекали серозный и мышечный слои стенки кишечника. Далее подшивали фрагмент опухоли над выполненным ранее рассечением. Возвращали кишку в брюшную полость и послойно ушивали брюшину и кожу скорняжным швом.

Ортотопическая трансплантация образцов опухоли в нисходящий отдел толстой кишки. На расстоянии 7 мм от основания хвоста, отступая 3 мм вправо от позвоночника, выполняли ножницами разрез кожи и брюшины длиной 10 мм. Далее с помощью анатомических пинцетов визуализировали прямую кишку. На расстоянии 5 мм от зоны перехода нисходящего отдела толстой кишки в прямую кишку производили продольное рассечение стенки кишки. Ткань опухоли толстой кишки человека лигатурой подшивали к толстой кишке мыши. Ушивали послойно брюшину и кожу мыши.

После проведения операции в течение 80 сут у животных 1-го пассажа контролировали следующие параметры: массу тела, общее состояние, объем опухолевого узла. Для оценки приживления и роста ортотопических ксенографтов и гетеротопических ксенографтов в сальник животные подвергались контрольной лапаротомии через 40, 60 и 80 сут после трансплантации. Свидетельством успешной ксенотрансплантации служил рост опухоли до объемов 1–1,5 см^3 . Измерение размеров опухолевых узлов проводили с помощью штангенциркуля.

После некропсии фрагменты опухолевого материала фиксировали в 10%-м формалине 24 ч и затем на этапе процессинга подвергали их обезвоживанию и пропитке парафином. Далее изготавливали парафино-

вые блоки и срезы препаратов, которые монтировали на стекла и окрашивали гематоксилином и эозином. С помощью светового микроскопа проводили гистологическое исследование донорской опухоли человека, гетеротопических и ортотопических ксенографтов. Для получения изображений целых участков при увеличении 200 использовали сканер Aperio Scan Scope XT.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного пакета Statistica 10. Для исследования достоверности различия средних величин использовали *U*-критерий Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе эксперимента проведена трансплантация опухолевого материала в следующие сайты иммунодефицитной мыши: под кожу и в сальник (гетеротопически), в нисходящий, восходящий отделы толстой кишки, слепую кишку (ортотопически) (рис. 1). В зависимости от варианта сайта трансплантации мыши были разделены на пять групп (по три самки в каждой группе). В процессе всей длительности эксперимента наблюдалась 100%-я выживаемость животных, их состояние было удовлетворительным. Рост приживленных опухолей в различных моделях PDX наблюдался на протяжении всего эксперимента.

Из 15 процедур гетеротопической и ортотопической трансплантаций 12 привели к созданию моде-

лей PDX, т.е. общая частота приживления составила 80%. На рис. 2 отображена динамика роста объемов опухолевых узлов гетеротопических и ортотопических PDX-моделей колоректального рака человека. По результатам статистического анализа с использованием критерия Манна – Уитни объемы опухолевых узлов всех пяти экспериментальных групп животных на 40, 60 и 80-е сут после оперативного вмешательства статистически значимо отличались от начального объема трансплантируемого фрагмента опухоли донора. Таким образом, на протяжении всего эксперимента наблюдался статистически значимый рост гетеротопических и ортотопических ксенографтов.

В процессе гистологического исследования было подтверждено, что различные модели PDX KPP имеют схожие признаки с первичными донорскими опухолями. Для каждого ксенографта и опухоли пациента в 3–5 различных образцах оценивали дифференцировку опухоли, наличие некроза и выраженность стромы. Микрофотографии гистологических препаратов разработанных PDX-моделей представлены на рис. 3.

При контрольной лапаротомии ортотопического ксенографта (трансплантация в восходящий отдел толстой кишки) на 80-е сут были обнаружены метастазы в печень (рис. 4).

