

*Г.В. Жукова, Е.В. Вереникина, Т.П. Протасова, Д.Ю. Якубова, А.В. Волкова*

## **Экспериментальные модели в изучении патогенеза и разработке методов лечения рака яичников (систематический обзор)**

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Представлен систематический обзор современных методов экспериментального изучения рака яичников, использующих традиционные (иммунокомпетентные, геномодифицированные и иммунодефицитные) и нетрадиционные (не принадлежащие к классу млекопитающих) животные модели, постоянные и первичные культуры рака яичников человека, в том числе, трехмерные органотипические сфероиды (3D-модели). Обсуждается перспективность рассматриваемых моделей для изучения патогенеза различных молекулярно-генетических и гистологических вариантов рака яичника, а также для разработки методов персонализированного лечения. Указаны ограничения современных животных моделей. Наибольшее внимание уделено исследованиям на иммунодефицитных животных с использованием ксенографтов на основе постоянных культур клеток рака яичника человека или образцов ткани опухолей, полученных непосредственно у пациентов (patient derived xenografts, PDX). Рассматриваются вопросы различных вариантов трансплантации ксенографтов с акцентом на проблемах ортотопической трансплантации рака яичников человека иммунодефицитным мышам и актуальности методов локальной гуманизации при гетеротопической трансплантации. Обозначены наиболее перспективные, с точки зрения авторов, подходы к изучению эффективности лекарственной терапии рака яичника на иммунодефицитных животных моделях. Для подготовки систематического обзора проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, Cyber Leninka, РИНЦ. При анализе использованы источники, индексируемые в базах данных Scopus и Web of Science (97%) и РИНЦ. Более 60% работ опубликовано за последние 5 лет.

**Ключевые слова:** рак яичников, 2D- и 3D-культуры малигнизированных клеток, ксенографты злокачественных опухолей человека, иммунодефицитные животные, геномодифицированные животные, ортотопическая трансплантация ксенографтов опухолей человека

### **Введение**

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее тяжелых онкологических патологий, занимающей 4 место по летальности среди всех онкологических заболеваний и первое место среди онкогинекологических патологий [1–3]. К сожалению, за последние 30 лет не было отмечено заметных позитивных изменений в уровне заболеваемости и эффективности лечения [4, 5]. Это обусловлено недостаточной изученностью патогенеза РЯ, особенностями его роста и метастазирования, существованием различных тканевых источников малигнизации, гетерогенностью молекулярно-генетических, эпигенетических, гистологических и системных характеристик [3, 6, 7], определяющих значительные различия в течении заболевания и его чувствительности к современным методам лечения. При этом многообразие вариантов злокачественного процесса в яичниках позволяет рассматривать «рак яичников» как общий термин для обозначения различных инвазивных злокачественных новообразований, локализованных в области таза [8]. Особой проблемой является развитие множественной лекарственной резистентности, возникающей в 70–80% случаев после проведения первой линии полихимиотерапии (ПХТ), что нивелирует положительные результаты, полученные на первых этапах, и резко снижает перспективность дальнейшего противоопухолевого лечения [9, 10]. Большие сложности в лечении РЯ и очень высокий процент неблагоприятных исходов указывают на необходимость изучения целого ряда фундаментальных вопросов, направленных на выяснение патогенеза, выявление различных форм и подтипов РЯ, механизмов развития лекарственной резистентности и создания эффективных методов лечения данного заболевания.

Необходимый этап такого изучения связан с экспериментальными исследованиями, предусматривающими использование адекватных моделей. Следует отметить, что современные экспериментальные модели РЯ отличаются исключительным разнообразием. Помимо обширной панели клеточных линий РЯ человека и органотипических 3D-моделей *ex vivo*, мелких

лабораторных грызунов с сингенными опухолями яичников, а также геномодифицированных и иммунодефицитных мышей для изучения некоторых особенностей малигнизации яичников и течения заболевания в настоящее время используют также и животных, не принадлежащих классу млекопитающих.

### 1. Нетрадиционные животные модели в изучении РЯ

На современном этапе при экспериментальном изучении РЯ применяют ряд нетрадиционных животных моделей, включающий плодовую мушку дрозифилу (*Drosophila melanogaster*), африканских когтистых лягушек рода *Xenopus*, а также обыкновенную курицу-несушку (*Laying Hen Model*) и хориоаллантаоисную мембрану куриного яйца. Несмотря на фундаментальные анатомические и физиологические различия между млекопитающими и дрозифилой, молекулярные сигнальные пути регуляции инвазии и миграции клеток яичников у животных столь отдаленных таксонов демонстрируют значительное сходство. В силу этого дрозифила может служить моделью для изучения некоторых важных молекулярных механизмов, участвующих в инициации и прогрессировании РЯ [11, 12]. Пограничные клетки яичника плодовой мушки, являются отличной моделью для изучения клеточной миграции, инвазии, динамики межклеточных связей и регуляции эпителиально-мезенхимального перехода. Исследования с использованием этой модели позволили изучить функции сигнальных путей *Jak/Stat* и *Nippo*, которые отвечают за регуляцию миграционных процессов.

Исследования на лягушках двух видов рода *Xenopus* (*X. laevis* и *X. tropicalis*) позволяют провести параллель между механизмами эмбриогенеза и онкогенеза [12, 13]. Устойчивость *Xenopus* к спонтанным и перевиваемым опухолям, обусловленная наличием целого ряда противоопухолевых иммунных эффекторов (затрагивающих, в том числе, CD8 NKT-подобные клетки и NK-клетки), позволяет рассматривать их в качестве перспективной модели для изучения механизмов противоопухолевого иммунитета. Предполагается, что генетически модифицированные модели *Xenopus*, которые сейчас находятся в стадии быстрой разработки, могут стать хорошей альтернативой мышинным моделям [13]. При этом подчеркивается, что модели *Xenopus* могут быть созданы в более короткие сроки и со значительно меньшими затратами.

Курица-несушка (*Gallus domesticus*) является единственной животной моделью, у которой, как и у человека, спонтанно развивается РЯ [14, 15]. Несмотря на анатомические и физиологиче-

ские различия, этиология и патогенез РЯ кур во многом аналогичны таковым у людей. РЯ у кур отличается высокой степенью злокачественности. При этом характер опухолевого роста, метастазирования и образования асцита аналогичны процессам при РЯ человека. Более того, у кур также как у человека, обнаружены четыре гистологических типа РЯ — серозный, эндометриоидный, муцинозный, светлоклеточный и опухоли смешанной гистологии [14]. Как и у женщин половой цикл у кур регулируется гонадотропинами гипофиза и стероидными гормонами яичников, в онкогенез часто вовлекаются и яичник, и яйцевод, а риск развития РЯ коррелирует с возрастом и количеством овуляций. Значительное сходство между РЯ у курицы и человека наблюдается также и на молекулярном уровне — отмечено совпадение многих маркеров и экспрессии целого ряда генов [12]. Описанные сходства с РЯ человека, а также относительно быстрое развитие опухолей, простота манипуляции с внешними факторами делают курицу-несушку важной моделью для исследований генетических, биохимических и экологических факторов риска, биологии и способов лечения РЯ, а также для изучения возможности химиопрофилактики этого грозного заболевания [4, 12, 15].

