



© Е.Д. Ермакова¹, И.А. Туманян¹, Е.А. Радецкая¹, А.Б. Данилова¹,
 Ю.Д. Вон¹, М.Л. Тындык¹, М.А. Зайцева¹, Л.В. Лянгинен¹, И.А. Балдуева¹, А.В. Новик^{1,2},
 М.А. Халипова¹, Н.А. Ефремова¹, Е.И. Федорос¹, Т.Л. Нехаева¹

Оценка фармакологической активности гомологичной дендритно-клеточной вакцины на новой *in vivo* модели веретенноклеточной саркомы мыши 164 MSar FE

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Elena D. Ermakova¹, Irina A. Tumanyan¹, Ekaterina A. Radetskaya¹, Anna B. Danilova¹,
 Yulia D. Von¹, Margarita L. Tyndyk¹, Maria A. Zaitseva¹, Lidia V. Lianginen¹, Irina A. Baldueva¹,
 Aleksei V. Novik^{1,2}, Maria A. Khalipova¹, Natalia A. Efremova¹, Elena I. Fedoros¹,
 Tatyana L. Nekhaeva¹

Evaluation of the Pharmacological Activity of a Homologous Murine Dendritic Cell Vaccine in a Novel *in vivo* Model of Transplantable Murine Spindle Cell Sarcoma 164 MSar FE

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Разработка новых противоопухолевых препаратов, включая дендритно-клеточные вакцины (ДКВ), требует доклинических исследований (ДКИ), подтверждающих их эффективность *in vivo*. Это обуславливает необходимость выбора адекватных животных моделей.

Цель. Оценить фармакодинамику гомологичного аналога аутологичной вакцины CaTeVac на основе дендритных клеток мыши (ГДКВ) с использованием новой *in vivo* модели перевиваемой веретенноклеточной саркомы 164 MSar FE (ПВС).

Материалы и методы. В предварительном эксперименте сравнивали параметры опухолевого роста и морфологию аутохтонной индуцированной бензо(а)пиреном саркомы (ИБС) и культивируемой ПВС после 11-го, 40-го и 72-го пассажей на мышах линии BALB/c (n = 110, по 55 самцов и самок). В основном эксперименте мыши-самки линии BALB/c получали: 1) ГДКВ в профилактически-лечебном режиме (ПЛ-ГДКВ, n = 13; 1 р/нед. 4 нед. до и 4 нед. после инокуляции ПВС); 2) ГДКВ в лечебном режиме (Л-ГДКВ, n = 13; 1 р/нед. 4 нед. после инокуляции); 3) доксорубицин (ДОКС, n = 13, однократно через 48 ч после инокуляции в/б в дозе 8 мг/кг). Контрольная группа (К, n = 12) лечения не получала. Оценивали размеры, ответ опухолей на терапию по модифицированным критериям RECIST 1.1, время до прогрессирования (ВДП) и общую выживаемость (ОВ).

Результаты. По результатам предварительного эксперимента был выбран 72-й пассаж ПВС, который характеризовался одномоментным появлением опухолей, коротким латентным периодом (7–9 суток против 83 у ИБС), 100 %-ной перевиваемостью, меньшей в 2,5 раза скоростью

Introduction. The development of novel anticancer drugs, including dendritic cell vaccines (DCVs), requires robust *in vivo* preclinical data. This underscores the need for biologically relevant animal models.

Aim. To assess the pharmacodynamics of the autologous dendritic cell-based vaccine CaTeVac (homologous dendritic cell vaccine, HDCV) using a novel *in vivo* model of transplantable murine spindle cell sarcoma 164 MSar FE (TSS).

Materials and Methods. In the preliminary study, tumor growth parameters and morphology were compared between autochthonous benzo(a)pyrene-induced sarcoma (BIS) and cultured TSS at passages 11, 40, and 72 in BALB/c mice (n = 110; 55 males, 55 females). In the main study, female BALB/c mice received: (1) prophylactic-therapeutic HDCV (PT-HDCV, n = 13; weekly for 4 weeks before and 4 weeks after TSS inoculation); (2) therapeutic HDCV (T-HDCV, n = 13; weekly for 4 weeks after inoculation); or (3) doxorubicin (DOX, n = 13; single intraperitoneal dose of 8 mg/kg 48 h after inoculation). Untreated mice served as controls (n = 12). Tumor size, response to therapy according to modified RECIST 1.1 criteria, time to progression (TTP), and overall survival (OS) were assessed.

Results. TSS at passage 72 was selected for further experiments because it retained BIS morphology while exhibiting synchronous tumor onset, a short latency period (7–9 days vs. 83 days for BIS), 100 % transplantability, and a 2.5-fold slower growth rate. Tumors reached target volume by days 11–14,

роста по сравнению с ИБС. Оптимальных объемов опухоли достигали на 11–14-е сутки против 3 мес. у ИБС, при этом ПВС сохраняла морфологические признаки ИБС. В основном эксперименте профилактически-лечебный режим ГДКВ обеспечивал ответ опухоли на терапию ($p = 0,0052$ против контроля) у 53,9 % животных, увеличивал медиану ВДП (63 против 32 сут в группе контроля) и ОВ (3/13 животных выжило без прогрессирования). Эффективность лечебного режима ГДКВ и доксорубина была ниже.

Заключение. Охарактеризована и апробирована новая модель ПВС мыши 164 MSar FE (72-й пассаж), на которой показано противоопухолевое действие профилактически-лечебного режима введения ГДКВ.

Ключевые слова: гомологичный клеточный продукт; дендритные клетки; доклинические исследования; перевиваемая веретенноклеточная саркома мыши

Для цитирования: Ермакова Е.Д., Туманян И.А., Радетская Е.А., Данилова А.Б., Вон Ю.Д., Тындык М.Л., Зайцева М.А., Лянгинен Л.В., Балдуева И.А., Новик А.В., Халипова М.А., Ефремова Н.А., Федорос Е.И., Нехаева Т.Л. Оценка фармакологической активности гомологичной дендритно-клеточной вакцины на новой *in vivo* модели веретенноклеточной саркомы мыши 164 MSar FE. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 879-891.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2566

✉ Контакты: Ермакова Елена Дмитриевна, helenermakova@mail.ru

Введение

В отечественной и мировой онкологии сохраняется потребность разработки новых противоопухолевых препаратов. Одним из направлений является иммунотерапия — метод лечения злокачественных новообразований, ориентированный на стимуляцию иммунных реакций организма для распознавания и уничтожения опухолевых клеток [1]. Выделяют несколько групп иммунотерапевтических препаратов: ингибиторы контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа; цитокины, активирующие работу иммунных клеток; генномодифицированные Т-лимфоциты (CAR-T клетки); вакцины на основе собственных антигенов, неоантигенов, персонализированные (аутологичные) вакцины на основе дендритных клеток (ДК) пациента, ДНК, мРНК и синтетических пептидов. Иммунный ответ при применении вышеперечисленных препаратов осуществляется, главным образом, Т-лимфоцитами. Аутологичные ДКВ считаются наиболее перспективными, поскольку способны индуцировать поликлональный и долговременный противоопухолевый иммунный ответ при минимальной токсичности, тогда как терапия ИКТ сопровождается тяжелыми нежелательными явлениями и риском резистентности [4, 5]. Кроме того, ДКВ активируют работу иммунной системы по распознаванию и уничтожению опухолевых клеток вследствие усиления презентации опухолевых антигенов.

Персонализированные ДКВ демонстрируют высокий профиль безопасности и статистически значимое улучшение выживаемости пациентов,

compared to 3 months for BIS. In the main study, the PT-HD-CV regimen induced an objective tumor response in 53.9 % of animals ($p = 0.0052$ vs. control), prolonged median TTP (63 days vs. 32 days in controls), and improved OS, with 3 out of 13 animals surviving without progression. The therapeutic HDCV regimen and doxorubicin were less effective.

Conclusion. A novel TSS model (164 MSar FE, passage 72) was characterized and validated, demonstrating the anti-tumor activity of a prophylactic–therapeutic HDCV regimen.

Keywords: homologous cell product; dendritic cells; pre-clinical studies; transplantable murine spindle cell sarcoma

For Citation: Elena D. Ermakova, Irina A. Tumanyan, Ekaterina A. Radetskaya, Anna B. Danilova, Yulia D. Von, Margarita L. Tyndyk, Maria A. Zaitseva, Lidia V. Lianginen, Irina A. Baldueva, Aleksei V. Novik, Maria A. Khalipova, Natalia A. Efremova, Elena I. Fedoros, Tatiana L. Nekhaeva. Evaluation of the Pharmacological Activity of a Homologous Murine Dendritic Cell Vaccine in a Novel *in vivo* Model of Transplantable Murine Spindle Cell Sarcoma 164 MSar FE. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 879-891.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2566

что подтверждается клиническими данными [6–8].

