

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2761892

**Способ получения ортотопической PDХ-модели глиобластомы
головного мозга человека на иммунодефицитных мышцах для
доклинического изучения противоопухолевых эффектов
цитостатических препаратов**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Кит Олег Иванович (RU), Максимов Алексей Юрьевич (RU),
Росторгуев Эдуард Евгеньевич (RU), Гончарова Анна Сергеевна (RU),
Непомнящая Евгения Марковна (RU), Заикина Екатерина Владиславовна
(RU), Лукбанова Екатерина Алексеевна (RU), Волкова Анастасия
Владимировна (RU), Миндарь Мария Вадимовна (RU), Ходакова Дарья
Владиславовна (RU), Курбанова Луиза Зулкаидовна (RU)*

Заявка № 2021107915

Приоритет изобретения 25 марта 2021 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 13 декабря 2021 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 25 марта 2041 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г. П. Ивлиев





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G09B 23/00 (2021.08); G09B 23/28 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021107915, 25.03.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.03.2021

Дата регистрации:
13.12.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.03.2021

(45) Опубликовано: 13.12.2021 Бюл. № 35

Адрес для переписки:

344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63,
Кит Олег Иванович

(72) Автор(ы):

Кит Олег Иванович (RU),
Максимов Алексей Юрьевич (RU),
Росторгуев Эдуард Евгеньевич (RU),
Гончарова Анна Сергеевна (RU),
Непомнящая Евгения Марковна (RU),
Заикина Екатерина Владиславовна (RU),
Лукбанова Екатерина Алексеевна (RU),
Волкова Анастасия Владимировна (RU),
Миндарь Мария Вадимовна (RU),
Ходакова Дарья Владиславовна (RU),
Курбанова Луиза Зулкаидовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2009136053 А, 20.01.2010.

ОВСЕПЯН А.А. и др. Разработка
ортоотопической модели глиобластомы мыши
с использованием клеточной линии GLi-261 /
БИОпрепараты. Профилактика, диагностика,
лечение, 2019, т. 19, N 4, стр. 242-250. RICARD
E. et al. An Orthotopic Glioblastoma Mouse
Model Maintaining Brain Parenchymal Physical
Constraints and Suitable for (см. прод.)

(54) Способ получения ортоотопической PDX-модели глиобластомы головного мозга человека на иммунодефицитных мышцах для доклинического изучения противоопухолевых эффектов цитостатических препаратов

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной онкологии. Способ получения ортоотопической PDX-модели глиобластомы головного мозга человека на иммунодефицитных мышцах линии Balb/c Nude для доклинического изучения противоопухолевых эффектов цитостатических препаратов включает

наркотизацию мышей, проведение имплантации опухолевого материала, полученного от пациента после хирургической резекции глиобластомы, путем рассечения кожи на голове иммунодефицитной мыши, отступая 2 мм от точки межглазничной ширины. Далее формируют при помощи бора отверстие в черепе, в которое

помещают опухолевый фрагмент объемом 8 мм³. Затем над дефектом кости черепа накладывают тахокомб. Далее ушивают операционную рану. По достижении опухолевым материалом объема 36 мм³ ксенографты глиобластомы головного мозга человека перевивают до 5 пассажа.

Изобретение позволяет проводить доклинические испытания цитостатических препаратов на модели, сохраняющей определенные гистологические характеристики опухолевого материала, полученного от пациента-донора, и обладающей сходным уровнем пролиферативной активности опухолевой ткани. 2 ил., 1 табл.

(56) (продолжение):

Intravital Two-photon Microscopy / Journal of Visualized Experiments, 2014, 86, e51108, 8 pages. GILBERT A.N. et al. Generation of Microtumors Using 3D Human Biogel Culture System and Patient-derived Glioblastoma Cells for Kinomic Profiling and Drug Response Testing / Journal of Visualized Experiments, June 2016, 112, e54026, 11 pages. KERSTETTER-FOGLE A.E. et al. Generation of Glioblastoma Patient-Derived Intracranial Xenografts for Preclinical Studies / Int. J. Mol. Sci., 2020, 21, 5113, 12 pages.