Хориоаллантаоисная мембрана куриного яйца представляет собой обильно васкуляризованную внеэмбриональную структуру, которую удобно использовать для трансплантации РЯ человека в период до формирования иммунокомпетентности эмбриона (18-й день) [12, 16]. Трансплантированные опухоли развивают обильную сосудистую сеть и элементы внеклеточного матрикса, что обеспечивает сходство с микросредой РЯ человека и благоприятные условия для быстрого роста ксенографта. Модель экономична, отличается простотой и короткими сроками воспроизведения. Она широко используется для изучения ангиогенеза и инвазии опухолевых клеток, особенно хорошо подходит для тестирования новых лекарственных средств, позволяет проводить одновременный скрининг большого количества фармакологических агентов и является альтернативой моделям PDX *in vivo* (см. ниже).

Таким образом, в случае РЯ, в отличие от большинства злокачественных процессов других локализаций, имеются веские основания для выяснения целого ряда вопросов с помощью нетрадиционных животных моделей. В то же время, основной поток исследований, как и в случае других опухолей, связан с использованием мелких лабораторных грызунов, крыс и мышей, которые в зависимости от цели работы могут иметь различное состояние иммунной системы и поддерживать развитие опухолей различного

происхождения — сингенных перевиваемых новообразований или злокачественных опухолей человека.

## 2. Иммунокомпетентные животные с сингенными опухолями

Актуальность животных моделей с сингенными опухолями связана с необходимостью совершенствования методов противоопухолевой иммунотерапии и разработки некоторых других способов лечения, предусматривающих наличие полноценной иммунной системы [17–19]. Они используются для изучения противоопухолевого иммунного ответа, эпителиально-стромальных взаимодействий и васкуляризации опухоли, а также для оптимизации режимов ПХТ. Спонтанный РЯ не характерен для мелких лабораторных животных, имеются только редкие сведения об отдельных случаях его развития [20]. В настоящее время не существует единственной общепризнанной модели, наиболее подходящей для изучения РЯ, однако имеющиеся варианты, имитируя различные особенности злокачественного процесса в яичниках, позволяют приближаться к выяснению вопросов, существенных для оптимизации лечения РЯ человека [21]. На современном этапе предпочтение отдают трансплантируемым опухолям. Модели РЯ, индуцированные химическими или гормонально факторами, используются редко, поскольку их гистопатологические особенности и молекулярный профиль непредсказуемы и, как правило, значительно отличаются от характеристик РЯ человека [12, 21].

Наиболее востребованной сингенной моделью РЯ у отечественных исследователей уже много лет является асцитная опухоль яичников крыс [19, 22]. Она отличается 100% прививаемостью и чрезвычайно агрессивным ростом с быстрым накоплением асцита и поражением органов брюшной полости. Данная опухоль рассматривается в качестве адекватной доклинической модели перитонеального канцероматоза, сходного по своим характеристикам и течению с перитонеальным канцероматозом, характерным для РЯ человека. В последние годы эта модель активно используется для разработки новых схем внутрибрюшинной ПХТ для лечения канцероматоза брюшной полости [19, 23].

Имеется ограниченное количество сингенных моделей РЯ мыши, которые позволяют проводить доклинические испытания противоопухолевых средств [17]. Популярная за рубежом сингенная модель ID8 была получена из клеток поверхностного эпителия яичника мыши линии C57BL/6, которые спонтанно подверглись злокачественной трансформации в ходе серийных пассажей *in vitro*. После интраперитонеальной

трансплантации опухоль способна образовывать внутрибрюшинные метастазы. Модель применяется для исследований роста опухолей и метастазирования при функционирующей иммунной системе, а также для изучения эффективности новых режимов иммунотерапии, в том числе после развития резистентности на фоне лечения препаратами платины [17, 24]. Аналогичная модель была получена для мышей линии FVB/N после спонтанной неопластической трансформации мышечных ооцитов, поддерживаемых в виде клеточной линии в течение нескольких лет [12, 25]. Штамм инициирует развитие опухолей, демонстрирующих ряд признаков, характерных для серозной карциномы высоких грейдов, наиболее злокачественной формы РЯ человека. Данная опухоль рассматривается в качестве перспективной модели для тестирования новых методов иммунотерапии и таргетной терапии. При этом особый интерес вызывает субпопуляция клеток, экспрессирующих антигены раковых стволовых клеток (Scal). Следует отметить, что некоторые сингенные модели могут отражать только весьма ограниченное число признаков РЯ человека. В частности, у самок крыс линии Fischer инъекция в подушечку задней лапы клеток штамма РЯ NuTu-19 вызывала активное метастазирование в ипсилатеральные подколенные, паховые и парааортальные лимфатические узлы, не наблюдавшееся при внутрибрюшинной перевивке опухоли [18]. В то же время, отсутствие перитонеального канцероматоза и более высокая продолжительность жизни таких животных, чем при внутрибрюшинной трансплантации опухоли, по нашему мнению, существенно снижают информативность результатов, полученных на данной модели для использования в клинических исследованиях.

Несмотря на сходство целого ряда процессов у человека и мелких лабораторных животных, между ними имеются весьма существенные анатомические, физиологические и патофизиологические различия, в частности, различия характеристик репродуктивных систем (например, эстральный цикл вместо менструального) [26]. Таким образом, сингенные опухоли крыс и мышей могут весьма значительно отличаться от опухолей человека.

В настоящее время основные направления экспериментального изучения злокачественного процесса связаны с максимально возможным воспроизведением условий онкогенеза и биологии опухолей человека на животных моделях. Эти направления включают исследования на генномодифицированных мышях, а также на иммунодефицитных животных с трансплантированными ксенографтами злокачественных опухолей человека.

### 3. Генномодифицированные животные и одноклеточная геномика рака яичников

Генетически модифицированные мышинные модели широко используются для изучения канцерогенеза — выяснения роли определенных онкогенов и генов-супрессоров в инициации малигнизации и прогрессировании злокачественного процесса. В случае РЯ ранее имела серьезная проблема — бесплодие, которое развивалось у лабораторных животных в результате болезни и препятствовало классическому трансгенезу. Это ограничение было преодолено после создания методов одноклеточной геномики, обеспечивающих включение и выключение выбранных генов в пределах органов и тканей (система Cre/Lox) [12, 27]. Они предусматривают использование определенных промоторов для модификации клеток, специфических для ткани или органа. Такой технологический прорыв в области генной инженерии позволяет создавать разнообразные модели злокачественных опухолей человека у лабораторных животных и использовать их для достижения лучшей трансляции доклинических исследований. Это значительно приблизило возможность идентификации генов, имеющих решающее значение для инициации РЯ, выявления тканей, подвергшихся злокачественной трансформации, а также оценки молекулярных механизмов реакции опухоли на лекарственные средства [27, 28]. Так были выявлены онкогены, активность которых необходима для трансформации клеток поверхностного эпителия яичников с дисфункцией p53 в низкодифференцированные высоко злокачественные опухоли, напоминающие серозные карциномы высоких грейдов [21, 27]. Были протестированы возможные механизмы канцерогенеза в клетках яичников при инактивации генов *BRCA1* и *TP53* [29]. При этом была показана множественность сигнальных путей, используемых клетками РЯ для ускорения пролиферации. Исследования с применением методов генной инженерии позволили обнаружить популяцию опухолевых стволовых клеток (ОСК), локализованную в области ворот яичника на стыке трех типов эпителия — поверхностного эпителия, эпителия маточных труб и мезотелия. Было показано, что предшественники таких ОСК претерпевают злокачественную трансформацию после нокаута *TP53* и *pRb* значительно быстрее и эффективнее, чем исходные формы других ОСК, участвующих в развитии РЯ [30].