В соответствии с ФЗ № 180 от 23.06.2016 «О биомедицинских клеточных продуктах» для регистрации клеточного продукта на основе ДК, необходимо проведение ДКИ. Согласно постановлению Правительства № 385 от 28.03.2024, для индивидуальных биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) при подаче документов на получение разрешения для клинического применения требуется отчет о ДКИ без обязательного проведения клинических исследований. Следовательно, выбор приемлемых протоколов ДКИ является ключевым этапом создания и вывода на рынок персонализированных БМКП на основе ДК.

Основной трудностью является отсутствие релевантных животных моделей, позволяющих экстраполировать полученные *in vivo* результаты на человека. До 95 % ДКИ в экспериментальной онкологии выполняют на мышах [9]. Однако если для изучения фармакодинамики антиметаболитов или противоопухолевых антибиотиков вполне подходят или перевиваемые или химически индуцированные опухоли [10, 11], а для моноклональных антител — ксенографты [12], то для аутологичных БМКП стандартные *in vivo* модели пригодны ограниченно. Важно, чтобы модель *in vivo* адекватно воспроизводила опухолевый процесс: скорость роста новообразований не должна быть слишком интенсивной или, напротив, замедленной, поскольку ожидаемый эффект связан не с прямой цитотоксичностью, а с постепенным формированием антигенспецифи-

ческого иммунного ответа на введение БМКП, и это необходимо зафиксировать в ДКИ [13]. Кроме того, для получения более достоверных результатов и воссоздания персонализированного подхода у пациентов предпочтительнее использовать сингенные опухоли.

Разработанная на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова ДКВ CaTeVac потенциально обладает противоопухолевым действием в отношении меланом, глиальных опухолей ЦНС и сарком мягких тканей (СМТ). Протоколы экспериментов с перевиваемыми меланомами и глиальными опухолями подробно описаны [14], тогда как о перевиваемых СМТ сведения немногочисленны. При этом, несмотря на низкую распространенность СМТ среди взрослого населения ($< 1\%$), их высокая степень злокачественности и неблагоприятный прогноз метастазирования (25–40 %) определяют актуальность доклинического поиска эффективных в отношении этой нозологии препаратов [15].

Таким образом, обоснованы получение, характеристика и апробация новой *in vivo* модели ПВС мыши 164 MSar FE, полученной от мышей-доноров линии BALB/c с СМТ, индуцированной однократным подкожным введением бензо(а)пирена.

Материалы и методы

Мыши линии BALB/c (самцы и самки) возрастом 3–4 мес. и средней массой 20–23 г были получены из ФГБУН «НИЦ БТ», филиал «Андреевка» ФМБА (Московская обл., Россия). Животные содержались в стандартных условиях вивария НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: температуре — 18–26 °C, влажности воздуха — 30–70 %, 12-часовом фотопериоде. Фильтрованную воду и стандартный гранулированный корм (ООО «ПРОВИМИ», Россия) животные получали *ad libitum*.

Получение первичной культуры 164 MSar FE. После механической дезагрегации фрагментов аутохтонной ИБС, фильтрации и центрифугирования клеточный осадок ресуспендировали в полной питательной среде DMEM/F12 с добавками: 20 % сыворотки эмбрионов коров (Биолот, РФ), L-глутамин (Биолот, РФ), трансферрин-инсулин-селен ITS (Gibco, США), пенициллин и стрептомицин (Sigma-Aldrich, США). Культивирование на пластиковых флаконах (Sarstedt, Германия) проводили при 37 °C и 5 % CO₂. Монослой клеток обрабатывали раствором Трипсина-Версена. Жизнеспособность определяли с помощью акридинового оранжевого на счетчике клеток LUNA-II YF™ (Logos Biosystems, Южная Корея). Ежедневно меняли питательную среду. Клетки замораживали в криосреде: 50 %

DMEM/F12, 40 % ЭС и 10 % ДМСО, в контролируемом режиме: охлаждение на 1 °C/мин до –25 °C с последующим быстрым замораживанием до –196 °C. Итоговая концентрация перед заморозкой составляла 3×10^6 кл/ампула.

Жизнеспособность размороженных и ресуспендированных в физиологическом растворе (Solopharm, Россия) для инокуляции животным клеток (11-й, 40-й и 72-й пассаж) составляла 92–98 %, конечная концентрация — $21,3 \times 10^6$ кл/мл.

Протокол индукции ИБС и прививки ПВС *in vivo*. В эксперимент было включено 110 мышей линии BALB/c: 55 самцов и 55 самок. Группе самцов ($n = 25$) и самок ($n = 25$) мышей индуцировали СМТ однократным подкожным введением 2 мг бензо(а)пирена (Fluka, Швейцария) в 0,2 мл растительного масла в область правого бедра. Оставшимся животным инокулировали культуру ПВС мыши 164 MSar FE одного из трех пассажей подкожно в область правого бедра объемом 0,15 мл/мышь ($3,2 \times 10^6$ кл/мышь). Сформировали группы: введение культуры ПВС мыши после 11 пассажей (11П); введение культуры ПВС мыши 40-го пассажа (40П); введение культуры ПВС мыши 72-го пассажа (72П) по 10 самцов и 10 самок в каждой группе. За животными вели ежедневное наблюдение, фиксировали латентный период роста опухоли. Измерение размеров опухолей проводили по общепринятой методике дважды в неделю на протяжении всего опыта [16]. Объем опухоли (в см³) рассчитывали по формуле эллипсоида: $V = (a \cdot b^2)/2$, где a — больший линейный размер опухолевого узла, мм, b — меньший. Прирост объема опухолей оценивали линейным методом трапеций: $\Delta V = 0,5 \cdot (V_n + V_{n+1}) \cdot (t_x - t_{x+1})$, где V_n — изначальный средний на группу объем опухоли (см³), V_{n+1} — средний на группу объем опухоли в день измерения (см³), $(t_x - t_{x+1})$ — продолжительность временного интервала между измерениями (сут).

Дизайн сравнительного эксперимента по оценке параметров опухолевого роста ИБС и ПВС представлен на рис. 1.

Оценка фармакодинамики ГДКВ. В эксперименте по изучению фармакологического действия ГДКВ на модели ПВС использовали 51 самку мышей линии BALB/c. Для получения гомологичного БМКП на основе ДК мыши использовали технологию, аналогичную технологии получения аутологичной ДКВ CaTeVac [17]. Для нагрузки и активации незрелых ДК мыши раково-тестикулярными антигенами использовали запатентованный клеточный продукт IRTAN 2018, содержащий равные доли лизатов восьми клеточных линий меланомы кожи человека (патент RU 2714208 C1, выдан от 13.02.2020). Контроль соответствия полученных ГДКВ вак-

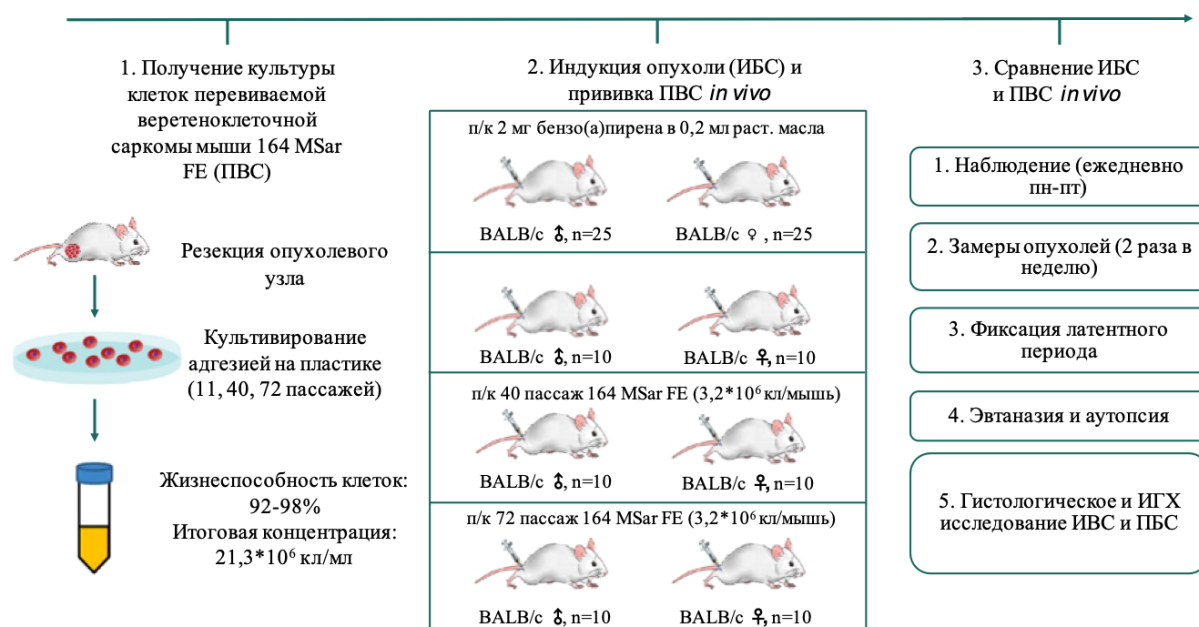


Рис. 1. Дизайн сравнительного эксперимента по оценке параметров опухолевого роста ИБС и ПВС

