

УДК 616.348/351-006.6-089.844
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-37-43>

Разработка и характеристика ксенотрансплантатов, полученных от пациентов с колоректальным раком, для тестирования новых фармакологических субстанций

Гончарова А.С., Колесников Е.Н., Егоров Г.Ю., Максимов А.Ю., Шевченко А.Н., Непомнящая Е.М., Гвалдин Д.Ю., Курбанова Л.З., Ходакова Д.В., Кит С.О., Каймакчи О.Ю., Снежко А.В.

Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63

РЕЗЮМЕ

Цель. Создание модели ксенотрансплантата, полученного от пациента с колоректальным раком (КРР), и определение ее гистологических и молекулярных характеристик, таких как статус генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и наличие микросателлитной нестабильности.

Материалы и методы. Для создания первого поколения модели *in vivo* использовали опухоли от пациентов с КРР ($n = 4$) и иммунодефицитных мышей линии Balb/c Nude ($n = 20$), для создания второго, третьего и четвертого поколения – мышей этой же линии ($n = 3$ для каждого поколения). Измерения подкожных ксенотрансплантатов выполняли штангенциркулем, их размеры вычисляли по формуле Шрека для эллипсоида. Криоконсервацию выполняли путем погружения образцов в микс для криоконсервации (80% RPMI 1640, 10% фетальной бычьей сыворотки, 10% диметилсульфоксида) и хранения их на -80°C . Гистологическое исследование выполняли согласно стандартной методике (приготовление парафиновых блоков и окрашивание микросрезов гематоксилином и эозином). Мутации в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* определяли методом прямого секвенирования по Сэнгеру, микросателлитную нестабильность – методом фрагментарного анализа по пяти локусам: *Bat-25*, *Bat-26*, *NR21*, *NR24*, *NR27*.

Результаты. Стабильные перевиваемые ксенотрансплантаты КРР получены от двух пациентов из четырех. Среднее время ожидания между имплантацией и ростом трансплантата первого поколения составило 28 сут. Латентная фаза после криоконсервации была сопоставима с латентной фазой при создании первого поколения пациентоподобной модели. Показано, что в модели воспроизведены гистотип, степень дифференцировки и мутационный статус генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и микросателлитная нестабильность донорской опухоли.

Заключение. Созданная модель КРР человека охарактеризована с учетом динамики роста, способности переносить криоконсервацию, гистологических и молекулярно-генетических параметров.

Ключевые слова: ксенотрансплантат, колоректальный рак, модели *in vivo*, PDX модель, Balb/c Nude

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии.

Для цитирования: Гончарова А.С., Колесников Е.Н., Егоров Г.Ю., Максимов А.Ю., Шевченко А.Н., Непомнящая Е.М., Гвалдин Д.Ю., Курбанова Л.З., Ходакова Д.В., Кит С.О., Каймакчи О.Ю., Снежко А.В. Разработка и характеристика ксенотрансплантатов, полученных от пациентов с колоректальным раком, для

✉ Гончарова Анна Сергеевна, fateyeva_a_s@list.ru

тестирования новых фармакологических субстанций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):37–43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-37-43>.

Development and characterization of patient-derived xenograft models of colorectal cancer for testing new pharmacological substances

Goncharova A.S., Kolesnikov E.N., Egorov G.Yu., Maksimov A.Yu., Shevchenko A.N., Nepomnyashchaya E.M., Gvaldin D.Yu., Kurbanova L.Z., Khodakova D.V., Kit S.O., Kaymakchi O.Yu., Snezhko A.V.

National Medical Research Center for Oncology
63, 14th Liniya Str., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to create a patient-derived xenograft (PDX) model of human colorectal cancer and to determine its histologic and molecular characteristics, such as the status of *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF* genes and the presence of microsatellite instability.

Materials and methods. First generation xenograft models *in vivo* were created using tumors from patients with colorectal cancer ($n = 4$) and immunodeficient Balb/c Nude mice ($n = 20$); second, third, and fourth generation models were created in the same mouse line ($n = 3$ for each generation). A caliper was used to measure subcutaneous xenografts; their size was calculated by the ellipsoid formula. Cryopreservation involved immersing the samples in a freezing medium (80% RPMI 1640, 10% fetal bovine serum, 10% dimethyl sulfoxide (DMSO)) and storing them at -80°C . The histologic analysis was performed according to the standard technique (preparation of paraffin blocks and staining of microsections with hematoxylin and eosin). Mutations in the *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF* genes were determined by direct Sanger sequencing; microsatellite instability was determined by the fragment analysis at five loci: *Bat-25*, *Bat-26*, *NR21*, *NR24*, and *NR27*.

