

Для цитирования: Кит О.И., Максимов А.Ю., Новикова И.А., Гончарова А.С., Лукбанова Е.А., Ситковская А.О., Воловик В.Г., Чапек С.В. Применение биосовместимых композитных структур (скаффолдов) в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(1): 130–136. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-130-136

For citation: Kit O.I., Maksimov A.Yu., Novikova I.A., Goncharova A.S., Lukbanova E.A., Sitkovskaya A.O., Volovik V.G., Chappek S.V. The use of biocompatible composite scaffolds in oncology. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(1): 130–136. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-130-136

ПРИМЕНЕНИЕ БИОСОВМЕСТИМЫХ КОМПОЗИТНЫХ СТРУКТУР (СКАФФОЛДОВ) В ОНКОЛОГИИ

О.И. Кит¹, А.Ю. Максимов¹, И.А. Новикова¹, А.С. Гончарова¹,
Е.А. Лукбанова¹, А.О. Ситковская¹, В.Г. Воловик¹, С.В. Чапек²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,

г. Ростов-на-Дону, Россия¹

Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63. E-mail: fateyeva_a_s@list.ru¹

ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет» Минздрава России,

г. Ростов-на-Дону, Россия²

Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, 1²

Аннотация

Современные подходы тканевой инженерии направлены на разработку конструкций (скаффолдов), способствующих развитию всего разнообразия межклеточных взаимодействий, имитирующих таковые в реальном объекте. **Цель исследования** заключалась в сборе и обобщении данных по созданию и использованию трехмерных клеточных матриц. **Материал и методы.** Выполнен поиск тематических статей с использованием ключевых слов как в международных базах данных PubMed и Medline, так и в отечественных – Cyber Leninka и Elibrary. В результате литературного поиска нами было отобрано 315 статей по изучаемой тематике, далее по результатам детального анализа текстов было взято 37 публикаций, результаты которых послужили предметом обсуждения данного обзора. **Результаты.** Проведен обзор исследований, посвященных разработке трехмерных композитных структур (скаффолдов) и их применению в области клеточных технологий. Рассмотрены способы изготовления биосовместимых конструкций с использованием как естественных биоматериалов, так и синтетических, в том числе различных гидрогелей и титановых сплавов, а также обсуждаются их некоторые физические и химические характеристики. В обзоре обсуждаются возможные варианты применения трехмерных композитных структур в онкологии в качестве одного из возможных инструментов для расширения фундаментальных представлений о закономерностях развития злокачественного процесса, а также и для использования в работах по разработке эффективных методов лечения и поиску новых лекарственных средств. Обозначены перспективы применения скаффолдов в области экспериментальной онкологии, а именно в создании различного рода опухолевых моделей. Освещено применение специализированных клеточных матриц с целью реконструкции поврежденных тканей. **Заключение.** В настоящее время трехмерные культуральные системы приходят на смену двумерным моделям. Успехи в этом направлении связаны с созданием и разработкой различных вариантов клеточных матриц, способствующих решению ряда прикладных задач в области создания трехмерных опухолевых моделей *in vitro* и *in vivo*, терапии злокачественных опухолей и восстановительной медицины.

Ключевые слова: скаффолд, клеточные матрицы, 3D-моделирование, опухолевые модели.

THE USE OF BIOCOMPATIBLE COMPOSITE SCAFFOLDS IN ONCOLOGY

O.I. Kit¹, A.Yu. Maksimov¹, I.A. Novikova¹, A.S. Goncharova¹, E.A. Lukbanova¹,
A.O. Sitkovskaya¹, V.G. Volovik¹, S.V. Chapek²

National Medical Research Institute of Oncology, the Ministry of Health of the Russia,
Rostov-on-Don, Russia¹

63, 14th Line St., 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: fateyeva_a_s@list.ru¹

Don State Technical University, the Ministry of Health of the Russia, Rostov-on-Don, Russia²

