



БИОБАНКИРОВАНИЕ ОБРАЗЦОВ ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЕЙ ДЛЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МОРФОЛОГИИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

О. Р. Хабаров, Б. Д. Сеферов, К. А. Алиев, Д. В. Зима, Е. П. Голубинская, Е. Ю. Зяблицкая✉

Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, г. Симферополь, Российская Федерация

✉ evgu79@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Представить опыт по созданию коллекции биологических образцов опухолевых тканей и биоматериалов, являющихся контрольными образцами, для научных исследований в морфологии и молекулярной онкологии.

Материалы и методы. Исследованы молекулярные маркеры регуляции клеточного цикла, апоптоза, онкогенеза и ангиогенеза, экспрессии белков-регуляторов воспаления и клеток опухолевого инфильтрата в биоколлекциях верифицированных опухолей распространенных локализаций: рак щитовидной железы, колоректальный рак, рак молочной железы, аденокарцинома предстательной железы, эндометриоидная аденокарцинома. Также в качестве контрольных образцов или групп сравнения использованы фрагменты тканей с нормальной структурой или неопухоловой патологией (аутоиммунный тиреоидит, аденоматозный и тиреотоксический зоб, доброкачественные образования толстой кишки, фиброзно-кистозная болезнь молочных желез, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гиперплазия эндометрия). Общее количество тканевых образцов $n = 7000$.

Результаты. Сбор коллекции целесообразно проводить в патоморфологической лаборатории по профилю обслуживаемых медицинских учреждений, имеющей достаточный объем поступающего целевого материала и узких специалистов-морфологов для верификации опухолей данной локализации. Необходим учет региональной и этнической специфики населения, определяющей выборку и мутационную нагрузку. При заключении договоров с юридическими и физическими лицами и при обслуживании пациентов внутри учреждения лаборатории необходимо инициировать дополнение в информированном согласии пациентов о возможности проведения морфологических и молекулярно-генетических исследований с научной целью и публикации их результатов в деперсонифицированном виде для развития новых разработок. При работе с биоколлекциями иметь реестры тканевых биоматериалов целевых нозологических групп основных локализаций с выгрузкой по годам из доступной информационной системы, учитывать внешние факторы, влияющие на базу данных (изменения клинических рекомендаций и классификаций, контингента обслуживаемых пациентов, пандемии и другие значимые события). Важен стандарт преаналитического этапа, сбора данных, отработки протоколов аналитических молекулярно-генетических исследований и их оценки, использование возможностей работы с реагентами для научных задач и моделирования экспериментов на лабораторных животных.

Заключение. Сформированная биоколлекция дала возможность выполнить ряд инициативных и финансируемых отечественных и международных научных проектов по запросу клиницистов и фундаментальных исследователей, а также улучшить стандарты качества морфологической и молекулярно-генетической онкодиагностики. Биобанкирование делает патоморфологический архив более доступным для пересмотра и использования, значительно расширяя его научный и практический потенциал. Научные и медицинские исследования не вступают в противоречие и могут быть использованы в пределах одной лаборатории.

Ключевые слова:

биобанк, онкология, морфология, персонализированная медицина, научные исследования

Для цитирования: Хабаров О. Р., Сеферов Б. Д., Алиев К. А., Зима Д. В., Голубинская Е. П., Зяблицкая Е. Ю. Биобанкирование образцов опухолевых тканей для научных исследований в морфологии и молекулярной онкологии. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(1): 29-39. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-3> EDN: OAWAUV

Для корреспонденции: Зяблицкая Евгения Юрьевна – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация

Адрес: 295051, Российская Федерация, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

E-mail: evgu79@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>, SPIN: 2267-3643, AuthorID: 766290, Scopus Author ID: 57220137811, ResearcherID: Q-2890-2017

Соблюдение этических стандартов: при работе с биоматериалом пациентов соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГАУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» (протокол № 4 от 12 апреля 2022 года).

Финансирование: работа проводится при финансовой поддержке государственного задания FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии», № 123030700011-4 от 07.03.2023, по соглашению Минобрнауки России и ФГАУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» № 075-01400-23-00 от 29.12.22.

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

Благодарность: авторы выражают признательность за содействие в научных исследованиях Е. С. Крутикову, директору Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского, и С. Н. Еременко, главному врачу Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»; а также А. В. Кубышкину, проректору по научной деятельности ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», и А. В. Филипову, главному врачу ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова» за организационную и методическую помощь и всестороннюю поддержку во время выполнения работ.

Статья поступила в редакцию 10.01.2024; одобрена после рецензирования 12.02.2024; принята к публикации 21.02.2024.

TUMOR TISSUE SAMPLES COLLECTION FOR SCIENTIFIC RESEARCH IN MORPHOLOGY AND MOLECULAR ONCOLOGY

O. R. Khabarov, B. D. Seferov, K. A. Aliev, D. V. Zima, E. P. Golubinskaya, E. Yu. Zyablitskaya✉

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

✉ evgu79@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Is to describe the experience of creating a collection of biological images of tumor tissues and biomaterials, which are control samples, for scientific research in morphology and molecular oncology.

Materials and methods. We studied the molecular markers of cell cycle regulation, apoptosis, oncogenesis and angiogenesis, the expression of proteins that regulate inflammation and tumor infiltrate cells in biocollections of verified tumors of common localizations: e.g. thyroid cancer, colorectal cancer, breast cancer, prostate adenocarcinoma, endometrioid adenocarcinoma. Also, tissue fragments with normal structure or non-tumor pathology (autoimmune thyroiditis, adenomatous and thyrotoxic goiter, benign formations of the colon, fibrocystic disease of the mammary glands, benign prostatic hyperplasia, endometrial hyperplasia) were used as control samples or comparison groups. The total number of tissue samples is $n = 7000$.