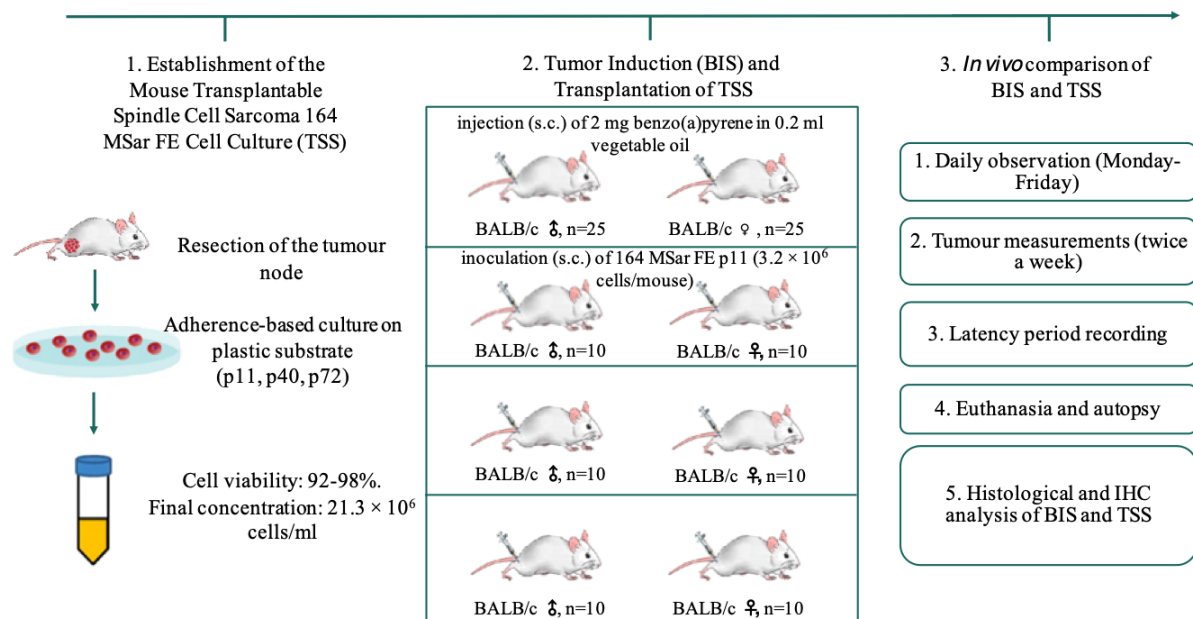


Fig. 1. Experimental design for the comparative analysis of tumor growth parameters in BIS and TSS

цинным ДК человека проводили по экспрессии наиболее значимых поверхностных антигенов зрелых ДК методом проточной цитометрии (BD FACSCanto II, США) с применением моноклональных антител, меченных флуорохромом, специфичных к определяемому маркеру (BD Bioscience, США).

Для изучения фармакодинамики ГДКВ на модели ПВС сформировали четыре группы животных с учетом массы тела: 1) профилактически лечебный режим ГДКВ (ПЛ-ГДКВ, $n = 13$); 2) лечебный режим ГДКВ (Л-ГДКВ, $n = 13$); 3) монокимиотерапия доксорубицином (ДОКС, $n = 13$); 4) контрольная группа без лечения (К, $n = 12$).

Мышам из группы ПЛ-ГДКВ в течение четырех недель еженедельно внутрикожно вводили ГДКВ в область левой задней лапы в объеме 0,15 мл/мышь ($37,0 \times 10^3$ кл/мышь), что эквивалентно терапевтической дозе для пациентов, получавших ДКВ CaTeVac в клинической практике, с учетом межвидового коэффициента пересчета доз человек-мышь [18]. По истечении указанного срока животным всех групп в область правой задней лапы подкожно инокулировали клетки ПВС в объеме 0,15 мл/мышь ($3,2 \times 10^6$ кл/мышь). Через 48 ч животным группы ДОКС однократно внутривенно вводили доксорубин (АО «ОНОПБ», Россия) в дозе 8 мг/кг; животным группы Л-ГДКВ начинали

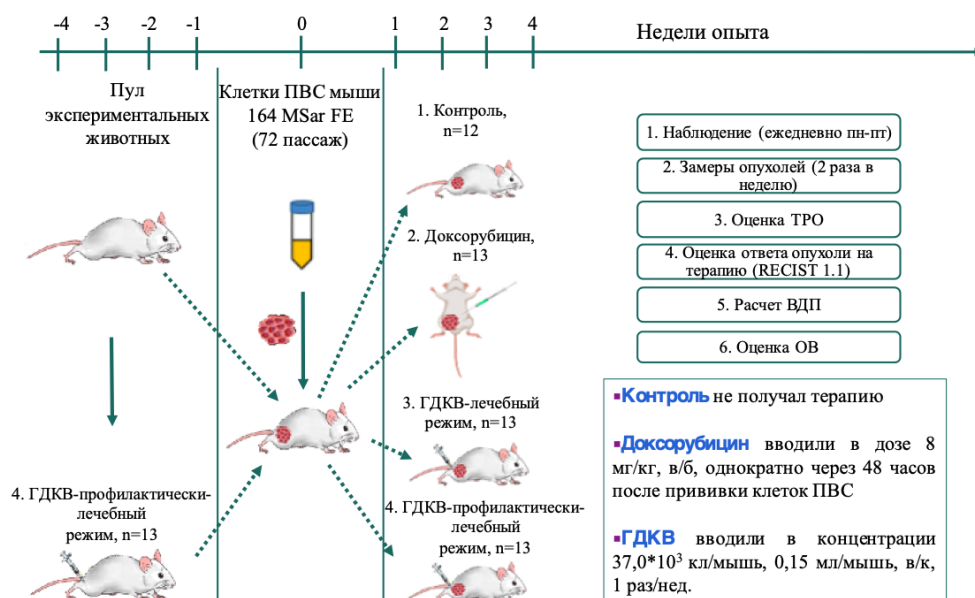


Рис. 2. Дизайн эксперимента по изучению фармакологического действия ГДКВ на новой *in vivo* модели ПВС мыши 164 MSar FE (72-й пассаж)

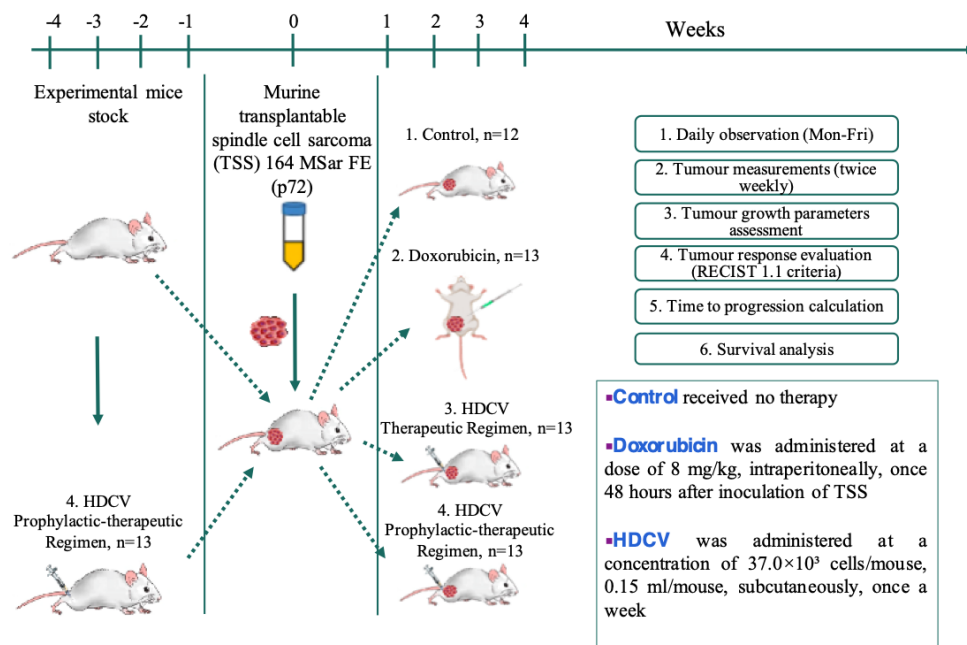


Fig. 2. Experimental design for evaluating the antitumor efficacy of HDCV in the novel *in vivo* TSS 164 MSar FE model (p72)

введение ГДКВ в лечебном режиме: еженедельное внутрикожное введение ГДКВ в указанных объеме и концентрации в течение четырех недель (итого четыре введения ГДКВ); мышам с профилактически-лечебным введением продолжали терапию ГДКВ по той же схеме, что и для животных в лечебном режиме (итого восемь введений ГДКВ). Животные контрольной группы ($n = 12$) находились без лечения.