1, Gagarin Sq., 344001, Rostov-on-Don, Russia²

Abstract

Modern tissue engineering approaches are aimed at developing scaffolds that contribute to the development of the whole variety of intercellular interactions that imitate those in a real object. **The purpose of the study** was to collect and summarize the data on the creation and use of three-dimensional cellular matrices. **Material and Methods.** A systematic literature search was conducted in the PubMed, Medline, Cyber Leninka and Elibrary databases. Out of the 315 articles searched, 38 were selected for this review. **Results.** A review of studies devoted to the development of three-dimensional composite structures (scaffolds) and their application in the field of cellular technologies was carried out. Methods for the manufacture of biocompatible structures using both natural biomaterials and synthetic ones, including various hydrogels and titanium alloys, were considered, and some physical and chemical characteristics were also discussed. The review discussed possible applications of 3D composite structures in oncology as one of the possible tools for expanding the fundamental understanding of the patterns of development of the malignant process, but also for use in the development of effective methods of treatment and the search for new drugs. The prospects for the use of scaffolds in the field of experimental oncology, namely in the creation of various types of tumor models, were outlined. **Conclusion.** Currently, three-dimensional culture systems are replacing two-dimensional models. Advances in this direction are associated with the creation and development of various variants of cell matrices that contribute to the solution of a number of applied problems in the field of creating three-dimensional tumor models in vitro and in vivo, therapy of malignant tumors and restorative medicine.

Key words: scaffold, cellular matrices, 3D modeling, tumor models.

Введение

Одним из наиболее активно развивающихся направлений в медицине являются разработка и использование специализированных биосовместимых и биodeградируемых композитных материалов для применения в области восстановительной хирургии, тканевой инженерии, создания биоискусственных органов и 3D-моделирования различных биологических процессов. Многочисленные работы по созданию искусственных матриц ведутся также и с целью создания трехмерных культуральных систем для изучения биологии рака [1]. К основным требованиям, предъявляемым к материалам для создания таких матриц, относят способность обеспечивать механическую поддержку, адгезию, дифференцировку и пролиферацию клеток, возможность имитировать биологические функции объекта, биосовместимость и биобезопасность по отношению к тканям и клеткам, окружающим композитную структуру [2].

Достижения в области тканевой инженерии ориентированы на разработку культуральных систем на основе скаффолдов (пористых ячеистых тел) или других клеточных матриц (гидрогелей), необходимых для создания моделей, достаточно точно отра-

жающих физические и биохимические особенности естественного внеклеточного матрикса. Одним из главных результатов работ в этой области является возможность наблюдать функциональные свойства клеток, а также проводить различные воздействия в 3D-объектах в той степени, которая невозможна на животных моделях, поэтому трехмерное культивирование с использованием скаффолдов и клеточных матриц сыграло такую значительную роль в развитии тканевой инженерии и восстановительной медицины [3, 4].

Несмотря на то, что 3D-модели не могут полностью воспроизвести колоссальную сложность всего спектра биологических процессов, они способны стать необходимым связующим звеном между традиционными двухмерными методами культивирования клеток и трудоемким моделированием *in vivo*.

В обзоре проанализирована отечественная и зарубежная литература, посвященная разработке клеточных матриц и способам их применения в экспериментальной и клинической онкологии. Выполнен поиск тематических статей в базе данных Cyber Leninka с использованием следующих поисковых запросов: скаффолд, ксенографты,

3D-моделирование, опухолевые модели, а также в базе данных MEDLINE с использованием поисковых запросов: scaffold, cell matrix, 3D modeling, tumor models, xenografts.

Биоматериалы, используемые для создания трехмерных клеточных моделей

Процессы, протекающие в нормальных тканях, во многом зависят от межклеточных взаимодействий и влияния внеклеточного или экстрацеллюлярного матрикса (extracellular matrix, ECM), представляющего собой пространственно организованную сеть макромолекул, состоящую из коллагена, протеогликанов, гликозаминогликанов, гликопротеинов, характеризующую различными физическими, механическими и биохимическими функциями [1, 5]. Благодаря связыванию с рецепторами клеточной поверхности компоненты ECM служат лигандами для регуляции клеточных функций, таких как выживание, рост, миграция и дифференцировка [6], что оказывает непосредственное влияние на развитие опухоли [7].

