

## А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2023  
УДК 57.085.23  
DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-1-67-73

Вопросы онкологии, 2023. Том 69, № 1

*С.В. Тимофеева, С.Ю. Филиппова, А.О. Ситковская, Л.Н. Ващенко, Т.В. Аушева,  
С.М. Бабиева, С.М. Бакулина, А.А. Маслов, Ю.С. Шатова, И.А. Новикова, О.И. Кит*

### 3D печать модели опухолевого роста РМЖ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

**Введение.** 3D печать — это новый многообещающий метод создания трехмерных клеточных конструкций для всевозможных биомедицинских исследований. К преимуществам использования 3D-биопечати в биомедицинской сфере относятся разработка персонализированного дизайна для каждого пациента, высокая точность и создание сложных структур. Основным компонентом 3D-биопечати являются биочернила, обеспечивающие биосовместимость, механическую стабильность и высокое разрешение вовремя и после печати.

**Цель исследования.** Изучить влияние способа отверждения биочернил на основе метакрилата желатина и альгината на микроструктуру получаемого 3D конструкта и на морфологию инкапсулированных в него клеток рака молочной железы (РМЖ) BT20.

**Материалы и методы.** В нашем исследовании мы использовали метод экструзионной 3D печати на биопринтере BIO X (Cellink, США) с биочернилами на основе альгината и метакрилата желатина GelMa, смешанные с клетками линии рака молочной железы BT-20 в соотношении 2:1. Напечатанные конструкты полимеризовали двумя способами химическим или фотоотверждением. После отверждения конструкты с клетками помещали в питательную среду DMEM с добавлением 10% FBS и культивировали при 37°C и 5,5% CO<sub>2</sub>. Затем образцы наблюдали и визуализировали с помощью микроскопа (Ti-S, Nikon, Япония). По истечении одной и двух недель культивирования часть конструктов фиксировали и заключали в парафиновые блоки. Далее по стандартной методике подготавливали срезы и окрашивали препараты гематоксилином и эозином.

**Результаты.** В результате мы спроектировали квадратные, 3-х слойные конструкты с инкапсулированными клетками рака молочной железы. При создании 3D моделей опухолевого роста РМЖ с использованием биочернил на основе метакрилата желатина и альгината, на наш взгляд, предпочтитель-

ным является фотоотверждение, так как оно позволяет создать губчатую микроструктуру из сообщающихся пор.

**Заключение.** Такая структура поддерживает миграцию клеток и способствует сохранению клеточной морфологии, приближенной к наблюдаемой *in vivo*.

**Ключевые слова:** 3D печать, модель *in vitro*, рак молочной железы, GelMa, биопечать, биочернила

**Для цитирования:** Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Аушева Т.В., Бабиева С.М., Бакулина С.М., Маслов А.А., Шатова Ю.С., Новикова И.А., Кит О.И. 3D печать модели опухолевого роста РМЖ. Вопросы онкологии. 2023;69(1):67-73. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-67-73

#### Введение

По данным статистики всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2020 г., рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место по смертности в мире среди онкологических заболеваний (2,26 млн случаев) [1]. Доклинические исследования по разработке лекарств от рака традиционно основывались на цитотоксичности препарата *in vitro* в двухмерных (2D) моделях, однако такие модели не отражают фактическую реакцию опухоли в организме на исследуемое вещество. Двумерные модели обеспечивают клетки субстратом для прикрепления только в 2D измерении (например, к поверхности колбы или луночного планшета). Это одностороннее связывание изменяет клеточную морфологию, фенотип и профиль экспрессии генов клеток. Кроме того, клетки наполовину экспонируются в культуральной среде, что делает их более чувствительными к лекарствам [2-3]. Однако в нативной ткани клетки связываются друг с другом и с внеклеточным матриксом, образуя динамическую трехмерную сеть. 3D-модели *in vitro* позволяют воспроизвести микроокружение опухоли

(tumor micro environment — TME), обеспечивая межклеточные взаимодействия, перфузию и гипоксические условия [4]. По сравнению с 2D-моделями экспрессия генов, клеточная пролиферация, клеточная миграция или инвазия, клеточная морфология и гетерогенность в 3D-моделях *in vitro* ближе к *in vivo* [5].