В качестве весьма значительного результата можно рассматривать установление злокачественной трансформации и формирования новообразований яичников в эпителии маточных труб [31, 32]. В этих экспериментах тканеспе-

цифическая генетическая модификация была достигнута с помощью промоторов, которые активируются в мюллеровом эпителии (*MISRII / Amhr2*). В результате развивались высоко злокачественные новообразования в фимбриях маточных труб мышей, которые быстро распространялись на яичники и фенотипически напоминали серозные карциномы высоких грейдов. Однако, при этом не воспроизводилось раннее событие в патогенезе серозных карцином яичников человека — образование в маточных трубах серозных внутриэпителиальных карцином [33]. В то же время формирование последних часто встречалось при сочетанном нокауте генов *BRCA1/2*, *TP53* и *Pten*. Гистология, характер метастазов и профиль экспрессии генов таких новообразований были очень похожи на соответствующие характеристики высоко злокачественных серозных карцином яичников человека. Также было показано, что эндометриоидный рак может происходить из клеток поверхностного эпителия яичников [12].

Вышеописанные модели были получены в результате активации или инактивации конкретных генов в выбранных тканях, выбранных животных и в выбранный момент времени. Добиться этого на генномодифицированных животных, полученных с помощью классического трансгенеза, намного сложнее [33]. В качестве одного из немногочисленных удачных вариантов можно рассмотреть полученную ранее животную модель, при создании которой была модифицирована активность онкогенных последовательностей *SV40* (большой и малый Т-антигены) с помощью промотора *MISRII/Amhr2*. Авторы показали, что этот промотор демонстрирует эффективную тканеспецифическую экспрессию в случае опухолей в поверхностном эпителии яичников и гораздо более слабую экспрессию при злокачественном процессе в маточной трубе [12]. В результате у половины трансгенных мышей были отмечены агрессивные, низкодифференцированные опухоли, которые метастазировали в брюшину.

Признавая несомненные успехи применения «общей» и «локальной» генетической модификации при изучении РЯ, необходимо отметить пока еще весьма значительные ограничения информативности таких моделей и неприменимость ряда подходов, успешно используемых при изучении опухолей других локализаций [4, 12, 34]. Современные методы условной модификации экспрессии генов пока несовершенны. Характеристики промоторов, рассматриваемых как тканеспецифические, на самом деле могут не вполне точно соответствовать их тканям-мишеням. Кроме того, существуют технические сложности при введении аденовируса в полость бурсы — образова-

ния, в котором расположены яичники мышей и крысы и которое отсутствует у человека. Высокая вероятность попадания (утечки) вирусных конструкций непосредственно в брюшную полость препятствует идентификации исходной клетки опухоли, подвергающейся малигнизации в результате генетических модификаций.

#### 4. Иммунодефицитные животные с ксенографтами РЯ человека

Исследования, связанные с созданием моделей, обеспечивающих рост злокачественных опухолей человека, имеют полувековую историю [35]. В России данное направление начало разрабатываться значительно позже. Для поддержания роста ксенографтов злокачественных опухолей человека используется целый ряд линий мышей с врожденным иммунодефицитом различной степени выраженности [36, 37]. Наиболее распространенными из них являются линии Balb/c nude, CB17-SCID, NOD/SCID и NSG (NOD scid gamma mouse), перечисленные здесь в порядке усугубления иммунодефицитного состояния. При этом выделяют два основных типа ксенографтов, различающихся источником малигнизированных клеток, в качестве которых могут использоваться постоянные (установленные, иммортализованные) клеточные культуры или клетки/фрагменты ткани опухоли конкретных пациентов, полученные при биопсии или оперативном лечении (patient-derived xenograft, PDX) [12, 38].

##### 4.1. Животные модели с ксенографтами на основе постоянных культур клеток РЯ

Многообразие вариантов злокачественного процесса в яичниках определяет необходимость тщательного выбора адекватной экспериментальной модели. К сожалению, отечественные коллекции содержат весьма ограниченное количество постоянных культур РЯ человека, которые к тому же до последнего времени использовались, главным образом, только в исследованиях *in vitro* [39, 40]. Весьма значительное число иммортализованных линий клеток РЯ человека, применяемых в экспериментах на иммунодефицитных животных, было разработано зарубежными исследователями. При этом большинство клеточных линий были созданы из материала, полученного у пациенток с распространенным процессом. Таким образом, молекулярный профиль клеток установленной культуры мог отличаться от профиля исходной опухоли таких больных вследствие изменений, обусловленных химиотерапией, процессом рецидивирования, а также адаптацией к условиям культивирования

*in vitro* [41, 42]. К настоящему времени охарактеризованы многие из ранее (начиная с 1975 г.) установленных клеточных культур РЯ с точки зрения их соответствия различным молекулярно-генетическим и гистологическим типам РЯ человека [42, 43]. При этом было показано, что наиболее популярные линии SKOV3 и A2780, а также часто используемые линии OVCAR3, CAOV3 и IGROV1, вопреки распространенному мнению, не являются подходящей моделью для изучения серьезных карцином высоких грэйдов. Было установлено, что клетки, полученной из эндометриоидного РЯ линии A2780, при перевивке животным дают начало недифференцированным карциномам, отличающимся высокой пролиферативной активностью, характерным для РЯ в целом метастазированием и значительным сокращением продолжительности жизни животных. Также было показано, что трансплантация клеток линии SKOV3 приводит к развитию светлоклеточных опухолей, которые используются для доклинического тестирования факторов ангиогенной терапии. А в качестве адекватных моделей высоко злокачественных серьезных карцином в настоящее время рассматриваются пока еще не имеющие широкого распространения культуры KURAMOCHI и OVSAHO, а также OVPA8 [12, 43].