Многие исследовательские группы, занимающиеся изучением биологии рака, используют для создания клеточных матриц естественные биоматериалы, такие как богатый ламинином внеклеточный матрикс природного происхождения. Хотя эти биоматериалы имеют одинаковые микро- и наноразмеры фибрилл, схожие с нативным ECM, их основным недостатком является содержание факторов роста в остаточных количествах или наличие в составе неопределенных веществ. Такие биоматериалы также могут иметь вариативные характеристики в зависимости от партии поставки, что усложняет сравнение и сопоставление результатов разных исследовательских групп [8]. Следовательно, для достижения успеха в этой области необходимо создать легко воспроизводимые трехмерные системы культивирования клеток, обладающие устойчивыми характеристиками и имеющие четко определенные составляющие.

Хотя молекулярный состав ECM является общеизвестным регулятором клеточных реакций, физические свойства матрицы в 3D-моделях также могут иметь важное значение. В частности, последние данные указывают на прямую роль жесткости и эластичности ECM в регулировании нескольких клеточных функций, что выражается в двунаправленном взаимодействии клеток и ECM [9, 10]. Плотность микросреды очень изменчива, она может быть достаточно рыхлой в соединительных тканях; мягкой в тканях печени, почек, кожи, легких; твердой в губчатой и кортикальных костях, зубах; различаться по плотности в опухолях ранних или поздних стадий. Следовательно, возможность регулировать в соответствии с поставленными задачами механические параметры скаффолдов с плотной структурой и клеточных матриц на основе

гидрогеля позволяет исследовать различные популяции опухолевых клеток в 3D-формате. Одной из основных задач тканевой инженерии является разработка матриц, которые могут имитировать ключевые функции ECM и в то же время обеспечивать возможность изменять их физические и биохимические свойства [9, 10].

Четко охарактеризованные биоматериалы привлекательны в качестве платформы для работ в области клеточных технологий, так как от партии к партии они демонстрируют однородность, а также управляемую и воспроизводимую архитектуру, предсказуемые темпы деградации и механические свойства. Современные биополимеры отвечают вышеперечисленным критериям и могут предложить подходящую альтернативу для преодоления некоторых ограничений в исследованиях рака. Для создания биодеградирующих матриц наиболее часто используют следующие материалы: сложный моноэтилэфир фумаровой кислоты, полипропилен фумарат, d,l-лактид олигомер, N-винил-2-пирролидон-d,l-лактид, полимеры молочной кислоты, полиметилметакрилат, полибутилен тетрафталат, поликапролактон [11, 12], также широко применяют коллаген, коллаген с гликозаминогликанами, желатин, шелк [13, 14]. В качестве трехмерной матрицы для исследования раковых клеток описано применение коммерчески доступной субстанции экстрагель, состоящей из химически модифицированных молекул гиалуронана и желатина, сшитых полиэтиленгликолем (PEG) [15], альгинатных гелей, матригеля – сложной смеси белков, протеогликанов и факторов роста межклеточного матрикса [16–18], а также пептидных систем, которые могут организовываться в гидрогель при изменении pH [19]. Конструктивно субстанции на основе пептидов напоминают ECM, некоторые их модификации могут влиять на инициацию клеточных ответов [19].

Помимо перечисленных вариантов синтетических гидрогелей, выполняющих функцию подложки, достаточно широко в качестве клеточных инкубаторов и матриц используют скаффолды, сконструированные на основе титана. Такие матрицы удобны в использовании, устойчивы к механическому и химическому воздействию, легко стерилизуются методом автоклавирования [2, 20, 21]. Титановые скаффолды часто применяют для разработки и создания различных вариантов костных конструкций, которые можно использовать как в моделировании некоторых биологических процессов, характерных для этого типа тканей, так и в восстановительной медицине с целью реконструкции костных дефектов. Недавние исследования продемонстрировали, что важны не только механические и биомиметические характеристики подобных матриц, но и такие параметры, как размер и количество пор [2, 21]. От этих факторов во многом зависит, каким образом клетки будут взаи-

модействовать с матрицей и между собой. Развитая шероховатая поверхность инкубатора создает условия для закрепления и роста клеточных колоний, а его пористопроницаемая структура обеспечивает проникновение питательных веществ из внешней среды. Именно архитектура, а не химический состав скаффолда влияет на скорость клеточной адгезии, что, следовательно, определяет плотность заселения, распространение и миграцию клеток в матрице. Также размер пор, их удаленность друг от друга и взаимосвязь посредством каналов влияют на клеточную дифференцировку из-за изменения сигнальной дистанции [2, 22].