3D-печать использовали для исследования РМЖ с разных точек зрения. Например, S. Svaminathan и соавт. предварительно сформированные сфероиды клеток MCF-10A и MDA-MB-231, печатали в желатин/альгинатных или коллагеновых/альгинатных биочернилах без влияния на жизнеспособность и морфологию клеток [6].

Отпечатанные сфероиды проявляли более высокую устойчивость к обработке паклитакселом, чем индивидуально отпечатанные клетки. Y. Wang и соавт. также использовали 3D-биопечать для изготовления моделей РМЖ, представляющих условия *in vivo*, которые можно использовать при скрининге лекарств. Они напечатали стромальный компартмент, используя мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани (ADSC), и опухолевый компартмент в центре, используя клетки РМЖ 21PT, и проверили реакцию клеток на доксорубин [7].

В другом исследовании метод биопечати на основе совместной экструзии использовался для изготовления различных типов геометрии с использованием клеток РМЖ человека (MDA-MB-231) и мышинных макрофагов для скрининга противоопухолевых препаратов [8]. Это исследование показало, что форма биопечатного микроканала, который содержал макрофаги в центре, влияла на профиль их миграции и взаимодействие с клетками РМЖ в периферическом слое оболочки. Более того, исследователи продемонстрировали, что между опухолевыми клетками и макрофагами образовалась паракринная петля, которая, в свою очередь, улучшила миграцию клеток.

Несмотря на большое количество разработанных 3D-моделей РМЖ, исследователи не пришли к единому знаменателю в вопросе стандартизации материала для биочернил [9]. Тем не менее, в литературе чаще всего встречаются положительные отзывы об использовании биочернил на основе гидрогеля [10]. Гидрогели позволяют встраивать один или несколько типов клеток (например, адипоциты, фибробласты и макрофаги) или опухолевые сфероиды, биохимические и механические сигналы, и таким образом точно имитируют микроокружение опухоли. Поскольку гидрогели могут быть получены в различных формах и компонентах, благодаря этому возможно воспроизводить сложность и гетерогенность опухоли [11].

В нашем исследовании мы использовали гидрогель GelMA на основе желатина, состоящий из белков, присутствующих в базальной мембране клеток, таких как фибронектин и ламинин [12]. GelMA может сшиваться под воздействием света, что делает его особенно ценным, когда требуется пространственный контроль над биохимическими факторами или жесткостью. Основная проблема применения любого гидрогеля, в том числе и GelMA, в качестве трехмерной матрицы заключается в балансе прочности конструкта и его биологической функциональности. Поэтому оптимизация условий печати и тип отверждения напечатанных конструктов с инкапсулированными клетками остается сложной задачей. С одной стороны, В. Mirani и соавт. [13] утверждают, что низкая вязкость фотоотверждаемых биочернил затрудняет их стабилизацию и преобразование в гидрогелевые нити, а с другой, по мнению А. Munaz, и соавт. [14] при химическом сшивании биочернил размер пор меньше, что уменьшает диффузию кислорода и питательных веществ, необходимых для выживания клеток [13-14].

Целью нашего исследования было установить какой тип отверждения биочернил на основе метакрилата желатина и альгината оптимален для печати модели опухолевого процесса РМЖ.

## Материалы и методы

### *Подготовка биочернил*

В нашем исследовании мы использовали экструзионный метод печати и биочернила из GelMA А, смешанные с клетками РМЖ BT-20. Биопринтинг на основе экструзии позволяет создавать трехмерные структуры слой за слоем путем непрерывного распыления гидрогелей посредством механического или воздушного давления в место нанесения отдельных капель [15].

### *Клеточная культура BT20*

Клетки линии РМЖ человека BT20 снимали с культурального пластика при помощи 0,1% раствора трипсина и смешивали в соотношении 1:10 с чернилами GelMA А (Cellink, США). Концентрация клеток в конечной смеси составила 2,5 млн/мл.

### *Параметры печати модели*

Печать квадратного конструкта с длиной стороны 1 см с ортогональным заполнением (шаг заполнения 0,5 см), состоящего из 3-х слоев осуществляли на биопринтере BIO X (Cellink, США) при температуре чернил 26°C, температуре печатного стола 10°C, давлении 8 кПа, скорости печати 10 мм/с, диаметре иглы 22G. Далее напечатанные конструкты отверждали одним из двух способов.