Results. It is reasonable to gather the collection in a pathomorphological laboratory according to the profile of the medical institutions, which has a sufficient volume of incoming target material and specialized morphologists to verify tumors of a given localization. It is necessary to consider the regional and ethnic specifics of the population, which determines the sampling and mutational load. The laboratory must initiate an addition to the informed consent of patients about the possibility of conducting morphological and molecular genetic studies for scientific purposes and publishing their results in a depersonalized form for the development of new elaborations, when signing the contracts with legal entities and individuals and when serving patients within an institution. When working with biocollections, it has to consider having registers of tissue biomaterials of target disorder groups of main localizations with downloading by year from an accessible information system, consider external factors affecting the database (changes in clinical recommendations and classifications, the population of patients served, pandemics and other significant events). The standard of the preanalytical stage, data collection, development of protocols for analytical molecular genetic studies and their evaluation, the utilization of the capabilities of working with reagents for scientific tasks and modeling experiments on laboratory animals are crucial.

Conclusion. The formed biocollection made it possible to carry out a number of initiative and funded domestic and international scientific projects at the request of clinicians and fundamental researchers, as well as to improve the quality standards of morphological and molecular genetic oncology diagnostics. Biobanking makes the pathological archive more accessible for review and use, significantly expanding its scientific and practical potential. Scientific and medical research do not conflict and can be used within the same laboratory.

Keywords:

biobank, oncology, morphology, personalized medicine, scientific research

For citation: Khabarov O. R., Seferov B. D., Aliev K. A., Zima D. V., Golubinskaya E. P., Zyablitskaya E. Yu. Tumor tissue samples collection for scientific research in morphology and molecular oncology. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2024; 11(1): 29-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-3> EDN: OAWAUV

For correspondence: Evgeniya Yu. Zyablitskaya – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, a Leading Researcher at the Central Research Laboratory of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
Address: 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russian Federation
E-mail: evgu79@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>, SPIN: 2267-3643, AuthorID: 766290, Scopus Author ID: 57220137811, ResearcherID: Q-2890-2017

Compliance with ethical standards: the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013, are observed while working with patients' biomaterials. Informed consent was obtained from all participants in the study. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Protocol No. 4 dated April 12, 2022).

Funding: the study is carried out with the financial support of the state assignment FZEG-2023-0009 "Study of heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor of its aggressiveness and resistance to therapy", No. 123030700011-4 dated 03/07/2023, by agreement of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation and the V. I. Vernadsky Crimean Federal University No. 075-01400-23-00 dated 12/29/22.

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

Acknowledgement: the authors express their gratitude for the assistance in scientific research to E. S. Krutikov, Director of the Order of the Red Banner of Labor of the Medical Academy named after S. I. Georgievsky and to S. N. Eremenko, the Chief Physician of the Clinical Medical Multidisciplinary Center of St. Luke (structural V. I. Vernadsky Crimean Federal University); as well as to A. V. Kubyshkin, the Vice-rector for scientific activities of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University and A. V. Filipov, Chief Physician "CROCD named after V. M. Efetov, the State Medical Institution of the Republic of Crimea for organizational and methodological assistance and comprehensive support during the work.

The article was submitted 10.01.2024; approved after reviewing 12.02.2024; accepted for publication 21.02.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные фундаментальные и клинические направления науки, способствующие развитию успехов практической онкологии: морфология, молекулярная биология, лабораторная онкогенетика, экспериментальная медицина, а также достижения медицинской техники и персонализированных медицинских технологий требуют использования биобанков тканевых и клеточных коллекций биоматериалов опухолей [1–6]. Биобанки – это биохранилища, которые собирают, обрабатывают, хранят, каталогизируют и обеспечивают регламентированный доступ к биологическим образцам, а также к соответствующим аннотированным клиническим данным, которые могут быть использованы в прикладных или клинических исследованиях. Роль и сфера деятельности этих стратегических инфраструктур для развития персонализированной медицины постоянно расширяются [1, 2].

В России наибольшие возможности для создания и использования биобанков имеют региональные, республиканские или медицинские лаборатории федерального уровня, совмещающие морфологические и молекулярно-генетические исследования тканей пациентов онкологического профиля, организованные при образовательных учреждениях (университетские клиники) или научно-медицинских исследовательских центрах федерального уровня [7–13]. На протяжении пяти лет работы Центральная научно-исследовательская лаборатория как научно-диагностическое подразделение Медицинского института при Крымском федеральном университете совмещает выполнение научных исследований, а также морфологической и молекулярно-генетической онкодиагностики в Крыму. Однако данная работа сложилась в обратной логике, когда созданный научный центр в ответ на запрос практического здравоохранения региона (выполнять диагностику для онкологии и онкогематологии) получил лицензию на медицинскую деятельность и сформировал клинический отдел с подразделениями морфологии и молекулярной онкологии; клинической лабораторной диагностики с лабораторной генетикой и цитогенетикой. Поступление определенного типа материала от региональных хирургических онкологических учреждений создало предпосылки для оперативного сбора биокolleкций и значительно расширило сферу научных исследований, а главное обеспечило их практическую ориентированность. В статье представлен наш опыт совмещения практической деятельности в морфологической и лабораторной онкодиагностике с научными разработками.

Цель исследования: представить опыт по созданию коллекции биологических образцов опухолевых тканей и биоматериалов, являющихся контрольными образцами, для научных исследований в морфологии и молекулярной онкологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа включала сбор образцов верифицированных опухолей следующих локализаций: рак щитовидной железы (преимущественно папиллярный рак), колоректальный рак, рак молочной железы, аденокарцинома предстательной железы, эндометриодная аденокарцинома. В качестве контрольных образцов или групп сравнения собраны биоматериалы нормальной ткани (от здоровых лиц или не пораженные опухолью участки органа онкологического пациента), ткани с неопухоловой патологией (аутоиммунный тиреоидит, аденоматозный и тиреотоксический зоб, доброкачественные образования толстой кишки, фиброзно-кистозная болезнь молочных желез, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гиперплазия эндометрия). Общее количество исследуемых образцов тканей $n = 7000$, среди которых 2000 – образцы щитовидной железы, 1700 – предстательной железы, 1600 – эндометрия, 1100 – молочной железы, 600 – толстой кишки. Образцы поступали из соответствующих профильных хирургических и онкологических отделений для морфологической верификации диагноза, на основании информированного согласия пациента, фрагменты ткани использовали для биокolleкции, исследования молекулярных маркеров.

