

Для цитирования: Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А., Нескубина И.В., Трепитаки Л.К., Сурикова Е.И., Моисеенко Т.И., Черярина Н.Д., Котиева В.М., Верескунова А.А., Меньшенина А.П., Рогозин М.А., Ишонина О.Г., Ушакова Н.Д. Создание ортотопической модели рака эндометрия. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 70–80. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-70-80
For citation: Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Pogorelova Yu.A., Neskubina I.V., Trepitaki L.K., Surikova E.I., Moiseenko T.I., Cheryarina N.D., Kotieva V.M., Vereskunova A.A., Menshenina A.P., Rogozin M.A., Ishonina O.G., Ushakova N.D. Establishment of an orthotopic model of endometrial cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 70–80. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-70-80

СОЗДАНИЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Е.М. Франциянц¹, А.И. Шихлярова¹, И.В. Каплиева¹, В.А. Бандовкина¹,
Ю.А. Погорелова¹, И.В. Нескубина¹, Л.К. Трепитаки¹, Е.И. Сурикова¹,
Т.И. Моисеенко¹, Н.Д. Черярина¹, В.М. Котиева², А.А. Верескунова²,
А.П. Меньшенина¹, М.А. Рогозин¹, О.Г. Ишонина^{1,2}, Н.Д. Ушакова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Аннотация

Цель исследования – создание модели карциномы матки у самок белых беспородных крыс путем трансплантации опухоли Герена непосредственно в рог матки. **Материал и методы.** Эксперимент был проведен на нелинейных белых крысах (n=15), массой 250 ± 25 гр. Белым беспородным крысам-самкам в условиях ксилазин-золетилового наркоза в асептических условиях скальпелем проводилась срединная лапаротомия. Длина разреза 2 см. В просвет правого маточного рога с помощью внутривенного катетера с инъекционным портом 22G (0,9 × 25 mm) вводили 0,5 мл опухолевой взвеси, содержащей 2,5–3,5×10⁶ клеток. Подсчет опухолевых клеток производился на клеточном анализаторе ADAMI LS (Nano Entek, Korea). Длительность эксперимента – 21 сут. После декапитации животных производилась морфологическая оценка препаратов опухолевого узла, окрашенных гематоксилином-эозином и по Ван-Гизон. **Результаты.** После трансплантации клеточной взвеси карциномы Герена макроскопически в области дна правого рога матки определялся опухолевый узел около 25 мм в диаметре, в брюшной полости фиксировалось наличие геморрагического выпота и опухолевые отсевы. При световой микроскопии видны участки нейтрофильной инфильтрации, значительное сужение просвета рога матки с признаками инволюции призматического эпителия сосочковых структур. В ткани опухолевого узла, индуцированного в матке, сохраняются типичные для карциномы Герена особенности опухолевых клеток: цитоплазматическо-ядерное соотношение остается близким 1:1. Формы ядра варьируют, но доминирующей остается неправильная овоидная форма, наблюдаются фигуры патологического митоза. Строма опухоли включает цитоплазматические отростчатые соединения, образующие опухолевую конгломерацию. **Заключение.** Представленная экспериментальная модель реализует возможность внутриматочного роста карциномы Герена у животных и наиболее приближена к локализации опухолевого очага у онкогинекологических больных.

Ключевые слова: экспериментальная модель, рак эндометрия, злокачественный рост, карцинома Герена, опухолевый узел, крысы-самки, морфологическое исследование.

ESTABLISHMENT OF AN ORTHOTOPIC MODEL OF ENDOMETRIAL CANCER

E.M. Frantsiyants¹, A.I. Shikhlyarova¹, I.V. Kaplieva¹, V.A. Bandovkina¹, Yu.A. Pogorelova¹, I.V. Neskubina¹, L.K. Trepitaki¹, E.I. Surikova¹, T.I. Moiseenko¹, N.D. Cheryarina¹, V.M. Kotieva², A.A. Vereskunova², A.P. Menshenina¹, M.A. Rogozin¹, O.G. Ishonina^{1,2}, N.D. Ushakova¹

¹National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia
63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

²Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russia
29, Nakhichevansky per., Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

The purpose of this study was to establish a model of uterine carcinoma in female laboratory rats by transplanting Guerin carcinoma directly into the uterine horn. **Material and Methods.** Fifteen nonlinear white laboratory rats weighing 250 ± 25 g served as the subjects of surgical intervention. All operative interventions were performed under xylazine-zoletil anesthesia. Female white laboratory rats were laparotomized under aseptic conditions using anesthesia. The incision length was 2 cm, and a tumor suspension containing $2.5 \cdot 10^6$ cells was injected into the lumen of the right uterine horn using an intravenous catheter with a 22G injection port (0.9×25 mm). Tumor cells were counted using the ADAMIILS cell analyzer (Nano Entek, Korea). The tumor progression was monitored for 21 days. After euthanizing the animals under ether anesthesia, median longitudinal histological sections, 5–7 μ m thick, were made from the tumor node and stained with hematoxylin-eosin and Van-Gizon using standard techniques. **Results.** Following the transplantation of Guerin's carcinoma cell suspension, a tumor node of approximately 25 mm in diameter was identified macroscopically in the region of the inferior aspect of the right uterine horn. Additionally, the presence of haemorrhagic effusion was documented in the abdominal cavity and tumor screenings. At light microscopy, areas of neutrophilic infiltration, significant narrowing of the lumen of the uterine horn with signs of involution, and prismatic epithelium of papillary structures were observed. The tumor cell features characteristic of Guerin's carcinoma are preserved in the tumor node induced in the uterus, with a cytoplasmic-nuclear ratio that remains close to 1:1. The shapes of the nuclei vary, but the irregular ovoid shape remains dominant, and pathological mitotic figures are observed. The tumor stroma includes cytoplasmic branched connections connecting the tumor conglomeration. **Conclusion.** Therefore, according to the morphological description, the presented experimental model demonstrates the possibility of intrauterine growth of Guerin's carcinoma in animals and is most similar to the localization of the tumor focus in patients with gynecological cancer.

Key words: experimental model, endometrial cancer, malignant growth, Guerin carcinoma, tumor node, female rats, morphological study.