Процент торможения роста опухоли (ТПО) рассчитывали по формуле: $ТПО = (VK - VO) / VK \times 100 \%$, где VK — средний объем опухоли в контрольной группе, $мм^3$; VO — средний объем опухоли в опытной группе, $мм^3$. Ответ ПВС на терапию после 4- или 8-недельного курса ГДКВ

оценивали по модифицированным критериям RECIST 1.1 с учетом рекомендаций по их применению для иммунологических препаратов [19]. Прогрессированием считали увеличение большего линейного размера опухолевого узла на 30 % или более в сравнении с первым замером; частичным ответом — на 20 % или более, а стабилизацией — отсутствие уменьшения линейного размера, достаточного для оценки «частичный ответ», или увеличения, которое можно оценить как «прогрессирование». Также на основании критериев RECIST 1.1. рассчитывали ВДП опухоли. Вели учет погибших животных для оценки ОВ.

Графическое представление дизайна эксперимента представлено на рис. 2.

Таблица. Основные параметры опухолевого роста индуцированной бензо(а)пиреном саркомы мыши и перевиваемой веретенноклеточной саркомы мыши 164 MSar FE различных пассажей (11, 40, 72)

Группы	Показатель	Сутки после индукции						
		83	90	97	104	111	ΔV , см ³ /14 сут	
ИБС самки	V, см ³	0,7 ± 0,1	2,6 ± 0,5	6,0 ± 1,1	9,2 ± 1,8	12,3 ± 1	44,4**	
	n	25	25	22	17	14		
ИБС самцы	V, см ³	0,8 ± 0,1	2,7 ± 0,5	6,0 ± 1,1	9,3 ± 1,7	12,1 ± 1,2	41,3**	
Группы	Показатель	Сутки после инокуляции						
		7	9	11	14	18	21	ΔV , см ³ /14 сут
ПВС 11 самки	V, см ³	0,6 ± 0,2	1,9 ± 0,3	2,3 ± 0,3/ 2,3 ± 0,3	4,0 ± 0,4	5,5 ± 0,3/ 6,9 ± 0,1	6,9 ± 0,2/ 7,8 ± 0,1	53,7
	n	10	10	10/4	10	10/6	10/4	
ПВС 11 самцы	V, см ³	0,6 ± 0,1	1,4 ± 0,3/ 1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,4/ 2,1 ± 0,5	3,3 ± 0,8	5,0 ± 0,8/ 6,7 ± 0,2	6,3 ± 1,1/ 8,1 ± 2,6	46,2
	n	10	10//2	10//4	10	10//3	10/3	
ПВС 40 самки	V, см ³	0	0,4 ± 0,1/ 0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1/ 0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,1/ 1,1 ± 0,2	0,3 ± 0,1/ 1,1 ± 0,4	0,2 ± 0,1/ 1,0 ± 0,5	4,5
	n	10	10/2	10/4	10/5	10/7	10/8	
ПВС 40 самцы	V, см ³	0	0,4 ± 0,1/ 0,5 ± 0,1	0,7 ± 0,1/ 0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1/ 0,9 ± 0,0	0,4 ± 0,1/ 1,1 ± 0,3	0,3 ± 0,2/ 1,3 ± 0,5	6,3
	n	10	10//3	10/3	10/4	10/5	10/7	
ПВС 72 самки	V, см ³	0,04 ± 0,01	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,4	1 ± 0,2	1,7 ± 0,3	2,8 ± 0,4	16,1
	n	10	10	10*	5	5	5	
ПВС 72 самцы	V, см ³	0,05 ± 0,01	0,5 ± 0,1	0,8 ± 0,4	1 ± 0,2	1,8 ± 0,3	3,2 ± 0,5	17,9
	n	10	10	10*	5	5	5	

V — объем опухолей; n — количество животных; ΔV — прирост объема опухолей, см³/14 суток; * с 90-й по 104-й день; / — опухоли спонтанно регрессировали или не было роста; ** у пяти животных взяты образцы опухоли и близлежащих тканей для изучения их микроокружения.

Table. Key tumor growth parameters of murine benzo[a]pyrene-induced sarcoma and transplantable murine spindle cell sarcoma line 164 MSar FE (p11, p40, p72)

Group	Parameter	Days after tumor induction						
		83	90	97	104	111	ΔV , cm ³ /14 days	
BIS, females	V, cm ³	0.7 ± 0.1	2.6 ± 0.5	6.0 ± 1.1	9.2 ± 1.8	12.3 ± 1	44.4*	
	n	25	25	22	17	14		
BIS, males	V, cm ³	0.8 ± 0.1	2.7 ± 0.5	6.0 ± 1.1	9.3 ± 1.7	12.1 ± 1.2	41.3*	
	n	25	25	21	15	14		
Group	Parameter	Days after inoculation						
		7	9	11	14	18	21	
TSS p11, females	V, cm ³	0,6 ± 0.2	1.9 ± 0.3	2.3 ± 0.3/ 2.3 ± 0.3	4.0 ± 0.4	5.5 ± 0.3/ 6.9 ± 0.1	6.9 ± 0.2/ 7.8 ± 0.1	53.7
	n	10	10	10/4	10	10/6	10/4	
TSS p11, males	V, cm ³	0.6 ± 0.1	1.4 ± 0.3/ 1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.4/ 2.1 ± 0.5	3.3 ± 0.8	5.0 ± 0.8/ 6.7 ± 0.2	6.3 ± 1.1/ 8.1 ± 2.6	46.2
	n	10	10/2	10/4	10	10/3	10/3	
TSS p40, females	V, cm ³	0	0.4 ± 0.1/ 0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1/ 0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1/ 1.1 ± 0.2	0.3 ± 0.1/ 1.1 ± 0.4	0.2 ± 0.1/ 1.0 ± 0.5	4.5
	n	10	10/2	10/4	10/5	10/7	10/8	
TSS p40, males	V, cm ³	0	0.4 ± 0.1/ 0.5 ± 0.1	0.7 ± 0.1/ 0.8 ± 0.1	0.6 ± 0.1/ 0.9 ± 0.0	0.4 ± 0.1/ 1.1 ± 0.3	0.3 ± 0.2/ 1.3 ± 0.5	6.3
	n	10	10/3	10/3	10/4	10/5	10/7	
TSS p72, females	V, cm ³	0.04 ± 0.01	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.4	1 ± 0.2	1.7 ± 0.3	2.8 ± 0.4	16.1
	n	10	10	10**	5	5	5	
TSS p11, males	V, cm ³	0.05 ± 0.01	0.5 ± 0.1	0.8 ± 0.4	1 ± 0.2	1.8 ± 0.3	3.2 ± 0.5	17.9
	n	10	10	10**	5	5	5	

V — tumor volume; n — number of animals; ΔV — tumor volume increment, cm³/14 days; / — spontaneous tumor regression or no growth observed; * from day 90 to 104; ** tumor and adjacent tissue samples collected from 5 animals to tumor microenvironment analysis.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили в ПО GraphPad Prism 8 и Microsoft Excel 16.5. Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро — Уилка, различия между группами в случае нормального распределения определяли, используя t-критерий Стьюдента, а ненормального — критерий Манна — Уитни. Для сравнения частотных показателей — точный метод Фишера. Анализ ВДП и ОВ проводили методом Каплана — Майера с использованием *log-rank* теста (χ^2). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика полученной первичной культуры 164 MSar FE

Клеточная линия 164 MSar FE, выделенная из индуцированной бензо(а)пиреном СМТ мыши, морфологически представляла собой клетки веретеновидной формы, среди которых встречались клетки округлой формы. При образовании конфлюэнтного монослоя наблюдали тенденцию к образованию радиальных скоплений. Культура 164 MSar FE депонирована в ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных» ФГБУ «ИНЦ РАН» под номером РККК(П) 803Д (патент RU 2796351, выдан 22.05.2023).