RU 2761892 C1

RU 2761892 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

G09B 23/00 (2021.08); *G09B 23/28* (2021.08)(21)(22) Application: **2021107915, 25.03.2021**(24) Effective date for property rights:
25.03.2021Registration date:
13.12.2021

Priority:

(22) Date of filing: **25.03.2021**(45) Date of publication: **13.12.2021 Bull. № 35**

Mail address:

**344037, g. Rostov-na-Donu, ul. 14-ya Liniya, 63,
Kit Oleg Ivanovich**

(72) Inventor(s):

**Kit Oleg Ivanovich (RU),
Maksimov Aleksei Iurevich (RU),
Rostorguev Eduard Evgenevich (RU),
Goncharova Anna Sergeevna (RU),
Nepomniashchaia Evgeniia Markovna (RU),
Zaikina Ekaterina Vladislavovna (RU),
Lukbanova Ekaterina Alekseevna (RU),
Volkova Anastasiia Vladimirovna (RU),
Mindar Mariia Vadimovna (RU),
Khodakova Daria Vladislavovna (RU),
Kurbanova Luiza Zulkaidovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
uchrezhdenie «Natsionalnyi meditsinskii
issledovatel'skii tsentr onkologii» Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)****(54) METHOD FOR OBTAINING AN ORTHOTOPIC PDX MODEL OF HUMAN BRAIN GLIOBLASTOMA ON IMMUNODEFICIENT MICE FOR PRECLINICAL STUDY OF ANTITUMOR EFFECTS OF CYTOSTATIC DRUGS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely experimental oncology. A method for obtaining an orthotopic PDX model of human brain glioblastoma on immunodeficient Balb/c Nude mice for preclinical study of antitumor effects of cytostatic drugs includes anesthesia of mice, implantation of tumor material obtained from a patient after surgical resection of glioblastoma by dissecting the skin on the head of an immunodeficient mouse, retreating 2 mm from the point of interocular width. Next, a hole in the skull is formed with the help of boron, into which a tumor fragment

with a volume of 8 mm³ is placed. Then a Tachocomb is applied over the defect of the skull bone. Next, the surgical wound is sutured. When the tumor material reaches a volume of 36 mm³, xenografts of glioblastoma of the human brain are transplanted up to the 5th passage.

EFFECT: invention makes it possible to conduct preclinical tests of cytostatic drugs using a model that preserves certain histological characteristics of tumor material obtained from a donor patient and has a similar level of proliferative activity of tumor tissue.

1 cl, 2 dwg, 1 tbl

Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной онкологии, и касается способа получения ортотопической PDX-модели глиобластомы головного мозга человека на иммунодефицитных мышцах для доклинического изучения противоопухолевых эффектов цитостатических препаратов, сохраняющей гистологические характеристики донорской опухоли, адаптированной к росту и характеризующейся стабильной кинетикой у иммунодефицитных мышечей Balb/c Nude. Изобретение позволяет проводить доклинические испытания цитостатических препаратов на модели, сохраняющей определенные гистологические характеристики опухолевого материала, полученного от пациента-донора и обладающей сходным уровнем пролиферативной активности опухолевой ткани.

Глиомы представляют собой наиболее часто встречающиеся солидные опухоли центральной нервной системы, на долю которых приходится почти 80% всех первичных новообразований головного мозга (см. Hanif F. et al. Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment //Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP – 2017. – Т. 18. – №. 1. – С. 3.). Выделяют астроцитарные опухоли, возникающие из клеток астроглии, олигодендроглиомы, эпендимомы и смешанные глиомы (см. Ростовцев Д. М. Злокачественные супратенториальные астроцитарные опухоли организация медицинской помощи, новые технологии и результаты лечения: дис. – Воен.-мед. акад. им. СМ Кирова, 2016.; Agnihotri S. et al. Glioblastoma, a brief review of history, molecular genetics, animal models and novel therapeutic strategies //Archivum immunologiae et therapiae experimentalis. – 2013. – Т. 61. – №. 1. – С. 25-41.).

Глиобластомы (ГБ) представляют собой наиболее агрессивный вид первичных астроцитарных опухолей, среди которых выделяют два основных подтипа: первичную глиобластому головного мозга, являющуюся наиболее распространенным вариантом данного типа новообразований (80% случаев) и вторичную глиобластому (см. Ghosh D., Nandi S., Bhattacharjee S. Combination therapy to checkmate Glioblastoma: clinical challenges and advances //Clinical and translational medicine. – 2018. – Т. 7. – №. 1. – С. 33). Первичная глиобластома проявляется в более позднем периоде и характерна для пациентов со средним возрастом 62 года, в то время как вторичная ГБ прогрессирует у молодых пациентов (средний возраст 45 лет) из астроцитом или олигодендроглиом низкой степени злокачественности (см. Kleihues P., Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis //Neuro-oncology. – 1999. – Т. 1. – №. 1. – С. 44-51.).