Введение

Рак эндометрия (РЭ) является вторым по частоте, после рака шейки матки, гинекологическим раком во всем мире и шестым – по частоте среди всех типов злокачественных новообразований у женщин [1, 2]. Несмотря на успехи в лечении женщин с гинекологическими опухолями, достигнутые за последние несколько лет, женщины с высоким риском рецидива, который может возникать после терапии первой линии, по-прежнему имеют ограниченные возможности лечения [3, 4].

В течение многих лет использование клеточных линий злокачественных опухолей было наиболее часто реализуемым подходом, используемым при разработке лекарственных препаратов, однако методы *in vitro* не отражают всю сложность живого организма [5]. Модели злокачественных опухолей, полученные от пациента, такие как 3D-сфероиды/органойды и модели ксенотрансплантата, взятые

от пациента (PDX), стали наиболее оптимальными [6]. PDX-модели обеспечивают множество преимуществ, а именно: сохранение экспрессии генов и мутационного статуса, сохранение архитектуры ткани за счет сохранения молекулярных и гистологических особенностей опухоли, а также возможность создания «идентичной» когорты мышей с опухолями, и могут быть применены для разработки доклинических исследований, а также тестирования и прогнозирования специфического ответа пациента на противоопухолевые препараты [7, 8]. Наряду с преимуществами PDX-модели имеют и некоторые недостатки, например, длительное время, необходимое для их разработки, постепенная потеря микроокружения опухоли человека, отсутствие компетентной иммунной системы хозяина и возможность накопления случайных мутаций, отличных от исходных у пациента [9]. Учитывая известные преимущества и недостатки

PDX-моделей в качестве доклинических, очевидно, что все еще не хватает тщательной оценки того, насколько точно PDX-модели представляют и коррелируют с заболеванием пациента, чтобы считать их точным инструментом для разработки персонализированной медицины.

Перевиваемые опухоли имеют ряд значительных преимуществ перед спонтанными и индуцированными [10]. Прежде всего, они делают возможной постановку массовых экспериментов, так как легко и быстро могут быть получены в большом количестве. Другим преимуществом штаммов перевиваемых опухолей является относительное постоянство их строения и биологических свойств [10, 11]. Полагаем, что доклинические методические приемы с использованием таких экспериментальных моделей помогут улучшить понимание развития заболеваний высокого риска и дать оценку новых противоопухолевых методов лечения в доклинических исследованиях, в том числе и для лечения РЭ.

Целью исследования явилось создание модели карциномы матки у самок белых беспородных крыс путем трансплантации опухоли Герена непосредственно в рог матки.

Материал и методы

Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей международной практики» и утвержденных правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств от 03 ноября 2016 г. № 81. Все животные содержались в одинаковых условиях: в стандартных пластиковых клетках по 5 особей, при естественном освещении, температуре воздуха 22–26°C и свободном доступе к пище и воде. Животные ежедневно получали стандартный рацион и воду, проходили постоянное наблюдение с регулярным осмотром и взвешиванием. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

Подготовка карциномы Герена к перевивке. Инструменты, посуду, руки дезинфицировали обычным способом. После декапитации крысы-самца с растущей под кожей карциномой Герена обрабатывали кожу животного над опухолью 70 % спиртом. Отступив от опухоли 1–2 см, отсепаарывали кожу и отгибали ее таким образом, чтобы шерсть не попала внутрь. Выделяли подкожный опухолевый узел карциномы Герена, промывали стерильным физиологическим раствором и разрезали вдоль. Вырезали кусочки жизнеспособной ткани, имеющей серовато-розовый цвет, и переносили в стерильную чашку Петри, после чего

иссекали оставшиеся мелкие участки некроза, прослойки соединительной ткани, сгустки крови, наличие которых ухудшает условия последующего приживления; кусочки ополаскивали стерильным физиологическим раствором. Опухолевую ткань измельчали механическим гомогенизатором и разводили стерильным физиологическим раствором. Для перевивки использовали взвесь опухолевых клеток в 0,5 мл физиологического раствора.

В качестве объекта оперативного вмешательства выступали нелинейные белые лабораторные крысы ($n=15$), массой 250 ± 25 г. Все оперативные вмешательства сопровождались с использованием ксилазин-золетилового наркоза. Ксилазин-золетилловый наркоз применяется для сопровождения крупных оперативных вмешательств, средней продолжительностью от 30 мин до 2 ч. Ксиланит (ЗАО «НИТА-ФАРМ, Россия, г. Саратов) вводили внутримышечно 0,1 мл/100 г веса животного. Далее через 10–15 мин вводили золетил («Virbac» Франция) в дозе 5 мг/100 г веса животного. Через 1–2 мин пропадал рефлекс переворачивания, максимальный эффект достигался через 5–7 мин после инъекции. Наркоз верифицировали по исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) и угнетению роговичного рефлекса [12].

Белым беспородным крысам-самкам в условиях наркоза в асептических условиях (удаление шерсти и двукратная обработка дезинфицирующим раствором операционного поля) скальпелем проводилась срединная лапаротомия. Длина разреза – 2 см. Мочевой пузырь, как правило, наполненный, выводился в рану и отклонялся кпереди. Осторожно потягивая за дольки сальника, в рану выводились маточные рога. Правый маточный рог фиксировался мягким пинцетом [13]. В просвет правого маточного рога с помощью внутривенного катетера с инъекционным портом 22G ($0,9 \times 25$ mm) вводили 0,5 мл опухолевой взвеси, содержащей $2,5\text{--}3,5 \times 10^6$ клеток. Подсчет опухолевых клеток производился на клеточном анализаторе ADAMIILS (Nano Entek, Korea). Рог матки перевязывали кетгутом для предотвращения излития взвеси в брюшную полость. Затем рана трижды обрабатывалась антисептическим раствором (фурациллин 1:5000). Матка с ее рогами, мочевой пузырь, доли сальника возвращались в брюшную полость. Кетгутом 4/0 на атравматической игле тремя одиночными узловыми швами ушивался дефект брюшины. Таким же способом ушивалась кожа, операционная рана обрабатывалась 2 % раствором H_2O_2 . Повязка на рану не накладывалась из-за сложности ее фиксации и низкого риска нагноения раны.