Ткани после 18–36-часовой фиксации забуференным нейтральным формалином, обезвоживания и стандартной проводки, заливали в парафиновые блоки согласно инструкциям производителей рекомендованного гистологического оборудования [14]. Использован морфологический комплекс приборов преимущественно фирмы Leica (Германия), включающий вырезную станцию LEEC Ltd, гистопроектор LOGOS, заливочный комплекс Leica EG 1150, микротом Leica RM 2255, микроскоп Leica DM2000 и сканер гистопрепаратов Aperio CS2. Блоки каталогизировали по локализации и типам опухолей, собирая максимально возможные аннотированные клинические данные.

Для нормальной ткани щитовидной железы и папиллярного рака предприняты попытки вырастить чистую клеточную культуру по классической методике, в настоящее время идет подбор факторов роста для оптимального состава питательной среды. Цель – изучить эффекты воздействия оксидативного стресса на нормальные и трансформированные тироциты.

После деперсонализации составляли обобщенные каталоги с использованием разработанных Excel форм таблиц. Обновление каталога проводили ежегодно в декабре или по требованию с внесением новых данных, пересмотром номенклатуры и классификации. Для этого при деперсонализации создавали таблицу соответствия номера в каталоге номеру истории болезни, доступную одному ответственному исполнителю, гарантирующему неразглашение. Это позволило создать актуальные коллекции с большим перечнем клинических и анкетных данных.

При заключении договоров с юридическими и физическими лицами и при обслуживании пациентов внутри учреждения, лаборатория инициировала дополнение в тексте информированного согласия пациентов о возможности проведения дополнительных иммуноморфологических и молекулярно-генетических исследований с исследовательской целью и публикации их результатов в деперсонализованном виде для развития научных разработок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор коллекции целесообразно проводить в патоморфологической лаборатории по профилю обслуживаемых медицинских учреждений, имеющих достаточный объем поступающего целевого материала и узких специалистов верификации опухолей данной локализации. Патоморфологическое заключение может иметь специфические черты в зависимости от принятых в лаборатории подходов к вырезке материала, способа его описания патологом, а также формулирования диагноза согласно действующим классификациям и клиническим рекомендациям, что необходимо учитывать. При достаточном объеме материала определенного типа, как правило, его вырезает и оценивает врач, который для качественной работы проходит профильную стажировку у признанных специалистов в данной области и обучает этому своих дублеров и коллег. Так, работа с материалом отделения эндокринной хирургии республиканского уровня инициировала стажировку в Национальном центре клинической морфологической диагностики (Санкт-Петербург). Подробное описание макроскопической и микроскопической картины опухолей щитовидной железы дало возможность оценить не только динамику изменения структуры заболеваемости и качества хирургической помощи в сравнении за 5 лет, но и характер опухолевого роста, экстраиреоидного распространения и разных путей метастазирования, оценить уровень злокачественности и риск рецидива по рекомендациям American Thyroid Association, применив калькулятор оценки риска для щитовидной железы. Было установлено

влияние пандемии COVID-19 в крымской популяции на снижение ангиогенного и усиление лимфогенного метастазирования рака щитовидной железы (на 13,3 % и 6 % соответственно), увеличения частоты встречаемости папиллярного рака (на 10,3 %), особенно микрокарцином (в 2,7 раза). Подробная каталогизация и аннотирование образцов позволили связать эти изменения с предикторами и прошедшей пандемией (в ключе изменения подхода к плановым оперативным вмешательствам и специфического воздействия вируса SARS-Cov-2 на щитовидную железу). Наличие биоколлекции позволило выявить наличие единичных мутаций в гене BRAFV600E у лиц возраста до 45 лет, заболевших папиллярным раком щитовидной железы.

Наше исследование особенностей течения и прогноза аденокарциномы молочной железы у пациенток разных этнических групп выявило ряд закономерностей, характерных для Крымского региона. В Республике Крым заболеваемость данной патологией в славянской популяции преобладает (92,4 ‰) над крымско-татарской (80,4 ‰), при этом преобладают такие иммунофенотипы, как эстроген-негативный (39,3 %) и тройной негативный рак (33,2 %), а в крымско-татарской популяционной группе преобладает молекулярно-биологический фенотип с позитивными результатами исследования рецепторов эстрогенов (80 %). В данных популяционных группах при наследственных формах рака молочной железы встречаются разные варианты полиморфизмов генов BRCA1 и BRCA2. Исследуемые мутации генов BRCA1 (185delAG, 4153delA, 5382insC) и BRCA2 (6174delT) были выявлены исключительно в славянской подгруппе. В крымско-татарской популяционной группе мутации исследуемых генов выявлены не были. Установлены наследственные предикторы полного патоморфологического ответа на неоадьювантную химиотерапию (трижды негативный биологический тип рака молочной железы и носительство мутации 5382insC гена BRCA1).

При работе с операционным материалом часто есть возможность взятия дополнительного парафинового блока без ущерба для диагностики пациента. Мы рекомендуем для научных исследований брать такой образец, поскольку биоматериал онкологических пациентов часто передается в другие учреждения согласно маршрутизации их лечения на различных этапах. При работе с биоколлекциями целесообразно иметь реестры патологии основных локализаций с выгрузкой по годам из доступной лабораторной информационной системы (ЛИС) или медицинской информационной системы (МИС). Важно учитывать и внешние факторы, влияющие на базу данных (изменения клинических рекомендаций

и классификаций, появление новых стандартов и методов диагностики, изменение стандартных операционных процедур, смена контингента обслуживаемых пациентов, пандемии и другие значимые события). Важен стандарт преаналитического этапа, сбора данных, отработки протоколов аналитических молекулярно-генетических исследований и их оценки, использование возможностей работы с реагентами для научных задач и моделирования экспериментов на лабораторных животных.