Кроме того, выделяют редкий подтип данных опухолей, определяющийся как первичная глиобластома с областями анапластической олигодендроглиомы и участками некроза с пролиферацией сосудов (см. Louis D. N. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system //Acta neuropathologica. – 2007. – Т. 114. – №. 2. – С. 97-109.). Описанные подтипы характеризуются тенденцией к множественному поражению головного мозга в связи с инфильтративным ростом, гетерогенностью клеточного состава и радиорезистентностью субпопуляции стволовых клеток глиобластомы, что приводит к интенсивному росту опухолевых клеток, оставшихся после проведения циторедуктивных операций и курсов химио- и радиотерапии (см. Дяченко А. А. и др. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга:(обзор литературы) //Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2013. – Т. 1. – №. 13.; Шулев Ю. А. и др. Принципы хирургии первичных опухолей головного и спинного мозга //Практическая онкология. – 2013. – Т. 14. – №. 3-2013. – С. 148.).

Прогноз для пациентов с глиобластомой остается неблагоприятным, учитывая, что

медиана выживаемости составляет 14-15 месяцев с момента постановки диагноза (см. Ohka F., Natsume A., Wakabayashi T. Current trends in targeted therapies for glioblastoma multiforme //Neurology research international. – 2012. – Т. 2012.).

Понимание механизмов ангиогенеза, клеточной миграции и пролиферативных путей, поиск причин резистентности опухолевых клеток глиобластомы к химио- и радиотерапии, а также разработка новых противоопухолевых препаратов являются актуальными вопросами онкологии, в решении которых ключевую роль играют PDX-модели, позволяющие воссоздать необходимые темпы инвазии и пролиферации клеток глиобластомы и сохранить гистологические характеристики опухолевого материала, полученного от пациента-донора. Определенный уровень экспрессии биомаркеров, выявляющийся в опухолевом материале реципиента и сохраняющийся после многократного пассирования является неотъемлемым условием возможности использования животной модели для апробации и внедрения таргетных терапевтических субстанций в практику. Таким образом, идеальная животная модель глиобластомы головного мозга человека должна характеризоваться воспроизводимостью скорости роста и степени злокачественности, коротким временем индукции роста опухолевого узла, а также стандартной выживаемостью. Кроме того, ксенографт должен иметь внутрипаренхимный рост, свойственный глиобластоме, характеризоваться неоваскуляризацией и отсутствием инкапсуляции.

Расширение арсенала PDX-моделей глиобластомы головного мозга, способных сохранить важнейшие молекулярно-генетические характеристики опухолевого материала пациентов-доноров, обеспечит проведение доклинического изучения терапевтических эффектов цитостатических препаратов. Данная модель позволит обнаружить наиболее эффективную дозу препарата, что позволит минимизировать его токсичность и снизить вероятность возникновения некротических процессов.

Известен способ создания модели ксенотрансплантации глиобластомы человека с иммуносупрессией орогастральным циклоспорином с помощью подкожной инокуляции культуры клеток глиобластомы, полученной из биоматериала пациента-донора, на 2 сутки после инициации иммуносупрессии путем введения циклоспорина в желудочно-кишечный тракт в дозе 5 мг/кг самцам крыс Вистер весом 229-337 г (см. Cunha A. M. et al. A murine model of xenotransplantation of human glioblastoma with immunosuppression by orogastric cyclosporin //Arquivos de neuro-psiquiatria. – 2011. – Т. 69. – №. 1. – С. 112-117.). Данный способ обеспечивает быстрый рост опухоли в связи с проведением иммуносупрессии циклоспорином и простую оценку объемов опухолевого узла без необходимости умерщвления модельного животного. Проведенный исследователями гистопатологический анализ показал отсутствие инкапсуляции, что является одним из критериев соответствия ксенографта глиобластоме головного мозга человека. Недостатком данного способа является невозможность использования данной модели в практике в связи с отсутствием инфильтрации опухолевых клеток в соседние структуры. Кроме того, рост подкожного ксенографта происходит за счет увеличения массы опухолевой ткани, а не за счет миграции клеток глиобластомы, которая обеспечивается органоспецифичным микроокружением и является одной из отличительных особенностей туморогенеза глиобластомы головного мозга человека.