Results. Stable, transplantable xenografts of colorectal cancer were obtained from two out of four patients. The average waiting time from the implantation to the growth of the first generation xenograft was 28 days. The latency phase after cryopreservation was comparable to that at the creation of the first generation PDX model. The model reproduced the histotype, grade and mutational status of the *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF* genes, as well as microsatellite instability of the donor tumor.

Conclusion. The developed model of human colorectal cancer was characterized in terms of growth dynamics, cryopreservation tolerance, and histologic and molecular genetic parameters.

Keywords: xenograft, colorectal cancer, *in vivo* models, PDX model, Balb/c Nude

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at the National Medical Research Center for Oncology.

For citation: Goncharova A.S., Kolesnikov E.N., Egorov G.Yu., Maksimov A.Yu., Shevchenko A.N., Nepomnyashchaya E.M., Gvaldin D.Yu., Kurbanova L.Z., Khodakova D.V., Kit S.O., Kaymakchi O.Yu., Snezhko A.V. Development and characterization of patient-derived xenograft models of colorectal cancer for testing new pharmacological substances. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(4):37–43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-37-43>.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в структуре общей онкологической заболеваемости и характеризуется высокими

показателями летальности на поздних стадиях [1]. Смертность от КРР может быть снижена путем раннего выявления, а также при помощи выбора оптимальной схемы лечения при ведении пациентов с запущенными формами заболевания.

Стратегия лечения KPP зависит от стадии злокачественного процесса и его локализации, а также от молекулярных характеристик опухоли [2]. На сегодняшний день терапия пациентов с раком толстой кишки представляет собой хирургическую резекцию в сочетании со стандартной адъювантной химиотерапией, а для пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки рекомендуется неoadъювантная радиохимиотерапия [2, 3]. Применение комбинации химиотерапии с новыми таргетными препаратами, такими как ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), и иммунотерапии способствуют дальнейшему увеличению средней выживаемости [4]. Установлено, что на таргетную терапию, включая препараты против EGFR или против VEGFR, положительно реагируют пациенты с диким типом гена *KRAS* в опухоли, тогда как пациенты с опухолями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (*MSI*) получают больше пользы от иммунотерапии [5].

Несмотря на достигнутые положительные результаты в лечении больных KPP, во всем мире продолжается поиск новых противоопухолевых препаратов. На ранних этапах разработки потенциально полезных фармакологических субстанций используются панели линий раковых клеток в качестве инструмента для изучения биологических механизмов действия и проверки активности новых соединений *in vitro*. Однако клеточные линии не в состоянии воспроизвести гетерогенность человеческих опухолей как *in vitro*, так и *in vivo*. Напротив, ксенотрансплантаты, полученные от пациента, или так называемые PDX (patient-derived xenograft), лучше отражают существующую молекулярную гетерогенность человеческих злокачественных новообразований и, следовательно, считаются более подходящими моделями для проведения исследований эффективности препаратов [6].

Использование PDX в качестве платформы для оценки терапевтических ответов в доклинических исследованиях требует стандартизации этих моделей, что особенно важно в отношении оценок, проведенных на молекулярном уровне [7].

В связи с этим целью работы было создание PDX модели KPP человека и определение ее молекулярных характеристик, таких как статус *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и *MSI*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работу выполнили на иммунодефицитных мышах линии Balb/c Nude (29 самок в возрасте 5–6 нед), полученных из SPF-вивария ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Животных содержали в SPF-блоке вивария

НМИЦ онкологии в IVC-системе (Tecniplast, Италия) в помещении с контролируемыми параметрами климата (температура 21–26 °C, влажность воздуха 50–60%), корм и вода, предварительно стерилизованные автоклавированием, были предоставлены в свободном доступе. При выполнении всех манипуляций соблюдали «Правила проведения работ с использованием лабораторных животных».

