



Саркома матки: возможность моделирования редкой опухоли и ее морфологическое описание

Е. М. Франциянц¹, А. И. Шихлярова¹, И. В. Нескубина^{1✉}, И. В. Каплиева¹, Л. К. Трепитак¹, В. А. Бандовкина¹, Ю. А. Погорелова¹, Е. И. Сурикова¹, Т. И. Моисеенко¹, Н. Д. Черярина¹, Е. Р. Толмах², А. А. Верескунова², О. Г. Ишонина^{1,2}, Е. В. Вереникина¹, А. П. Меньшенина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ nes kubina. irina@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Создание модели саркомы матки у самок белых беспородных крыс и описание ее морфологических особенностей.

Материалы и методы. В эксперименте *in vivo* были использованы белые беспородные лабораторные крысы-самки ($n = 20$) массой 250 ± 25 г, в качестве экспериментальной модели опухоли использовали штамм крысиной саркомы М1. Исследуемые группы животных: 1-я группа ($n = 10$) – введение 0,5 мл опухолевой взвеси, содержащей $2,5\text{--}3,5 \times 10^6$ клеток с помощью внутривенного катетера с инъекционным портом 22G, $0,9 \times 25$ мм; 2-я группа ($n = 10$) – доноры опухолевого материала с подкожной перевивкой М1 по стандартной методике. При оперативных вмешательствах был использован ксилазин-золетиловый наркоз. Продолжительность эксперимента 21 сут. После умерщвления животных изготавливали срединные продольные гистологические срезы с опухолевого узла толщиной 5–7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином.

Результаты. В отличие от подкожной перевивки саркомы М1 опухоль, растущая в роге матки, характеризовалась наличием в брюшной полости большого количества узловых образований и опухолевых отсеков на брыжейке – лимфоузлов. По клеточному составу опухоли, образованные из взвеси клеток саркомы М1, введенных в правый рог матки, характеризовались полиморфноклеточным типом строения на фоне выраженного неопластического роста. На отдельных участках препаратов с полиповидной формой опухоли были отмечены некроз и кровоизлияния, что соответствует деструктивным признакам быстрого роста и развития саркомы матки.

Заключение. Установлена возможность моделирования относительно редкой опухоли при введении в правый рог матки крыс-самок взвеси клеток саркомы М1. Характер многоузлового роста опухоли с выраженной полиморфностью клеточного состава, участками некроза и кровоизлияния, демонстрирует адекватность модели саркомы матки для реализации исследовательских задач клинической онкологии.

Ключевые слова:

экспериментальная модель, злокачественный рост, саркома М1, опухолевый узел, крысы-самки, морфологическое исследование

Для цитирования: Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В., Каплиева И. В., Трепитак Л. К., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., Сурикова Е. И., Моисеенко Т. И., Черярина Н. Д., Толмах Е. Р., Верескунова А. А., Ишонина О. Г., Вереникина Е. В., Меньшенина А. П. Саркома матки: возможность моделирования редкой опухоли и ее морфологическое описание. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 58-72. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-5> EDN: PBLKYM

Для корреспонденции: Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: nes kubina. irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581–8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731–2019

Соблюдение этических стандартов: работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 06.02.2024 был одобрен протокол исследования (протокол этического комитета № 1/219).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 07.06.2024; одобрена после рецензирования 12.11.2024; принята к публикации 03.12.2024.

© Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В., Каплиева И. В., Трепитак Л. К., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., Сурикова Е. И., Моисеенко Т. И., Черярина Н. Д., Толмах Е. Р., Верескунова А. А., Ишонина О. Г., Вереникина Е. В., Меньшенина А. П., 2024

Uterine sarcoma: the possibility of modeling a rare tumor and providing its morphological description

E. M. Frantsiyants¹, A. I. Shikhlyarova¹, I. V. Neskubina^{1✉}, I. V. Kaplieva¹, L. K. Trepitaki¹, V. A. Bandovkina¹, Yu. A. Pogorelova¹, E. I. Surikova¹, T. I. Moiseenko¹, N. D. Cheryarina¹, E. R. Tolmakh², A. A. Vereskunova², O. G. Ishonina^{1,2}, E. V. Verenikina¹, A. P. Menshenina¹

¹ National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To create a model of uterine sarcoma in female white mongrel rats and provide description of its morphological features.

Materials and methods. In the in vivo experiment, white mongrel female laboratory rats ($n = 20$) weighing 250 ± 25 g were used, and the M1 strain of rat sarcoma was used as an experimental tumor model. The studied groups of animals: Group 1 ($n = 10$) – administration of 0.5 ml of tumor suspension containing $2.5\text{--}3.5 \times 10^6$ cells using an intravenous catheter with an injection port 22G, 0.9×25 mm; group 2 ($n = 10$) – donors of tumor material with subcutaneous M1 grafting according to the standard method. Xylazine-zoletyl anesthesia was used during surgical interventions. The duration of the experiment was 21 days. After killing the animals, median longitudinal histological sections were made from the tumor node, 5–7 microns thick, stained with hematoxylin-eosin.

Results. Unlike subcutaneous grafting of sarcoma M1, the tumor growing in the uterine horn was characterized by the presence in the abdominal cavity of many nodules and tumor dropouts on the mesentery, i.e. lymph nodes. According to the cellular composition, tumors formed from a suspension of M1 sarcoma cells injected into the right horn of the uterus were characterized by a polymorphocellular type of structure against the background of pronounced neoangiogenesis. Necrosis and hemorrhages were noted in certain sections of the preparations with a polyp-like tumor form, which corresponds to destructive signs of rapid growth and development of uterine sarcoma.

Conclusion. The possibility of modeling a relatively rare tumor by introducing a suspension of M1 sarcoma cells into the right uterine horn of female rats has been established. The nature of multinodular tumor growth with pronounced polymorphism of the cellular composition, areas of necrotization and hemorrhage demonstrates the adequacy of the uterine sarcoma model for the implementation of research tasks in clinical oncology.

Keywords:

experimental model, malignant growth, M1 sarcoma, tumor node, female rats, morphological examination

For citation: Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Neskubina I. V., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Bandovkina V. A., Pogorelova Yu. A., Surikova E. I., Moiseenko T. I., Cheryarina N. D., Tolmakh E. R., Vereskunova A. A., Ishonina O. G., Verenikina E. V., Menshenina A. P. Uterine sarcoma: the possibility of modeling a rare tumor and providing its morphological description. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4): 58-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-5> EDN: PBLKYM

For correspondence: Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Compliance with ethical standards: work with animals was carried out in accordance with the rules of the «European Convention for the Protection of Animals Used in Experiments» (Directive 86/609/EEC) and the Helsinki Declaration, as well as in accordance with the «International Recommendations for conducting Biomedical research using animals» and Order No. 267 of the Russian Federation Ministry of Health dated June 19, 2003 «On approval of the rules of laboratory practice». The Bioethics Commission of the NMRC for Oncology, the Russian Federation Ministry of Health on 02/06/2024 approved the research protocol (Protocol of the Ethics Committee No. 1/219).

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 07.06.2024; approved after reviewing 12.11.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Принятие решения о создании новой экспериментальной модели саркомы матки было обусловлено ограниченными возможностями в области онкогинекологии в раскрытии особенностей патогенеза, сложностями в исследовании новых подходов терапии и в заборе материала при формировании однородных групп больных в связи с достаточно редкой встречаемостью сарком матки.