Для обеспечения оптимального качества на всех этапах биобанкирования необходимы специальные протоколы, которые должны быть разработаны в соответствии с обновленными руководствами, рекомендациями, правилами. Эта модель предполагает участие всех клинических отделений и исследовательских групп для поддержки двойной миссии академических онкологических центров, то есть предоставления высококачественной помощи и высококачественных исследований.

Мы внедрили опыт проведения мини-симпозиумов лечащих врачей и специалистов лаборатории (врачи-патоморфологи, лабораторные генетики и биологи) для обсуждения вопросов диагностики и научных исследований. Так были разработаны опросники для пациентов, внедренные в программу обследования в отделении, а их результаты закреплены за биообразцами. Это актуально для исследования анамнестически выявляемых предикторов рака щитовидной железы (нам удалось подтвердить роль острого и хронического монофакторного и комбинированного стресса в патогенезе опухолевой трансформации тироцитов [15]); рака предстательной железы, имеющего связь с анамнестическими данными употребления алкоголя; для колоректального рака, зависящего от диеты, пищевых привычек и других сведений, включенных в такой опросник. Он представляет из себя анкету с вопросами, позволяющими определить данные анамнеза пациента, которые исследователь считает значимыми для развития исследуемой патологии (онкологического процесса определенной локализации).

При выборе контрольных образцов оптимальным является наличие нескольких групп сравнения, представленных среди таких вариантов: 1) интактные ткани лиц того же пола и возраста (ткани трупа без признаков онкологической патологии); 2) участки ткани того же пациента, не пораженные опухолью (с учетом наличия мутаций, формирования опухолевой ниши и рекрутирования стромальных элементов опухолевым очагом, расположенным рядом); 3) ткани с доброкачественной гиперплазией, доброкачественными новообразованиями или неопухолевой патологией схожей локализации; 4) ткань исследуемой опухоли на другом этапе

лечения в процессе своей эволюции или регресса; 5) экспериментальные модели ткани опухоли, трансплантированной на бедро безиммунной мыши, или клеточный органоид с первичной культурой клеток данной опухоли. Следует отметить доступность трансплантационных моделей (в условиях SPF-вивария), в отличие от клеточных органоидов (ограниченных и малодоступных в настоящее время технологий).

При исследовании влияния опухолевого микроокружения на резистентность к терапии коллекции парафиновых блоков позволяют проводить комплексный динамический мониторинг пациентов с верифицированным, впервые выявленным онкологическим заболеванием карциномы в процессе получения противоопухолевой терапии (химио-, иммунная, таргетная) с целью определения закономерностей трансформации опухолевого микроокружения в результате лечения и его роли в формировании первичной и вторичной резистентности.

Можно исследовать фрагменты тканей первичного и метастатических очагов опухоли, полученные на разных этапах клинико-диагностического и терапевтического мониторинга: биопсийный материал первичной опухоли, операционный материал первичной опухоли и метастатических очагов без неoadьювантной и/или лучевой терапии, после неoadьювантной терапии с оценкой лечебного регресса опухоли, биопсийный и операционный материал метастатических или рецидивных очагов при прогрессировании опухолевого роста, цитологический материал (асцитическая и плевральная жидкость, пунктаты лимфатических узлов) при прогрессировании опухолевого роста.

Всегда ценно изучение прогрессирования онкологического заболевания на фоне проводимой терапии путем сопоставления динамики изменений КТ-картины (увеличение первичного очага, появление метастатических очагов как лимфогенных, так и гематогенных), а также морфологической верификации и молекулярно-генетического исследования вновь выявленных очагов метастатического поражения или рецидива опухолевого роста в операционном поле.

Схематически процесс биобанкирования отражен на авторской иллюстрации (рис. 1), выполненной в приложении Biorender (<https://app.biorender.com>). Он демонстрирует пример потенциала биобанка для прецизионной медицины в онкологии. Проиллюстрирован путь процессинга материала опухоли, показан возможный вклад биобанка в алгоритм ведения пациента как на ранней, так и на поздней стадии заболевания. При условии подписания пациентом информированного согласия можно брать различные биологические образцы. На предоперационном этапе образцы можно получить с помощью тонко-

игольной аспирации и пункционной биопсии. То же самое относится и к метастатическим поражениям, которые обычно исследуются для подтверждения происхождения заболевания и проведения анализа биомаркеров для определения дополнительных терапевтических стратегий. На ранних стадиях онкозаболевания пациентам проводят хирургическое лечение. И на каждом из этих шагов патолог играет ключевую роль в управлении преаналитическим этапом и обеспечении правильного отбора проб. Образцы можно использовать для моделирования заболевания (первичная клеточная культура). Ткани также можно криоконсервировать и впоследствии принять решение о дальнейшем использовании. Из срезов тканей можно получить белки и нуклеиновые кислоты для дополнительных исследований. Отбор проб можно проводить во время терапии и в течение периода наблюдения. Срезы тканей можно систематически сканировать и сохранять в цифровом виде, что способствует созданию цифрового архива патологии. Это множество данных может быть использовано для разработки подходов искусственного интеллекта. Цифровая патология представляет собой новую эру в патологоанатомической практике, затронувшей все медицинские учреждения. Достижения в области визуализации, интеграции

программного обеспечения и доступности решений для хранения изменили клиническую практику патологов. Цифровая патология стала важным элементом работы не только для удаленной консультации сложных случаев, второго мнения профильного специалиста, но и для учебного процесса студентов программ специалитета, подготовки ординаторов и дополнительного постдипломного обучения врачей, а также для решения задач науки. Нами созданы хранилища цифровой информации сканированных гистологических препаратов биообразцов, используемые в качестве облачных атласов на кафедрах гистологии, эмбриологии и патологической анатомии с биопсийно-секционным курсом. Широкое использование оцифрованных изображений опухолевых очагов дает ключ к решению задач приложениями искусственного интеллекта, сосредоточенного в РФ в лаборатории UNIM, резидента Сколково в Москве, использующей ресурс региональных исследователей для сбора больших данных через платформу Digital Pathology, объединяя подобные центры. В этом сценарии используются подходы, основанные на машинном обучении, для трансформации цифровых гистологических биобанков из хранилищ коллекций биообразцов в ресурсные коллекции аналитических данных.