Для создания подкожных PDX моделей KPP человека использовали образцы опухолей, полученных в результате хирургических резекций от пациентов, обратившихся в отделение абдоминальной онкологии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» в период с февраля по апрель 2020 г. От пациентов получено письменное информированное согласие на передачу биологического материала.

Для получения подкожных ксенографтов была выполнена имплантация фрагмента донорской опухоли размером $3 \times 3 \times 3$ мм под кожу правого бедра животных-реципиентов ($n = 5$ для образца, взятого от одного пациента). Для второго, третьего и четвертого поколения PDX использовали мышей этой же линии ($n = 3$ для каждого поколения). Имплантацию выполняли с применением инъекционной анестезии для лабораторных животных, используя препараты «Ксила» и «Золетил-100» в дозах 20 и 50 мг/кг соответственно. Эвтаназию производили методом дислокации шейных позвонков. Измерения подкожных ксенотрансплантатов выполняли штангенциркулем (Griff, Россия), их размеры вычисляли по формуле Шрека для эллипсоида – $V = a \times b \times c \times \pi/6$, где V – объем опухоли, мм³; a , b , c – измерения эллипсоида в трех плоскостях, мм.

Выделенные опухолевые узлы разделяли на фрагменты размером $3 \times 3 \times 3$ мм и затем помещали в микс для криоконсервации (80% RPMI 1640, 10% фетальной бычьей сыворотки, 10% диметилсульфоксида), криопробирки размещали в морозильной камере –80 °C. Восстановление замороженных образцов осуществляли путем погружения в водяную баню при 37 °C и последующего помещения образцов в контейнер с питательной средой RPMI 1640. После процедуры разморозки проводили процедуру имплантации опухолевых фрагментов. Фрагменты донорской и ксеногенных опухолей фиксировали в 10%-м формалине в течение 24 ч, после этого заключали в парафин, затем готовили гистологические микросрезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином согласно стандартной методике.

Геномную ДНК из образцов PDX экстрагировали с использованием набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Германия) и станции автоматического выделения нуклеиновых кислот QIAcube Connect (Qiagen,

Германия). Методом прямого секвенирования по Сэнгеру (AB3500, LifeTechnologies, США) идентифицировали мутации во 2, 3 и 4-м экзонах генов *KRAS* и *NRAS* и мутации в сайте V600 гена *BRAF*. Микросателлитную нестабильность определяли методом фрагментарного анализа (AB3500, LifeTechnologies, США) по пяти локусам *Bat-25*, *Bat-26*, *NR21*, *NR24*, *NR27*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Образцы опухоли для создания PDX-модели KPP человека получены от четырех пациентов в результате операций по удалению опухолей толстой кишки (резекция сигмовидной кишки/поперечно-ободочной кишки). Свежерезицированные фрагменты

опухолей от каждого пациента транспортировали из оперблока в SPF-виварий в стерильном контейнере с питательной средой RPMI 1640 и в течение часа имплантировали иммунодефицитным мышам линии Balb/c Nude ($n = 5$ для образца, взятого от одного пациента). Характеристики пациентов и соответствующая им оценка результатов процедуры ксенотрансплантации представлены в таблице.

Стабильные перевиваемые PDX модели KPP были получены от двух пациентов из четырех. Среднее время ожидания между имплантацией и ростом PDX первого поколения (P1) составило 28 сут (диапазон 20–45 сут). Приживление и скорость роста свежеимплантированных фрагментов опухоли были неоднородны (рис. 1).

Таблица

Клинические характеристики пациентов и оценка результатов ксенотрансплантации опухолевого материала иммунодефицитным мышам линии Balb/c Nude						
№ процедуры	Способ получения образца	Локализация опухоли	Стадия TNM	Гистология	Результаты имплантации	Длительность латентной фазы, сут
PDX-1	Хирургическая резекция	Поперечно-ободочная кишка	$T_{4b}N_{1c}M_0$	Умеренно дифференцированная аденокарцинома	2/5	25 (20–30)
PDX-2	Хирургическая резекция	Сигмовидная кишка	$T_3N_{1b}M_0$	Умеренно дифференцированная аденокарцинома	3/5	31 (24–45)
PDX-3	Хирургическая резекция	Сигмовидная кишка	$T_3N_0M_0$	Умеренно дифференцированная аденокарцинома	0/5	–
PDX-4	Хирургическая резекция	Сигмовидная кишка	$T_3N_{1b}M_0$	Умеренно дифференцированная аденокарцинома	0/5	–



Рис. 1. Динамика роста PDX-1 первого поколения (P1)

Если в результате ксенотрансплантации не был зафиксирован рост подкожных опухолевых узлов в течении 60 сут, процедуру расценивали как неудовлетворительную и останавливали соответствующие наблюдения (PDX-3 и PDX-4). Для двух успешно установленных ксенотрансплантатов (PDX-1 и PDX-2) выполняли серийное пассирование для создания ксенотрансплантатов второго (P2, $n = 3$) и третьего поколения (P3, $n = 3$).