Наблюдение за развитием опухолевого процесса проводилось в течение 21 сут. После умерщвления животных под эфирным наркозом по стандартной методике были изготовлены срединные продольные гистологические срезы с опухолевого узла,

толщиной 5–7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином. Световая микроскопия осуществлялась на микроскопе «Leica DM L S2» (окуляр $\times 10$, объективы $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$) с компьютерным обеспечением программой «Морфотест».

Результаты

Через 10 сут с момента прививки 3 животных были подвергнуты эвтаназии для контроля роста аденокарциномы. В этот срок макроскопически определяется опухолевый узел в области дна правого рога матки крыс диаметром $25,5 \pm 2,3$ мм.

Через 21 сут у оставшихся животных диагностировано увеличение живота в объеме. Животные были подвергнуты эвтаназии, прививаемость опухоли составила 100 %. При вскрытии: в брюшной полости определялось небольшое количество геморрагического выпота (рис. 1а). Макроскопически в области дна правого рога матки визуализировался опухолевый узел. На брыжейке определялись пораженные опухолевыми отсевами участки – лимфоузлы (рис. 1б), опухолевое поражение печени (рис. 2а, б). В результате у 100 % животных после трансплантации карциномы Герена в матку было зафиксировано развитие опухоли.

При сравнительном микроскопическом исследовании гистологических препаратов: опухоль

Герена в подкожной клетчатке росла в виде мягких узлов, отграниченных очень тонкой соединительнотканной капсулой. Морфологический контроль клеточной структуры карциномы Герена при подкожной перевивке выявил образование низкодифференцированной солидной опухоли с высокой плотностью клеточной популяции с незначительными участками кровоизлияния и некроза и отсутствием железистой структуры (рис. 3).

Световая микроскопия клеточной структуры свидетельствовала о признаках, характерных для карциномы Герена: расположение клеток было в виде мелких хаотичных групп или коротких тяжей, разделенных тонкими, но хорошо выраженными прослойками соединительной ткани, без образования каких-либо железистых структур или их подобия, что согласуется с характеристиками опухоли, описанными ранее [10].

Цитоплазма клеток умеренно развита, с четкими контурами, образует конгломерации с наличием множества вакуолей и цитоплазматических перемычек – тяжей, укрепляющих стромальную основу (рис. 4а-б). Цитоплазматическо-ядерное соотношение приближается к 1:1 за счет развитой цитоплазмы и достаточно крупного ядра. При этом по виду ядра клеток доминирует овоидная форма, однако нередко встречаются ядра округлой,

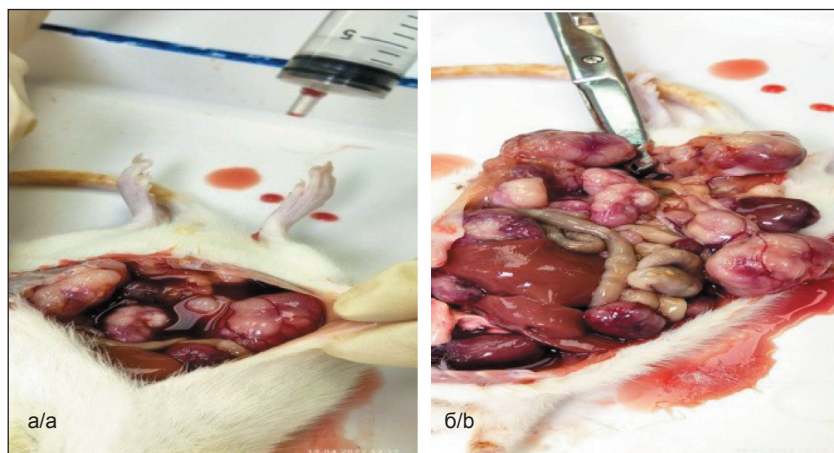


Рис. 1. Макроскопический вид при вскрытии животных: а – геморрагический выпот в брюшной полости животного; б – матка с опухолью, на брыжейке определяются пораженные опухолевыми отсевами участки – лимфоузлы.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Macroscopic view during autopsy of animals: a – hemorrhagic effusion in the abdominal cavity of the animal; b – uterus with a tumor, areas affected by tumor deposits – lymph nodes – are determined on the mesentery. Note: created by the author

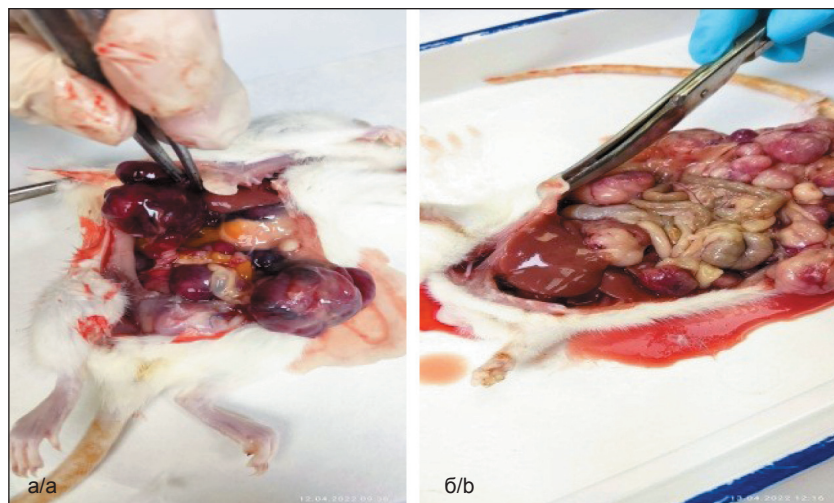


Рис. 2. Макроскопический вид при вскрытии животных: опухолевое поражение печени. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Macroscopic view during autopsy of animals: tumor lesion of the liver.
Note: created by the authors