Известен способ создания мышинной модели глиобластомы, предполагающий использование векторов на основе птичьих ретровирусов для переноса мутантного гена EGFR на глиальные клетки-предшественники и астроциты у трансгенных мышей (см. Holland E. C. A mouse model for glioma: biology, pathology, and therapeutic opportunities //Toxicologic pathology. – 2000. – Т. 28. – №. 1. – С. 171-177). Данный способ обеспечивает

возможность индукции поражения головного мозга модельного животного, сходные с таковыми у человека благодаря экспрессии конститутивно активной мутантной формы EGFR, амплифицированной в 30-50% глиобластомы головного мозга человека, в клетках глии животного. Описанный метод позволяет имитировать необходимый уровень пролиферации сосудов ксенографта и получить уровень экспрессии глиального фибриллярного кислого белка и нестина, характерный для опухоли человека. Недостатком данного способа является невозможность индукции глиобластомы головного мозга у модельного животного, в точности повторяющей характеристики опухолевой ткани человека, с помощью одной мутации EGFR.

Известен способ создания модели глиобластомы, предполагающий разработку доклинической модели глиобластомы головного мозга мышей с помощью индукции сверхэкспрессии EGFR дикого и мутантного типа (vIII) (см. Zhu H. et al. Oncogenic EGFR signaling cooperates with loss of tumor suppressor gene functions in gliomagenesis //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – Т. 106. – №. 8. – С. 2712-2716.). Данный способ обеспечивает возможность индукции опухоли центральной нервной системы модельного животного, характеризующейся тем, что наблюдается интенсивный инфильтративный рост новообразования благодаря коактивации дикого и мутантного типа EGFR, сочетанной с потерей опухоли Ink4A/Arf и PTEN. Недостатком данного способа является сложность, дороговизна и длительность процесса создания трансгенных моделей глиобластомы головного мозга, а также сложность визуализации процесса роста новообразования и проведения замеров объема опухолевого материала.

Известен способ индукции глиомы высокой степени злокачественности в результате постнатальной потери PTEN или экспрессии мутантного типа EGFR в модели глиомы трансгенной мыши (см. Wei Q. et al. High-grade glioma formation results from postnatal pten loss or mutant epidermal growth factor receptor expression in a transgenic mouse glioma model //Cancer research. – 2006. – Т. 66. – №. 15. – С. 7429-7437.). Данный способ обеспечивает быстрое развитие опухоли, характеризующейся интенсивным инфильтративным ростом и инвазией. Недостатком данного способа является высокий темп роста новообразования, который сразу приводит к прогрессирующей глиоме головного мозга, что делает невозможным изучение процесса инициации туморогеназа. Кроме того, возможно получение различных подтипов опухолей, в том числе астроцитомы и олигодендроглиомы.

Таким образом, описанные способы получения модели глиобластомы головного мозга, предполагающие проведение иммуносупрессии путем орोगастрального введения циклоспорина, использование векторов на основе птичьих ретровирусов, индукции сверхэкспрессии EGFR дикого и мутантного типа (vIII), а также постнатальной потери PTEN не позволяют имитировать инфильтрацию опухолевых клеток в соседние структуры, не повторяют органоспецифичного микроокружения, свойственного глиобластоме головного мозга человека. Подкожные ксенографты обеспечивают доступность визуализации опухолевой ткани и оценку объемов опухолевого узла без необходимости умерщвления модельного животного. Однако, не сохраняют ряд особенностей опухолевого материала пациента-донора.

Кроме того, часть указанных методов создания трансгенных моделей глиобластомы являются дорогими и сложными в выполнении, а некоторые способы характеризуются длительным периодом инициации роста опухоли, что является недостатком в связи с небольшой продолжительностью жизни модельных животных.

Технический результат изобретения заключается в получении ортотопической PDX-модели глиобластомы головного мозга человека на иммунодефицитных мышках для

доклинического изучения противоопухолевых эффектов цитостатических препаратов, сохраняющей гистологические характеристики донорской опухоли, адаптированной к росту и характеризующейся стабильной кинетикой у иммунодефицитных мышей Balb/c Nude.