### *Отверждение*

Осуществляли 2 варианта отверждения 3D моделей. В первом случае конструкты отверждали химическим путем погружения в раствор 100 мМ CaCl<sub>2</sub> на 1 мин. Во втором случае, после печати конструкта производили фотоотверждение штатным источником света с длиной волны 405 нм биопринтера BIO X (Cellink, США) в течение 20 сек с расстояния 5 см. После отверждения конструкты с клетками дважды отмывали в растворе Хэнкса (Биолот, Россия), содержащем ионы Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup>, и помещали в питательную среду DMEM с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки.

*Детекция*

Культивирование полученных конструктов проводили при 37°C и 5,5% CO<sub>2</sub>. Ежедневно в течение двух недель осуществляли фотографирование клеток, заключенных в биогель, в проходящем свете. По истечении одной и двух недель культивирования часть конструктов фиксировали в 10% формалине и заключали в парафиновые блоки. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином и фотографировали при увеличении 400X, далее при помощи ПО ImageJ определяли площадь и округлость пор по формуле  $circularity = Perimeter^2 / (4 * \pi * Area)$ .

**Результаты**

*Физические свойства GelMA A после биопечати*

Сначала мы изучили свойства биочернил и их пригодность для печати конструктов. При выборе оценивались три критерия: 1) способность полимеризоваться и придавать гелю достаточную жесткость для потенциального сохранения структурной и геометрической целостности напечатанных конструктов; 2) полимеризуемый гель должен быть вязким достаточно для удовлетворительного завершения процесса экструзии, с правильной формой нити во время пе-

чати и сохранением архитектоники структуры во время печати (экструдированность); 3) матрица должна способствовать длительному культивированию инкапсулированных клеток BT-20. Благодаря термоиндуцируемой гелеобразующей способности желатина, *GelMA A* (5% вес./об.) способен полимеризоваться при низкой температуре (15°C) с образованием геля, вязкость которого достаточна для того, чтобы выдержать процесс экструзии.

*Микроскопическое строение конструктов после химического и фотоотверждения*

Как представлено на рис. 1, площадь пор на срезе при фотоотверждении напечатанного конструкта составила в среднем  $1,5 \pm 0,7 \text{ мкм}^2$  ( $M \pm SD, n=500$ ), что достоверно меньше, чем при химическом отверждении ( $4,5 \pm 0,9 \text{ мкм}^2, n=500$ ) ( $\alpha=0,05, df=998$ ) (рис. 2).

Кроме того, при химическом отверждении конструкта поры были практически идеально круглыми (округлость  $1,2 \pm 0,2 M \pm SD, n=500$ ), а при фотоотверждении поры имели неправильную форму (округлость  $2,5 \pm 0,6, n=500$ ), что говорит об их способности сообщаться между собой.