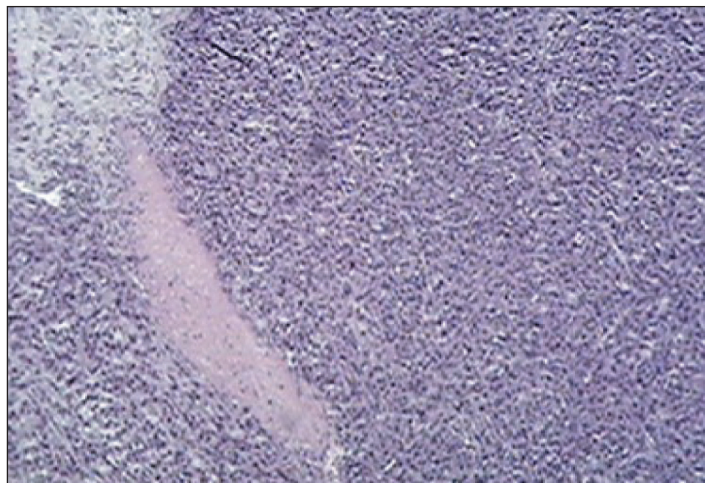


Рис. 3. Микрофото. Фрагмент перевитой под кожу карциномы Герена с высокой плотностью клеточного роста, участками кровоизлияния и некротических изменений. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Microphoto. Fragment of Guerin's carcinoma transplanted under the skin with high density of cell growth, areas of hemorrhage and necrotic changes. Hematoxylin and eosin stain, magnification, $\times 100$. Note: created by the authors

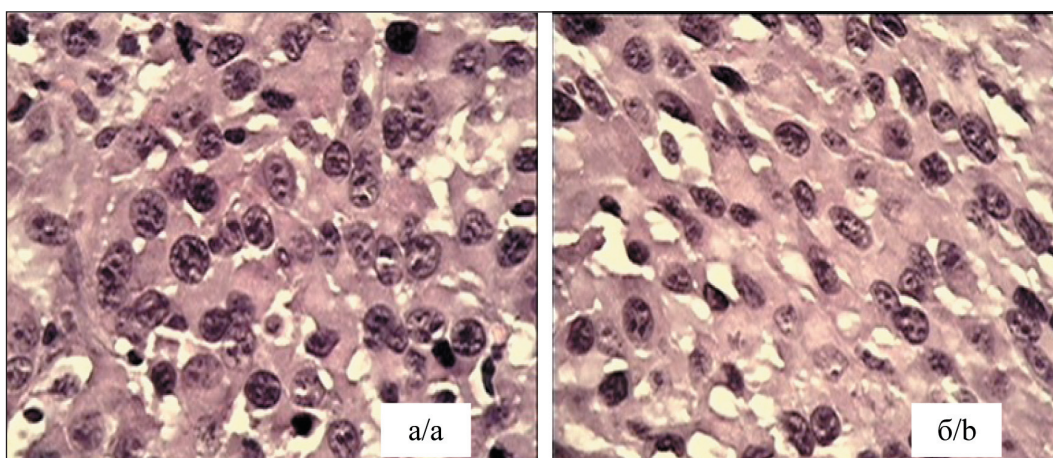


Рис. 4. Микрофото. Фрагменты перевитой под кожу карциномы Герена:

а – конгломерации клеток неправильной овоидной формы с наличием множества вакуолей; б – тяжи опухолевых клеток, полиморфный тип ядер с многочисленными глыбками хроматина, фигуры патологического митоза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Microphoto. Fragments of Guerin's carcinoma transplanted under the skin: a – conglomerations of cells of irregular ovoid shape with the presence of multiple vacuoles; b – strands of tumor cells, polymorphic type of nuclei with numerous chromatin clumps, pathological mitotic figures. Hematoxylin and eosin stain, Microphoto. 1000. Note: created by the authors

пластинчатой и даже веретеновидной форм, что, в целом, может характеризовать полиморфный тип ядер. Отмечено множество фигур патологического митоза, что указывает на высокую пролиферативную активность клеток. Наблюдаются и многочисленные участки деградации ядер: пикноз, кариорексис, кариолизис, характеризующие некробиоз клеток. В целом, рост карциномы Герена в подкожной клетчатке по морфологическим признакам сохраняет свой эпителиальный характер с полной утратой железистых структур, даже в рудиментарной форме, напоминающей о маточной форме генеза опухоли у крыс.

Морфологические исследования, проведенные после трансплантации в правый рог матки белых беспородных крыс взвеси карциномы Герена с целью создания ортотопической модели рака эндометрия, выявили следующую картину (рис. 5). На срезе рога матки видны поля нейтрофильной инфильтрации, значительное сужение просвета рога матки с признаками инволютивного поражения

призматического эпителия сосочковых структур. При большем увеличении отчетливо проявляется демаркационная зона между участком воспаления и опухолевой тканью с атипичными клетками (рис. 5в). Клетки расположены в виде мелких хаотичных групп или коротких тяжей, плотную подходящих к реснитчатому эпителию.

Гистологические особенности опухолевых клеток характеризуются типичной для карциномы Герена картиной (рис. 6). Прежде всего, сохраняется цитоплазматическо-ядерное соотношение, близкое к 1:1. Доминирующей формой ядра остается неправильная овоидная, хотя сохраняются вариации вытянутой или лопастной формы. Отмечены глыбчатость хроматиновой структуры, а также наличие ядер на разных стадиях патологического митоза, что соответствует характерной для карциномы Герена высокой пролиферативной активности. Так же, как и при подкожном росте, наблюдаются цитоплазматические отростчатые соединения, образующие опухолевую конгломерацию.