Поставленная задача решается тем, что осуществляют наркотизацию мышей, проведение имплантации опухолевого материала, полученного от пациента после хирургической резекции глиобластомы, путем рассечения кожи на голове иммунодефицитной мыши, отступая 2 мм от точки межглазничной ширины, формирования при помощи бора отверстия в черепе, в которое помещают опухолевый фрагмент объемом 8 мм³, затем над дефектом кости черепа накладывают тахокомб, после чего ушивают операционную рану, по достижении опухолевым материалом объема 36 мм³ ксенографты глиобластомы головного мозга человека перевивают до 5 пассажа. Способ иллюстрируется следующими фигурами:

Фиг.1 – глиобластома пациента-донора. Типичные структуры – полиморфизм опухолевых клеток. Изменения в стенках сосудов. Обширные очаги некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200.

Фиг.2 - PDX-модель глиобластомы человека на иммунодефицитной мыши Balb/c Nude. Полиморфные клетки с высокой митотической активностью. Видны фигуры патологических митозов, а также мелкие очаги некрозов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400.

Способ осуществляют следующим образом.

После проведения пациенту хирургической резекции глиобластомы, выделяют опухолевый фрагмент, исключая области некроза и васкуляризации, помещают его в чашку Петри со средой 199.

Животное наркотизируют с помощью внутримышечного введения препаратов Ксилазин и «Золетил 100» согласно протоколу (см. Патент RU № 2712916, опубл. 03.02.2020, Бюл. №4). Далее проводят имплантацию опухолевого материала путем рассечения кожи на голове иммунодефицитной мыши, отступая 2 мм от точки межглазничной ширины, формирования при помощи бора отверстия в черепе, в которое помещают опухолевый фрагмент объемом 8 мм³, извлеченный из среды 199. Затем над дефектом кости черепа накладывают тахокомб, после чего ушивают операционную рану.

По достижении опухолевым материалом объема 36 мм³ ксенографты глиобластомы головного мозга человека перевивали указанным способом до 5 пассажа (см. табл.1).

Доля приживления ксенотрансплантата увеличивалась с каждой генерацией и составляла в 1, 2 и 3-м пассажах 20, 50 и 66% соответственно. Начиная с 4-го пассажа наблюдалась адаптация глиобластомы к росту (100% приживления).

Данным способом было создано 50 ортотопических PDX-моделей глиобластомы головного мозга на иммунодефицитных мышах.

Таблица 1

Характеристика роста PDX-модели глиобластомы человека различных генераций на иммунодефицитных мышах

№ пассажа	Сайт имплантации	% приживления опухолевого материала в организме мыши-реципиента	Объем, при котором проводили пересадку опухолевого материала	Время от момента имплантации опухолевого материала до его пересадки
1	Ортотопический (интракраниально)	20%	36 мм ³	104 суток

2	Ортотопический (интракраниально)	50%	36 мм ³	74 суток
3	Ортотопический (интракраниально)	66%	36 мм ³	40 суток
4	Ортотопический (интракраниально)	100%	36 мм ³	28 суток
5	Ортотопический (интракраниально)	100%	36 см ³	16 суток

Провели морфологическое исследование, в результате которого в глиальной опухоли пациента-донора, имеющей структуры глиобластомы и состоящей преимущественно из мелких клеток, выделили очаги некроза, располагающиеся в ткани мозга и вокруг сосудов (см. фиг. 1). Вокруг сосудов в очагах некроза имелись псевдопалисадные структуры, представленные многоядерным частоклом вытянутых гиперхромных ядер. В сосудах отмечалась выраженная пролиферация эндотелия. В большинстве полей зрения наблюдалась резко выраженная атипия клеток и высокая митотическая активность.

Проведенное ИГХ исследование фрагмента, полученного после хирургической резекции, дало основание подтвердить диагноз и выявить экспрессию глиального кислого фибриллярного белка в опухолевых клетках, ядерную экспрессию p53, которая составила 90% и Ki67 – 70%, что свидетельствует о высокой пролиферативной активности.