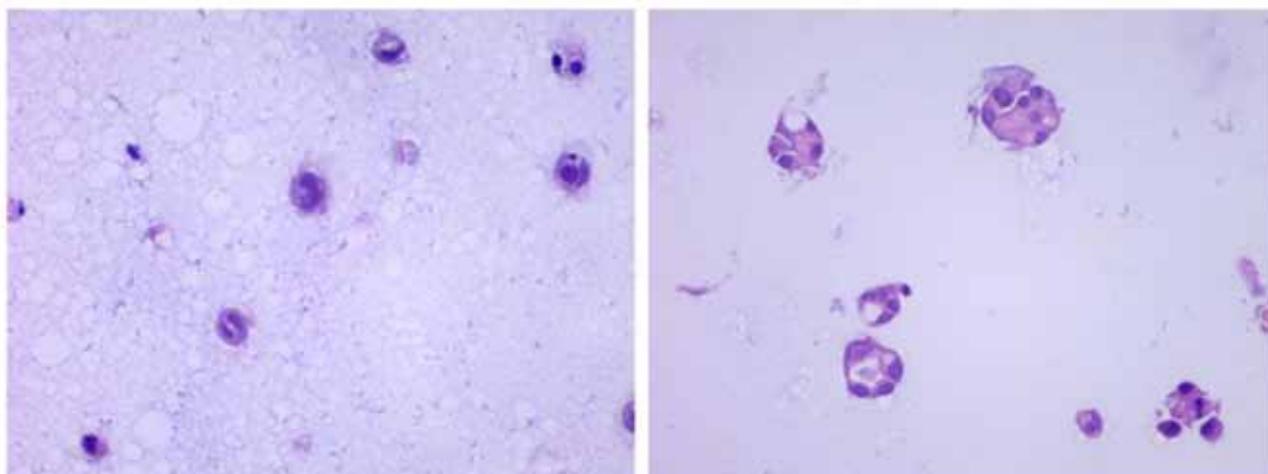


Рис. 1. Химическое отверждение 3D конструкта с клетками BT-20. А — 1 нед, ув. 40; Б — 2 нед, ув. 40

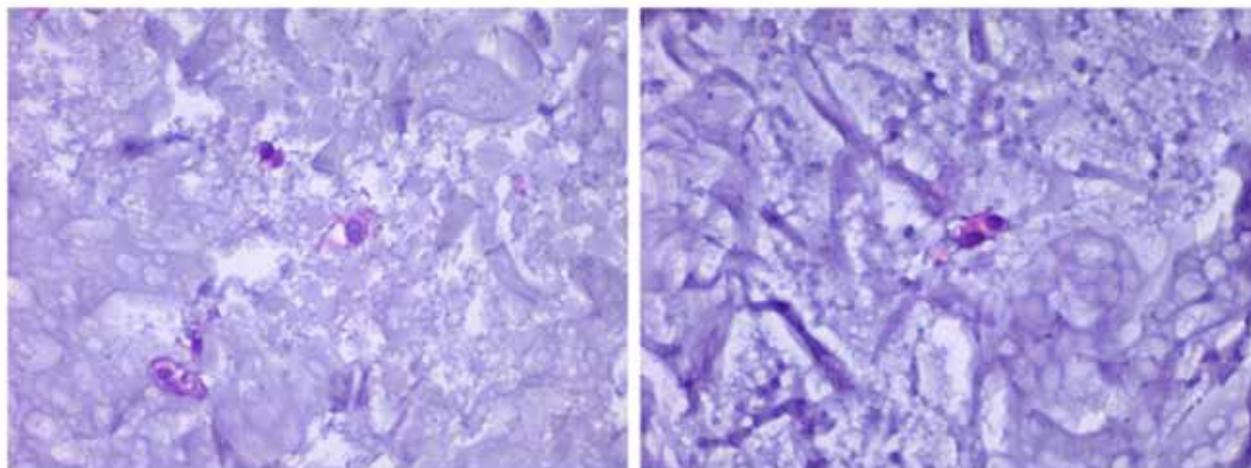


Рис. 2. Фотоотверждение 3D конструкта с клетками BT-20. А — 1 нед, ув. 40; Б — 2 нед, ув. 40

### *Морфология и пролиферация инкапсулированных клеток культуры BT20*

В фототвержденном биогеле клетки BT20 спустя неделю культивирования имели неровную форму с крупными отростками, заполняющими щели в порах конструкта. При этом размер клеточных колоний не превышал 2-х клеток. Тем временем клетки и образуемые ими колонии в химически отвержденном биогеле имели круглую форму и не формировали отростки. Размер колоний в химически отвержденном конструкте составил 2-4 клетки.

После двух недель культивирования наблюдали отмирание клеток в фотоотвержденном биогеле без увеличения размера колоний. В свою очередь, в химически отвержденном конструкте формировались колонии округлой формы без признаков ветвления мембраны клеток и взаимодействия с матриксом по 8-10 клеток. Также было отмечено, что вокруг больших колоний частично разрушались поры конструкта и накапливался внеклеточный матрикс.

### **Обсуждение**

Многочисленные исследования подчеркнули исключительную важность взаимодействия клеток опухоли и ее стромы в прогрессировании, метастазировании опухоли, и ее устойчивости к противоопухолевой терапии. Трехмерные модели *in vitro*, имитирующие микроокружение опухоли, имеют решающее значение для разработки эффективных стратегий лечения и изучения молекулярных механизмов образования, прогрессирования и метастазирования опухоли. Однако отсутствие универсальных биочернил и разница в плотности посева клеток затрудняют оценку корреляции результатов [16].