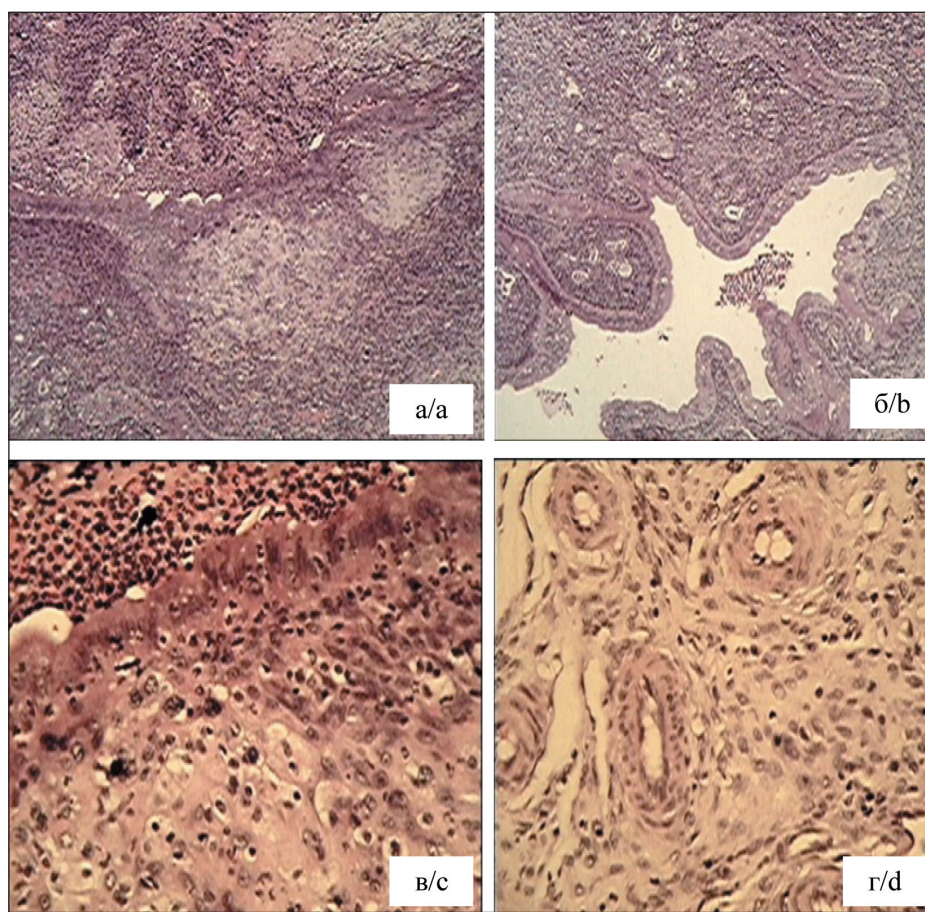


Рис. 5. Микрофото. Фрагмент правого рога матки крысы после трансплантации клеточной взвеси карциномы Герена: а, б – воспалительные и некротические поля с участками нейтрофильной инфильтрации; ×100; в – демаркационная зона между участком воспаления и опухолевой тканью, ×400; г – ангиогенез на фоне плотного роста опухолевых клеток, ×400. Окраска гематоксилином и эозином. Примечание: рисунок выполнен авторами

Note: created by the authors

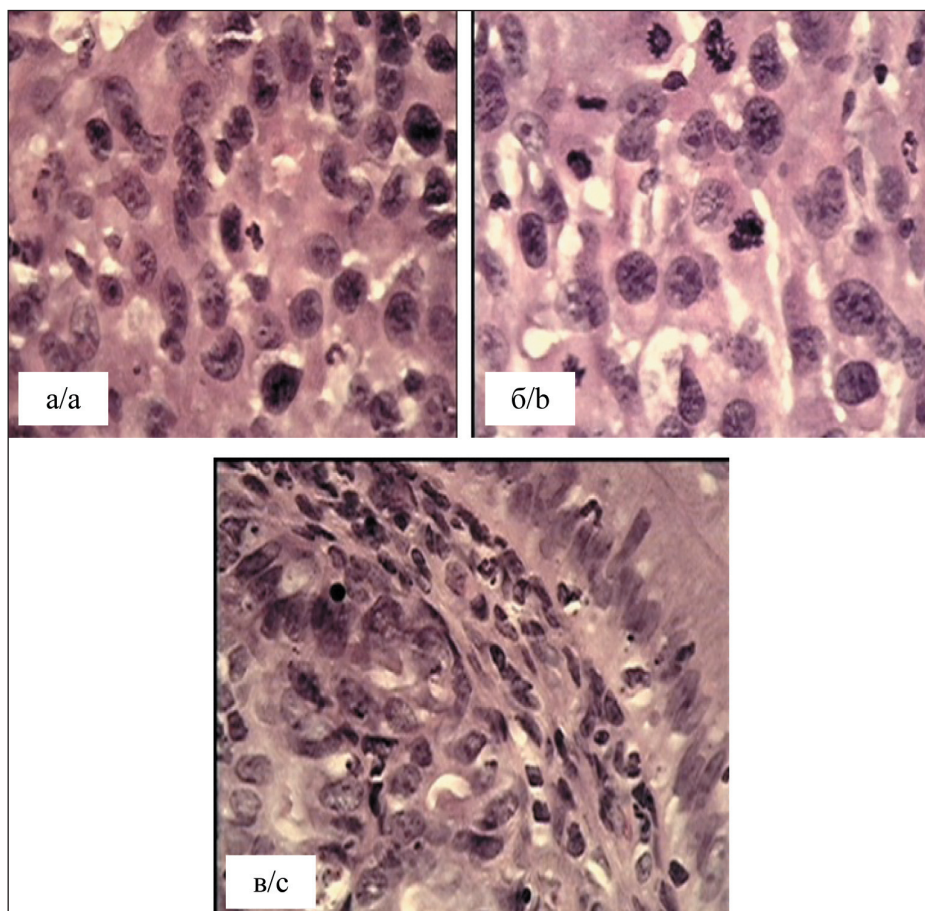


Рис. 6. Микрофото. Фрагмент правого рога матки крысы после трансплантации клеточной взвеси карциномы Герена: а – плотное расположение опухолевых клеток с доминирующей овоидной формой ядер с глыбчатой формой хроматина; б – участки с выраженными отростками цитоплазмы, значительное число фигур патологического митоза;

в – образование опухолевыми клетками сосочкоподобных конгломераций. Окраска гематоксилином и эозином, ×1000. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Microphoto. Fragment of the right horn of the rat uterus after transplantation of Guerin's carcinoma cell suspension:

a – dense arrangement of tumor cells with dominant ovoid nuclei with lumpy chromatin; b – areas with pronounced cytoplasmic processes, a significant number of pathological mitotic figures; c – formation of papillary conglomerates by tumor cells. Hematoxylin and eosin stain, ×1000.