Действительно, обзор современных источников информации свидетельствует о том, что саркомы матки представляют собой группу относительно редких злокачественных опухолей, происходящих из тканей матки, с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом выживаемости [1, 2]. Ежегодная заболеваемость саркомами матки составляет примерно 1,7 на 100 000 женщин, при этом пик заболеваемости приходится на молодой возраст с данной онкопатологией, на долю которой приходится 3–10 % злокачественных новообразований матки [2, 3]. Подтипами сарком матки являются лейомиосаркомы (LMS), эндометриальные стромальные саркомы (ESS) и аденосаркомы (AS). Факторы риска связаны с ожирением, приемом эстрогена и прогестерона в период менопаузы, оральных контрацептивов, лучевой терапией органов малого таза в анамнезе, генетическими дефектами и приемом тамоксифена [1].

LMS является наиболее распространенным типом сарком матки, на долю которой приходится более 60 % случаев, средний возраст начала заболевания – 48 лет. Опухоль в основном представляет собой единичные крупные образования с мягкими, «рыбообразными» на разрезе поверхностями, зачастую расположенными в миометрии [4].

Эндометриальные саркомы подразделяются на стромальные саркомы эндометрия низкой степени злокачественности (LG-ESS), стромальные саркомы эндометрия высокой степени злокачественности (HG-ESS) и недифференцированные стромальные саркомы эндометрия (USS). Являясь вторым по распространенности типом саркомы матки, LG-ESS менее злокачественна, возраст начала заболевания в последние годы стал моложе, более 50 % случаев приходится на женщин в пременопаузе. Опухоли могут располагаться в эндометрии, миометрии, яичник является наиболее частым местом внематочных поражений, обычно связанных с эндометриозом [5].

HG-ESS была вновь включена в качестве отдельного объекта в классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2014 г. как редкая форма злокачественного роста, со средним возрастом пациентов 50 лет. Обсуждаются клинические, гистологические и иммуногистохимические особенности этих

эндометриальных стромальных новообразований, их биологическое поведение и сложность диагностики, промежуточной между LG-ESS и недифференцированной саркомой матки (UUS) [6]. Эти опухоли часто проявляются в виде внутриматочных полипоподобных выпуклостей или узелков миометрия. Разрезанные участки опухолей имеют вид «рыбьей мякоти», а кровоизлияния и некроз являются обычным явлением.

UUS представляет собой высокогетерогенную интерстициальную опухоль матки с высокой злокачественностью, встречается редко и, как правило, у женщин в постменопаузе. Патологический анализ проводится без специфического дифференциального диагноза и требует диагностики путем исключения [7].

AS представляет собой смешанную опухоль с низким злокачественным потенциалом, состоящую из смеси доброкачественного железистого эпителия и саркомы низкой степени злокачественности, с широким возрастным диапазоном начала заболевания, встречающуюся, в основном, у женщин в постменопаузе. Подавляющее большинство аденосарком происходит из эндометрия (85 %), тогда как другие происходят из шейки матки или вне матки. Опухоли часто имеют полиповидный вид, средний диаметр 5 см [8].

Согласно современным исследованиям, редкие формы злокачественных опухолей матки, к которым относятся саркомы, являются биологически агрессивными с неблагоприятным прогнозом течения заболеваниями [9]. Необходимость создания экспериментальных моделей на животных связана с тем, что неудовлетворительные результаты, полученные на клеточных линиях, культивируемых в монослое, не отражают всю сложность живого организма [10–12]. Экспериментальные модели могут улучшить понимание заболеваний высокого риска и дать оценку новых методов лечения в доклинических исследованиях. Важную роль в экспериментальных исследованиях противораковой терапии играют опухолевые модели *in vivo*. Модели рака, полученные от пациента, такие как 3D-сфероиды/органоиды и модели ксенотрансплантата (PDX), стали отличным вариантом для преодоления предыдущих ограничений [13]. PDX-модели обеспечивают ряд преимуществ, таких как сохранение экспрессии генов и мутационного статуса, сохранение архитектуры ткани за счет сохранения молекулярных и гистологических особенностей опухоли, а также возможность создания «идентичной» когорты мышей с опухолями, которая может быть использована при проведении доклинических исследований для возможности тестирования и прогнозирования специфического ответа пациента на противоопухолевые препараты [14, 15]. К недостаткам таких моделей относятся: длительное время, необходимое для их разработки, постепенная потеря

микроокружения опухоли человека, отсутствие компетентной иммунной системы хозяина и возможность накопления случайных мутаций, отличных от исходных у пациента [16].

На данный момент многообразие моделей экспериментальной онкологии предлагает к воспроизведению спонтанные и индуцированные перевиваемые опухоли с помощью гомотрансплантации (аутоотрансплантация, сингенная) гетеротрансплантации (алло- и ксенотрансплантация) различными способами [17]. Перевиваемые опухоли имеют ряд значительных преимуществ перед спонтанными и индуцированными. Во-первых, они делают возможной постановку массовых экспериментов, так как относительно легко и быстро могут быть получены в большом количестве. Другим преимуществом штаммов перевиваемых опухолей является относительное постоянство их строения и биологических свойств [11, 12].

В то же время для изучения механизмов канцерогенеза крайне важно подобрать соответствующую модель. Для исследования онкогенеза наиболее часто используют мышинные и крысиные модели. Известны различные способы моделирования опухолевого процесса в эксперименте, каждый из которых благодаря своим особенностям имеет преимущества для решения тех или иных поставленных задач. Так, для изучения рака эндометрия доступны пять основных классов экспериментальных моделей: 1-й – модели спонтанного онкогенеза эндометрия у инбредных животных (крысы Donryu, крысы DA/Han, крысы BDII/Han), 2-й – инокуляционные опухоли из фрагментов опухолей (эндоопухоль крысы, опухоль EnCa 101 человека) или из инокулированных линий опухолевых клеток (крыса Клетки RUCA-I, клетки Ишикавы и ECC-1 человека), 3-й – эстрогенное воздействие или воздействие химического канцерогена на мышей CD-1 и ICR, 4-й – трансгенные подходы, т.е. мыши, гетерозиготные по гену-супрессору опухоли PTEN (pten +/-) мыши), 5-й – линии опухолевых клеток эндометрия, культивируемые в условиях, способствующих морфологии и функциям, подобным *in vivo*, например, культура клеток на восстановленной базальной мембране [18]. Ряд исследователей использовали клеточные линии саркомы матки человека (SK-LMS-1, SK-UT-1, MES-SA и SKN) и подкожные трансплантаты человеческих клеток LMS у различных линий мышей-самок с ослабленным иммунитетом (NMRI Nude, NOD-SCID, NOG и SCID-beige (Taconic) и CD-1 Nude и NOD-SCID) для оценки эффекта противоопухолевых препаратов, в частности ингибиторов пути Hedgehog [19–22].

Было отмечено, что ортотопические модели лучше воспроизводят клинический злокачественный процесс, особенно в отношении микроокружения

опухоли, по сравнению с подкожными моделями, но использование иммунодефицитных животных затрудняет истинную оценку патогномических факторов [23]. Поэтому создание модели ортотопического роста саркомы M1 в матке у самок белых беспородных крыс, обладающих полноценным иммунитетом, является актуальной и необходимой задачей для экспериментальной онкологии.

Следует обратить внимание, какие критерии выбора именно саркомы M1 могли служить особо важными аргументами для использования в качестве источника моделирования злокачественного процесса в матке.