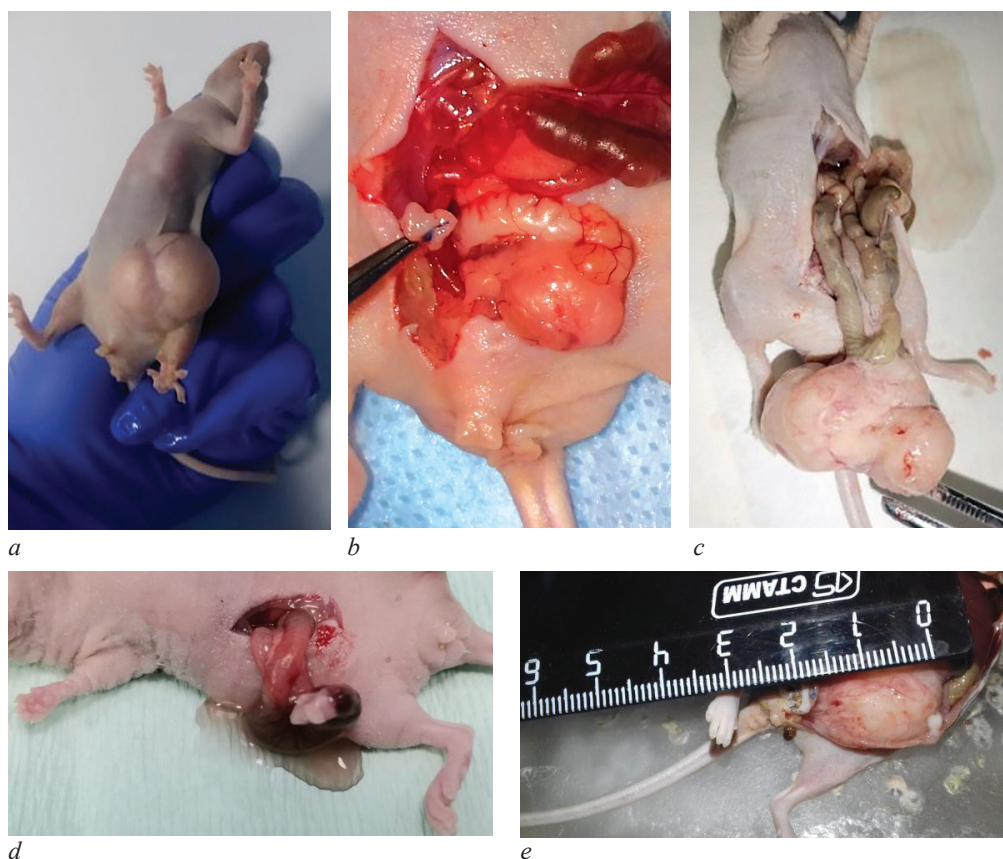


Рис. 1. Ксенотрансплантация опухолевого материала пациента иммунодефицитным мышам с использованием различных сайтов: гетеротопическая трансплантация (80-е сут после операции): *a* – под кожу бедра, *e* – в сальник; ортотопическая трансплантация (20-е сут после операции): *b* – в нисходящий отдел толстой кишки; *d* – в слепую кишку; *c* – ортотопическая трансплантация (80-е сут после операции) в восходящий отдел толстой кишки