Note: created by the authors

Вместе с тем, обращало внимание, что некоторые клеточные структуры аденокарциномы Герена, перевитой в рог матки, имели тенденцию рудиментарного расположения клеток (рис. 6в) в виде закрученных сосочкоподобных конгломераций, отдаленно напоминающих железистую ткань, т. е. отдаленных морфологических признаков изначального генеза опухоли в матке крысы. Подобные рудименты могут служить косвенным подтверждением не только влияния патогенеза исходной карциномы Герена, но и возможности структурного приближения новой ортотопической модели к раку эндометрия.

Обсуждение

Интерес к созданию экспериментальных моделей не ослабевает, что связано с возникновением новых вызовов в борьбе со злокачественными новообразованиями в онкологии. Экспериментальная онкология – важное направление, позволяющее изучать многие патогенетические аспекты злокачественного роста, которые, в силу известных причин, невозможно исследовать в клинике. Базисом экспериментальной онкологии является создание различных экспериментальных моделей злокачественного процесса на животных [14–16].

При изучении механизмов канцерогенеза важно подобрать соответствующую модель. Для исследования онкогенеза на данный момент наиболее часто используют мышинные и крысиные модели [17, 18]. Среди солидных опухолей у крыс в эксперименте наиболее часто используют саркомы и аденокарциномы. Востребованной в экспериментальной онкологии опухолью, поддерживаемой на крысах, является карцинома Герена. Опухоль выделена из матки беспородной белой крысы в 1934 г. П. Герен и М. Герен. В настоящее время по гистологическому строению это низкодифференцированный рак, редко образующий железистоподобные структуры. Карцинома Герена по своим биологическим свойствам и морфологии в значительной мере сохранила свой эпителиальный характер [19, 10]. Прививаемость опухоли колеблется от 50 до 90 %, составляя в среднем, по данным Е.Е. Погосянц, 75 %. Спонтанное рассасывание не наблюдается [10]. Средняя продолжительность жизни – 30–40 дней [19, 10].

Для изучения рака эндометрия доступны пять основных классов экспериментальных моделей:

модели спонтанного онкогенеза эндометрия у инбредных животных (крысы Dongyu, крысы DA/Han, крысы BDP/Han), инокуляционные опухоли из фрагментов опухолей (эндокринная опухоль крысы, опухоль EnCa 101 человека) или из инокулированных линий опухолевых клеток (клетки RUCA-I крысы, клетки Ишикавы и ECC-1 человека), эстрогенное влияние или воздействие химического канцерогена на мышей CD-1 и ICR, трансгенные подходы при использовании мышей гетерозиготных по гену-супрессору опухоли PTEN (pten (+/-)-мыши) и линий опухолевых клеток эндометрия, культивируемых в соответствующих условиях, подобных условиям *in vivo*, например культура клеток на восстановленной базальной мембране. Известно, что ортотопические модели лучше моделируют клинический рак, особенно в отношении микроокружения опухоли, по сравнению с подкожными моделями [20, 21].

В результате модели, основанные на использовании клеток аденокарциномы эндометрия человека, широко применяются, в то же время свойства и преимущества моделей животного происхождения до сих пор в основном игнорировались, что побуждало к созданию нового подхода к индукции опухолевого роста в матке крыс-самок подкожного штамма карциномы Герена.

Заключение

Показано, что ортотопическая трансплантация карциномы Герена повышает ее злокачественный потенциал, индуцируя рост не только в матке, но и распространяясь в брюшной полости. Представленная экспериментальная модель, описывающая возможность внутриматочного роста карциномы Герена у экспериментальных животных, наиболее приближена к локализации опухолевого очага у онкогинекологических больных. Такая модель дает возможность изучать патогенез злокачественного процесса и влияние на него любой коморбидной патологии, а также проводить поиск мишеней для таргетной терапии. Описанная модель экспериментальной онкологии пополняет арсенал экспериментальных моделей и дает возможность выбора экспериментаторам для реализации поставленных целей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., Cibula D., Mirza M.R., Marnitz S., Ledermann J., Bosse T., Chargari C., Fagotti A., Fotopoulou C., Gonzalez Martin A., Lax S., Lorusso D., Marth C., Morice P., Nout R.A., O'Donnell D., Querleu D., Raspollini M.R., Sehouli J., Sturdza A., Taylor A., Westermann A., Wimberger P., Colombo N., Planchamp F., Creutzberg C.L. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31(1): 12–39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
3. Neri M., Peiretti M., Melis G.B., Piras B., Vallerino V., Paoletti A.M., Madeddu C., Scartozzi M., Mais V. Systemic therapy for the treatment of

endometrial cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20(16): 2019–32. doi: 10.1080/14656566.2019.1654996.

4. Кут О.И., Водолажский Д.И., Кутилин Д.С., Моисеенко Т.И., Никитин И.С., Франциянц Е.М. Изменение экспрессии эстроген-регуляторных генов при малигнизации тканей тела матки. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016; (2): 84–90. [Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Kutilin D.S., Moiseenko T.I., Nikitin I.S., Frantsiyants E.M. Changes in expression of estrogen-regulatory genes in malignancy uterine tissues. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2016; (2): 84–90. (in Russian)].

5. Daniel V.C., Marchionni L., Hierman J.S., Rhodes J.T., Devereux W.L., Rudin C.M., Yung R., Parmigiani G., Dorsch M., Peacock C.D., Watkins D.N. A primary xenograft model of small-cell lung cancer reveals irreversible changes in gene expression imposed by culture in vitro. *Cancer Res.* 2009; 69(8): 3364–73. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4210.