В этом исследовании мы показали, что гидрогель GelMA A является отличным кандидатом для исследований, связанных с раком, благодаря его биосовместимости и способности создавать организованные клеточные конструкции. Предложенная модель опухоли с микроструктурой также дает уникальное представление о морфологии раковых клеток. Клетки BT20 приобрели высокоинвазивные характеристики со смесью круглой и веретенообразной морфологии.

В предыдущих исследованиях Daly и соавт. сравнивали агарозный гель с тремя другими гидрогелями в качестве биочернил в составе с мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) для 3D-печати хрящевой ткани. Альгинат и агароза показали более высокую дифференцировку гиалиноподобных хрящевых клеток и 80% жизнеспособных МСК [17]. Jia и соавт. использовали альгинат в сочетании с синтетическими полимерами 4-х цепочечный

поли(этиленгликоль)-тетра-акрилат (PEGTA) и метакрилат желатина (GelM A) для 3D-печати сосудистой ткани. Эта смесь биочернил продемонстрировала благоприятные биологические характеристики, которые способствовали распространению и пролиферации инкапсулированных эндотелиальных и стволовых клеток в биопечатных конструкциях [18].

Таким образом 3D-печать чрезвычайно полезный подход к созданию моделей рака молочной железы, поскольку он позволяет пространственно контролировать типы клеток, биохимический состав и жесткость напечатанных моделей.

### **Заключение**

В биочернилах GelMA A под действием фотоотверждения образуется каркас из сшитых между собой молекул желатина. Молекулы желатина, благодаря наличию RGD-трипептидных мотивов, поддерживают взаимодействие клеточной мембраны с субстратом, что приводит к ветвлению клеток. Однако существует и ряд недостатков. Так, например, мы предполагаем, что из-за небольшого размера пор в каркасе из GelMA A ограничено питание клеток. Следовательно, клеткам не хватает питания, и их способность к длительному росту и размножению ограничена. В то же время при химическом отверждении в отсутствие полимеризации желатин постепенно вымывается в питательную среду, что приводит к формированию каркаса с высоким содержанием альгината и низким содержанием желатина. Следовательно, конструкт не поддерживает адгезию клеточных мембран и клетки и колонии BT20 обладают округлой формой. Тем не менее, наличие больших, по сравнению с фотоотвержденным биогелем пор, приводит к эффективному обмену веществ и поддержанию жизнеспособности клеток. По нашему мнению, после серии проведенных экспериментов фотоотверждение является оптимальным выбором для создания 3D моделей опухолевого роста РМЖ с использованием биочернил на основе метакрилата желатина и альгината. Фотоотверждение обеспечивает создание губчатой микроструктуры из сообщающихся пор, что поддерживает миграцию клеток и способствует сохранению клеточной морфологии, приближенной к наблюдаемой *in vivo*. В перспективе мы планируем серию экспериментов с клетками первичных опухолей РМЖ пациентов.

### *Вклад авторов*

Тимофеева С.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;

Филиппова С.Ю. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Ситковская А.О. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Ващенко Л.Н. — предоставление биоматериала;

Аушева Т.В. — предоставление биоматериала;

Бабиева С.М. — предоставление биоматериала;

Бакулина С.М. — предоставление биоматериала;

Маслов А.А. — курирование эксперимента;

Шатова Ю.С. — предоставление биоматериала;

Новикова И.А. — курирование эксперимента;