Для оценки влияния криоконсервации на приживление образцов и скорость роста подкожные опухолевые узлы PDX-1 третьего поколения были выделены, фрагментированы, подвержены криоконсервации согласно стандартной методике и хранению при -80°C . После восстановления из криоконсервации PDX-1 два образца из трех продемонстрировали линейный рост, образовав четвертое поколение (P4) (рис. 2).



Рис. 2. Динамика роста PDX-1, восстановленного после криоконсервации, четвертое поколение (P4)

Латентная фаза PDX-1 четвертого поколения (P4), полученного после криоконсервации, была несколько более продолжительной в сравнении с латентной фазой первого поколения (P1).

Гистологические характеристики первичной опухоли были сохранены в ходе пассирования, также они были воспроизведены в четвертом поколении PDX-1, полученным после криоконсервации. Пре-

параты описаны как умеренно дифференцированная аденокарцинома (G2).

В опухоли наблюдались очаги некроза с выраженным инфильтративным ростом и участки с высокой митотической активностью. В препаратах пациента – донора опухолевого материала определялась незначительная лимфолейкоцитарная инфильтрация (рис. 3).

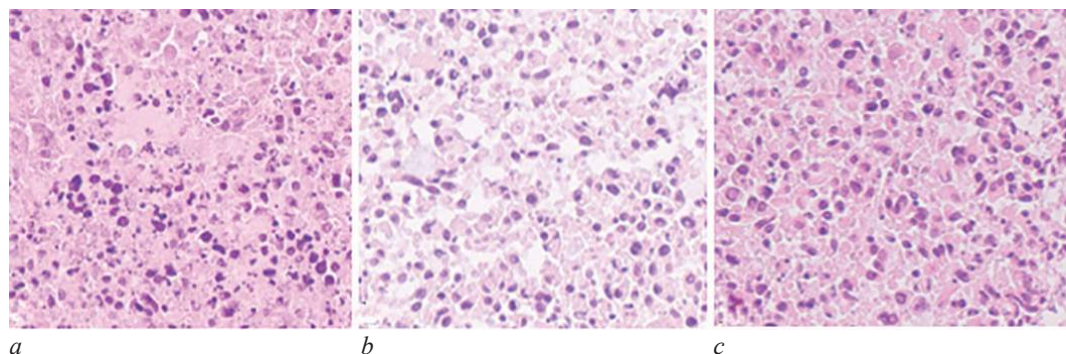


Рис. 3. Гистологические препараты опухоли пациента и соответствующие ей ксенотрансплантаты: *a* – опухоль пациента; *b* – ксеногенная опухоль 1-го поколения; *c* – ксеногенная опухоль 4-го поколения (после криоконсервации). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Молекулярно-генетическое исследование показало отсутствие мутаций во 2, 3 и 4-м экзонах генов *KRAS*, *NRAS* и в сайте V600 гена *BRAF*. Также определена микросателлитная стабильность как в образце пациента-донора опухолевого материала, так и в полученном от него ксенотрансплантате третьего (P3) и четвертого поколения (P4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках данной работы нами выполнено четыре процедуры подкожной имплантации фрагментов опухолей пациентов с KPP иммунодефицитным мышам линии Balb/c Nude, в результате чего получено две стабильные перевиваемые линии PDX, что соответствовало показателям, характеризующим приживление, продемонстрированным в научных публикациях [7, 8]. Известно, что успешное приживление клинических опухолевых образцов в модели PDX не универсально для всех типов опухолей, однако, согласно данным литературы, ксенотрансплантаты KPP обладают сравнительно высокими показателями приживления, колеблющимися в диапазоне от 50 до 70% [7–9].