6. Tentler J.J., Tan A.C., Weekes C.D., Jimeno A., Leong S., Pitts T.M., Arcaroli J.J., Messersmith W.A., Eckhardt S.G. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012; 9(6): 338–50. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.61.
7. Izumchenko E., Paz K., Ciznadija D., Sloma I., Katz A., Vasquez-Dunddel D., Ben-Zvi I., Stebbing J., McGuire W., Harris W., Maki R., Gaya A., Bedi A., Zacharoulis S., Ravi R., Wexler L.H., Hoque M.O., Rodriguez-Galindo C., Pass H., Peled N., Davies A., Morris R., Hidalgo M., Sidransky D. Patient-derived xenografts effectively capture responses to oncology therapy in a heterogeneous cohort of patients with solid tumors. *Ann Oncol*. 2017; 28(10): 2595–605. doi:10.1093/annonc/mdx416.
8. Moiola C.P., Lopez-Gil C., Cabrera S., Garcia A., Van Nyen T., Anibali D., Fonnes T., Vidal A., Villanueva A., Matias-Guiu X., Krakstad C., Amant F., Gil-Moreno A., Colas E. Patient-Derived Xenograft Models for Endometrial Cancer Research. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(8): 2431. doi: 10.3390/ijms19082431.
9. Guerin M.V., Finisguerra V., van den Eynde B.J., Bercovici N., Trautmann A. Preclinical murine tumor models: a structural and functional perspective. *Elife*. 2020; 9. doi: 10.7554/eLife.50740.
10. Kandir S. Animal Models for Cancer Research: The Choice of the Right Model System. *Handbook of Animal Models and its Uses in Cancer Research*. Singapore: Springer. 2023. doi: 10.1007/978-981-19-3824-5_3.
11. Поляржин В.В., Пашинская Е.С., Семенов В.М., Гончаров А.Е. Методологические аспекты постановки онкологических моделей в условиях эксперимента. *Вестник ВГМУ*. 2018; 17(6): 32–45. [Pabirzhyn V.V., Pashinskaya E.S., Semenov V.M., Hancharov A.Y. Methodological aspects of setting up oncological models under experimental conditions. *Vestnik Vitebsk State Medical University*. 2018; 17(6): 32–45. (in Russian)]. doi: 10.22263/2312-4156.2018.6.32.
12. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; (5-1): 56–57. [Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Golubev V.G. Zoletil-xylazine anesthesia experiments in rats. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015; (5-1): 56–57. (in Russian)].
13. Бородин Ю.И., Малыгин М.В., Астахов В.В., Маринкин И.О., Ларионов П.М., Мичурин И.Е., Третьякова Л.В. Способ моделирования опухоли тела матки для исследования ее регионарного лимфатического русла. Патент РФ № RU 2220459 C1. Заявл. 24.06.2002; Опубл. 27.12.2003. [Borodin Ju.I., Malygin M.V., Astashov V.V., Marinkin I.O., Larionov P.M., Michurin I.E., Tretyakova L.V. Method for modeling uterus body tumor usable for investigating its regional lymph. The patent of the Russian Federation No. RU 2220459 C1. 27.12.2003. (in Russian)].
14. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Третьякова Л.К., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкова Л.А. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы B16/F10 у самок мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2019; 1(201): 106–11. [Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Treptaki L.K., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Surikova E.I., Cheryarina N.D., Pogorelova Ju.A., Nemashkalova L.A. Influence of chronic neuropathic pain on the course of malignant B16/F10 melanoma in female mice. *Science journal bulletin of higher education institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences*. 2019; 1(201): 106–11. (in Russian)].
15. Шихлярова А.И., Франциянц Е.М., Непомнящая Е.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А. Особенности структурных изменений в легких крыс-самцов и самок при внутривенной перевивке саркомы-45. *Вопросы онкологии*. 2010; 56(5): 632–37. [Shikhlyarova A.I., Frantsiyants Ye.M., Nepomnyashaya Ye.M., Komarova Ye.F., Pogorelova Yu.A. Characteristics of structural alterations in the lung in rats with intravenously-transplanted sarcoma-45. *Problems in Oncology*. 2010; 56(5): 632–37. (in Russian)].
16. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Третьякова Л.К., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Шейко Е.А., Котиева И.М., Шумарин К.А. Моделирование первично-множественных злокачественных опухолей в эксперименте. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022; 3(2): 14–21. [Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Bondovkina V.A., Surikova E.I., Neskubina I.V., Treptaki L.K., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Sheiko E.A., Kotieva I.M., Shumarin K.A. Modeling of multiple primary malignant tumors in experiment. *South Russian Journal of Cancer*. 2022; 3(2): 14–21. (in Russian)]. doi: 10.37748/2686-9039-2022-3-2-2.
17. Onaciu A., Munteanu R., Munteanu V.C., Gulei D., Raduly L., Feder R.I., Pirlog R., Atanasov A.G., Korban S.S., Irimie A., Berindan-Neagoe I. Spontaneous and Induced Animal Models for Cancer Research. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(9): 660. doi: 10.3390/diagnostics10090660.
18. Дваденко К.В., Гусев С.А., Федоренко Г.М., Матишов Д.Г. Ультроструктурные аспекты биологии злокачественного роста саркомы 45. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 43(1): 25–28. [Dvadenko K.V., Gusev S.A., Fedorenko G.M., Matishov D.G. Ultrastructural aspects of biology of sarcoma s-45 malignant growth. *Siberian Journal of Oncology*. 2011; 43(1): 25–28. (in Russian)].
19. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Котиева И.М., Третьякова Л.К., Нескубина И.В., Бандовкина В.А., Сурикова Е.И., Нионина О.Г. Способ модификации развития аденокарциномы в эксперименте. Патент РФ № RU 2743960 C1. Заявл. 02.07.2020. Опубл. 01.03.2021. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Kotieva I.M., Treptaki L.K., Neskubina I.V., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Ishonina O.G. Method of modifying the development of adenocarcinoma experimentally. The patent of the Russian Federation No. RU 2743960 C1. 01.03.2021. (in Russian)].
20. Zhang W., Fan W., Rachagani S., Zhou Z., Lele S.M., Batra S.K., Garrison J.C. Comparative Study of Subcutaneous and Orthotopic Mouse Models of Prostate Cancer: Vascular Perfusion, Vasculature Density, Hypoxic Burden and BB2r-Targeting Efficacy. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 11117. doi: 10.1038/s41598-019-47308-z.
21. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2003; 10(1): 23–42. doi: 10.1677/erc.0.0100023.

Поступила/Received 27.02.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 28.10.2024

Принята к публикации/Accepted 29.11.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9427-9928. Researcher ID (WOS): Y-1491-2018. Author ID (Scopus): 55890047700. ORCID: 0000-0003-3618-6890.

Шихлярова Алла Ивановна, доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6271-0717. Researcher ID (WOS): Y-6275-2018. Author ID (Scopus): 6507723229. ORCID: 0000-0003-2943-7655.