Сравнение основных параметров роста ИБС и ПВС 164 MSar FE

Первая ИБС была обнаружена на 83-е сут после введения бензо(а)пирена животным, оп-

тимального для начала экспериментов объема опухоли достигли в среднем на 90-е сут [20].

После инокуляции животным клеток ПВС различных пассажей латентный период сократился до 7–9 сут. При наблюдении за животными с ПВС (11П, 40П) выявлены случаи спонтанной регрессии опухолей. Новообразования не достигали объема, оптимального для их использования в качестве *in vivo* модели. У мышей с ПВС, пассированной 72 раза, напротив, были отмечены 100 %-ная перевиваемость и линейный рост. Опухоли достигали необходимых размеров на 11–14 сут после инокуляции (в отличие от 3 мес. для аутохтонной ИБС). Результаты измерений объемов ИБС и ПВС у животных приведены в табл.

Согласно результатам гистологического исследования, представленным на рис. 3, аутохтонная ИБС, послужившая материалом для создания клеточной линии 164 MSar FE, являлась низкодифференцированной веретеноклеточной саркомой. Наблюдали крупные веретеновидные клетки с выраженным ядерным полиморфизмом и крупными ядрышками. Описанные морфологические характеристики полностью сохранялись в опухолях, полученных *in vivo* из клеточных культур 164 MSar FE на всех исследованных пассажах, включая промежуточные (11-й и 40-й пассажи).

Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD31, представленное на рис. 4, подтвердило сходство характера васкуляризации в

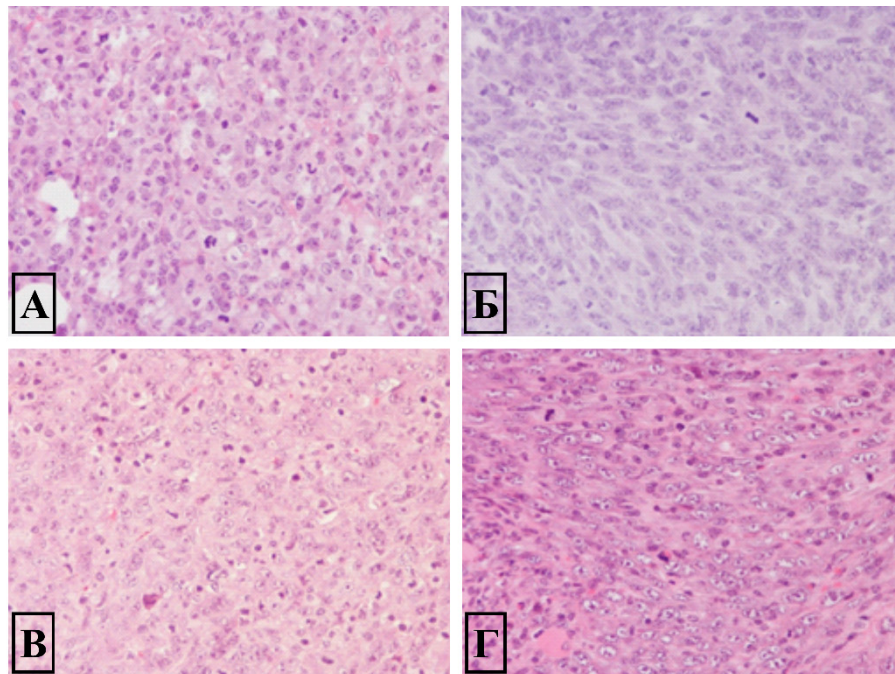


Рис. 3. А — ИБС мыши; Б — ПВС мыши 164 MSar FE, 11-й пассаж; В — ПВС мыши 164 MSar FE, 40-й пассаж; Г — ПВС мыши 164 MSar FE, 72-й пассаж. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

Fig. 3. А — murine BIS; Б — murine TSS 164 MSar FE p11; В — murine TSS 164 MSar FE p40; Г — murine TSS 164 MSar FE p72. H&E ($\times 400$)

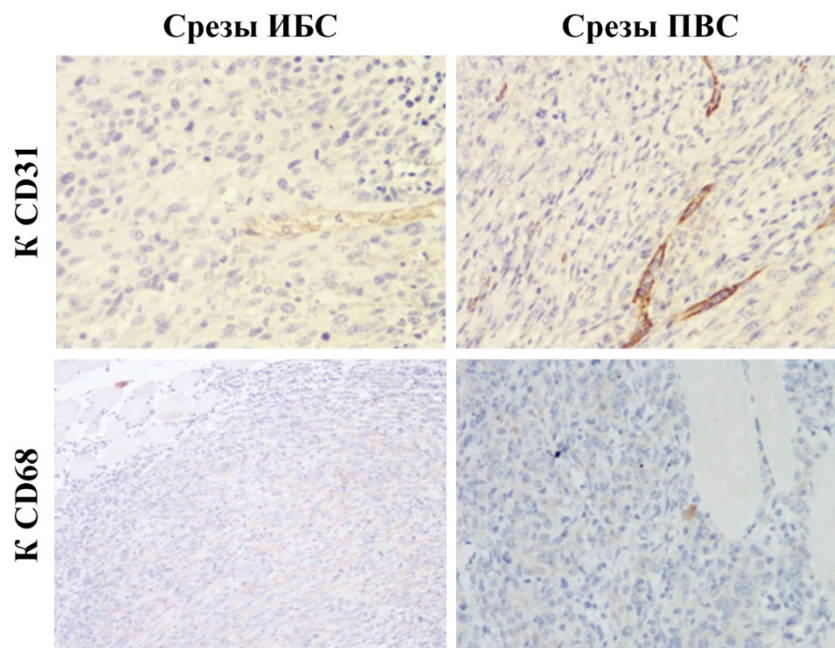


Рис. 4. Первый ряд: окрашивание антителами к CD31 (1:250). Второй ряд: окрашивание антителами к CD68 (1:250). Первая колонка: окрашенные срезы ИБС. Вторая колонка: окрашенные срезы ПВС (72-й пассаж)

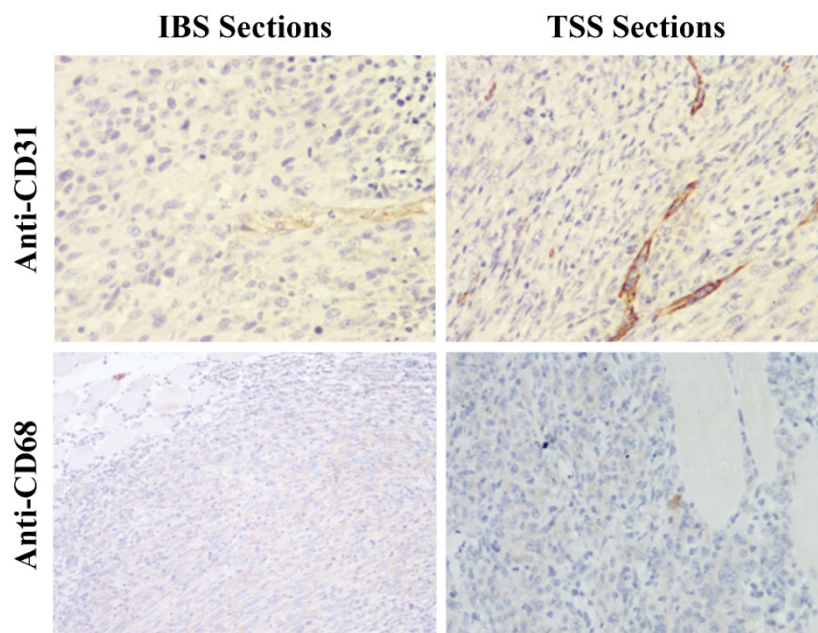


Fig. 4. Top row: anti-CD31 immunostaining (1:250). Bottom row: anti-CD68 immunostaining (1:250). Left column: Stained BIS sections. Right column: Stained TSS p72 sections

ИБС и ПВС, что проявлялось в наличии развитой сети капилляров. Окрашивание с CD68 (рис. 4) показало отсутствие значимой инфильтрации CD68-позитивными клетками как в аутохтонных ИБС, так и в привитой ПВС (72-й пассаж).