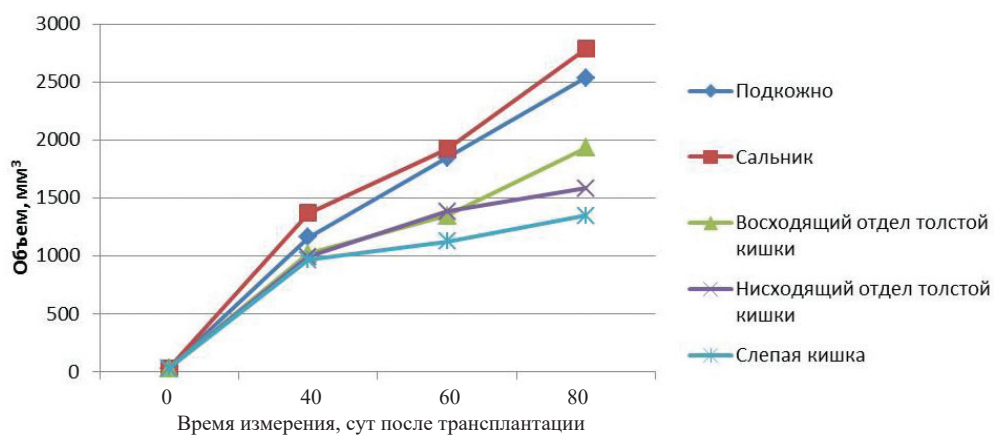


Рис. 2. Динамика роста объемов опухолевых узлов PDX-моделей колоректального рака человека, мм³

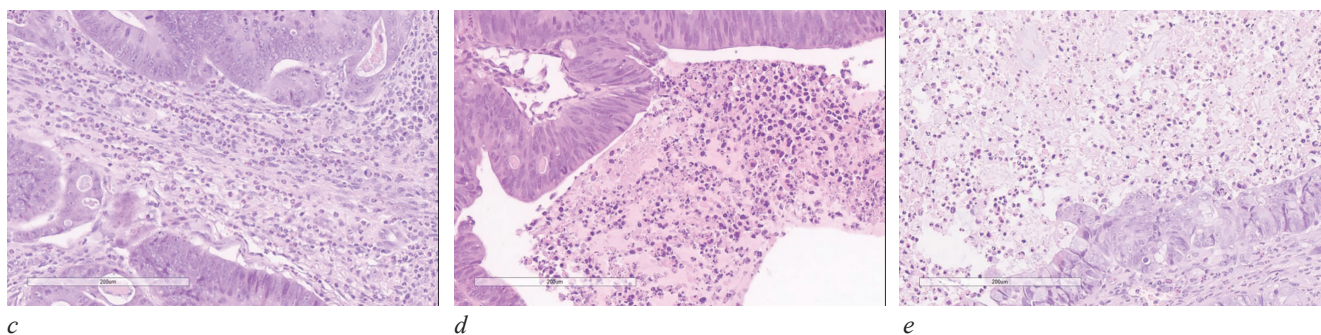
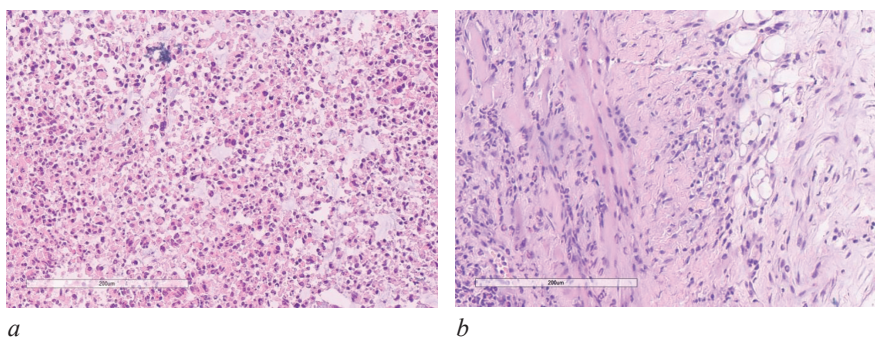


Рис. 3. Гистологические препараты опухолевого материала. Опухоль гетеротопического ксенографта: *a* – под кожу, *b* – в сальник, *c* – в нисходящий отдел толстой кишки, *d* – в восходящий отдел толстой кишки, *e* – в слепую кишку. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