В ходе морфологического исследования в представленных PDX-моделях глиобластомы были обнаружены структуры опухоли – глиобластомы, аналогичные первичной опухоли (пациента-донора). В опухоли определялись обширные поля, состоящие из мелких клеток. Отмечалась высокая митотическая активность с наличием фигур патологических митозов, вокруг сосудов наблюдались псевдопалисадные структуры. Кроме того, наблюдалась выраженная пролиферация эндотелия сосудов и немногочисленные очаги некроза (см. фиг. 2).

Таким образом, данные морфологического исследования и ИГХ- исследования в представленных PDX-моделях глиобластомы свидетельствовали о наличии аналогичных структур глиобластомы, характерных для донорского фрагмента опухолевого материала.

После проверки соответствия полученных PDX-моделей 5 генерации предъявляемым требованиям провели изучение противоопухолевой активности темозоломида, который вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг один раз в сутки в течение 21 дня. Наблюдение осуществляли в течение 26 дней, замер опухоли провели после некропсии и резекции опухоли на 26 сутки эксперимента.

Оценку противоопухолевой эффективности темозоломида на полученных ортотопических PDX-моделях глиобластомы головного мозга человека на иммунодефицитных мышах проводили на основании показателя торможения роста опухоли - ТРО%):

$$\text{ТРО (\%)} = (V_k - V_o) / V_k * 100,$$

где V_k и V_o – средний объем опухоли (мм³) в контрольной и опытных группах соответственно, рассчитанные по формуле Шрека для эллипсоида – $V = a \cdot b \cdot c \cdot \pi / 6$, где V – объем опухоли (мм³), а, в, с – максимальные диаметры эллипсоида в трех плоскостях (мм).

Средний объем ксенографтов на 26 сутки эксперимента в группах 1 (темозоломид) и 2 (контроль) составил $74,5 \pm 5,7$ и $174,6 \pm 7,5$ мм³ соответственно. ТРО равнялся 57,3%. Таким образом, была показана противоопухолевая эффективность темозоломида,

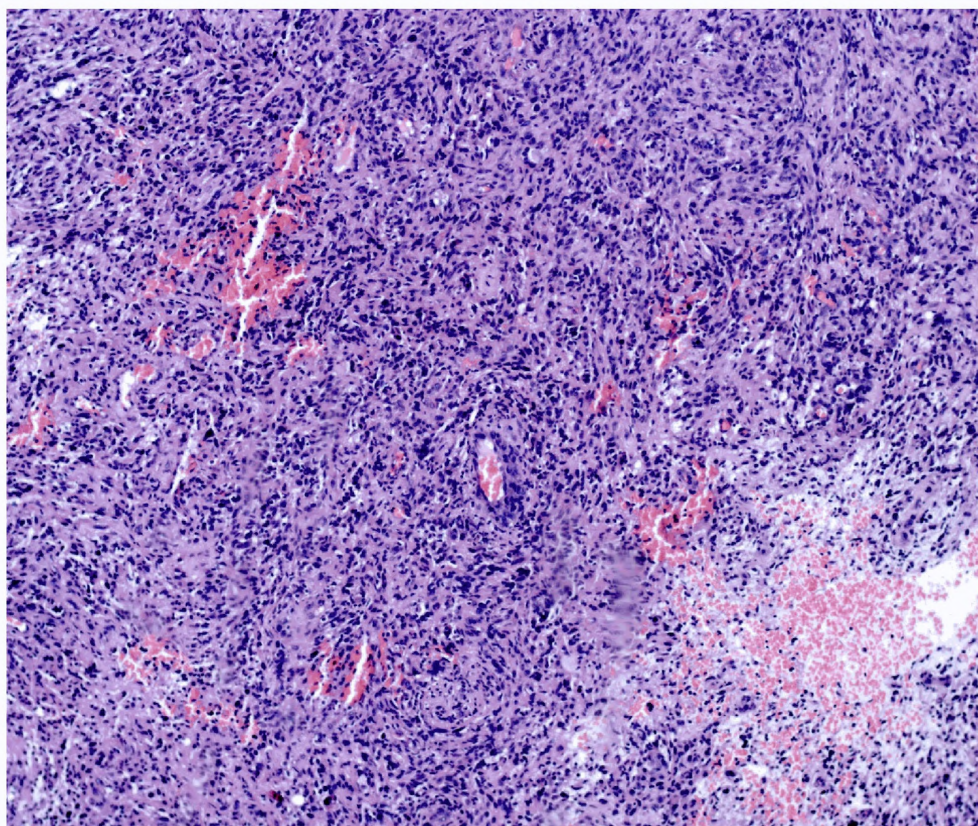
применяющемся в клинической практике в качестве противоопухолевого препарата для лечения глиобластом, на ортотопической PDX-модели глиобластомы головного мозга человека на иммунодефицитных мышцах.