Штамм был получен в 1943–1947 гг. в лаборатории проф. Л. М. Шабада в результате перевивки саркомы, возникшей у крысы после введения 3,4-бензпирена [24]. В настоящее время саркома M1 стандартно прививается подкожно на беспородных крысах в 90–100 %. Опухоль появляется на 5–6-й день после прививки и к 20–25-му дню достигает среднего веса 40,5 г. Основная масса животных с опухолью гибнет между 25-м и 35-м днем. Прививаемость и скорость роста саркомы M1 выше в весенне-летний период. Самопроизвольного рассасывания опухолей при тщательной отмывке опухолевого материала не наблюдалось. Подкожно саркома M1 растет в виде относительно мягких узлов, вначале хорошо отграниченных от окружающих тканей соединительнотканной капсулой, но в поздние сроки она прорастает в окружающие ткани и даже врастает в брюшную полость. Эта саркома обладает выраженной склонностью к распаду и кровоизлияниям. Уже в 10–12-дневных опухолях можно видеть хорошо выраженный центральный некроз. При микроскопическом исследовании опухоль состоит из крупных полиморфных и веретенообразных клеток. Часто встречаются гигантские одноядерные клетки и лентовидные структуры со многими ядрами, отдаленно напоминающие опухолевые миобласты. Митотическая активность опухоли велика и на различных участках может значительно варьировать. Часто встречаются атипичные митозы. Значительную часть опухоли занимает некротическая ткань в виде обширных участков, мелких очажков и микронекрозов, захватывающих небольшие группы клеток. Нередко отмечаются доля дегенеративных изменений опухолевых клеток. Строма саркомы M1 при подкожной перевивке представлена крайне скудным количеством соединительной ткани, располагающейся вдоль сосудов. Саркома M1 является примером быстрорастущей нематазирующей саркомы крыс и может служить моделью соединительнотканной опухоли, в первую очередь при экспериментальной терапии опухолей. Таким образом, саркома M1 относится к числу быстрорастущих,

агрессивных опухолей с достаточно коротким инкубационным периодом, отличается большой биомассой и высокой степенью перевиваемости (90–100 %), что и определяет возможность ее использования в качестве исходного материала для моделирования ортотопического роста в матке.

Цель исследования – создание модели саркомы матки у самок белых беспородных крыс и описание ее морфологических особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на беспородных крысах-самках, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

Штамм опухоли саркомы М1 приобретен в лаборатории комбинированной терапии опухолей Банки опухолевых штаммов НМИЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Животных содержали в стандартных условиях.

Трансплантация саркомы М1 в матку самок крыс. В качестве объекта оперативного вмешательства использовали самок нелинейных белых лабораторных крыс ($n = 10$) массой 250 ± 25 г, в качестве животных-доноров опухолевого материала было использовано 10 самок с перевитой подкожно саркомой М1. Все оперативные вмешательства сопровождалось с применением золетил-ксилазинового наркоза по следующей схеме: золетил 0,3 мг в/м («Virbas» Франция), ксиланит 0,8 мг в/м (ЗАО «НИТА-ФАРМ, Россия, г. Саратов). Наркоз верифицировали по исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) и угнетению роговичного рефлекса. Золетил-ксилазиновый наркоз использовался для сопровождения крупных оперативных вмешательств, средней продолжительностью от 30 мин. до 2 ч.

Подготовка саркомы М1 к трансплантации в рог матки. Инструменты, посуду, руки дезинфицировали обычным способом. После декапитации крысы-самки с растущей под кожей саркомой М1 обрабатывали кожу животного над опухолью 70 %

спиртом. Отступив от опухоли 1–2 см отсепаивали кожу и отгибали ее таким образом, чтобы шерсть не попала внутрь. Выделяли подкожный опухолевый узел саркомы М1, промывали стерильным физиологическим раствором и разрезали вдоль. Вырезали кусочки жизнеспособной ткани, имеющей серовато-розовый цвет, и переносили в стерильную чашку Петри, после чего иссекали оставшиеся мелкие участки некроза, прослойки соединительной ткани, сгустки крови, наличие которых ухудшает условия последующего приживления; кусочки ополаскивали стерильным физиологическим раствором. Опухолевую ткань измельчали механическим гомогенизатором и разводили стерильным физиологическим раствором.

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

Наблюдение за развитием опухолевого процесса проводилось на 7-е, 14-е и 21-е сутки с окончательным определением размера опухолевого узла после декапитации на 21-е сутки (оценивали площадь опухолевого узла в двух перпендикулярных направлениях $S = a \times b \text{ см}^2$). После умерщвления животных под действием CO_2 по стандартной методике были изготовлены срединные продольные гистологические срезы опухолевого узла толщиной 5–7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином. Микроскопия осуществлялась с использованием компьютерного программного комплекса с микроскопом «LEICA DM LS2», ок. $\times 10$, об. $\times 5$, $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 10 сут. с момента перевивки саркомы M1 в виде взвеси клеток 3 крысы-самки были подвергнуты эвтаназии для контроля роста саркомы. В этот срок макроскопически определялся опухолевый узел в правом роге матки крыс, его размеры в среднем составляли $2,5 \times 1,9 \text{ см}^2$.

Через 21 сут. у оставшихся животных диагностировано увеличение живота в объеме. Животные были подвергнуты эвтаназии. При вскрытии: в брюшной полости определялось большое количество узловых образований. На брыжейке определялись пораженные опухолевыми отсевами участки – лимфоузлы, а также выявлены опухолевые образования в печени (рис. 1).

Макроскопически матка была представлена опухолевыми узлами (рис. 2), имеющими на разрезе вид «рыбьего мяса».

Таким образом, воспроизведение модели путем ортотопической трансплантации опухолевой взвеси

саркомы M1 обеспечивает быстрый злокачественный рост саркомы в матке самок крыс в сроки 21 ± 2 сут. с выраженным метастатическим компонентом в брюшной полости, что было зарегистрировано как новый и необходимый инструмент для изучения патогенеза злокачественного роста (Патент на изобретение RU 2820404 C1, 03.06.2024).

Рост подкожно перевитой саркомы M1 у самок крыс (используемых далее как доноров опухолевого материала) начал определяться через 4 дня после перевивки, ее средний объем в этот период составил $0,23 \pm 0,020 \text{ см}^3$. Опухоль выходила в 100 % случаев. Через 1 нед. объем опухоли возрастал в 4,8 раза по сравнению с 4 днями роста и составил $1,1 \pm 0,10 \text{ см}^3$, через 10 дней – $3,08 \pm 0,31 \text{ см}^3$, через 2 нед. – $5,42 \pm 0,50 \text{ см}^3$, а через 21 день – $7,32 \text{ см}^3$. Вскрытие животных через 21 день показало отсутствие метастазирования саркомы M1 во внутренние органы. Отсутствие объективной микрокартины новой экспериментальной модели саркомы M1, растущей