Хорошо известно о преимуществах ортотопической трансплантации ксенографтов опухолей человека, обусловленной приближением свойств микроокружения опухолей в организме животных к свойствам тканей, граничащих с исходным новообразованием у человека [12, 38]. В случае РЯ вопрос о локализации ксенографта РЯ человека у иммунодефицитных мышей требует особого внимания. При экспериментальном изучении РЯ *in vivo* с помощью постоянных культур обычно используют четыре способа трансплантации — подкожный, внутрибрюшинный, интрабурсальный (cellular orthotopic injection, COI) и непосредственно в ткань яичника (surgical orthotopic implantation, SOI), из которых два последних рассматриваются как ортотопические [12, 44]. Традиционная модель подкожной опухоли является наиболее простой и широко используемой для скрининга противоопухолевых препаратов, но отличается от исходной опухоли снижением способности к инвазии и редким метастазированием. Модель внутрибрюшинной опухоли успешно имитирует процесс перитонеального распространения злокачественного процесса и образования асцита при РЯ, но отличается отсутствием первичных опухолей, то есть инициальных этапов процесса, приводящего к канцероматозу брюшины. Способы ортотопической трансплантации сложны и трудоемки. Они требуют хирургического

вмешательства и сложного мониторинга опухолевого процесса, что создает большие технические трудности в связи с мелкими размерами животных. Наибольшей сложностью отличается SOI, предусматривающая вскрытие капсулы яичника и имплантацию фрагмента ткани опухоли (трансфецированной люциферазой для последующей визуализации) в ткань органа [44, 45]. Результаты непосредственного сравнения группой китайских исследователей эффективности двух разных способов ортотопической трансплантации свидетельствовали о преимуществе SOI над COI по показателям прививаемости, скорости роста, инвазии и метастатической активности [44]. В то же время, несмотря на значительный срок существования методики SOI (более 20 лет) [45] и установленное преимущество таких моделей над моделями, полученными в результате COI, в настоящее время интрабурсальная трансплантация получила большее распространение, чем трансплантация опухоли непосредственно в ткань яичника [12, 46, 47]. Протокол проведения COI включает наркотизацию животных, временное извлечение яичника в жировой подушке из брюшной полости и перемещение его на наружную поверхность брюшной стенки (с соблюдением условий стерильности), введение под микроскопом суспензии клеток РЯ в изгиб канальца яйцевода, ведущий к бурсе (яичниковой сумке крыс и мышей) [46]. При этом в связи с отсутствием бурсы у человека закономерно возникает вопрос об «ортотопичности» интрабурсальной трансплантации ксенографтов. Согласно современным сведениям, данный вид трансплантации имеет существенные ограничения, поскольку опухоль развивается в замкнутом пространстве и не всегда демонстрирует прогрессию и метастазирование, характерные для РЯ человека [12]. Кроме того, при интрабурсальной трансплантации часто имеет место утечка клеток РЯ человека в брюшную полость, с которой bursa имеет сообщение через щелевидное отверстие. Это приводит к сочетанному развитию злокачественного процесса в яичниках и брюшной полости, что снижает информативность модели, полученной с помощью интрабурсальной трансплантации.

Сравнительный анализ известных сведений о развитии ксенографтов на основе различных клеточных линий РЯ человека и при разных видах трансплантации не выявил очевидных преимуществ интрабурсальной перевивки с точки зрения туморогенности, способности к инвазии, пролиферативной и метастатической активности по сравнению с внутрибрюшинной трансплантацией ксенографтов [12, 42, 48]. Напротив, результаты развернутого анализа указывают на перспективность интраперитонеальной трансплантации в

качестве адекватного варианта ортотопической перевивки ксенографтов злокачественных опухолей человека в отношении распространенного РЯ, характеризующегося выраженным канцероматозом брюшины [12, 48, 49].

#### **4.2. Животные модели с ксенографтами на основе ткани опухоли, полученной у пациентов. PDX-модели**

Стратегической целью клинической онкологии является формирование эффективной системы персонализированного лечения. Это закономерно приводит к необходимости использования материала, полученного от конкретных пациентов (patient derived xenograft, PDX), для последующего «тестирования» его в организме животного. В случае РЯ материалом могут служить не только резецированные опухоли, но и асцит [8]. PDX-модели призваны обеспечить поддержание характеристик и поведения исходных опухолей, что позволит провести скрининг противоопухолевых средств и оценку химиочувствительности опухоли конкретного пациента [26, 50]. При РЯ такой подход имеет особое значение в связи с наибольшей по сравнению с другими формами РЯ распространенностью и агрессивностью серозных карцином высоких грейдов, не имеющих широко используемых культуральных аналогов [8, 12]. Были получены обнадеживающие результаты использования PDX для изучения механизмов развития лекарственной резистентности при серозных карциномах и других формах РЯ [9, 51].

Интересно, что первые ортотопические PDX-модели SOI с использованием фрагмента ткани опухоли [52] были получены даже ранее, чем соответствующие модели на основе постоянных культур РЯ человека [45]. К сожалению, они также не получили широкого распространения из-за сложной и трудоемкой техники воспроизведения. В случае PDX-моделей так же, как и при использовании постоянных культур, сохраняется вопрос об оптимальном способе трансплантации опухоли в связи с рассмотренными выше проблемами интрабурсальной перевивки ксенографтов РЯ человека [12, 47]. При этом аналогично предыдущему случаю, ксенографты, перевитые интраперитонеально, как правило, демонстрируют большее сходство с распространенным злокачественным процессом, инициируемом в яичниках, по сравнению с PDX, трансплантированными интрабурсально.

Для PDX-моделей РЯ уже более 40 лет известен еще один вид трансплантации — под ренальную капсулу иммунокомпетентных мышей. Ранее он применялся для быстрой оценки чувствительности опухоли человека к химиотерапевтическим агентам, что послужило основанием

для создания специального метода — Subrenal Capsule Assay, (SCA) [53, 54]. SCA позволяет получить активный рост трансплантата уже через 3 дня после перевивки и в течение последующих 3 дней протестировать чувствительность опухоли к химиопрепаратам при отсутствии в течение всего шестидневного периода проявлений трансплантационного иммунитета. Более того, была показана значительно более высокая прививаемость PDX у иммунокомпетентных животных (82%), чем у мышей-нудов (30%) [53], что, очевидно, отражает известный факт участия клеток иммунной системы в механизмах опухолевого роста [55]. Преобладание в последние годы исследований на иммунодефицитных животных, у которых опухоли, перевитые субренально, развиваются хуже, чем опухоли, трансплантируемые подкожно [51], и, возможно, недостаточно высокая чувствительность метода (50%) [54], могли обусловить снижение актуальности SCA в настоящее время.

Проблемы, связанные с ортотопическими трансплантациями, а также необходимость проведения оперативных скрининговых исследований побуждают искать пути повышения информативности PDX-моделей при их гетеротопической трансплантации. Усовершенствование таких моделей, очевидно, может быть получено при воссоздании структурных особенностей стромы и элементов микроокружения исходных опухолей РЯ человека. В частности, эффективность интраперитонеально трансплантируемых PDX-моделей может быть повышена при введении агрегатов опухолевых клеток совместно с ассоциированными с опухолью лимфоцитами и фибробластами [56]. Это позволяет обеспечить высокую степень сходства характеристик и поведения ксенографта и исходной опухоли, развитие метастазов в печени, селезенке и поджелудочной железе с сохранением адекватной функциональной активности человеческих фибробластов и лимфоцитов в течение длительного периода. Такая модель также может способствовать выяснению роли фибробластов и лимфоцитов микроокружения опухоли в её росте и метастазировании, а также позволит оценить эффективность методов лечения, предусматривающих воздействия на эти клетки.