Таким образом, ПВС мыши (72-й пассаж) сохраняет гистоморфологию и паттерн васкуляризации аутохтонной ИБС.

Описанные результаты подтверждают перспективность культуры 164 MSar FE как *in vivo* модели для ДКИ.

Оценка фармакодинамики ГДКВ

На 14-е сут после инокуляции ПВС (72-й пассаж) в группе ДОКС зафиксировано статистически значимое уменьшение объема опухолей ($0,51 \pm 0,1 \text{ см}^3$ против $0,8 \pm 0,2 \text{ см}^3$ в контроле; $p < 0,05$), после чего отмечалось возобновление роста опухолей. К концу наблюдения (48-м сут) объем опухоли в группе ДОКС оставался статистически значимо меньшим в 1,79 раза, чем в контроле ($2,9 \pm 0,4 \text{ см}^3$ против $5,3 \pm 0,6 \text{ см}^3$; $p < 0,05$, U-критерий Манна — Уитни).

В группе ПЛ-ГДКВ наблюдалось статистически значимое уменьшение среднего объема опухоли относительно животных контрольной группы с 24-х сут и сохранялось до конца наблюдения. Лечебный режим ГДКВ продемонстрировал ограниченный подавляющий эффект, не достигший статистической значимости.

Однократное введение доксорубина также тормозило рост опухоли максимально до 65 % на 24-е сут эксперимента. Среднее значение ТРО в группе ДОКС составило 38,5 % за весь период наблюдения. У животных в группе ПЛ-ГДКВ выявлен более выраженный и устойчивый эффект — на 28-е сут ТРО стабилизировалось на уровне ≥ 50 %, а среднее значение ТРО составило 43,6 %.

В группе Л-ГДКВ не отмечено статистически значимых различий с контролем.

Несмотря на зафиксированную наименьшую динамику роста опухолей в группе ПЛ-ГДКВ, статистически значимых различий с контрольными животными по показателю ТРО достигнуто не было. Это может быть связано как с вариабельностью модели, так и с индивидуальным характером иммунного ответа мышей на введение ГДКВ.

В связи с этим оценивали индивидуальный ответ опухоли на терапию ГДКВ у каждого животного и ВДП. К 41-м сут опыта прогрессирование отмечено у 100 % контрольных животных.

В группе ДОКС количество мышей с прогрессированием снизилось до 61,53 % ($p = 0,0391$, точный критерий Фишера). Введение ГДКВ в лечебном режиме не оказывало значимого воздействия: у 69,24 % животных отмечено прогрессирование ($p = 0,0957$). Среди животных группы ПЛ-ГДКВ прогрессирование выявлено у шести из 13 особей, при этом уровень значимости был на порядок выше, чем в группе ДОКС (46,14 %, $p = 0,0052$).

В контрольной группе медиана ВДП составила 32,5 сут (95 % ДИ 11,0–38,0), в группах ДОКС и Л-ГДКВ — 34 сут (95 % ДИ 11,0–41,0), тогда как в группе ПЛ-ГДКВ 50 % животных развили прогрессирующие опухоли только к 41 сут (95 % ДИ 11,0–41,0). Сравнение кривых Каплана — Майера, представленное на рис. 5А (рис. 5), выявило значимое увеличение ВДП в группе ПЛ-ГДКВ по сравнению с контролем ($p = 0,0152$, *log-rank test*).

Эффективность ГДКВ характеризовалась полным регрессом опухоли у части животных в группе с ПЛ-ГДКВ (3/13 животных) и в группе Л-ГДКВ (1/13 животных). Из графика ОВ, представленном на рис. 5Б (рис. 5), очевидно, что наибольшая продолжительность жизни без прогрессирования (581 сут) зафиксирована в группе ПЛ-ГДКВ ($p = 0,0380$ относительно контроля, *log-rank test*).

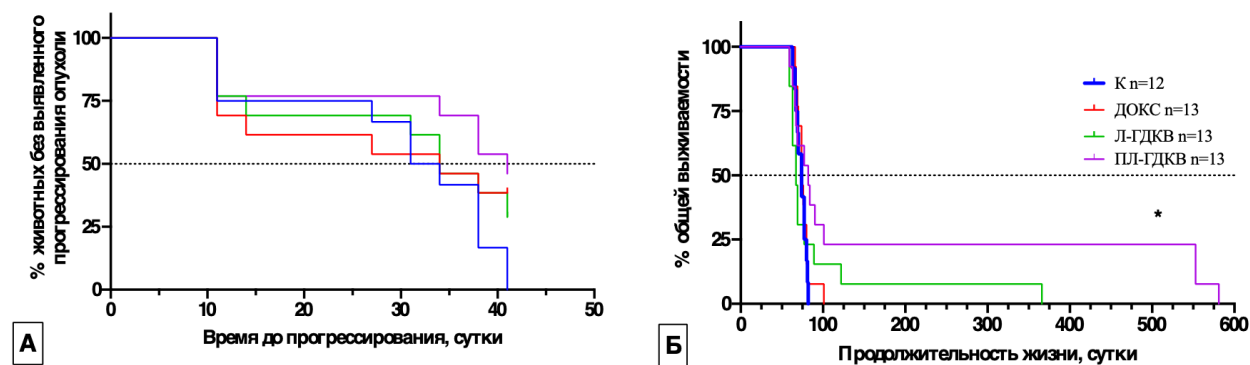


Рис. 5. А — время до прогрессирования; Б — общая выживаемость

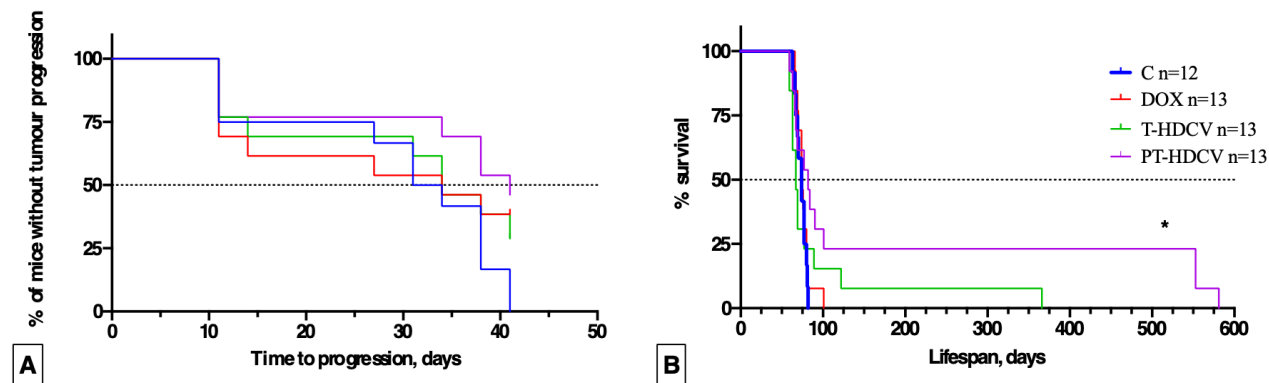


Fig. 5. A — Time to progression; B — Overall survival

Обсуждение

Сравнение с известными in vivo моделями СМТ

В ДКИ противоопухолевой активности новых препаратов широко применяются ксенотрансплантаты сарком как мягких тканей, так и сарком костей. Модель подразумевает имплантацию опухолевого материала человека иммунодефицитным мышам различных линий. Фундаментальным ограничением использования ксенотрансплантатов в исследованиях иммунотерапевтических препаратов является невозможность оценить взаимодействие опухоли с иммунными клетками или микроокружением опухоли из-за отсутствия у этих мышей иммунной системы [21]. Альтернативно используют линии генномодифицированных мышей (например, с гетерозиготной делецией в гене *Pten* или *Trp53*), у которых СМТ развиваются спонтанно [22]. Ключевое ограничение таких моделей — низкая пенетрантность мутаций и длительный латентный период развития опухолей, что затрудняет планирование и проведение ДКИ.

Для ПБС мыши 164 MSar FE установлен сокращенный латентный период, 100 %-ная перевиваемость, а также стабильный линейный рост опухолей в иммунокомпетентных организмах. Таким образом, разработанная нами новая *in vivo* модель лишена описанных недостатков и превосходит существующие по ключевым характеристикам.