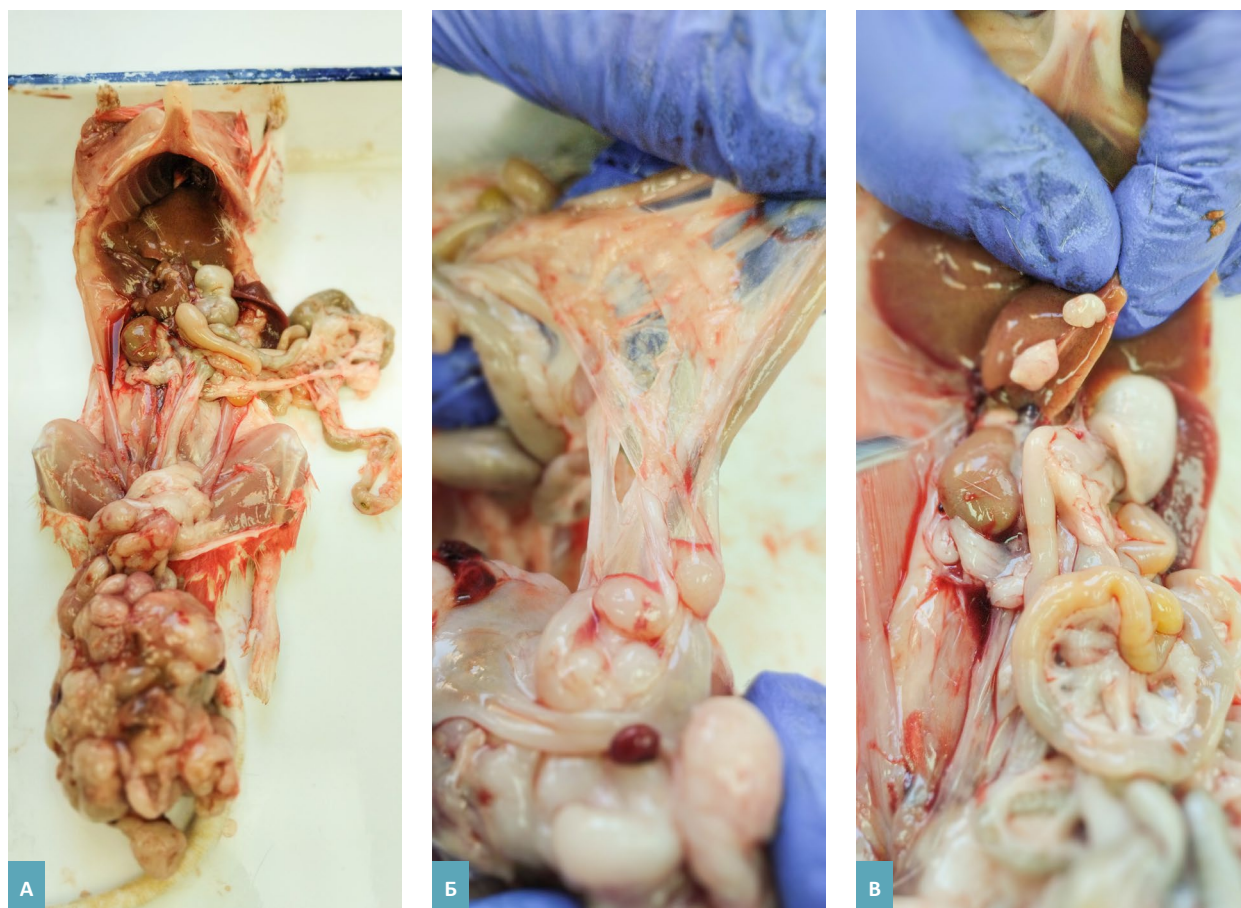


Рис. 1. Макроскопические изменения в брюшной полости крыс-самок: А – опухолевые образования из полости матки; Б – опухолевое поражение брыжейки (лимфоузлы); В – опухолевые образования в печени.

Fig. 1. Macroscopic changes in the abdominal cavity of female rats: A – tumor formations from the uterine cavity; Б – tumor lesion of the mesentery (lymph nodes); В – tumor formations in the liver.

в матке, указывало на необходимость проведения первоочередных морфологических исследований исходной опухоли, традиционно перевиваемой под кожу животного.

Морфологический контроль подкожного образца выявил, что препарат представлял собой объемный опухолевый узел полиповидной формы, который полностью соответствовал традиционной структуре саркомы M1 с участками, плотно заселенными ати-

пичными клетками, со склонностью к разряжению, дегенеративным изменениям, распаду, формированию очагов некроза, кровоизлияниям (рис. 3).

Клеточный состав атипичных клеток отличался разнообразием форм и размеров, что характеризует полиморфный характер роста. Проллиферативная активность клеток довольно высока и проявлялась в различных патологических видах от моноцентрического, ассиметричного до колхицинового. (рис. 4А, Б).



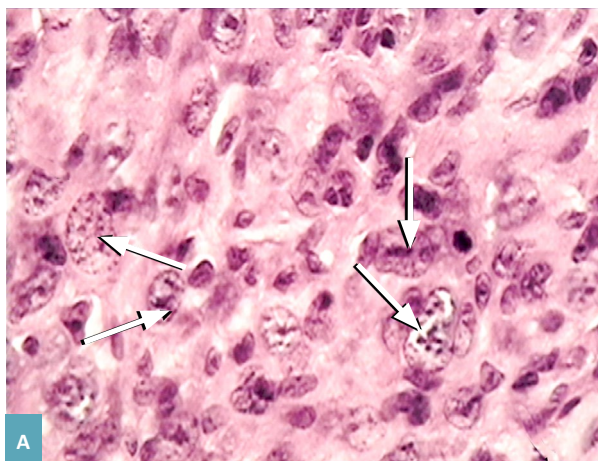
Рис. 2. Опухолевое образование в правом роге матки.

Fig. 2. Tumor formation in the right horn of the uterus.

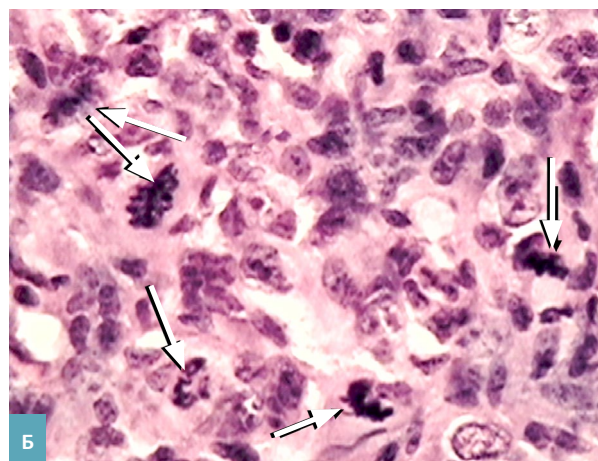


Рис. 3. Фрагмент саркомы M1, перевитой под кожу крысы-самки: гистологическая структура опухолевого узла с плотной упаковкой атипичных клеток, с участками разряжения, дистрофии, некроза опухолевых клеток, кровоизлияниями. Ув. $\times 50$.

Fig. 3. Fragment of sarcoma M1, intertwined under the skin of a female rat: histological structure of a tumor node with a dense packing of atypical cells, with areas of discharge, dystrophy, necrosis of tumor cells, hemorrhages. Magnification $\times 50$.



А



Б

Рис. 4. Фрагменты саркомы M1, перевитой под кожу крысы-самки: А – рост клеток различной формы и размеров, наличие крупных и мелких зерен хроматина; Б – многообразие фигур патологического митоза (отмечено стрелками). Ув. $\times 1000$.

Fig. 4. Fragments of sarcoma M1, intertwined under the skin of a female rat: А – the growth of cells of various shapes and sizes, the presence of large and small grains of chromatin; Б – the variety of shapes of pathological mitosis (marked with arrows). Magnification $\times 1000$.

В ядрах наблюдалось множество крупных и мелких зерен хроматина, рассеяние которых могло служить признаком дистрофии опухолевых клеток.

При сравнении роста М1 в подкожном пространстве с ростом после перевивки клеточной взвеси М1 в правый рог матки было установлено, что уже на 10-е сут. в области матки формировался крупный узел. Микрокартина новообразования в матке характеризовалась полипоподобной формой с высокой степенью плотности атипичных клеток, окруженных по периферии рыхлой соединительной тканью, пронизанной кровеносными сосудами. Внутри опухолевой конгломерации можно было видеть значительное число сосудов с геморрагическим содержимым, а также области кровоизлияний и некротические очаги, занимающие ориентировочно до 30 % опухолевого узла (рис. 5).