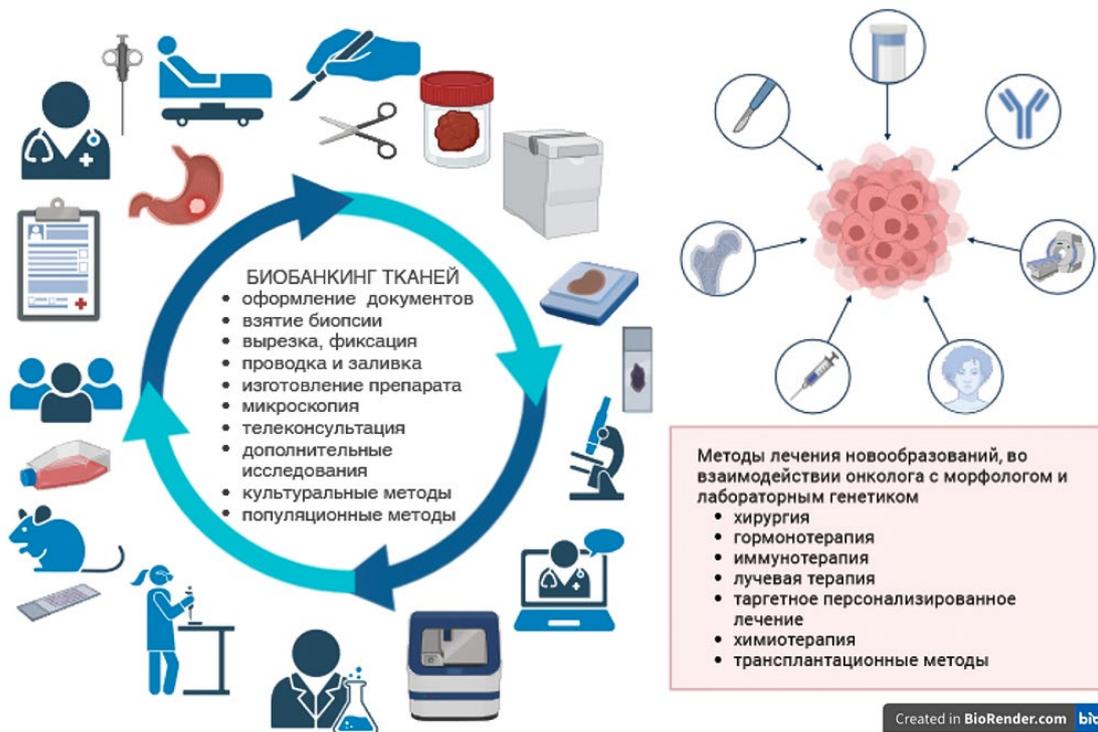


Рис. 1. Роль биобанка в персонализированной онкологической помощи

Fig. 1. The role of the biobank in personalized cancer care chain

ОБСУЖДЕНИЕ

Лучшие достижения мировой практики заключаются в том, что биобанки, как правило, являются централизованными коммерческими учреждениями, что способствует консолидации большого объема качественного материала, представляющего ценность для исследователей [16–19]. Исследованиям заболеваемости раком с ранним началом способствуют биобанки, дающие возможность проспективных когортных исследований с использованием технологий биобанкирования и сбора данных ряда онкологических детерминант. К ним относятся изменения в диете, образе жизни, окружающей среде и микробиоме во взаимодействии с генетической предрасположенностью. Верное понимание гетерогенности рака, его временной эволюции и результатов управляемого лечения в первую очередь зависит от точного сбора данных в контексте рутинной клинической практики. Обработка материалов биокolleкций постоянно продолжается за счет повторных оценок, веб-опросников, мультимодальной визуализации и преобразования сохраненных биологических образцов в геномные и другие «омные» данные, оценкой качества жизни. Цифровизация и использование методов искусственного интеллекта, добавляя новые горизонты к собранным данным, играет решающее значение в расширении возможностей биобанка [20–22].

Также в мировой практике приоритет представляют клеточные технологии в *in vitro* и *in vivo* моделях. В науке лидируют органоидные технологии, которые изменили подходы к фундаментальным биомедицинским исследованиям и способствовали открытиям последнего десятилетия в области возникновения и прогрессирования опухолей. По данным литературы, благодаря включению клеточных компонентов микроокружения опухоли, органоиды являются максимально релевантной моделью в иммуноонкологии и разработке средств таргетной терапии рака [23]. Огромное преимущество этой технологии заключается в сохранении клеточной гетерогенности, в отличие от клеточных культур, где клетки теряют важные характеристики, включая консенсусные молекулярные подтипы. Огромный потенциал для доклинических испытаний представляют биобанки совместного культивирования органоидной стромы и опухолей, полученных от пациентов, где стволовые раковые клетки управляют фибробластами и другими элементами микроокружения [24]. Контекстно-специфическое фенотипирование показало, что в совместной культуре они обеспечивают подтип-специфическую экспрессию генов, функциональное профилирование, терапевтическую стромальную

резистентность, то есть необходимы для точного представления молекулярных подтипов и ответов на терапию. Органоиды признаны *in vitro* (точнее *ex vivo*) суррогатами пациентов с высоким сходством в геномике, гистопатологии и фармакологии, свидетельствующими о биологической эквивалентности для исследований. Ряд существующих биобанков насчитывают от 30 до 550 подобранных органоидов для различных видов рака [23, 24].