Технико-экономическая эффективность заключается в том, что изобретение позволяет получить ортотопическую PDX-модель глиобластомы головного мозга человека на иммунодефицитных мышцах для доклинического изучения противоопухолевых эффектов цитостатических препаратов, которая сохраняет гистологические характеристики опухолевого материала, полученного от пациента-донора, адаптирована к росту и характеризуется стабильной кинетикой у иммунодефицитных мышей Balb/c Nude.

(57) Формула изобретения

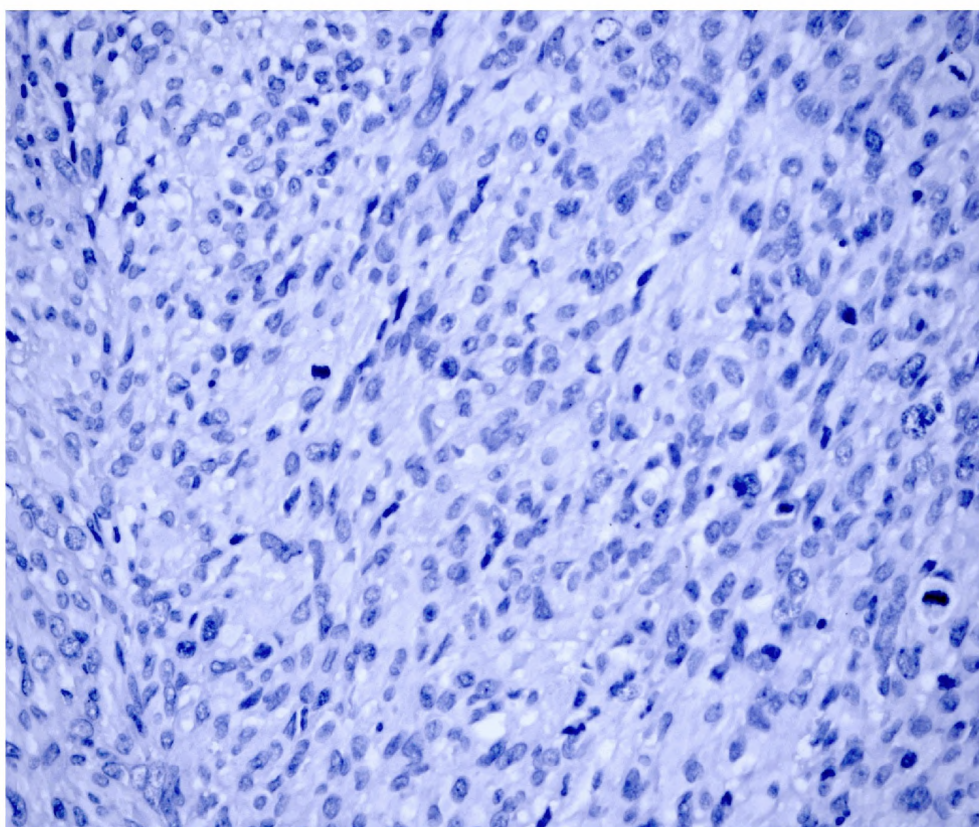
Способ получения ортотопической PDX-модели глиобластомы головного мозга человека на иммунодефицитных мышцах линии Balb/c Nude для доклинического изучения противоопухолевых эффектов цитостатических препаратов, включающий наркотизацию мышцей, проведение имплантации опухолевого материала, полученного от пациента после хирургической резекции глиобластомы, путем рассечения кожи на голове иммунодефицитной мыши, отступая 2 мм от точки межглазничной ширины, формирования при помощи бора отверстия в черепе, в которое помещают опухолевый фрагмент объемом 8 мм^3 , затем над дефектом кости черепа накладывают тахокомб, после чего ушивают операционную рану, по достижении опухолевым материалом объема 36 мм^3 ксенографты глиобластомы головного мозга человека перевивают до 5 пассажа.

1



Фиг. 1

2



Фиг. 2