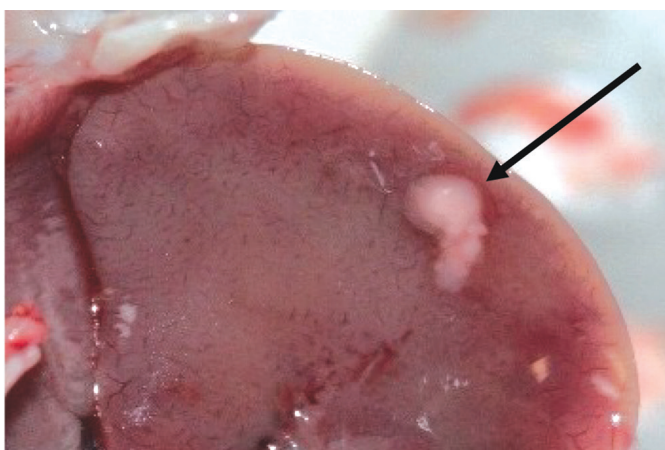


Рис. 4. Метастаз (показан стрелкой) в печень при контрольной лапаротомии ортотопического ксенографта на 80-е сут после трансплантации

Таблица

Преимущества и недостатки создания различных вариантов PDX-моделей колоректального рака			
Способ трансплантации PDX-модели	Характеристика сайта трансплантации	Преимущества модели	Недостатки модели
Гетеротопический	Создается путем трансплантации фрагмента опухоли толстой кишки человека под кожу бедра иммунодефицитной мыши	Легкость и скорость проведения хирургической операции. Легкость визуальной оценки динамики опухолевого роста. Большое разнообразие типов воспроизводимых человеческих опухолей. Малотравматичность для животного	Замещение тканеспецифичной стромы опухоли. Микроокружение не специфично для опухоли. Отсутствие метастазов
	Создается путем трансплантации фрагмента опухоли толстой кишки человека в сальник иммунодефицитной мыши	Богатое кровоснабжение, что обеспечивает хорошую трофику и приживление	Микроокружение не специфично для опухоли. Сложность проведения хирургической операции. Сложность оценки динамики роста опухоли
Ортотопический	Создается путем трансплантации фрагмента опухоли толстой кишки человека (муцинозной аденокарциномы) в восходящий отдел толстой кишки и слепую кишку иммунодефицитной мыши. Создается путем трансплантации фрагмента опухоли толстой кишки человека (гипичной аденокарциномы) в нисходящий отдел толстой кишки иммунодефицитной мыши	Внутриорганный специфичность микроокружения. Пригодность для изучения метастазирования	Сложность проведения хирургической операции. Сложность оценки динамики роста опухоли

В таблице обобщены основные преимущества и недостатки, которые наблюдаются при создании и применении различных вариантов PDX-моделей в доклинических исследованиях.

Гетеротопический способ трансплантации является наименее времязатратным и трудоемким. Данный вид хирургического вмешательства является малотравматичным для экспериментального животного. В нашем эксперименте была продемонстрирована 100%-я приживляемость при этом варианте трансплантации. При подкожной трансплантации очень легко наблюдать за динамикой опухолевого роста путем измерения размеров опухоли штангенциркулем. Из недостатков самым значимым можно назвать не органоспецифичное микроокружение, которое создается вследствие трансплантации опухоли в нетипичное для опухоли пациента расположение.

Ортотопическая трансплантация в стенку кишки требует значительных технических навыков и достаточно сильно травмирует животное, ввиду этого данная модель обладает ограниченной емкостью и воспроизводимостью. Следует также отметить, что при создании ксенографта нисходящего отдела кишки на 40–80-е сут эксперимента все еще было невозможно пальпировать опухоль и визуально оценить результат. Вследствие расположения нисходящего отдела

кишки вблизи пояснично-крестцовой области спины при контрольной лапаротомии данной модели был затруднен доступ к ксенографту.

Основным преимуществом ортотопического способа трансплантации фрагментов опухоли человека при КРР является специфический сайт имплантации внутри органа, который способен воспроизводить особенности микроокружения, тем самым сохраняя основные молекулярно-генетические сигнальные пути.

Применение ортотопических и внутрибрюшинных ксенографтов в исследованиях эффективности лекарственных препаратов также требует определенной технической базы, так как для оценки динамики опухолевого процесса необходимо применять такие методы визуализации, как магнитно-резонансную томографию и компьютерную томографию.