Тем не менее результаты ряда исследований продемонстрировали противоречивые данные, свидетельствующие о значении крупных или мелких пор в формировании костной ткани. Вероятно, эти противоречия можно объяснить разницей в размере и геометрии используемых в работе скаффолдов, а также принципиальными различиями условий *in vivo* и *in vitro*.

Создание трехмерных опухолевых моделей *in vitro* и *in vivo* с использованием клеточных матриц

Традиционные подходы, используемые в исследованиях рака *in vitro*, включают культивирование опухолевых клеток в двухмерном формате, что значительно упрощает биологический контекст опухоли, на который влияют внутренние молекулярные особенности и внешние сигналы от окружающей микросреды [23]. Соответственно, 2D-модели не могут быть физиологически релевантными по отношению к опухолям, возникающим в организме человека, так как в реальных ситуациях злокачественные новообразования имеют сложный гетерогенный клеточный и молекулярный состав [24].

Клетки, выращенные в 2D-культуре, демонстрируют профили экспрессии ключевых генов, участвующих в ангиогенезе, миграции и инвазии, отличные от таковых, характерных для клеток с естественным микроокружением. Трехмерные модели *in vitro* имеют значительные преимущества перед клеточными культурами, так как не страдают от недостатка 3D-контекста, не имеют ограничений, сопутствующих *in vivo* моделированию, являясь, таким образом, популярным инструментом для исследования злокачественных опухолей [23].

3D-клеточные конструкции с использованием матриц применяют для изучения многих биологических процессов, а также для тестирования новых противоопухолевых препаратов. Таким исследованиям посвящено большое количество работ [25, 26]. Например, в работе S. Cruz-Neves et al. (2017) скаффолды, представляющие собой децеллюляризованные с помощью детергента каркасы биоптатов РМЖ, заселяли клетками MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7 – эпителиоподобная клеточная линия, полученная из инвазивной аде-

нокарциномы протоков молочной железы человека). Далее исследовали экспрессию ряда генов, в результате чего было показано, что экспрессия маркеров стволовых клеток, таких как Oct4, Sox2 и CD49F, была выше в рецеллюлированном скаффолде по сравнению со сниженными показателями, характеризующими клетки, растущие в монослое. Судя по этим результатам, можно говорить о том, что подобные трехмерные модели могут дать возможность ускорить дальнейшую разработку эффективных методов лечения и позволят улучшить процесс исследования лекарственных средств [26]. D.W. Nutmacher et al. (2010) использовали скаффолды в качестве платформы для изучения развития процесса метастазирования в кости [3]. Также клеточные матрицы и подложки применяют при создании ксеногенных опухолевых моделей *in vivo* с целью повышения вероятности трансплантации опухолевого материала в организм реципиента. Это, с одной стороны, позволяет имплантировать меньшее количество клеток необходимой культуры, а с другой – гарантирует успешное закрепление клеток в новом объекте [27–29].

Использование скаффолдов в терапии злокачественных опухолей

Результаты ряда клинических исследований показали, что в ближайшем будущем клеточная терапия (трансплантация костного мозга, инъекции клеточных фракций) может стать одним из наиболее эффективных способов лечения онкологических заболеваний. Такие методы, как введение пациентам CAR-T, которые представляют собой опухоль-специфичные цитотоксические лимфоциты с химерным антигенным рецептором (CAR или chimeric antigen receptor) [30], или аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (allo-HSCT allogeneic hematopoietic stem cells transplantation) чаще используются для лечения гематологических раковых заболеваний – лейкомии, лимфомы и миеломы [31–33]. По предварительным оценкам, применение клеточной терапии позволяет ожидать длительную ремиссию у больных, не ответивших на предыдущее лечение, однако в некоторых работах отмечено, что эффекты таких препаратов могут быть нестабильными и непродолжительными, в том числе и из-за быстрой гибели и элиминации донорских клеток в организме-хозяине [21].