Кит О.И. — курирование эксперимента.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- Asghar W, El Assal R, Shafiee H, et al. Engineering cancer microenvironments for in vitro 3-D tumor models. *Mater Today (Kidlington).* 2015;18(10):539-553. doi:10.1016/j.mattod.2015.05.002.
- Imamura Y, Mukohara T, Shimono Y, et al. Comparison of 2D- and 3D-culture models as drug-testing platforms in breast cancer. *Oncol Rep.* 2015;33(4):1837-43. doi:10.3892/or.2015.3767.
- Тимофеева С.В., Шамова Т.В., Ситковская А.О. 3D-биопринтинг микроокружения опухоли: последние достижения. *Журнал общей биологии.* 2021;82(5):389-400 [Timofeeva SV, Shamova TV, Sitkovskaya AO. 3D bioprinting of the tumor microenvironment: recent advances. *Zh Obshch Biol.* 2021;82(5):389-400 (In Russ).] doi:10.31857/S0044459621050067.
- Breslin S, O'Driscoll L. The relevance of using 3D cell cultures, in addition to 2D monolayer cultures, when evaluating breast cancer drug sensitivity and resistance. *Oncotarget.* 2016;7(29):45745-45756. doi:10.18632/oncotarget.9935.
- Swaminathan S, Hamid Q, Sun W, et al. Bioprinting of 3D breast epithelial spheroids for human cancer models. *Biofabrication.* 2019;11(2):025003. doi:10.1088/1758-5090/aafc49.
- Wang Y, Shi W, Kuss M, et al. 3D Bioprinting of Breast Cancer Models for Drug Resistance Study. *ACS Biomater Sci Eng.* 2018;4(12):4401-4411. doi:10.1021/acsbomaterials.8b01277.
- Grolman JM, Zhang D, Smith AM, et al. Rapid 3D Extrusion of Synthetic Tumor Microenvironments. *Adv Mater.* 2015;27(37):5512-7. doi:10.1002/adma.201501729.
- Tarassoli SP, Jessop ZM, Jovic T, et al. Candidate Bioinks for Extrusion 3D Bioprinting-A Systematic Review of the Literature. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:616753. doi:10.3389/fbioe.2021.616753.
- Gopinathan J, Noh I. Recent trends in bioinks for 3D printing. *Biomater Res.* 2018;22:11. doi:10.1186/s40824-018-0122-1.
- Ozbolat IT, Peng W, Ozbolat V. Application areas of 3D bioprinting. *Drug Discov Today.* 2016;21(8):1257-71. doi:10.1016/j.drudis.2016.04.006.
- Yue K, Trujillo-de Santiago G, Alvarez MM, et al. Synthesis, properties, and biomedical applications of gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels. *Biomaterials.* 2015;73:254-71. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.08.045.
- Mirani B, Stefanek E, Godau B, et al. microfluidic 3d printing of a photo-cross-linkable bioink using insights from computational modeling. *ACS Biomater Sci Eng.* 2021;7(7):3269-3280. doi:10.1021/acsbomaterials.1c00084.
- Yin J, Yan M, Wang Y, et al. 3D bioprinting of low-concentration cell-laden gelatin methacrylate (GelMA) bioinks with a two-step cross-linking strategy. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018;10(8):6849-6857. doi:10.1021/acscami.7b16059.
- Munaz A, Vadivelu RK, St. John J, et al. Three-dimensional printing of biological matters. *J Sci-Adv Mater Dev.* 2016;1(1):1-17. doi:10.1016/j.jsamd.2016.04.001.
- Hospodiuk M, Dey M, Sosnoski D, et al. The bioink: A comprehensive review on bioprintable materials. *Biotechnol Adv.* 2017;35(2):217-239. doi:10.1016/j.biotechadv.2016.12.006.
- Daly AC, Critchley SE, Rencsok EM, et al. A comparison of different bioinks for 3D bioprinting of fibrocartilage and hyaline cartilage. *Biofabrication.* 2016;8(4):045002. doi:10.1088/1758-5090/8/4/045002.
- Jia W, Gungor-Ozkerim PS, Zhang YS, et al. Direct 3D bioprinting of perfusable vascular constructs using a blend bioink. *Biomaterials.* 2016;106:58-68. doi:10.1016/j.biomaterials.2016.07.038.

Поступила в редакцию 26.09.2022

Прошла рецензирование 29.11.2022

Принята в печать 22.12.2022

*S.V. Timofeeva, S.Yu. Filippova, A.O. Sitkovskaya,  
L.N. Vashchenko, T.V. Ausheva, S.M. Babieva,  
S.M. Bakulina, A.A. Maslov, Yu.S. Shatova,  
I.A. Novikova, O.I. Kit*

### 3D bioprinting of a breast tumor model

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation

**Introduction.** 3D printing is a promising new method for building 3D cell constructs for all kinds of biomedical research. The advantages of using 3D bioprinting in the biomedical field include high precision, the opportunity to generate patient-specific tissue and to build complex structures. The main component of the 3D bioprinting is the bioink that ensures biocompatibility, mechanical stability, and high resolution during and after printing.