Микрокартина саркомы М1, растущей в матке, отражала полиморфный характер и включала разного рода клетки: крупные и мелкие, округлые, овальные, вытянутые и других форм. Параллельно с этим, варьировала и конфигурация ядер, часть которых характеризовалась гиперхромностью, множеством крупных зерен ядерного хроматина, наличием светлой зоны в околоядерном пространстве (рис. 6). В поле зрения встречались различные фигуры патологического митоза, что свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале злокачественных клеток (рис. 6, 7). Крупные клетки могли содержать одно кариопикнотичное ядро округлой или вытянутой формы с конденсированными 2–3 зернами хроматина. Цитоплазма была светлая, иногда в поле зрения – вакуолизирована.

На препаратах саркомы М1, перевитой в правый рог матки, можно было обнаружить участки, демон-

стрирующие тонкие лентовидные структуры, по ходу которых были ориентированы мелкие опухолевые клетки, что наблюдалось и при подкожном росте саркомы М1 (рис. 7).

Встречались отдельные участки опухоли, где цитоплазма мелких клеток не имела четких границ и при плотном расположении клетки сливалась, образуя единое поле. Иногда в поле зрения разброс размерности клеток был настолько велик, что можно было видеть гигантские одноядерные клетки с крупными

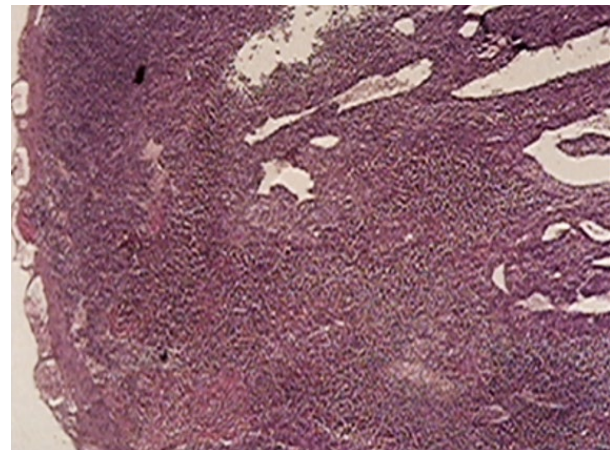


Рис. 5. Фрагмент саркомы М1, перевитой в правый рог матки крысы-самки: полипоподобный узел с плотным ростом опухолевой ткани, пронизанной кровеносными сосудами разного калибра, участками кровоизлияния и некротических изменений. Ув. $\times 50$.

Fig. 5. Fragment of sarcoma M1, intertwined in the right horn of the uterus of a female rat: a polyp-like node with dense growth of tumor tissue permeated with blood vessels of different caliber, areas of hemorrhage and necrotic changes. Magnification $\times 50$.

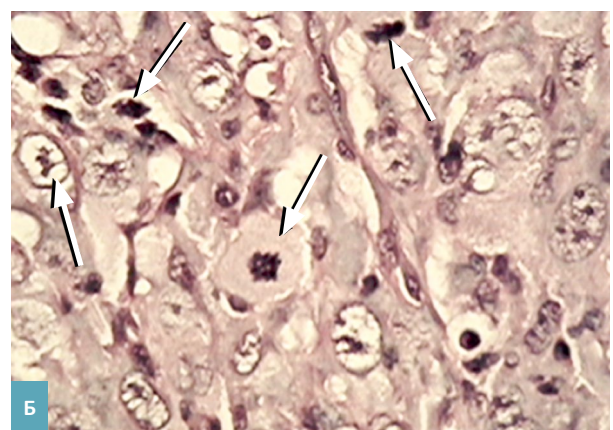
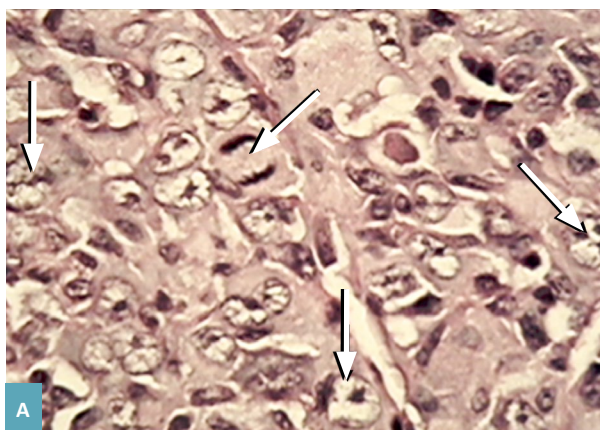


Рис. 6. Фрагменты саркомы М1 (А, Б), перевитой в правый рог матки крысы-самки: атипичные клетки, широко варьирующие по форме и размерам с плотным контактным прилежанием, ядрами причудливой формы, содержащими нити и конденсаты хроматина, множество фигур патологического митоза (указано стрелками). Ув. $\times 1000$.

Fig. 6. Fragments of sarcoma M1 (A, B), intertwined in the right horn of the uterus of a female rat: atypical cells, widely varying in shape and size with dense contact diligence, oddly shaped nuclei containing filaments and condensates of chromatin, many figures of pathological mitosis (indicated by arrows). Magnification $\times 1000$.

или мелкими ядрами (рис. 8). Эти клетки были свойственны штамму М1, использованному в традиционном подкожном росте.

Таким образом, судя по сравнительной описательной морфологической картине препаратов саркомы М1, полученной при трансплантации взвеси клеток в матку от исходной опухоли, стандартно растущей подкожно, можно констатировать сохранение присущих типологических особенностей М1.

Как отмечалось ранее, к 21-м суткам обнаруживались множественные мелкие узлы с распространением в брюшную полость с поражением брыжейки, печени, лимфатических узлов, т.е. метастазированием, что не было характерным для исходного под-

кожного роста М1. Был проведен гистологический анализ одного из таких узлов, расположенного в паранефральной клетчатке. Эта конгломерация имела вытянутую форму с неровными краями и обрывами клеточной структуры. Между ним и слоем клетчатки располагался еще один мелкий фрагмент с идентичными клетками (рис. 9).

Как видно на рис. 9б, метастатический узел, выявленный в паранефральной клетчатке, был представлен типичным для саркомы М1 полиморфным клеточным составом. Многие из клеток находились в состоянии пролиферативной активности, о чем свидетельствовало значительное количество фигур патологического митоза. Следует отметить, что пара-

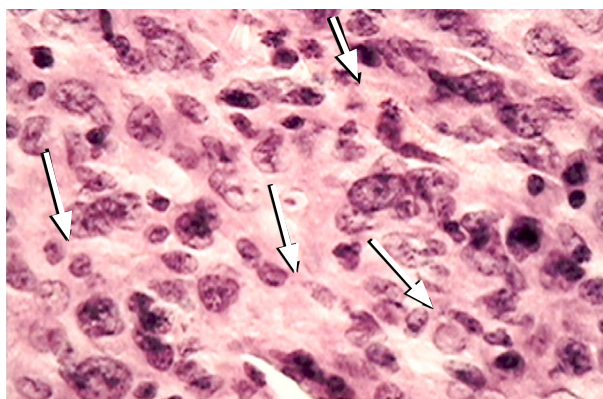


Рис. 7. Фрагмент саркомы М1, перевитой в правый рог матки крысы-самки: мелкие клетки образуют тонкую лентовидную структуру по ходу волокон соединительной ткани (указано стрелками). Ув. ×1000.

Fig. 7. Fragment of sarcoma M1, intertwinced in the right horn of the uterus of a female rat: small cells form a thin ribbon-like structure along the fibers of connective tissue (indicated by arrows). Magnification ×1000.