В работе A. Katsiampoura и соавт. (2017) продемонстрировано, что образцы, полученные хирургическим способом, имели более высокие показатели приживления по сравнению с биопсийными, около 70 и 35% соответственно [8]. В связи с этим в данной работе для создания PDX был сделан вы-

бор в пользу получения фрагментов опухолей хирургическим способом, кроме того малые размеры биопсийных образцов делают затруднительным выбор зоны интереса для имплантации, а также создание серии ксенотрансплантатов с одномоментным дублированием проб для биобанка [10, 11]. Динамика роста PDX после криоконсервации (P4) показала, что длительность латентного периода в целом сопоставима с таковым при создании первого поколения (P1).

В нашей работе продемонстрирована способность PDX повторять морфологические особенности заболевания, а именно гистотип и степень дифференцировки опухоли. Кроме того, исследование последовательно созданных поколений P1, P2, P3 и P4 позволяет сделать вывод, что пассирование PDX не оказывает значительного воздействия на способность воспроизводить гистологический подтип, во всяком случае на ранних стадиях создания PDX, что согласуется с литературными данными [7]. В более масштабных исследованиях других авторов также показано, что степень дифференцировки донорских опухолевых клеток не влияет на установление линии PDX [8].

Модели PDX способны воспроизводить не только морфологические характеристики опухолей, но и молекулярно-генетическую гетерогенность, являющуюся фундаментальной чертой человеческого заболевания [12]. В ходе исследования отмечено, что

дикий тип генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* сохранился в ходе последовательного пассирования, кроме того, была установлена микросателлитная стабильность в образцах модели PDX третьего поколения (P3), что соответствовало молекулярно-генетическим характеристикам донорской опухоли. Это делает полученную модель пригодной для тестирования как новых фармакологических субстанций с цитотоксическим действием, так и препаратов на основе моноклональных антител.

В других работах обнаружено, что клинически значимые генетические мутации (*KRAS*, *BRAF* и *PIK3CA*) не влияют на развитие PDX, однако авторы считают, что трех генов недостаточно, чтобы полностью воспроизвести весь спектр биологии колоректального рака. Напротив, в масштабном исследовании М. Cybulska и соавт. (2018) по стратификации PDX KPP человека было проведено исследование транскриптомного и мутационного профилей первичных опухолей и полученных от них ксенотрансплантатов с использованием панели из 409 связанных с раком генов. В результате установлены отличия как генетических, так и транскриптомных профилей донорских опухолей и производных PDX, что, вероятно, являлось следствием субклональной эволюции на ранней стадии развития ксенотрансплантата или технических ошибок. В связи с этим авторы считают, что для стандартизации модели необходимо учитывать более стабильные параметры, такие как наличие таргетных мишеней, наряду с оценкой ответа на стандартную противоопухолевую терапию [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отвечая стремлению исследователей преодолеть определенные недостатки, связанные с тестированием лекарств на традиционных опухолевых моделях, нами была предпринята попытка разработки и стандартизации моделей PDX колоректального рака человека для представления широкого биологического и клинического спектра свойств человеческих опухолей. Для одной из полученных в ходе работы моделей PDX были охарактеризованы динамика роста опухолевых узлов в первой и четвертой генерации, способность переносить криоконсервацию, гистологические параметры, а также молекулярно-генетические критерии, имеющие важное значение при выборе терапевтической стратегии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Геворкян Ю.А., Колесников В.Е., Солдаткина Н.В., Харагезов Д.А., Дашков А.В., Каймакчи Д.О. и др. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении больных метастатическим колоректальным раком. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020;1(2):22–27. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-3.
2. Baran B., Ozupek N.M., Tetik N.Y., Acar E., Bekcioglu O., Baskin Y. Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: a focused review of literature. *Gastroenterology Research*. 2018;1(4):264–273. DOI: 10.14740/gr1062w.
3. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Харагезов Д.А. Лапароскопические комбинированные оперативные вмешательства при метастатическом колоректальном раке. *Колонпроктология*. 2015;4:19–23.
4. Punt C.J.A., Koopman M., Vermeulen L. From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. *Nature reviews Clinical Oncology*. 2017;14(4):235–246. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.171.
5. Wang F., Bai L., Liu T.S., Yu Y.Y., He M.M., Liu K.Y. et al. Right- and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab. *Cancer Communications*. 2015;34(9):384–393. DOI: 10.1186/s40880-015-0022-x.
6. Ireson C.R., Alavijeh M.S., Palmer A.M., Fowler E.R., Jones H. The role of mouse tumour models in the discovery and development of anticancer drugs. *British Journal of Cancer*. 2019;121(2):101–108. DOI: 10.1038/s41416-019-0495-5.
7. Cybulska M., Olesinski T., Goryca K., Paczkowska K., Statkiewicz M., Kopczynski M. et al. Challenges in stratifying the molecular variability of patient-derived colon tumor xenografts. *BioMed Research International*. 2018;2018:2954208. DOI: 10.1155/2018/2954208.
8. Katsiampoura A., Raghav K., Jiang Z.Q., Menter D.G., Varkaris A., Morelli M.P. et al. Modeling of patient-derived xenografts in colorectal cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2017;16(7):1435–1442. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0721.
9. Conte N., Mason J.C., Halmagui C., Neuhauser S., Mosaku A., Yordanova G. et al. PDX finder: a portal for patient-derived tumor xenograft model discovery. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(D1):D1073–D1079. DOI: 10.1093/nar/gky984.
10. Jung J., Seol H.S., Chang S. The generation and application of patient-derived xenograft model for cancer research. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*. 2018;50(1):1–10. DOI: 10.4143/crt.2017.307.
11. Ivanics T., John R., Bergquist J.R., Liu G., Kim M.P., Kang Y. et al. Patient-derived xenograft cryopreservation and reanimation outcomes are dependent on cryoprotectant type. *Laboratory Investigation*. 2018;98(7):947–956. DOI: 10.1038/s41374-018-0042-7.
12. Yoshida G.J. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020;13(1):4. DOI: 10.1186/s13045-019-0829-z.