Модели *in vivo* представляют новые трансляционные модели в прецизионной онкологии, это ксенотрансплантаты опухоли у иммунодефицитных мышей, они также используются в качестве суррогатных моделей для представления конкретных типов рака, выполняя функцию так называемых «мышинных аватаров» [25]. Они позволяют проводить тестирование лекарств для конкретного пациента в режиме реального времени (параллельно с его лечением). Данные разработки ассимилируют в себе решение вопросов об отношениях между моделью животного и пациентом-человеком, а также о способности таких гибридных или межвидовых моделей закрыть существующие пробелы в логистике трансляционной медицины. Их потенциал заключается не только в репрезентативном соответствии модели и цели, но и во временном соответствии разработанной модели и потенциале ее практического использования. Концепция «мышинного аватара» опирается на возможность совмещения временных горизонтов клиники и лаборатории. Мы проводим работу формирования культуры нормальных тироцитов и клеток папиллярного рака щитовидной железы от пациента с целью фундаментальных исследований биологических свойств трансформированных клеток, однако об их результатах говорить еще рано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важным для создания коллекций биоматериалов является соблюдение требований стандартизации и сбора данных, которые необходимо предусмотреть на этапе планирования. Необходим учет региональной и национальной специфики населения, определяющей выборку и мутационную нагрузку. Научные и медицинские исследования при онкодиагностике не вступают в противоречие и могут быть использованы в пределах одной лаборатории. Специфика сбора онкологического тканевого и клеточного материала в исходной гетерогенности и эволюционной изменчивости опухоли, в динамическом развитии молекулярной диагностики, частой потребности пересмотра и выполнения дополнительных исследований, что дает дополнительные преимущества при назначении лечения. Сформированная био-

коллекция дала возможность выполнить ряд научных проектов (FZEG-2020–0060 Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий; АААА-А19–119042690100–1 от 26/04/2019 Молекулярно-генетические маркеры и этиологические факторы социально-значимых заболеваний, их региональная специфика в Республике Крым; FZEG-2023–0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к тера-

пии») по запросу клиницистов и фундаментальных исследователей, а также улучшить стандарты качества морфологической и молекулярно-генетической онкодиагностики. Биобанкирование делает стандартный патоморфологический архив гораздо более доступным для пересмотра и использования, значительно расширяя его научный и практический потенциал. Дальнейшие направления наших исследований нацелены на изучение иммунобиологических свойств микроокружения резистентных форм опухолей толстой кишки, молочной железы и яичника.

Список источников

1. Bonizzi G, Zattoni L, Capra M, Cassi C, Taliento G, Ivanova M, et al. Standard operating procedures for biobank in oncology. *Front Mol Biosci.* 2022 Aug 26;9:967310. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.967310>
2. Policiuc L, Nutu A, Zanoaga O, Mehterov N, Braicu C, Berindan-Neagoe I. Current aspects in biobanking for personalized oncology investigations and treatments. *Med Pharm Rep.* 2023 Jul;96(3):235–245. <https://doi.org/10.15386/mpr-2647>
3. Кособокова Е. Н., Калинина Н. А., Барышникова М.А., Покровский В. С., Солопова О. Н., Богущ Т. А., Косоруков В. С. Биоресурсные коллекции: алгоритмы формирования и функционирования, фундаментальная и прикладная значимость. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(11):26–36. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3654>
4. Борисова А. Л., Копылова О. В., Покровская М.С., Ефимова И.А., Пустеленин А.В., Ершова А.И., Драпкина О. М. Биобанкирование в стационаре многопрофильного научного медицинского центра как потенциал для широкого спектра научных исследований. Часть I. Организационно-методические аспекты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(11):57–63. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3749>
5. Копылова О. В., Ершова А. И., Борисова А. Л., Метельская В. А., Драпкина О. М. Особенности формирования клинической аннотации биообразцов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(11):89–98. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3855>
6. Анисимов С. В., Гранстрем О. К., Сазанов А. А., Пруцкий В. Ю. Биобанкинг как отрасль биотехнологий. *Исследования и практика в медицине.* 2015;2(S1):43.
7. Каприн А. Д., Иванов С. А., Петров В. А., Духова Н. Н., Двинских Н. Ю., Фалалеева Н. А., Гривцова Л. Ю. Биобанки в онкологии: мировой опыт и российская действительность. *Современная онкология.* 2020;22(2):82–88. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200103>
8. Духова Н. Н., Самборский С. М., Гривцова Л. Ю., Иванов С. А., Каприн А. Д. Онкологический биобанк НМИЦ радиологии. *Евразийское научное объединение.* 2020;8-3(66):143-144.
9. Борисова А. Л., Покровская М. С., Мешков А. Н., Метельская В. А., Шаталова А. М., Драпкина О. М. Стандарт по биобанкированию ISO 20387. Анализ требований и опыт внедрения. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020;65(9):587–592. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-9-587-592>
10. Калинин Р. С., Голева О. В., Илларионов Р. А., Цай В. В., Мукомолова А. Л., Константинова Ю. Е. и др. Формирование биобанка в структуре научных и лечебно-диагностических учреждений и перспективы межрегиональной интеграции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(11):13–24. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3401>
11. Анисимов С. В., Ахмеров Т. М., Балановский О. П., и др. Биобанкирование. Национальное руководство. М.: ООО «Издательство Триумф»; 2022, 308 с.
12. Тирас Х.П. Биобанки в контексте науки, технологии и образования. В кн.: *Генетические технологии и медицина: доктрина, законодательство, практика.* Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; Московский государственный юридический университет имени О. Е. Кутафина (МГЮА). М., 2021, с. 122–137.
13. Тимофеева С. В., Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Гненная Н. В., Межевова И. В., Шамова Т. В. и др. Биоресурсная коллекция клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(11):44–50. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3397>
14. Мальков П. Г., Франк Г. А., Сидорова В. П. Рациональный выбор технологий и оборудования при материально-техническом оснащении патоморфологической лаборатории. *Архив патологии.* 2010;72(1):45–50.
15. Zima DV, Khabarov OR, Bezrukov OF, Zyablitskaya EYu. Stress in pathogenesis of development of tumor pathology of the thyroid gland. *Cardiometry.* 2023;29:37–38. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2023.29.conf.29>