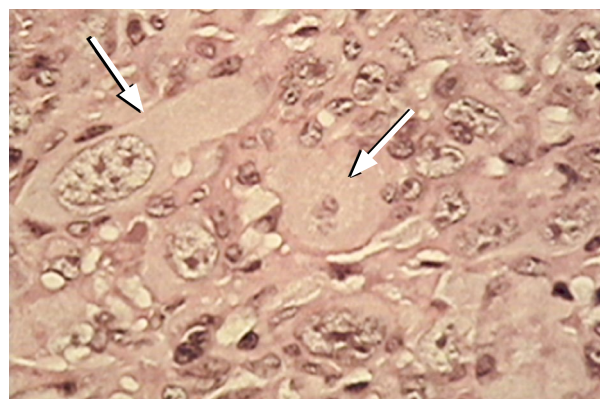


Рис. 8. Фрагмент саркомы М1, перевитой в правый рог матки крысы-самки: гигантские опухолевые клетки с крупным или мелкими ядрами (указано стрелками). Ув. ×1000.

Fig. 8. Fragment of sarcoma M1, transplanted into the right horn of the uterus of a female rat: giant tumor cells with large or small nuclei (indicated by arrows). Magnification ×1000.

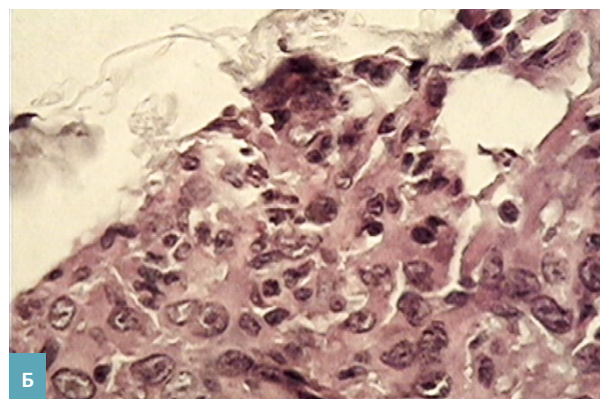
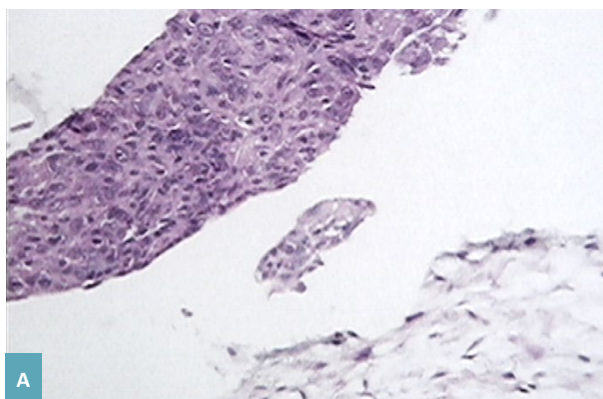


Рис. 9. Метастатический отсев и образование опухолевой конгломерации в паранефральной клетчатке у крысы с ортотопическим ростом саркомы М1 в матке: А – крупный и мелкий фрагменты опухолевого роста, расположенные в клетчатке (×400); Б – типичная для саркомы М1 полиморфная структура клеток с фигурами патологического митоза (×1000).

Fig. 9. Metastatic screening and formation of tumor conglomeration in paranephral tissue in a rat with orthotopic growth of sarcoma M1 in the uterus: А – large and small fragments of tumor growth located in the fiber (×400); Б – polymorphic cell structure typical of sarcoma M1 with figures of pathological mitosis (×1000).

нефральная клетчатка представляет одну из ниш, благоприятных для развития вторичных опухолей, в стенках которой имеются сосуды, нервы, значимые клеточные метаболиты и клетки типа фибробластов, гистиоцитов и др. Поэтому попадающие на эту основу клетки опухоли могут найти необходимые условия развития метастазов.

Остается вопрос, каковы причины, определяющие ранее неизвестные биологические свойства саркомы M1, растущей в матке, т.е. в иных условиях, иной метаболической нише? Факт об индукции возможности перехода из нематазирующей опухоли в метастазирующую значительным образом менял представление о функциональности данной экспериментальной модели. Мы полагаем, что новая особенность данной модели – метастатический рост опухоли, нуждается в дальнейших пристальных исследованиях, прежде всего связанных с особенностями матки.

По этому поводу можно высказать предположение, что матка как орган с особым гормональным обеспечением и множеством факторов, специализирующихся на развитии клеточных систем, возможно, напрямую включает триггерные механизмы биологической жизни даже злокачественного характера. Возможно, что в реализации приобретенного ранее метастатического потенциала саркомы M1 задействованы и более тонкие молекулярно-генетические механизмы, изучение которых потребует применения иных технологических подходов, включая генетические, ДНК-цитометрические, ультраструктурные методы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюмируя полученное в ходе исследований морфологическое описание модели роста в матке M1, необходимо указать на степень соответствия экспериментальных данных клиническим, имеющимся в литературе. Во-первых, это формирование опухолевых узлов, крупные конгломерации атипичных клеток, развитая сосудистая сеть, варьирующие по размерам участки кровоизлияния и некроза. Обнаруженные нами поля некрозов при росте саркомы в матке согласуются с данными литературы с описаниями клинического материала. В частности, в работе Mbatani N. и соавт. (2018) было показано, что саркомы матки в значительной степени демонстрируют обширные участки кровоизлияния и некроза [25]. Во-вторых, сохраняется крайне выраженный полиморфизм клеток, ядра которых варьируют по форме и содержанию хроматина в виде нитей или конденсированных глыбок. Важным обстоятельством, выявленным при микроскопии, является часто встречающиеся в поле зрения признаки пролифе-

ративной активности: множество фигур патологического митоза различного типа от моноцентрического, ассиметричного до колхицинового. Т.е. быстрота многоузлового роста и развития саркомы M1 в матке при введении взвеси донорских клеток была напрямую связана не только с фактором пролиферативной активности, но, возможно, с большим включением сосудистых элементов и выраженностью транспортировки клеток в близлежащие и отдаленные участки. Hoang L. и соавт. (2018) сообщал о том, что саркомы матки гистологически часто демонстрируют однородные или плеоморфные высокодифференцированные мезенхимальные клетки с активной митотической активностью [26]. Гистологическое исследование таких опухолей показывало круглые или веретенообразные клетки с инвазией в миометрий и соответствующую сосудистую сеть, часто описываемые как языки или островки [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность воспроизведения роста саркомы матки при трансплантации клеточной взвеси саркомы M1 в правый рог матки крыс-самок является новым и необходимым для изучения патогенеза злокачественного роста инструментом (Патент на изобретение RU 2820404 C1, 03.06.2024) [28]. Данная экспериментальная модель имеет теоретическое значение, поскольку позволяет изучить патогенез злокачественного процесса и новые, ранее неизвестные способности к метастазированию. Практическое значение данной модели связано с возможностью оценки послеоперационного риска местного и отдаленного рецидива, распространению инфекции в условиях, близких к реальным клиническим, обусловленным распространением коморбидной патологии, а также поиску мишеней для таргетной терапии. Адекватная модель может позволить подобрать основной и вспомогательный путь лечения, проводя испытания дозовой зависимости лекарственных препаратов, ранее не оказывающих выраженного противоопухолевого влияния. Кроме того, многократно могут быть расширены разработки и апробации новых онкомаркеров раннего выявления, улучшающих предоперационную дифференциацию и прогноз выживаемости пациенток.

Таким образом, реализация ортотопического злокачественного роста саркомы M1 в матке значительно расширяет рамки поисковых исследований как для фундаментальной онкологии в отношении выяснения причин его перехода в метастазирующую форму опухоли, так и для диагностики и лечения редких форм опухолей матки, что отвечает задачам современной онкологии.