Для улучшения свойств гетеротопически перевиваемых PDX также могут быть использованы различные модели внеклеточного матрикса. Так, в результате проведения масштабного геномного анализа (Large-scale genomic analyses) было показано, что применение матригеля при культивировании клеток серозных карцином высокой степени злокачественности, полученных от пациентов, способствовало заметному усилению сходства молекулярно-генетических харак-

теристик и чувствительности к карбоплатину PDX, перевитых в жировые подушки молочных желез мышам линий NOD/SCID и NSG, с исходными опухолями человека [9]. Разрабатываются подходы к обеспечению подкожно трансплантируемых PDX гуманизированной микросредой яичника. Так, было показано развитие подкожных трансплантатов ткани яичника человека и сохранение ими своих первоначальных свойств в течение 4 нед после имплантации [57]. По мнению авторов работы, такая модель локально гуманизированной мышцы позволит повысить эффективность доклинических исследований РЯ.

Необходимо заметить, что при использовании PDX в экспериментальной разработке проблем РЯ необходимо учитывать ограничения таких моделей даже при оптимальных способах их трансплантации. Эти ограничения отчасти связаны с иммунодефицитным состоянием лабораторных грызунов, качественно отличающим их от состояния большинства онкологических больных. При этом надежды некоторых авторов на животные модели, гуманизированные гемопоэтическими стволовыми клетками человека [47], не кажутся нам оправданными в силу невозможности на современном этапе воссоздать в организме животных основные компоненты иммунной системы человека и преодолеть развитие реакции «трансплантат против хозяина» [37, 58]. Ограничения другого рода обусловлены тем, что изменение молекулярно-генетических особенностей ксено-трансплантатов опухолей конкретных пациентов со временем происходит и под влиянием мышечного микроокружения [59, 60], которое само по себе в настоящее время остается мало изученным [61]. Все это указывает на необходимость систематического мониторинга характеристик PDX и их сравнения с параметрами опухоли пациента для определения сроков (и числа пассажей) в течение которых ксенографт сохраняет исходные свойства в достаточной степени, чтобы воспроизводить реакцию опухоли человека на противоопухолевое лечение.

### 5. 3D-модели РЯ человека *ex vivo*

Известно, что прогрессирование опухоли и её реакция на лечение в значительной степени определяется взаимодействием между злокачественными клетками, клеточными элементами микроокружения и компонентами внеклеточного матрикса [62, 63]. Появились сведения, расширяющие представления о важной роли отдельных компонентов внеклеточного матрикса в онкогенезе [64]. В последние годы увеличивается поток исследований, направленных на использование указанных закономерностей и создание трехмерных (3D) органотипических моделей РЯ

и других злокачественных опухолей человека, развивающихся вне организма лабораторных животных (*ex vivo*) [65–67]. Эти модели могут включать клетки первичных опухолей, внеклеточный матрикс и первичные стромальные клетки, собранные в трехмерную структуру, имитирующую организацию ткани и воспроизводящую взаимодействия между её компонентами. Было показано, что 3D-культуры способны более точно, чем 2D-культуры, отражать чувствительность исходной опухоли к химиопрепаратам, и обеспечивают возможность проведения быстрого и масштабного тестирования новых противоопухолевых средств, демонстрируя в ряде случаев результаты, по качеству не уступающие тем, которые были получены на животных моделях [68–70].

Как известно, большинство больных РЯ, особенно в случае высоко злокачественных серозных карцином, на момент постановки диагноза уже имеют метастатическую карциному на поздней стадии [62, 71]. Во многом это обусловлено атипичным метастазированием РЯ, включающим прямое отшелушивание клеток и клеточных агрегатов в брюшную полость, их выживанием в сложной жидкой фазе асцита, адгезией к мезотелиальной выстилке органов брюшной полости и последующим образованием вторичных поражений. Органотипические сфероиды на основе первичных клеток РЯ рассматриваются в качестве адекватной экспериментальной платформы для изучения роли внеклеточного матрикса, фибробластов и мезотелиальных клеток в процессах раннего метастазирования, а также для выяснения механизмов химиорезистентности и разработки способов её преодоления [66, 67]. При этом большое значение имеет вопрос о межопухолевой и внутриопухолевой гетерогенности РЯ, в связи с чем были предложены соответствующие варианты органоидных культур, призванные повысить эффективность скрининга лекарственных средств [69, 70]. Дальнейшее совершенствование 3D-моделей РЯ должно быть направлено на снижение имеющихся ограничений, обусловленных небольшими сроками существования органоидных культур, отсутствием в их составе функциональной сосудистой сети и клеток иммунной системы [62]. Кроме того, 3D-модели РЯ могут быть использованы в качестве усовершенствованного варианта PDX у иммунодефицитных животных [70].

### Заключение

Многообразие форм РЯ человека при неясности его патогенеза, быстрое метастазирование и высокая летальность, развитие множественной лекарственной резистентности у большинства пациентов и острая потребность в разработке эффек-

тивных методов персонализированного лечения определяют высокую актуальность вопроса экспериментального изучения данного заболевания. Существование беспрецедентно широкого спектра моделей РЯ *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*, обусловленного молекулярно-генетической и гистологической гетерогенностью заболевания, а также уникальными особенностями его развития, использование традиционных и нетрадиционных животных моделей, позволяет вести исследования по многим направлениям. В то же время, наибольшее число работ так же, как и в случае опухолей других локализаций, посвящено оптимизации развития ксенографтов РЯ человека у иммунодефицитных животных, разработке генномодифицированных животных моделей с акцентом на одноклеточную геномику и созданию адекватных 3D-моделей *ex vivo*. При этом для решения ряда фундаментальных вопросов остаются актуальными исследования на мелких лабораторных грызунах с сингенными опухолями яичников.

Анализ эффективности и ограничений, имеющих иммунодефицитных животных моделей РЯ, позволяет выделить направления, которые на данном этапе кажутся наиболее перспективными для решения вопросов, связанных с оптимизацией лекарственного лечения больных РЯ. По нашему мнению, при работе с PDX-моделями в качестве варианта, приближающегося к ортотопической трансплантации, целесообразно использовать интраперитонеальную имплантацию ксенографтов РЯ, приводящую к развитию канцероматоза брюшины и метастазированию, демонстрирующих высокую степень сходства с процессами при распространенном РЯ человека. Также представляется целесообразным применение различных вариантов локальной гуманизации иммунодефицитных животных, направленных на улучшение микросреды PDX, путем дополнительного введения агрегатов ассоциированных с опухолью лейкоцитов и фибробластов и использованию в качестве PDX органотипических сфероидов.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Кулигина Е.Ш. и др. Особенности рецидивирования распространенного BCRA-позитивного рака яичников // Вопросы онкологии. 2017;63(2):298–303 [Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kuligina E.Sh. et al. Features of recurrence of BCRA-positive ovarian cancer // Problems in oncology. 2017;63(2):298–303. In Russ.].



2. Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Спорные вопросы оптимальной тактики хирургического лечения больных распространенным раком яичников // *Злокачественные опухоли*. 2017;7(3):13–22. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3-13-22> [Rumyantsev A.A., Tjulandina A.S., Pokataev I.A., Tjulandin S.A. Controversies in surgical treatment of advanced ovarian cancer // *Malignant Tumours*. 2017;7(3):13–22. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3-13-22> (In Russ.)].
3. Mihanfar A, Fattahi A, Nejabati HR. MicroRNA-mediated drug resistance in ovarian cancer // *J Cell Physiol*. 2019;234(4):3180–3191. <https://doi.org/10.1002/jcp.26060>
4. Lengyel E, Burdette JE, Kenny HA, Matei D, Pilrose J, Haluska P, Nephew KP, Hales DB, Stack M.S. Epithelial Ovarian Cancer Experimental Models // *Oncogene*. 2014 Jul 10;33(28):3619–3633. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.321>
5. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy // *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2018;81(1):17–38. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3501-8>
6. Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Фесик Е.А. Молекулярно-генетические подтипы рака яичников: перспективы дальнейших исследований // *Вопросы онкологии*. 2019;65(1):56–62 [Villert A.B., Kolomiets L.A., Unusova N.V., Fesik E.A. Molecular and genetic subtypes of ovarian cancer: prospects for further studies // *Problems in oncology*. 2019; 65(1): 56–62 (In Russ.)].
7. Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Шалашная Е.В. и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. Известия высших учебных заведений // Северо-Кавказский регион. Серия: естественные науки. 2017;(4–2):10–19. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19> [Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Shalashnaya E.V. et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. *Izvestiya vuzov // Severo-Kavkazskii Region. Natural Science*. 2017;(4–2): 10–19. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19> (In Russ.)].
8. Maru Y, Hippo Y. Current Status of Patient-Derived Ovarian Cancer Models // *Cells*. 2019;8(5):505. <https://doi.org/10.3390/cells8050505>.
9. Cybulska P, Stewart JM, Sayad A et al. A Genomically Characterized Collection of High-Grade Serous Ovarian Cancer Xenografts for Preclinical Testing // *Am. J. Pathol*. 2018;188(5):1120–11. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.01.019>
10. Damia G, Broggin M. Platinum Resistance in Ovarian Cancer: Role of DNA Repair // *Cancers* 2019, 11(1):119. <https://doi.org/10.3390/cancers11010119>
11. Rosales-Nieves AE, Gonzalez-Reyes A. Genetics and mechanisms of ovarian cancer: Parallels between *Drosophila* and humans // *Semin. Cell Dev. Biol*. 2014;28:104–109. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.03.031>
12. Tudrej P, Kujawa KA, Cortez AJ, Lisowska KM. Characteristics of in Vivo Model Systems for Ovarian Cancer Studies // *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):120. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030120>
13. Hardwick LJA, Philpott A. *Xenopus* Models of Cancer: Expanding the Oncologist's Toolbox. *Front Physiol*. 2018;9:1660. [doi: 10.3389/fphys.2018.01660](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01660)
14. Barua A, Bitterman P, Abramowicz JS et al. Histopathology of ovarian tumors in laying hens a preclinical model of human ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009;19(4):531–539. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a41613>
15. Bernardo AM, Thorsteinsdottir S, Mummery CL. Advantages of the avian model for human ovarian cancer // *Mol. Clin. Oncol*. 2015;3(6):1191–1198. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.619>
16. Ribatti D. The chick embryo chorioallantoic membrane (CAM). A multifaceted experimental model // *Mech. Dev*. 2016;141:70–77. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2016.05.003>. Труд. Мод. 1 Синг.
17. Daniel D. Development. ID8: A syngeneic mouse model for testing ovarian cancer immunotherapies. 07.11.2017. The site of Covance. Available at <https://www.covance.com/industry-solutions/oncology/preclinical/tumor-spotlights/id8-syngeneic-mouse-model-testing-ovarian-cancer-immunotherapies.html> 10.06.2020. Accessed 10.09.2020.
18. Fan L, Liu Y, Zhang X et al. Establishment of Fischer 344 rat model of ovarian cancer with lymphatic metastasis // *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(1):149–154. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2937-2>
19. Беспалов В.Г., Вышинская Е.А., Васильева И.Н. и др. Повышение эффективности лечения канцероматоза брюшной полости с помощью интраперитонеальной полихимиотерапии на модели диссеминированного рака яичника // *Вопросы онкологии*. 2018;64(3):440–444 [Bespalov V.G., Vyshinskaya E.A., Vasilyeva I.N. et al. Improvement of efficiency of treatment of abdominal canceromatosis by intraperitoneal polychemotherapy on model of disseminated ovarian cancer // *Problems in oncology*. 2018; 64(3):440–444 (In Russ.)].
20. Sawyer TW, Koevary JW, Rice PFS, Barton JK. In Vivo Optical Coherence Tomography of a Mouse Model of Spontaneous Ovarian Cancer. In “Clinical and Preclinical Optical Diagnostics» II, Vol. EB101 of SPIE Proceedings (Optical Society of America, 2019), paper 11073\_49. Available at [https://www.osapublishing.org/abstract.cfm?URI=ECBO-2019-11073\\_4](https://www.osapublishing.org/abstract.cfm?URI=ECBO-2019-11073_4). Accessed 19.08.2020
21. House CD, Hernandez L, Annunziata CM. Recent technological advances in using mouse models to study ovarian cancer // *Front. Oncol*. 2014;4:26. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00026>
22. Погосянц Е.Е., Пригожина Е.Л., Еголина Н.А. Перевиваемая опухоль яичника крысы // *Вопросы онкологии*. 1962;11:29–36 [Pogosyants Ye.Ye., Prigozhina Ye.L., Yegolina N.A. Transplanted ovarian rat tumor // *Problems in Oncology*. 1962; 11:29–36 (In Russ.)].
23. Киреева Г.С., Беляева О.А., Сенчик К.Ю. и др. Асцитная опухоль яичников у крыс — адекватная доклиническая модель канцероматоза для изучения интраперитонеального химиоперфузионного лечения. Современное состояние вопроса // *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(1):71–78. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-1-71-78> [Kireeva G.S., Belyaeva O.A., Senchik K.Y., Bespalov V.G., Stukov A.N., Gubareva E.A., Maydin M.A. Ascitic ovarian cancer is an adequate preclinical model of carcinomatosis to study intraperitoneal chemoperfusion treatment // *Siberian Journal of Oncology*. 2019;18 (1):71–78. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-1-71-78> (In Russ.)].
24. Cai Q, Yan L, Xu Y. Anoikis resistance is a critical feature of highly aggressive ovarian cancer cells // *Oncogene*. 2015;34(25):3315–3324. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.264>
25. McCloskey CW, Goldberg RL, Carter LE et al. A new spontaneously transformed syngeneic model of high-grade serous ovarian cancer with a tumor-initiating cell popula-