16. Кит О. И., Тимофеева С. В., Ситковская А. О., Новикова И. А., Колесников Е. Н. Биобанк ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России как ресурс для проведения исследований в области персонализированной медицины. *Современная онкология*. 2022;24(1):6–11. <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201384>
17. Farin HF, Mosa MH, Ndreškjana B, Grebbin BM, Ritter B, Menche C, et al. Colorectal Cancer Organoid-Stroma Biobank Allows Subtype-Specific Assessment of Individualized Therapy Responses. *Cancer Discov*. 2023 Oct 5;13(10):2192–2211. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0050>
18. Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, Sapino A, Botti G, Berrino E, et al.; Alleanza Contro il Cancro (ACC) Pathology and Biobanking Working Group. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch*. 2021 Aug;479(2):233–246. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03151-0>
19. Conroy MC, Lacey B, Bešević J, Omiyale W, Feng Q, Effingham M, et al. UK Biobank: a globally important resource for cancer research. *Br J Cancer*. 2023 Feb;128(4):519–527. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02053-5>
20. Bonizzi G, Zattoni L, Fusco N. Biobanking in the digital pathology era. *Oncol Res*. 2022 Aug 31;29(4):229–233. <https://doi.org/10.32604/or.2022.024892>
21. Ugai T, Sasamoto N, Lee HY, Ando M, Song M, Tamimi RM et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Oct;19(10):656–673. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00672-8>
22. Sidorenkov G, Nagel J, Meijer C, Duker JJ, Groen HJM, Halmos GB, et al. The OncoLifeS data-biobank for oncology: a comprehensive repository of clinical data, biological samples, and the patient's perspective. *J Transl Med*. 2019 Nov 14;17(1):374. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2122-x>
23. Kretzschmar K. Cancer research using organoid technology. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Apr;99(4):501-515. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01990-z>
24. Farin HF, Mosa MH, Ndreškjana B, Grebbin BM, Ritter B, Menche C, et al. Colorectal Cancer Organoid-Stroma Biobank Allows Subtype-Specific Assessment of Individualized Therapy Responses. *Cancer Discov*. 2023 Oct 5;13(10):2192–2211. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0050>
25. Xu X, Kumari R, Zhou J, Chen J, Mao B, Wang J, et al. A living biobank of matched pairs of patient-derived xenografts and organoids for cancer pharmacology. *PLoS One*. 2023 Jan 5;18(1):e0279821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279821>

References

1. Bonizzi G, Zattoni L, Capra M, Cassi C, Taliento G, Ivanova M, et al. Standard operating procedures for biobank in oncology. *Front Mol Biosci*. 2022 Aug 26;9:967310. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.967310>
2. Policiuc L, Nutu A, Zanoaga O, Mehterov N, Braicu C, Berindan-Neagoe I. Current aspects in biobanking for personalized oncology investigations and treatments. *Med Pharm Rep*. 2023 Jul;96(3):235–245. <https://doi.org/10.15386/mpr-2647>
3. Kosobokova EN, Kalinina NA, Baryshnikova MA, Pokrovsky VS, Solopova ON, Bogush TA, Kosorukov VS. Bioresource collections: algorithms for development and functioning; basic and applied significance. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(11):26–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3654>
4. Borisova AL, Kopylova OV, Pokrovskaya MS, Efimova IA, Pustelenin AV, Ershova AI, Drapkina OM. Biobanking in the hospital of a multidisciplinary research medical center as a potential for a wide research range. Part I. Organizational and methodological aspects. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(11):57–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3749>
5. Kopylova OV, Ershova AI, Borisova AL, Metelskaya VA, Drapkina OM. Specifics of creating clinical abstract of biospecimens. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(11):89–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3855>
6. Anisimov SV, Granstrem OK, Sazanov AA, Prutski VYu. Biobanking as a biotechnological resource. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2015;2(S1):43. (In Russ.).
7. Kaprin AD, Ivanov SA, Petrov VA, Dukhova NN, Dvinskikh NI, Falaleeva NA, Grivtsova LI. Biobanks in oncology: global experience and Russian reality. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(2):82–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200103>
8. Dukhova NN, Samborsky SM, Grivtsova LY, Ivanov SA, Kaprin AD. Oncological biobank of the National Medical Research Center of Radiology. *Eurasian Scientific Association*. 2020;8-3(66):143–144. (In Russ.).
9. Borisova AL, Pokrovskaya MS, Meshkov AN, Metelskaya VA, Shatalova AM, Drapkina OM. ISO 20387 biobanking standard. Analysis of requirements and experience of implementation. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020;65(9):587–592. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-9-587-592>
10. Kalinin RS, Goleva OV, Illarionov RA, Tsai VV, Mukomolova AL, Konstantinova YuE, et al. Development of a biobank in the structure of scientific and diagnostic and treatment institutions and prospects for interregional integration. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):13–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3401>
11. Anisimov SV, Akhmerov TM, Balanovsky OP, et al. Biobanking. Moscow: "Triumph" Publ.; 2022, 308 p. (In Russ.).