Сравнение с клиническими данными

Продemonстрирована выраженная противоопухолевая активность при применении ГДКВ в профилактически-лечебном режиме. Отсутствие роста опухоли наблюдали у 3/13 животных в группе ПЛ-ГДКВ и средняя продолжительность жизни без прогрессирования составила более 180 сут, максимальная — 581 сут. Схожие результаты (с поправкой на разницу в средней продолжительности жизни мышей и человека) были G. Schreibelt et al. [23]: у четырех из 14 пациентов с меланомой IV стадии, получивших курс ДКВ, нагруженных опухолеассоциированными антигенами тирозиназы и gp100 — ВДП увеличивалось до 12–35 мес. Аналогичные результаты клинического применения ДКВ CaTeVac для лечения меланомы были получены коллективом авторов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2025 г. [8].

Полученные нами данные об увеличении ВДП в 1,2 раза у животных с привитыми саркомами и получившими ГДКВ в профилактически лечебном режиме относительно животных, получивших доксорубин, согласуются с опытом клинической апробации аутологичной ДКВ

CaTeVac, произведенной в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, у пациентов с СМТ. Так, медиана ВДП у пациентов, получавших ДКВ, составила 4,3 мес., что превосходит значения, полученные у пациентов с монокимиотерапией (2 мес.) более чем в два раза [24].

Заключение

Экспериментально обоснована возможность использования новой *in vivo* модели для оценки эффективности гомологичных БМКП. Преимуществами полученной *in vivo* модели являются уменьшение латентного периода развития опухоли с сохранением невысокой динамики роста, сокращение срока достижения опухолью оптимального объема, сохранение исходных морфологических характеристик опухоли и ее микроокружения.

Проведенное ДКИ показало, что профилактически-лечебный режим введения ГДКВ обладает наибольшим иммунотерапевтическим действием. Полученные результаты согласуются с опубликованными в научной литературе данными клинической апробации клеточной иммунотерапии, что доказывает релевантность использованной *in vivo* модели.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД № 123» и нормами биоэтики Совета международных научно-медицинских организаций и Международного совета по науке о лабораторных животных. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 23/48 от 20.02.2020).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

Ethical principles for the treatment of laboratory animals were followed in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental or Other Scientific Purposes (ETS No. 123), as well as the bioethical norms of the CIOMS and the ICLAS. The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 23/48 dated February 20, 2020).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Вклад авторов:

Ермакова Е.Д. — планирование эксперимента, статистический анализ, подготовка рукописи;

Радецкая Е.А., Тындык М.Л. — ведение эксперимента;

Туманян И.А. — ведение эксперимента, подготовка гистологического материала, проведение иммуногистохимического исследования;

Вон Ю.Д. — анализ гистологического материала, оценка результатов иммуногистохимического исследования;

Данилова А.Б., Ефремова Н.А. — получение и описание культуры клеток 164 MSar FE;

Зайцева М.А. — аудит исследования, оформление рукописи;

Лянгинен Л.В. — аудит плана и отчета по исследованию, оформление рукописи;

Балдуева И.А., Новик А.В. — рецензирование рукописи;

Халипова М.А. — получение гомологичного клеточного продукта;

Федорос Е.И. — концепция, статистический анализ, редактирование рукописи;

Нехаева Т.Л. — концепция, планирование эксперимента, редактирование рукописи.

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 или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship meets the ICMJE criteria.

Ermakova E.D. — experimental design, statistical analysis, manuscript preparation;

Radetskaya E.A., Tyndyk M.L. — experimental execution;

Tumanyan I.A. — experimental execution, histological material preparation, immunohistochemical analysis;

Von Yu.D. — histological material analysis, evaluation of immunohistochemical results;

Danilova A.B., Efremova N.A. — generation and characterization of the 164 MSar FE cell culture;

Zaitseva M.A. — research audit, manuscript preparation;

Lyanginen L.V. — audit of study plan and final report, manuscript preparation;

Baldueva I.A., Novik A.V. — manuscript review;

Khalipova M.A. — generation of homologous cell product;

Fedoros E.I. — conceptualization, statistical analysis, manuscript editing;

Nekhaeva T.L. — conceptualization, experimental design, manuscript editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, and agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Безбородова О.А., Панкратов А.А., Немцова Е.Р., et al. Противоопухолевые лекарственные препараты: планирование доклинических исследований по оценке эффективности и безопасности. *Ведомости НЦЭСМП*. 2020; 10(2): 96-110.-EDN: ITHXBZ.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42994203_45408608.pdf. [Bezborodova O.A., Pankratov A.A., Nemtsova E.R., et al. Anti-tumour drugs: planning preclinical efficacy and safety

studies. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020; 10(2): 96-110.-EDN: ITHXBZ.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42994203_45408608.pdf (In Rus)].

2. Дмитриева М.В., Барышникова М.А., Орлова О.Л., et al. Технологические аспекты создания неопептидных вакцин. *Российский биотерапевтический журнал*. 2022; 21(4): 10-21.-EDN: QPEMBM.-DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-4-10-21. [Dmitrieva M.V., Baryshnikova M.A., Orlova O.L., et al. Technological aspects of creating neopeptide vaccines. *Russian Journal of Biotherapy*. 2022; 21(4): 10-21.-EDN: QPEMBM.-DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-4-10-21 (In Rus)].
3. Царев И.Л., Мелерзанов А.В. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии. *Исследования и практика в медицине*. 2017; 4(3): 51-65.-EDN: ZGIHPX.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29992201_69099252.pdf. [Tsarev I.L., Melerzanov A.V. Review of approaches to immunotherapy in oncology. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017; 4(3): 51-65.-EDN: ZGIHPX.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29992201_69099252.pdf (In Rus)].
4. Suda K. The ABCs of preventing hyperprogressive disease after immunotherapy: awareness, biomarkers, and combination. *J Thorac Dis*. 2019; 11(Suppl 3): S347-S351.-DOI: 10.21037/JTD.2018.12.112.
5. Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Проценко С.А., et al. Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.: СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 2020; 126.-URL: <https://www.niioncologii.ru/science/oncoimmunology/dendritnokletochnye-vakciny-v-immunoterapii-bolnyh-solidnymi-opuholyami.pdf>. [Baldueva I.A., Nekhaeva T.L., Protsenko S.A., et al. Dendritic-cell vaccines in immunotherapy of patients with solid tumors: a manual for doctors and students in the system of higher and postgraduate education.: St. Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2020; 126.-URL: <https://www.niioncologii.ru/science/oncoimmunology/dendritnokletochnye-vakciny-v-immunoterapii-bolnyh-solidnymi-opuholyami.pdf> (In Rus)].
6. Bol K.F., Schreibelt G., Rabold K., et al. The clinical application of cancer immunotherapy based on naturally circulating dendritic cells. *J ImmunoTher Cancer*. 2019; 7: 109.-DOI: 10.1186/s40425-019-0580-6.
7. Perez C.R., De Palma M. Engineering dendritic cell vaccines to improve cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2019; 10: 5408.-DOI: 10.1038/s41467-019-13368-y.
8. Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Новик А.В., et al. Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 753-764.-EDN: ZHOBEU.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_82938416_42506844.pdf. [Nekhaeva T.L., Efremova N.A., Novik A.V., et al. Application of autologous dendritic-cell vaccine CaTeVac in melanoma patients: final results of the DENDRON-01 trial. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 753-764.-EDN: ZHOBEU.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_82938416_42506844.pdf (In Rus)].
9. Workman P., Aboagye E.O., Balkwill F., et al. Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research.