Каплиева Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5047-1541. Researcher ID (WOS): AAE-3540-2019. Author ID (Scopus): 23994000800. ORCID: 0000-0002-3972-2452.

Бандовкина Валерия Ахтямовна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8806-2641. Researcher ID (WOS): AAG-8708-2019. Author ID (Scopus): 57194276288. ORCID: 0000-0002-2302-8271.

Погорелова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2168-8737. Researcher ID (WOS): AAE-4168-2022. Author ID (Scopus): 37026863400. ORCID: 0000-0002-2674-9832.

Нескубина Ирина Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3581-8531. Researcher ID (WOS): AAG-8731-2019. Author ID (Scopus): 6507509066. ORCID: 0000-0002-7395-3086.

Трепитаки Лидия Константиновна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2052-1248. Researcher ID (WOS): AAG-9218-2019. Author ID (Scopus): 55357624700. ORCID: 0000-0002-9749-2747.

Сурикова Екатерина Игоревна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2401-4115. Researcher ID (WOS): AAG-8748-2019. Author ID (Scopus): 6507092816. ORCID: 0000-0002-4318-7587.

Моисеенко Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6341-0549. ORCID: 0000-0002-9683-2164.

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2189-3404. Author ID (Scopus): 56204439400. ORCID: 0000-0002-3711-8155.

Котиева Виолетта Михайловна, студентка, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8516-7156. ORCID: 0000-0003-1783-1073.

Верескунова Александра Алексеевна, студентка, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0001-7017-3781.

Меньшенина Анна Петровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6845-4794. ORCID: 0000-0002-7968-5078.

Рогозин Марк Андреевич, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

Ишонина Оксана Георгиевна, кандидат биологических наук, заведующая отделом подготовки и переподготовки специалистов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; доцент кафедры медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4051-5165. ORCID: 0000-0002-5300-1213.

Ушакова Наталья Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9715-2250. ORCID: 0000-0002-0068-0881.

ВКЛАД АВТОРОВ

Франциянц Елена Михайловна: написание текста, анализ и интерпретация данных.

Шихлярова Алла Ивановна: обработка результатов исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Каплиева Ирина Викторовна: научное редактирование, обоснование статьи.

Бандовкина Валерия Ахтямовна: анализ и интерпретация результатов.

Погорелова Юлия Александровна: статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов.

Нескубина Ирина Валерьевна: техническое редактирование, оформление библиографии.

Трепитаки Лидия Константиновна: сбор материала исследования, анализ и интерпретация результатов.

Сурикова Екатерина Игоревна: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение статьи для публикации.

Моисеенко Татьяна Ивановна: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение статьи для публикации.

Черярина Наталья Дмитриевна: техническое редактирование, оформление библиографии.

Котиева Виолетта Михайловна: сбор материала исследования, оформление статьи.

Верескунова Александра Алексеевна: сбор материала, оформление статьи.

Меньшенина Анна Петровна: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение статьи для публикации.

Рогозин Марк Андреевич: сбор материала исследования.

Ишонина Оксана Георгиевна: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение статьи для публикации.

Ушакова Наталья Дмитриевна: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение статьи для публикации.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии (Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63), протокол № 7/206 от 28.06.22.

ABOUT THE AUTHORS

Elena M. Frantsiyants, DSc, Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): Y-1491-2018. Author ID (Scopus): 55890047700. ORCID: 0000-0003-3618-6890.

Alla I. Shikhlyarova, DSc, Professor, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): Y-6275-2018. Author ID (Scopus): 6507723229. ORCID: 0000-0003-2943-7655.

Irina V. Kaplieva, MD, DSc, Head of the Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): AAE-3540-2019. Author ID (Scopus): 23994000800. ORCID: 0000-0002-3972-2452.

Valeria A. Bandovkina, DSc, Leading Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-2302-8271. Researcher ID (WOS): AAG-8708-2019. Author ID (Scopus): 57194276288.

Yulia A. Pogorelova, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): AAE-4168-2022. Author ID (Scopus): 37026863400. ORCID: 0000-0002-2674-9832.

Irina V. Neskubina, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-8731-2019. Author ID (Scopus): 6507509066. ORCID: 0000-0002-7395-3086.

Lidiya K. Trepitaki, PhD, Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-9218-2019. Author ID (Scopus): 55357624700. ORCID: 0000-0002-9749-2747.

Ekaterina I. Surikova, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-8748-2019. Author ID (Scopus): 6507092816. ORCID: 0000-0002-4318-7587.

Tatyana I. Moiseenko, MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Department of Gynecology, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9683-2164.

Natalia D. Cheryarina, Laboratory Physician, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 56204439400. ORCID: 0000-0002-3711-8155.

Violetta M. Kotieva, Student, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-1783-1073.

Alexandra A. Vereskunova, student, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-7017-3781.

Anna P. Menshenina, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Gynecology, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-7968-5078.

Mark A. Rogozin, Postgraduate, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia).

Oksana G. Ishonina, PhD, Head of the Department of Training and Retraining of Specialists, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-5300-1213.

Natalya D. Ushakova, MD, DSc, Professor, Anesthesiologist-resuscitator, Department of Anesthesiology and Resuscitation, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-0068-0881.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena M. Frantsiyants: writing, analyzing and interpreting data.

Alla I. Shikhlyarova: analysis of research results, critical intellectual content was verified through morphological examination.

Irina V. Kaplieva: scientific manuscript editing and justification.

Valeria A. Bandovkina: analyzing and interpreting the results.

Yulia A. Pogorelova: statistical data processing, conducting the experiment, analyzing and interpreting the results.

Irina V. Neskubina: technical editing, bibliography design.

Lidiya K. Trepitaki: collection of research material, analyzing and interpreting the results.

Ekaterina I. Surikova: review of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

Tatyana I. Moiseenko: review of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

Natalia D. Cheryarina: technical editing, bibliography design.

Violetta M. Kotieva: collection of research material, design of the article.

Alexandra A. Vereskunova: collection of research material, design of the article.

Anna P. Menshenina: review of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

Mark A. Rogozin: collection of research material.

Oksana G. Ishonina: review of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

Natalya D. Ushakova: review of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia), protocol No. 7/206 dated June 28, 2022.