Благодарности

Выражаем благодарность Олеся Андреевне Оссовской за перевод текста рукописи на английский язык.

Вклад авторов

Гончарова А.С. – концепция и дизайн исследования. Колесников Е.Н. – проведение хирургических манипуляций. Егоров Г.Ю. – сбор клинических данных о пациентах. Максимов А.Ю. – сбор и анализ данных, проведение операций. Шевченко А.Н. – сбор и анализ данных. Непомнящая Е.М. – проведение гистологического исследования. Гвалдин Д.Ю. – оформление библиографии. Курбанова Л.З. – написание текста, техническое редактирование. Ходакова Д.В. – написание текста рукописи. Кит С.О., Снежко А.В. – редактирование текста рукописи. Каймакчи О.Ю. – анализ и интерпретация данных.

Информация об авторах

Гончарова Анна Сергеевна – канд. биол. наук, зав. испытательным лабораторным центром, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, fateyeva_a_s@list.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

Колесников Евгений Николаевич – канд. мед. наук, зав. отделением абдоминальной онкологии № 1, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, onko-sekretar@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9749-709X>

Егоров Георгий Юрьевич – аспирант, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, egorovgu@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1413-6406>

Максимов Алексей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, зам. генерального директора по перспективным научным разработкам, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, onko-sekretar@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1397-837X>

Шевченко Алексей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. отделением онкоурологии, врач-уролог, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, alexshew@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9468-134X>

Непомнящая Евгения Марковна – д-р мед. наук, профессор, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, mloi-patology@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0521-8837>

Гвалдин Дмитрий Юрьевич – канд. биол. наук, науч. сотрудник, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, 89dmitry@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8633-2660>

Курбанова Луиза Зулкаидовна – мл. науч. сотрудник, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, luizacurbanowa@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3436-1325>

Ходакова Дарья Владиславовна – мл. науч. сотрудник, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, coctail.moxuto@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3753-4463>

Кит Сергей Олегович – мл. науч. сотрудник, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, onko-sekretar@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1566-8906>

Каймакчи Олег Юрьевич – д-р мед. наук, врач-хирург, отделение абдоминальной онкологии № 2, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, onko-sekretar@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7556-9897>

Снежко Александр Владимирович – д-р мед. наук, врач-хирург, отделение абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, snezko.sania@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3998-8004>

(✉) **Гончарова Анна Сергеевна**, fateyeva_a_s@list.ru

Поступила в редакцию 03.02.2022;
одобрена после рецензирования 27.02.2022;
принята к публикации 09.06.2022