Ортотопические PDX-модели, несмотря на требование высокого уровня технических средств, также могут быть использованы как модели спонтанного метастазирования для оценки метастатического потенциала опухоли и эффективности антиметастатических веществ, что является важным аспектом в фундаментальных исследованиях биологии онкогенеза. При ортотопической имплантации в кишку иммунодефицитной мыши необходимо учитывать,

что агрессивный рост прививаемой опухоли может привести к непроходимости кишечника и гибели животного и, следовательно, к вынужденному прекращению эксперимента.

В результате проведенного эксперимента можно заключить, что выбор того или иного способа трансплантации при создании PDX-моделей зависит от многих факторов: задач и целей эксперимента, качества и биологических характеристик донорского опухолевого материала и модельного организма, инструментального оснащения лаборатории, степени подготовки научного персонала, материального финансирования, отводимых временных рамок и т.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выполненное исследование позволяет прийти к выводу, что вне зависимости от сайта имплантации опухолевого материала донора иммунодефицитной мыши, полученные ксенографты показывают высокую частоту приживления и в значительной степени воспроизводят морфогистологические характеристики человеческой опухоли. Благодаря этому PDX-модели могут быть использованы в поиске биомаркеров и оценке эффективности новых противоопухолевых лекарств.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Федоров В.Э., Поделякин К.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака (обзор). *Медицинский альманах*. 2017;4(49):145–148.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Stastna M., Janeckova L., Hrckulak D., Kriz V., Korinek V. Human colorectal cancer from the perspective of mouse models. *Genes*. 2019;10(788):33. DOI: 10.3390/genes10100788.
- Геворкян Ю.А., Колесников В.Е., Солдаткина Н.В., Харатегзов Д.А., Дашков А.В., Каймакчи Д.О. и др. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении больных метастатическим колоректальным раком. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020;1(2):22–27. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-3.
- Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Харатегзов Д.А. Лапароскопические комбинированные оперативные вмешательства при метастатическом колоректальном раке. *Колопроктология*. 2015;4(54):19–23.
- Имятинов Е.Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения. *Практическая онкология*. 2005;6(22):65–70.
- Baran B., Ozupek N.M., Tetika N.Y., Acarb E., Bekcioglu O., Baskina Y. Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: a focused review of literature. *Gastroenterology Res.* 2018;11(4):264–273. DOI: 10.14740/gr1062w.
- Luisetto M., Ahmadabadi B.N., Nili-Ahmadabadi H., Rafa A.Y., Hamid G.A., Mashori G.R. et al. Comparison of risk factors and molecular analysis of right-sided colon and left-sided colon cancer. *Adv. Can. Res. & Clinical Imag.* 2019;2(2):27. DOI: 10.33552/ACRCI.2019.02.000533.
- Kwak H.D., Ju J.K. Immunological differences between right-sided and left-sided colorectal cancers: a comparison of embryologic midgut and hindgut. *Ann. Coloproctol.* 2019;35(6):342–346. DOI: 10.3393/ac.2019.03.17.1.
- Wilding J.L., Bodmer W.F. Cancer cell lines for drug discovery and development. *Cancer Res.* 2014;74(9):2377–2384. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2971.
- Srivastava P., Kumar M., Nayak P.K. Role of patient derived cell lines and xenograft in cancer research. *The Pharmstudent*. 2016;27:40–48.
- Cho S.-Y. Patient-derived xenografts as compatible models for precision oncology. *Laboratory Animal Research*. 2020;36:14. DOI: 10.1186/s42826-020-00045-1.
- Williams S.A., Anderson W.C., Santaguida M.T., Dylla S.J. Patient-derived xenografts, the cancer stem cell paradigm, and cancer pathobiology in the 21st century. *Laboratory Investigation*. 2013;93(9):970–982. DOI: 10.1038/labinvest.2013.92.
- Hidalgo M., Amant F., Biankin A.V., Budinská E., Byrne A.T., Caldas C. et al. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research. *Cancer Discov.* 2014;4(9):998–1013. DOI: 10.1158/2159-8290.
- DeRose Yo.S., Wang G., Lin Y.-C., Bernard P.S., Buys S.S., Ebbert M.T.W. et al. Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes. *Nature Medicine*. 2011;17(11):1514–1520. DOI: 10.1038/nm.2454.
- Inoue A., Deem A.K., Kopetz S., Heffernan T.P., Draetta G.F., Carugo A. Current and Future Horizons of Patient-Derived Xenograft Models in Colorectal Cancer Translational Research. *Cancers*. 2019;11(9):1321. DOI: 10.3390/cancers11091321.
- Linnebacher M., Maletzki C., Ostwald C., Klier U., Krohn M., Klar E., Prall F. Cryopreservation of human colorectal carcinomas prior to xenografting. *BMC Cancer*. 2010;10:362. DOI: 10.1186/1471-2407-10-362.
- Marangoni E., Vincent-Salomon A., Auger N., Degeorges A., Assayag F., de Cremoux P. et al. A new model of patient tumor-derived breast cancer xenografts for preclinical assays. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(13):3989–3998. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0078.
- Sivanand S., Peña-Llopis S., Zhao H., Kucejova B., Spence P., Pavia-Jimenez A. et al. A validated tumorigraft model reveals activity of dovitinib against renal cell carcinoma. *Science Translational Medicine*. 2012;4(137):137ra75. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003643.
- Zhu Y., Tian T., Li Z., Tang Z., Wang L., Wu J. et al. Establishment and characterization of patient-derived tumor xenograft using gastroscopic biopsies in gastric cancer. *Scientific Reports*. 2015;5:8542. DOI: 10.1038/srep08542.
- Xu Y., Zhang F., Pan X., Wang G., Zhu L., Zhang J. et al. Xenograft tumors derived from malignant pleural effusion of