Список источников

1. Liu J, Wang Z. Advances in the Preoperative Identification of Uterine Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 20;14(14):3517. <https://doi.org/10.3390/cancers14143517>
2. He X, Dong Q, Weng C, Gu J, Yang Q, Yang G. Trends in incidence, survival and initial treatments of gynecological sarcoma: a retrospective analysis of the United States subpopulation. *BMC Womens Health*. 2023 Jan 9;23(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02161-1>
3. Mallmann P. Uterine Sarcoma—Difficult to Diagnose, Hard to Treat. *Oncol Res Treat*. 2018;41(11):674. <https://doi.org/10.1159/000494393>
4. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol*. 2018 Dec;151(3):562–572. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.010>
5. Arend R, Doneza JA, Wright JD. Uterine carcinosarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2011 Sep;23(5):531–536. [10.1097/CCO.0b013e328349a45b](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328349a45b)
6. Conklin CM, Longacre TA. Endometrial stromal tumors: the new WHO classification. *Adv Anat Pathol*. 2014 Nov;21(6):383–393. <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000046>
7. Cotzia P, Benayed R, Mullaney K, Oliva E, Felix A, Ferreira J, et al. Undifferentiated Uterine Sarcomas Represent Under-Recognized High-grade Endometrial Stromal Sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2019 May;43(5):662–669. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001215>
8. Nathenson MJ, Ravi V, Fleming N, Wang WL, Conley A. Uterine Adenosarcoma: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016 Nov;18(11):68. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0552-7>
9. Нечушкина В. М., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Морхов К. Ю., Новикова Е. Г., Новикова О. В., и др. Рак тела матки и саркомы матки. Злокачественные опухоли. 2023;13(3S2-1):263–279. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-263-279>
10. Daniel VC, Marchionni L, Hierman JS, Rhodes JT, Devereux WL, Rudin CM, et al. A primary xenograft model of small-cell lung cancer reveals irreversible changes in gene expression imposed by culture in vitro. *Cancer Res*. 2009 Apr 15;69(8):3364–3373. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-4210>
11. Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Трипитаки Л. К., и др. Моделирование первично-множественных злокачественных опухолей в эксперименте. Южно-Российский онкологический журнал. 2022;3(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>
12. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Трипитаки Л. К., Нескубина И. В., Лесовая Н. С. Способ отмены генетически детерминированного ингибирования роста злокачественной опухоли в эксперименте. Патент на изобретение RU 2718671 C1, 13.04.2020. Заявка № 2019124739 от 01.08.2019.
13. Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, Jimeno A, Leong S, Pitts TM, et al. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Apr 17;9(6):338–350. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.61>
14. Izumchenko E, Paz K, Ciznadija D, Sloma I, Katz A, Vasquez-Dunddel D, et al. Patient-derived xenografts effectively capture responses to oncology therapy in a heterogeneous cohort of patients with solid tumors. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2595–2605. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx416>
15. Moiola CP, Lopez-Gil C, Cabrera S, Garcia A, Van Nyen T, Annibali D, et al. Patient-Derived Xenograft Models for Endometrial Cancer Research. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 17;19(8):2431. <https://doi.org/10.3390/ijms19082431>
16. Guerin MV, Finisguerra V, Van den Eynde BJ, Bercovici N, Trautmann A. Preclinical murine tumor models: a structural and functional perspective. *Elife*. 2020 Jan 28;9:e50740. <https://doi.org/10.7554/elife.50740>
17. Побяржин В. В., Пашинская Е. С., Семенов В. М., Гончаров А. Е. Методологические аспекты постановки онкологических моделей в условиях эксперимента. Вестник ВГМУ. 2018;17(6):32–45. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.6.32>
18. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Mar;10(1):23–42. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100023>
19. Kawabe S, Mizutani T, Ishikane S, Martinez ME, Kiyono Y, Miura K, et al. Establishment and characterization of a novel orthotopic mouse model for human uterine sarcoma with different metastatic potentials. *Cancer Lett*. 2015 Oct 1;366(2):182–190. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.06.018>
20. Cuppens T, Depreeuw J, Annibali D, Thomas D, Hermans E, Gomme E, et al. Establishment and characterization of uterine sarcoma and carcinosarcoma patient-derived xenograft models. *Gynecol Oncol*. 2017 Sep;146(3):538–545. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.005>
21. Garcia N, Ulin M, Ali M, Al-Hendy A, Carvalho KC, Yang Q. Evaluation of Hedgehog Pathway Inhibitors as a Therapeutic Option for Uterine Leiomyosarcoma Using the Xenograft Model. *Reprod Sci*. 2022 Mar;29(3):781–790. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00731-y>
22. Noh JJ, Cho YJ, Ryu JY, Choi JJ, Hwang JR, Choi JY, Lee JW. Anticancer Activity of the Combination of Cabozantinib and Temozolomide in Uterine Sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2022 Sep 1;28(17):3850–3861. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-0985>
23. Zhang W, Fan W, Rachagani S, Zhou Z, Lele SM, Batra SK, Garrison JC. Comparative Study of Subcutaneous and Orthotopic Mouse Models of Prostate Cancer: Vascular Perfusion, Vasculature Density, Hypoxic Burden and BB2r-Targeting Efficacy. *Sci Rep*. 2019 Jul 31;9(1):11117. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47308-z>

24. Модели и методы экспериментальной онкологии. Под ред. А. Д. Тимофеевского. М.: «Медгиз»; 1960 г.
25. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:51–58. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12613>
26. Hoang L, Chiang S, Lee CH. Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. *Pathology*. 2018 Feb;50(2):162–177. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.11.086>
27. Lewis D, Liang A, Mason T, Ferriss JS. Current Treatment Options: Uterine Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2024 Jul;25(7):829–853. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01214-3>
28. Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., Нескубина И. В., и др. Способ создания модели саркомы матки. Патент на изобретение RU 2820404 C1, 03.06.2024. Заявка № 2024104813 от 27.02.2024.