12. Tiras HP. Biobanks in the context of science, technology and education. In: Genetic technologies and medicine: doctrine, legislation, practice. Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Moscow State Law University named after Kutafin OE. Moscow, 2021, pp. 122–137. (In Russ.).
13. Timofeeva SV, Filippova SYu, Sitkovskaya AO, Gnennaya NV, Mezhevova IV, Shamova TV, et al. Bioresource collection of cell lines and primary tumors of the national medical research center of oncology of the ministry of health of Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):44–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3397>
14. Malkov PG, Frank GA, Sidorova VP. Rational choice of technologies and equipment for the material and technical equipment of the pathology laboratory. *Archive of Pathology*. 2010;72(1):45–50. (In Russ.).
15. Zima DV, Khabarov OR, Bezrukov OF, Zyblytskaya EYu. Stress in pathogenesis of development of tumor pathology of the thyroid gland. *Cardiometry*. 2023;29:37–38. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2023.29.conf.29>
16. Kit OI, Timofeeva SV, Sitkovskaya AO, Novikova IA, Kolesnikov EN. The biobank of the National Medical Research Centre for Oncology as a resource for research in the field of personalized medicine: a review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):6–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201384>
17. Farin HF, Mosa MH, Ndreshkjana B, Grebbin BM, Ritter B, Menche C, et al. Colorectal Cancer Organoid-Stroma Biobank Allows Subtype-Specific Assessment of Individualized Therapy Responses. *Cancer Discov*. 2023 Oct 5;13(10):2192–2211. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0050>
18. Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, Sapino A, Botti G, Berrino E, et al.; Alleanza Contro il Cancro (ACC) Pathology and Biobanking Working Group. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch*. 2021 Aug;479(2):233–246. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03151-0>
19. Conroy MC, Lacey B, Bešević J, Omiyale W, Feng Q, Effingham M, et al. UK Biobank: a globally important resource for cancer research. *Br J Cancer*. 2023 Feb;128(4):519–527. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02053-5>
20. Bonizzi G, Zattoni L, Fusco N. Biobanking in the digital pathology era. *Oncol Res*. 2022 Aug 31;29(4):229–233. <https://doi.org/10.32604/or.2022.024892>
21. Ugai T, Sasamoto N, Lee HY, Ando M, Song M, Tamimi RM et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Oct;19(10):656–673. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00672-8>
22. Sidorenkov G, Nagel J, Meijer C, Duker JJ, Groen HJM, Halmos GB, et al. The OncoLifeS data-biobank for oncology: a comprehensive repository of clinical data, biological samples, and the patient's perspective. *J Transl Med*. 2019 Nov 14;17(1):374. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2122-x>
23. Kretschmar K. Cancer research using organoid technology. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Apr;99(4):501–515. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01990-z>
24. Farin HF, Mosa MH, Ndreshkjana B, Grebbin BM, Ritter B, Menche C, et al. Colorectal Cancer Organoid-Stroma Biobank Allows Subtype-Specific Assessment of Individualized Therapy Responses. *Cancer Discov*. 2023 Oct 5;13(10):2192–2211. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0050>
25. Xu X, Kumari R, Zhou J, Chen J, Mao B, Wang J, et al. A living biobank of matched pairs of patient-derived xenografts and organoids for cancer pharmacology. *PLoS One*. 2023 Jan 5;18(1):e0279821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279821>

Информация об авторах:

Хабаров Олег Робертович – ассистент кафедры многопрофильной клинической подготовки Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7795-5882>, SPIN: 8873-7706, AuthorID: 1220987

Сеферов Бекир Джелялович – к.м.н., доцент, доцент кафедры онкологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0191-7665>, SPIN: 1722-2780, AuthorID: 778262

Алиев Казим Алиевич – к.м.н., доцент кафедры онкологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3911-1245>, SPIN: 5975-5240, AuthorID: 778513, Scopus Author ID: 23974505600, ResearcherID: A-1042-2019

Зима Дмитрий Владимирович – к.м.н., врач-хирург Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4732-0311>, SPIN: 6817-1090, AuthorID: 1169223, Scopus Author ID: 57211315756

Голубинская Елена Петровна – д.м.н., доцент, врач-патоморфолог, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-924X>, SPIN: 8896-7481, AuthorID: 827600, Scopus Author ID: 57205321749, ResearcherID: P-5040-2016

Зяблицкая Евгения Юрьевна [✉] – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>, SPIN: 2267-3643, AuthorID: 766290, Scopus Author ID: 57220137811, ResearcherID: Q-2890-2017

Information about authors:

Oleg R. Khabarov – Assistant of the Department of Multidisciplinary Clinical Training of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7795-5882>, SPIN: 8873-7706, AuthorID: 1220987

Bekir D. Seferov – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, a Leading Researcher at the Central Research Laboratory of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0191-7665>, SPIN: 1722-2780, AuthorID: 778262

Kazim A. Aliev – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Oncology Department, Central Research Laboratory of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3911-1245>, SPIN: 5975-5240, AuthorID: 778513, Scopus Author ID: 23974505600, ResearcherID: A-1042-2019

Dmitry V. Zima – Cand. Sci. (Medicine), MD, Surgeon at St. Luke's Clinical Medical Multidisciplinary Center (structural unit), V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4732-0311>, SPIN: 6817-1090, AuthorID: 1169223, Scopus Author ID: 57211315756

Elena P. Golubinskaya – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Pathologist, a Leading Researcher at the Central Research Laboratory of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-924X>, SPIN: 8896-7481, AuthorID: 827600, Scopus Author ID: 57205321749, ResearcherID: P-5040-2016

Evgeniya Yu. Zyblytskaya [✉] – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, a Leading Researcher at the Central Research Laboratory of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>, SPIN: 2267-3643, AuthorID: 766290, Scopus Author ID: 57220137811, ResearcherID: Q-2890-2017

Участие авторов:

Хабаров О. Р. – выполнение исследований биоматериалов щитовидной железы, написание исходного текста, создание иллюстрации;

Сеферов Б. Д. – выполнение исследований биоматериалов колоректального рака, написание исходного текста;

Алиев К. А. – выполнение исследований биоматериалов рака молочной железы, написание исходного текста;

Зима Д. В. – выполнение исследований биоматериалов щитовидной железы, написание исходного текста;

Голубинская Е. П. – выполнение исследований биоматериалов рака предстательной железы, гиперплазии эндометрия, написание исходного текста;

Зяблицкая Е. Ю. – научное руководство; концепция исследования; развитие методологии; доработка текста; итоговые выводы.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Khabarov O. R. – investigation of thyroid biomaterials, writing source text, creating illustrations;

Seferov B. D. – investigation of biomaterials of colorectal cancer, writing the source text;

Aliev K. A. – investigation of biomaterials of breast cancer, writing the source text;

Zima D. V. – investigation of biomaterials of thyroid gland, writing the source text;

Golubinskaya E. P. – investigation of biomaterials of prostate cancer, endometrial hyperplasia, writing the source text;

Zyblytskaya E. Yu – scientific guidance; research concept; development of methodology; revision of the text; final conclusions.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.