the patients with non-small-cell lung cancer as models to explore drug resistance. *Cancer Commun.* 2018;38(1):19. DOI: 10.1186/s40880-018-0284-1.

22. Jung J., Sook H., Chang S.S. The generation and application of patient-derived xenograft model for cancer research. *Cancer Res. Treat.* 2018;50(1):1–10. DOI: 10.4143/crt.2017.307.

Вклад авторов

Киблицкая А.А., Егоров Г.Ю., Заикина Е.В., Лукбанова Е.А., Волкова А.В. – анализ и интерпретация данных. Максимов А.Ю. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи. Гончарова А.С. – разработка концепции и дизайна. Непомнящая Е.М., Златник Е.Ю. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Киблицкая Александра Андреевна – науч. сотрудник, испытательный лабораторный центр, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, kibaleand@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9337-5535>

Максимов Алексей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, зам. генерального директора по перспективным научным разработкам, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, rnioi@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>

Гончарова Анна Сергеевна – канд. биол. наук, зав. испытательным лабораторным центром, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, fateyeva_a_s@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

Непомнящая Евгения Марковна – д-р мед. наук, профессор, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, rnioi@list.ru

Златник Елена Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, лаборатория иммунофенотипирования опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, elena-zlatnik@mail.ru

Егоров Георгий Юрьевич – аспирант, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, egorovgu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1413-6506>

Лукбанова Екатерина Алексеевна – науч. сотрудник, испытательный лабораторный центр, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, katya.samarskaja@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>

Заикина Екатерина Владиславовна – мл. науч. сотрудник, испытательный лабораторный центр, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, katherine_bio@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>

Волкова Анастасия Владимировна – мл. науч. сотрудник, испытательный лабораторный центр, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, volkovaav58@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>

(✉) Гончарова Анна Сергеевна, fateyeva_a_s@list.ru

Поступила в редакцию 15.04.2021;
одобрена после рецензирования 09.08.2021;
принята к публикации 05.10.2021