References

1. Liu J, Wang Z. Advances in the Preoperative Identification of Uterine Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 20;14(14):3517. <https://doi.org/10.3390/cancers14143517>
2. He X, Dong Q, Weng C, Gu J, Yang Q, Yang G. Trends in incidence, survival and initial treatments of gynecological sarcoma: a retrospective analysis of the United States subpopulation. *BMC Womens Health*. 2023 Jan 9;23(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02161-1>
3. Mallmann P. Uterine Sarcoma—Difficult to Diagnose, Hard to Treat. *Oncol Res Treat*. 2018;41(11):674. <https://doi.org/10.1159/000494393>
4. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol*. 2018 Dec;151(3):562–572. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.010>
5. Arend R, Doneza JA, Wright JD. Uterine carcinosarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2011 Sep;23(5):531–536. [10.1097/CCO.0b013e328349a45b](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328349a45b)
6. Conklin CM, Longacre TA. Endometrial stromal tumors: the new WHO classification. *Adv Anat Pathol*. 2014 Nov;21(6):383–393. <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000046>
7. Cotzia P, Benayed R, Mullaney K, Oliva E, Felix A, Ferreira J, et al. Undifferentiated Uterine Sarcomas Represent Under-Recognized High-grade Endometrial Stromal Sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2019 May;43(5):662–669. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001215>
8. Nathenson MJ, Ravi V, Fleming N, Wang WL, Conley A. Uterine Adenosarcoma: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016 Nov;18(11):68. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0552-7>
9. Nechushkina VM, Kolomiets LA, Kravets OA, Morkhov KYu, Novikova EG, Novikova OV, et al. Uterine body cancer and uterine sarcomas. *Malignant Tumours*. 2023;13(3S2-1):263–279. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-263-279>
10. Daniel VC, Marchionni L, Hierman JS, Rhodes JT, Devereux WL, Rudin CM, et al. A primary xenograft model of small-cell lung cancer reveals irreversible changes in gene expression imposed by culture in vitro. *Cancer Res*. 2009 Apr 15;69(8):3364–3373. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-4210>
11. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bondovkina VA, Surikova EI, Neskubina IV, Trepitaki LK, et al. Modeling of multiple primary malignant tumors in experiment. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>
12. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Surikova EI, Trepitaki LK, Neskubina IV, Lesovaya NS. A method for canceling genetically determined inhibition of malignant tumor growth in an experiment. The patent for the invention RU 2718671 C1, 04/13/2020. Application № 2019124739 from 08/01/2019. (In Russ.).
13. Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, Jimeno A, Leong S, Pitts TM, et al. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Apr 17;9(6):338–350. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.61>
14. Izumchenko E, Paz K, Ciznadija D, Sloma I, Katz A, Vasquez-Dunddel D, et al. Patient-derived xenografts effectively capture responses to oncology therapy in a heterogeneous cohort of patients with solid tumors. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2595–2605. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx416>
15. Moiola CP, Lopez-Gil C, Cabrera S, Garcia A, Van Nyen T, Annibali D, et al. Patient-Derived Xenograft Models for Endometrial Cancer Research. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 17;19(8):2431. <https://doi.org/10.3390/ijms19082431>
16. Guerin MV, Finisguerra V, Van den Eynde BJ, Bercovici N, Trautmann A. Preclinical murine tumor models: a structural and functional perspective. *Elife*. 2020 Jan 28;9:e50740. <https://doi.org/10.7554/elife.50740>
17. Pabiarzhyn VV, Pashinskaya ES, Semenov VM, Hancharou AY. Methodological aspects of setting up oncological models under experimental conditions. *Vitebsk Medical Journal*. 2018;17(6):32–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.6.32>
18. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Mar;10(1):23–42. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100023>
19. Kawabe S, Mizutani T, Ishikane S, Martinez ME, Kiyono Y, Miura K, et al. Establishment and characterization of a novel orthotopic mouse model for human uterine sarcoma with different metastatic potentials. *Cancer Lett*. 2015 Oct 1;366(2):182–190. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.06.018>
20. Cuppens T, Depreeuw J, Annibali D, Thomas D, Hermans E, Gommé E, et al. Establishment and characterization of uterine sarcoma and carcinosarcoma patient-derived xenograft models. *Gynecol Oncol*. 2017 Sep;146(3):538–545. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.005>

21. Garcia N, Ulin M, Ali M, Al-Hendy A, Carvalho KC, Yang Q. Evaluation of Hedgehog Pathway Inhibitors as a Therapeutic Option for Uterine Leiomyosarcoma Using the Xenograft Model. *Reprod Sci.* 2022 Mar;29(3):781–790. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00731-y>
22. Noh JJ, Cho YJ, Ryu JY, Choi JJ, Hwang JR, Choi JY, Lee JW. Anticancer Activity of the Combination of Cabozantinib and Temozolomide in Uterine Sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2022 Sep 1;28(17):3850–3861. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-0985>
23. Zhang W, Fan W, Rachagani S, Zhou Z, Lele SM, Batra SK, Garrison JC. Comparative Study of Subcutaneous and Orthotopic Mouse Models of Prostate Cancer: Vascular Perfusion, Vasculature Density, Hypoxic Burden and BB2r-Targeting Efficacy. *Sci Rep.* 2019 Jul 31;9(1):11117. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47308-z>
24. Models and methods in experimental oncology. Edited by A.D. Timofeevsky. M.: "Medgiz";1960. (In Russ.).
25. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143 Suppl 2:51–58. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12613>
26. Hoang L, Chiang S, Lee CH. Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. *Pathology.* 2018 Feb;50(2):162–177. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.11.086>
27. Lewis D, Liang A, Mason T, Ferriss JS. Current Treatment Options: Uterine Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2024 Jul;25(7):829–853. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01214-3>
28. Frantsiyants EM, Shikhlyarova AI, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Pogorelova YuA, Neskubina IV, et al. The method of creating a model of uterine sarcoma. The patent for the invention RU 2820404 C1, 03.06.2024. Application № 2024104813 from 27.02.2024 (In Russ.).

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Трептаки Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Researcher ID WoS: AAE-4168-2022

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Толмах Есения Романовна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0009-0009-8769-6875>, SPIN: 2198-6184, AuthorID: 1250567

Верескунова Александра Алексеевна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Ишонина Оксана Георгиевна – к.б.н., заведующий отделом подготовки и переподготовки специалистов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; доцент кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5300-1213>, SPIN: 4051-5165, Author ID: 612417, Scopus Author ID: 37115461900

Вереникина Екатерина Владимировна – д.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Меньшенина Анна Петровна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

Irina V. Neskubina ✉ – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Lidia K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biology), Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

Valerija A. Bandoikina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Researcher ID: AAE-4168-2022

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Tatiana I. Moiseenko – Dr. Sci. (Medicine), MD, Professor, Chief Researcher at the Department of Tumors of the Reproductive System, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Nataliya D. Cheryarina – MD, laboratory assistant at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Eseniya R. Tolmakh – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0009-0009-8769-6875>, SPIN: 2198-6184, AuthorID: 1250567

Aleksandra A. Vereskunova – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Oksana G. Ishonina – Cand. Sci. (Biology), Head of the Department of Training and Retraining of Specialists, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ekaterina V. Verenikina – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Department of Oncogenecology National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Anna P. Menshenina – Dr. Sci. (Medicine), MD, Leading researcher at the Department of Tumors of the Reproductive System, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Участие авторов:

Франциянц Е. М. – научное руководство, написание текста, анализ и интерпретация данных;
Шихлырова А. И. – написание текста, анализ и интерпретация данных, научное редактирование;
Нескубина И. В. – анализ и интерпретация данных, техническое редактирование, оформление библиографии;
Каплиева И. В. – анализ данных, проверка критически важного интеллектуального содержания;
Трепитакки Л. К. – анализ данных, техническое редактирование;
Бандовкина В. А. – интерпретация данных, итоговые выводы;
Погорелова Ю. А. – анализ данных, техническое редактирование;
Сурикова Е. И. – анализ и интерпретация данных, доработка текста;
Моисеенко Т. И. – анализ и интерпретация данных, научное редактирование;
Черярина Н. Д. – анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии;
Толмах Е. Р. – интерпретация данных, развитие методологии;
Верескунова А. А. – интерпретация данных, развитие методологии;
Ишонина О. Г. – анализ данных, научное редактирование;
Вереникина Е. В. – интерпретация данных, научное редактирование;
Меньшенина А. П. – проверка критически важного интеллектуального содержания.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – scientific guidance, text writing, data analysis and interpretation;
Shikhlyarova A. I. – text writing, data analysis and interpretation, scientific editing;
Neskubina I. V. – data analysis and interpretation, technical editing, bibliography design;
Kaplieva I. V. – data analysis, verification of critical intellectual content;
Trepitaki L. K. – data analysis, technical editing;
Bandovkina V. A. – data analysis and interpretation, final conclusion;
Pogorelova Yu. A. – data analysis and interpretation, technical editing;
Surikova E. I. – data analysis and interpretation, revision of the text;
Moiseenko T. I. – data analysis and interpretation, scientific editing;
Cheryarina N. D. – data analysis and interpretation, technical editing, bibliography arrangement;
Tolmakh E. R. – data analysis and interpretation, development of the methodology;
Vereskunova A. A. – data analysis and interpretation, development of the methodology;
Ishonina O. G. – data analysis and interpretation, scientific editing;
Verenikina E. V. – data analysis and interpretation, scientific editing;
Menshenina A. P. – verification of critical intellectual content.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.