- Br J Cancer.* 2010; 102(11): 1555-1577.-DOI: 10.1038/SJ.BJC.6605642.
10. Сапрыкина Н.С., Борисова Л.М., Киселева М.П., et al. Противоопухолевая активность Ормустина на перевиваемых лейкозах мышей. *Российский биотерапевтический журнал.* 2016; 15(2): 24-31.-EDN: WCKOVF.-URL: <https://bioterapevt.elpub.ru/jour/article/view/805>. [Saprykina N.S., Borisova L.M., Kiseleva M.P., et al. Antitumor activity of Ormustine against transplanted leukemia in mice. *Russian Journal of Biotherapy.* 2016; 15(2): 24-31.-EDN: WCKOVF.-URL: <https://bioterapevt.elpub.ru/jour/article/view/805> (In Rus)].
 11. K Tarab M., M AL-Rekabi F. Therapeutic trial of modified levofloxacin (MOLVX) against induced colorectal aberrant crypt foci (precancerous tissue) in mice. *Iraqi J Vet Med.* 2022; 46(2): 53-65.-DOI: 10.30539/IJVM.V46I2.1554.
 12. Suzuki H., Ohishi T., Tanaka T., et al. A cancer-specific monoclonal antibody against Podocalyxin exerted antitumor activities in pancreatic cancer xenografts. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(1): 161.-DOI: 10.3390/IJMS25010161.
 13. Нехаева Т.Л., Карпов А.Е., Пипиа Н.П., et al. Поиск иммунотерапевтических мишеней в онкологии при формировании иммунного синапса. *Вопросы онкологии.* 2021; 67(3): 344-349.-EDN: MJSCMO.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46258223_54157845.pdf. [Nekhaeva T.L., Karpov A.E., Pipia N.P., et al. Searching for immunotherapeutic targets in oncology during immune synapse formation. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2021; 67(3): 344-349.-EDN: MJSCMO.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46258223_54157845.pdf (In Rus)].
 14. Ponomarev A.V., Shubina I.Zh., Sokolova Z.A., et al. Transplantable murine tumors in the studies of peptide antitumor vaccines. *Oncol Rev.* 2024; 17: 12189.-DOI: 10.3389/or.2023.12189.
 15. Zhou, J., Xu, S., Long, Y., et al. Global burden of soft tissue sarcomas in 204 countries and territories from 1990 to 2021: data from the global burden of disease study 2021. *BMC Public Health.* 2025; 25(1): 1519.-DOI: 10.1186/s12889-025-22782-5.
 16. Воронина Т.А., Середенин С.Б., Яркова М.А., et al. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств. В кн. под редакцией Миронова А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России. Москва: Гриф и К. 2012: 264-275. [Voronina T.A., Seredenin S.B., Yarkova M.A., et al. Methodological guidelines for preclinical study of the anxiolytic (tranquilizing) effect of drugs. In: Mironov A.N., ed. Guidance on conducting preclinical studies of drugs. Moscow: Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health and Social Development of Russia. Grif i K. 2012: 264-75 (In Rus)].
 17. Нехаева Т.Л., Ласьков И.Д., Федорос Е.И., et al. Разработка протокола получения гомологичного клеточного продукта животного происхождения для доклинических исследований противоопухолевой вакцины CaTeVac. *Bull Exp Biol Med.* 2023; 176(12): 785-790.-DOI: 10.47056/0365-9615-2023-176-12-785-790. [Nekhaeva T.L., Laskov I.D., Fedoros E.I., et al. Development of a protocol for obtaining a homologous cell product of animal origin intended for preclinical studies of antitumor vaccine CaTeVac. *Bull Exp Biol Med.* 2023; 176(12): 785-790.-DOI: 10.47056/0365-9615-2023-176-12-785-790 (In Rus)].
 18. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., et al. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости НИЦЭСМП.* 2020; 10(1): 19-28.-EDN: KVZBBV.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42423241_75485055.pdf. [Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarov V.G., et al. Dose selection in preclinical studies: cross-species dose conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2020; 10(1): 19-28.-EDN: KVZBBV.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42423241_75485055.pdf (In Rus)].
 19. Юдин Д.И., Лактионов К.П., Саранцева К.А., et al. Системы критериев оценки ответа солидных опухолей при лечении иммуноонкологическими препаратами. *Злокачественные опухоли.* 2017; 7(1): 42-46.-EDN: YTVXDJ.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29422030_48932473.pdf. [Yudin D.I., Laktionov K.P., Sarantseva K.A., et al. Systems of response evaluation criteria in solid tumors in immuno-oncology treatment. *Malignant Tumours.* 2017; 7(1): 42-46.-EDN: YTVXDJ.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29422030_48932473.pdf (In Rus)].
 20. Аникин И.В., Попович И.Г., Тындык М.Л., et al. Действие производного пластохинона SkQ1 на канцерогенез в мягких тканях, индуцированный бенз(а)пиреном. *Вопросы онкологии.* 2013; 59(1): 89-93.-EDN: RCAZJL.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20291449_81537148.pdf. [Anikin I.V., Popovich I.G., Tyndyk M.L., et al. Effect of plastoquinone derivative SKQ1 on benzo(a)pyrene-induced soft tissue carcinogenesis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2013; 59(1): 89-93.-EDN: RCAZJL.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20291449_81537148.pdf (In Rus)].
 21. Luo W., Hoang H., Liao Y., A humanized orthotopic mouse model for preclinical evaluation of immunotherapy in Ewing sarcoma. *Front Immunol.* 2023; 14: 1277987.-DOI: 10.3389/FIMMU.2023.1277987.
 22. Pasquali S., Moura D.S., Danks M.R., et al. Preclinical models of soft tissue sarcomas — generation and applications to enhance translational research. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2025; (207): 104621.-DOI: 10.1016/J.CRITREVO.2025.104621.
 23. Schreiber G., Bol K.F., Westdorp H., et al. Effective clinical responses in metastatic melanoma patients after vaccination with primary myeloid dendritic cells. *Clin Cancer Res.* 2016; 9(22): 2155-2166.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2205.
 24. Новик А.В., Нехаева Т.Л., Семенова А.И., et al. Десятилетний опыт лекарственной терапии сарком мягких тканей. *Фарматека.* 2020; 27(11): 30-35.-EDN: VDNLQO.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44253756_17404458.pdf. [Novik A.V., Nekhaeva T.L., Semenova A.I., et al. Ten-year experience of pharmacotherapy for soft tissue sarcomas. *Pharmateca.* 2020; 27(11): 30-35.-EDN: VDNLQO.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44253756_17404458.pdf (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 12.12.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 29.01.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Елена Дмитриевна Ермакова / Elena D. Ermakova / ORCID ID: 0000-0003-0259-2567; eLibrary SPIN-5026-9873; Researcher ID ABD-5141-2020; Author ID (Scopus): 57212472516.

Ирина Акоповна Туманян / Irina A. Tumanyan / ORCID ID: 0000-0002-8926-1519; eLibrary SPIN-1165-4685; Researcher ID ABY-6199-2022; Author ID (Scopus): 57212470210.

Екатерина Андреевна Радецкая / Ekaterina A. Radetskaya / ORCID ID: 0000-0003-4374-861X; eLibrary SPIN-7650-5063; Author ID (Scopus): 57369718400.

Анна Борисовна Данилова / Anna B. Danilova / ORCID ID: 0000-0003-4796-0386; eLibrary SPIN-9387-8328; Researcher ID H-7828-2014; Author ID (Scopus): 7005563064.

Юлия Дюсековна Вон / Yulia D. Von / ORCID ID: 0000-0002-5161-5940; eLibrary SPIN-8621-1112; Author ID (Scopus): 59246009300.

Маргарита Леонидовна Тындык / Margarita L. Tyndyk / ORCID ID: 0000-0002-4755-9317; eLibrary SPIN-6349-0014; Researcher ID HSD-1512-2023; Author ID (Scopus): 6602634277.

Мария Анатольевна Зайцева / Maria A. Zaitseva / ORCID ID: 0000-0002-2891-6147; eLibrarySPIN: 3351-262; Author ID (Scopus): 36794704100.

Лидия Васильевна Лянгинен / Lidiia V. Lianginen / ORCID ID: 0000-0003-2197-1386; eLibrarySPIN: 7512-8789; Author ID (Scopus): 54947604900.

Ирина Александровна Балдуева / Irina A. Baldueva / ORCID ID: 0000-0002-7472-4613; eLibrarySPIN: 7512-8789; Researcher ID (WOS): H-9574-2014; Author ID (Scopus): 6602224742.

Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: 0000-0002-2430-4709; eLibrarySPIN: 4549-7885. Researcher ID (WOS): H-7700-2014; Author ID (Scopus): 36866286000.

Мария Андреевна Халипова / Maria A. Khalipova / ORCID ID: 0009-0000-6098-8661; eLibrarySPIN: 2099-2872; Author ID (Scopus): 59331716000.

Наталья Александровна Ефремова / Natalya A. Efremova / ORCID ID: 0000-0002-3533-2721; eLibrarySPIN: 7352-9350; Researcher ID (WOS): P-3886-2015; Author ID (Scopus): 57194491563.

Елена Ивановна Федорос / Elena I. Fedoros / ORCID ID: 0000-0002-2426-9843; eLibrarySPIN: 5366-8969; Researcher ID (WOS): ABG-8750-2020; Author ID (Scopus): 56676437400.

Татьяна Леонидовна Нехаева / Tatyana L. Nekhaeva / ORCID ID: 0000-0002-7826-4861; eLibrarySPIN: 5366-8969; Researcher ID (WOS): L-7268-2018; Author ID (Scopus): 55317526900.