**Aim.** To study the effect of curing method of gelatin methacryloyl (GelMA) and alginate bioink on the microstructure of

the resulting 3D construct and on the morphological features of the encapsulated into bioink BT20 breast cancer cells.

**Materials and methods.** In our study, we used the extrusion based 3D printing on a BIO X bioprinter (Cellink, USA) with gelatin methacryloyl (GelMA)-alginate bioinks mixed with BT-20 breast cancer cells in a ratio of 2:1. The printed constructs were polymerized in two ways, either chemically or by photo-curing. After curing, the constructs with cells were placed in DMEM medium supplemented with 10% FBS and cultured at 37°C and 5.5% CO<sub>2</sub>. The samples were then observed and visualized using a microscope (Ti-S, Nikon, Japan). After one and two weeks of cultivation, some of the constructs were fixed and encased in paraffin blocks. Then, according to the standard procedure, sections were prepared and stained with hematoxylin and eosin.

**Results.** As a result, we constructed square, 3-layer constructs with encapsulated breast cancer cells. When creating 3D models of breast cancer growth using GelMA and alginate-based bioinks, in our opinion, photo-curing is preferable, as it allows to create a spongy microstructure of intercommunicating pores.

**Conclusion.** This structure supports cell migration and helps to preserve similar to observed in vivo cell morphology.

**Keywords:** 3D printing, in vitro model, breast cancer, GelMa, bioprinting, bioink

**For citation:** Timofeeva SV, Filippova SYu, Sitkovskaya AO, Vashchenko LN, Ausheva TV, Babieva SM, Bakulina SM, Maslov AA, Shatova YuS, Novikova IA, Kit OI. 3D bioprinting of a breast tumor model. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):67-73. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-67-73

### Сведения об авторах

*Тимофеева Софья Владимировна*, науч. сотр. лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>, [timofeeva.sophia@gmail.com](mailto:timofeeva.sophia@gmail.com).

*Филиппова Светлана Юрьевна*, науч. сотр. лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>.

*Ситковская Анастасия Олеговна*, канд. биол. наук, зав. лабораторией клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>.

*Ващенко Лариса Николаевна*, д-р. мед. наук, проф., зав. отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1610-0826>.

*Аушева Татьяна Валерьевна*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>.

*Бабиева Стелла Михайловна*, канд. мед. наук, науч. сотр. отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63.

*Бакулина Светлана Михайловна*, канд. мед. наук, науч. сотр. отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63.

*Маслов Андрей Александрович*, д-р. мед. наук, проф., главный врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-4578-9832>.

*Шатова Юлиана Сергеевна*, д-р. мед. наук, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>.

*Новикова Инна Арнольдовна*, канд. мед. наук, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>.

*Кит Олег Иванович*, д-р. мед. наук, проф., акад. РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

*Timofeeva Sofia Vladimirovna*, Researcher, Laboratory of Cell Technology, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, [timofeeva.sophia@gmail.com](mailto:timofeeva.sophia@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>.

*Filippova Svetlana Yuryevna*, Researcher, Laboratory of Cell Technology, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>.

*Sitkovskaya Anastasia Olegovna*, PhD (Bio.), Head of the Laboratory of Cell Technology, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>.

*Vashchenko Larisa Nikolaevna*, DSc (Med.), Prof., Head of the Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, Oncologist, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1610-0826>.

*Ausheva Tatyana Valerievna*, PhD (Med.), Senior Researcher, Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>.

*Babieva Stella Mikhailovna*, PhD (Med.), Researcher, Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037.

*Bakulina Svetlana Mikhailovna*, PhD (Med.), Researcher, Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037.

*Maslov Andrey Alexandrovich*, DSc (Med.), Prof., Chief Physician, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-4578-9832>.

*Shatova Yuliana Sergeevna*, DSc (Med.), Oncologist, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>.

*Novikova Inna Arnoldovna*, PhD (Med.), Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>.

*Kit Oleg Ivanovich*, DSc (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director General, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.