- tion // *Front. Oncol.* 2014;4:53. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00053>
26. Kuhn E, Tisato V, Rimondi E, Secchiero P. Current Pre-clinical Models of Ovarian Cancer // *J Carcinog Mutagen* 2015, 6(2):1-9. <https://doi.org/10.4172/2157-2518.1000220>
  27. Gargiulo G. Next-Generation in vivo Modeling of Human Cancers. Review article // *Front. Oncol.* 2018;8:429. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00429>
  28. Mullany LK, Richards JS. Minireview: Animal Models and Mechanisms of Ovarian Cancer Development // *Endocrinology.* 2012;153(4):1585–1592. <https://doi.org/10.1210/en.2011-2121>
  29. Harlan B, Nikitin AY. A Quest for Better Mouse Models of Breast and Ovarian Cancers // *EBioMedicine.* 2015;2(10):1268–1269. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.017>
  30. Flesken-Nikitin A, Hwang C-I, Cheng C-Y et al. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche // *Nature.* 2013;495(7440):241–245. <https://doi.org/10.1038/nature11979>
  31. Kim J, Coey DM, Creighton CJ et al. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109:3921–3926. <https://doi.org/10.1073/pnas.1117135109>
  32. Purnell BA. Modeling Ovarian Cancer // *Science.* 2012;335(6074):1280–1281. <https://doi.org/10.1126/science.335.6074.1280-d>
  33. Perets R, Wyant GA, Muto KW et al. Transformation of the fallopian tube secretory epithelium leads to high-grade serous ovarian cancer in BRCA, Trp53, Pten models // *Cancer Cell* 2013, 24(6):751–765. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.10.013>
  34. Fong MY, Kakar SS. Ovarian cancer mouse models: a summary of current models and their limitations // *J Ovarian Res.* 2009;2(1):12. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-2-12>
  35. Rygaard J, Povlsen CO. Heterotransplantation of a human malignant tumour to «Nude» mice // *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1969;77(4):758–760. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1969.tb04520.x>
  36. Szadvari I, Krizanova O, Babula P. Athymic nude mice as an experimental model for cancer treatment // *Physiol. Res.* 2016;65 (4):441–453. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933526>
  37. De La Rochere P, Guil-Luna S, Decaudin D, Azar G, Sidhu SS, Piaggio E. Humanized Mice for the Study of Immunology // *Trends in Immunology.* 2018;39(9):748–63. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.07.00>
  38. Кит О.И., Жукова Г.В., Максимов А.Ю. и др. Ортопические ксенографты глиальных опухолей человека: история, технологии, достижения и проблемы // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(1):133–139. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15034> [Kit O.I., Zhukova G.V., Maximov A.Yu. et al. Orthotopic grafts of human malignant gliomas: history, technologies, achievements and problems // *Medical News of North Caucasus.* 2020;15(1):133–139. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15034>] (In Russ.).]
  39. Балдуева И.А., Данилова А.Б., Нежаева Т.Л., Беляев А.М. Клеточная линия рака яичника человека 533 OOS. Патент на изобретение RU 2650759 C1, 17.04.2018. Заявка № 2017126922 от 26.07.2017 [Baldueva I.A., Danilova A.B., Nekhaeva T.L., Belyaev A.M. Human ovarian cancer cell line 533 OOS. Invention patent. RU 2650759 C1, 17.04.2018]. (in Russ.).]
  40. Генетические и биологические коллекции Российской Федерации. Российская коллекция клеточных культур позвоночных. <https://doi.org/www.sevin.ru/collections/cellcolls/rcccm.html>. Accessed 07.09.2020 [Geneticheskie i biologicheskie kollektsii Rossiiskoi Federatsii. Rossiiskaia kollektsiia kletochnykh kultur pozvonochnykh. Genetic and biological collections of the Russian Federation. Russian collection of vertebrate cell cultures]. (in Russ.). <https://doi.org/www.sevin.ru/collections/cellcolls/rcccm.html>. Accessed 07.09.2020].
  41. Letourneau IJ, Quinn MC, Wang LL et al. Derivation and characterization of matched cell lines from primary and recurrent serous ovarian cancer // *BMC Cancer.* 2012;12:379. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-37912, 379>
  42. Tudrej P, Kujawa KA, Cortez AJ, Lisowska KM. Characteristics of in vitro model systems for ovarian cancer studies // *Oncol. Clin. Pract.* 2019;15(5):246–259. <https://doi.org/10.5603/OCP.2019.0024>.
  43. Tudrej P, Olbryt M, Zembala-Nozynska E et al. Establishment and characterization of the novel high-grade serous ovarian cancer cell line OVPA8 // *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(7):1–26. <https://doi.org/10.3390/ijms19072080>
  44. Guo J, Cai J, Zhang Y et al. Establishment of two ovarian cancer orthotopic xenograft mouse models for in vivo imaging: A comparative study // *International Journal of Oncology.* 2017;1199–1208. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.411>
  45. Kiguchi K, Kubota T, Aoki D et al. A patient-like orthotopic implantation nude mouse model of highly metastatic human ovarian cancer // *Clin. Exp. Metastasis.* 1998;16:751–756. 1998. <https://doi.org/10.1023/A:1006537013317>
  46. Cordero AB, Kwon Y, Hua X, Godwin AK. In vivo Imaging and Therapeutic Treatments in an Orthotopic Mouse Model of Ovarian Cancer // *J. Vis. Exp.* 2010;42:e2125. <https://doi.org/10.3791/2125>
  47. Magnotti E, Marasco WA. The latest animal models of ovarian cancer for novel drug discovery // *Expert. Opin. Drug Discov.* 2018;13:249–257. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1426567>
  48. Hernandez L, Kim MK, Lyle LT et al. Characterization of ovarian cancer cell lines as in vivo models for preclinical studies // *Gynecol. Oncol.* 2016;142(2):332–340. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05>
  49. Zhao Ya, Cao J, Melamed A et al. Losartan treatment enhances chemotherapy efficacy and reduces ascites in ovarian cancer models by normalizing the tumor stroma // *PNAS.* 2019;116 (6):2210–2219. <https://doi.org/10.1073/pnas.1818357116>
  50. Hasan N, Ohman AW, Dinulescu DM. The promise and challenge of ovarian cancer models // *Transl Cancer Res.* 2015;4(1):14–28. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2015.01.02>
  51. Dobbin ZC, Katre AA, Steg AD et al. Using Heterogeneity of the Patient-Derived Xenograft Model to Identify the Chemoresistant Population in Ovarian Cancer // *Oncotarget.* 2014;5(18):8750–64. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2373>
  52. Fu X, Hoffman RM. Human ovarian carcinoma metastatic models constructed in nude mice by orthotopic transplantation of histologically-intact patient specimens // *Anticancer Res.* 1993;13(2):283–286.
  53. Bogden AE, Haskell PM, LePage DJ et al. Growth of human tumor xenografts implanted under the renal capsule of normal immunocompetent mice // *Exp Cell Biol.* 1979;47(4):281–93. <https://doi.org/10.1159/000162947>
  54. Maeda K, Ushijima H, Shimamoto T et al. Clinical application of subrenal capsule assay in ovarian cancer // *Nihon Sanka Fujinka Gakkai zasshi.* 1989;41(12):1896–1902. Japanese.
  55. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic

- progression // *Genes Dev.* 2018;32(19–20):1267–1284. <https://doi.org/10.1101/gad.314617.118>
56. Bankert RB, Balu-lyer SV, Odunsi K et al. Humanized mouse model of ovarian cancer recapitulates patient solid tumor progression, ascites formation, and metastasis // *PLoS ONE.* 2011, 6(9):e24420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024420>
  57. Fu SH, Wang J, Sun W et al. Preclinical humanized mouse model with ectopic ovarian tissues // *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2014;8(3):742–746. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1819>
  58. Непомнящих Т.С., Гаврилова Е.В., Максютов Р.А. Некоторые аспекты использования алло- и ксенографтных моделей при разработке противораковых вакцин и онколитических вирусов // *Медицинская иммунология.* 2019, 21(2):221–230. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-221-230> [Непомнящих Т.С., Гаврилова Е.В., Максютов Р.А. Some applications of allo- and xenograft models for developing novel anticancer vaccines and oncolytic viruses // *Medical Immunology (Russia).* 2019;21(2):221–230. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-221-230> (In Russ.)].
  59. Villacorta-Martin C, Craig AJ, Villanueva A. Divergent evolutionary trajectories in transplanted tumor models // *Nat Genet.* 2017;49(11):1565–1566. <https://doi.org/10.1038/ng.3983>. PMID: 29074950
  60. Ben-David U, Beroukhi R, Golub TR. Genomic evolution of cancer models: perils and opportunities // *Nat Rev Cancer.* 2019;19:97–109. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0095>
  61. Maniati E, Berlato C, Gopinathan G et al. Mouse Ovarian Cancer Models Recapitulate the Human Tumor Microenvironment and Patient Response to Treatment // *Cell Rep.* 2020;30(2):525–540.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.034>
  62. White EA, Kenny HA, Lengyel E. Three-dimensional modeling of ovarian cancer // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2014;79–80:184–192. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.003>
  63. Prina-Mello A, Jain N, Liu B et al. Culturing substrates influence the morphological, mechanical and biochemical features of lung adenocarcinoma cells cultured in 2D or 3D // *Tissue Cell.* 2018;50:15–30. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2017.11.003>
  64. Tzanakakis GN, Giatagana EM, Kuskov A, Nikitovic D. Proteoglycans in the Pathogenesis of Hormone-Dependent Cancers: Mediators and Effectors // *Cancers.* 2020;12(9). <https://doi.org/10.3390/cancers12092401>
  65. Просекина Е.А., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., Балдуева И.А. Создание трёхмерных клеточных моделей для решения теоретических и практических задач современной онкологии // *Вопросы онкологии.* 2019;65(5):629–637 [Prosekina E.A., Danilova A.B., Nehaeva T.L., Baldueva I.A. The creating of three-dimensional cellular models to solve theoretical and practical problems of modern oncology // *Problems in oncology.* 2019;65(5):629–637 (In Russ.)].
  66. Watters KM, Bajwa P, Kenny HA. Organotypic 3D Models of the Ovarian Cancer Tumor Microenvironment // *Cancers.* 2018;10(8):265–274. <https://doi.org/10.3390/cancers10080265>
  67. Lu M, Henry CE, Lai H, Khine YY et al. A new 3D organotypic model of ovarian cancer to help evaluate the antimetastatic activity of RAPTA-C conjugated micelles // *Biomater Sci.* 2019;7(4):1652–1660. <https://doi.org/10.1039/c8bm01326h>
  68. Полозников А.А., Никулин С.В., Болотина Л.В. и др. Сравнение 2d- и 3d-культур аденокарциномы прямой кишки как моделей для тестирования лекарственных препаратов // *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2019;12:2377–2380 [Poloznikov A.A., Alexeev V.Y., Nikulin S.V. et al. Comparison of 2d and 3d cell cultures of colorectal adenocarcinoma as models for drug screening // *Russian chemical bulletin.* 2019;68(12):2377–2380 (In Russ.)].
  69. Kopper O, de Witte CJ, Löhmußaar K et al. An organoid platform for ovarian cancer captures intra- and interpatient heterogeneity // *Nat Med.* 2019;25(5):m838–849. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0422-6>
  70. Maru Y, Tanaka N, Itami M, Hippo Y. Efficient use of patient-derived organoids as a preclinical model for gynecologic tumors // *Gynecol Oncol.* 2019;154(1):189–198. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.05.005>
  71. Lengyel E, Burdette JE, Kenny HA et al. Epithelial Ovarian Cancer Experimental Models // *Oncogene.* 2014;33(28):3619–3633. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.321>

Поступила в редакцию 24.12.2020 г.

*G.V. Zhukova, E.V. Verenikina, T.P. Protasova,  
D.Yu Yakubova, A.V. Volkova*

**Experimental models in the study of pathogenesis and the development of treatments for ovarian cancer (systematic review)**

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

A systematic review of modern methods of experimental study of ovarian cancer using traditional (immunocompetent, genetically engineered and immunodeficient) and non-traditional (that don't belong to the mammals) animal models, established and primary cultures of human ovarian cancer, including three-dimensional organotypic spheroids (3D-models ex vivo) is presented. The prospects of the considered models for studying of the pathogenesis of various molecular-genetic and histological variants of ovarian cancer, as well as for developing methods of personalized treatment, are discussed. The limitations of modern animal models are indicated. The greatest attention is paid to studies on immunodeficient animals using xenografts based on established cultures of human ovarian cancer cells and on tumor tissue obtained directly from the patients (patient derived xenografts, PDX). The questions of various variants of xenograft transplantation with an emphasis on the problems of orthotopic transplantation of human ovarian cancer into immunodeficient mice and the relevance of methods for local humanization in heterotopic transplantation are considered. The most promising, from the point of the author's view, approaches to studying the effectiveness of drug therapy for ovarian cancer in immunodeficient animal models are outlined. To prepare a systematic review, a literature search was carried out on the Scopus, Web of Science, Med Line, PubMed, Cyber Leninka, RSCI databases. The analysis used literature sources indexed in the Scopus and Web of Science databases (97%) and the RSCI. More than 60% of the works amount has been published over the past 5 years.

**Key words:** ovarian cancer, 2D and 3D cultures of malignant cells, xenografts of human malignant tumors, immunodeficient animals, genetically engineered animals, orthotopic transplantation of human tumors