Использование скаффолдов позволит сохранять введенные клетки длительное время и пролонгировать действие препарата за счет маскировки имплантированных клеток от собственной иммунной системы [21, 34]. В пользу этого предположения свидетельствуют результаты исследования О.В. Кокорева и соавт. (2015), в котором продемонстрирован более выраженный противоопухолевый и антиметастатический эффект при имплантации инкубатора, заселенного клетками костного мозга,

чем при внутривенной инъекции таких же клеток животному-опухоленосителю. Выживаемость животных также была выше в случае воздействия клетками, иммобилизованными на скаффолде. В результате показано, что скаффолды из никелида титана способствуют увеличению срока действия клеточной терапии за счет создания на их основе высокоинтегрированных тканевых биосистем и продления жизнедеятельности трансплантируемых клеток [21].

Применение скаффолдов в восстановительной медицине

Специализированные клеточные матрицы на основе биосовместимых композиционных материалов в онкологии применяют с целью реконструкции тканей. Установку титановых пластин достаточно давно используют в нейроонкологии, ортопедии, челюстно-лицевой хирургии для восстановления или замещения поврежденных фрагментов кости [35, 36]. Применение в настоящее время стандартных унифицированных имплантатов в некоторых случаях проблематично, так как «подгонка» титановых пластин по месту во время операции значительно увеличивает ее длительность, а также приводит к деформациям в имплантате и в костной ткани вследствие возникновения зон напряжений [37]. Обнадеживающей альтернативой является использование сложнопрофильных имплантатов, индивидуально спроектированных и изготов-

ленных с помощью современных технологий. В.В. Епишевым с соавт. (2016) описан положительный опыт применения подобных конструкций на примере двух клинических случаев. Авторы отметили в качестве несомненных преимуществ точное соответствие формы и размеров имплантата анатомическим характеристикам пациента, а также высокую скорость формирования тканей слизистой оболочки (65 % поверхности за 30 дней), что, видимо, связано с особенностями материала, а именно его пористостью. К недостаткам можно отнести требования к наличию специального оборудования (для создания компьютерной модели объекта шаг сканирования компьютерного томографа должен быть менее 1 мм), а также необходимость высокого профессионализма специалистов (программистов, врачей, инженеров) [36].

Заключение

В результате многочисленных современных исследований в области изучения и моделирования биологических процессов произошел переход от традиционной двухмерной культуральной системы к трехмерной. Успехи в этом направлении, связанные с созданием и разработкой различных вариантов клеточных матриц, могут помочь продвинуться в решении ряда прикладных задач в области создания трехмерных моделей *in vitro* и *in vivo*, а также терапии злокачественных опухолей и восстановительной медицины.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fong E.L., Harrington D.A., Farach-Carson M.C., Yu H. Herald- ing a new paradigm in 3D tumor modeling. *Biomaterials*. 2016 Nov; 108: 197–213. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.08.052.
2. Садовой М.А., Ларионов П.М., Самохин А.Г., Рожнова О.М. Клеточные матрицы (скаффолды) для целей регенерации кости: современное состояние проблемы. *Хирургия позвоночника*. 2014; (2): 79–86. [Sadovoy M.A., Larionov P.M., Samokhin A.G., Rozhnova O.M. Cellular matrices (scaffolds) for bone regeneration: the current state of the problem. *Spine Surgery*. 2014; (2): 79–86. (in Russian)].
3. Hutmacher D.W. Biomaterials offer cancer research the third dimension. *Nature materials*. 2010 Feb; 9(2): 90–3. doi:10.1038/nmat2619.
4. Kankala R.K., Xu X.M., Liu C.G., Chen A.Z., Wang S.B. 3D-printing of microfibrous porous scaffolds based on hybrid approaches for bone tissue engineering. *Polymers (Basel)*. 2018; 10(7). doi: 10.3390/polym10070807.
5. Farach-Carson M.C., Warren C.R., Harrington D.A., Carson D.D. Border patrol: insights into the unique role of perlecan/heparan sulfate proteoglycan 2 at cell and tissue borders. *Matrix Biol*. 2014 Feb; 34: 64–79. doi: 10.1016/j.matbio.2013.08.004.
6. Theocharis A.D., Skandalis S.S., Gialeli C., Karamanos N.K. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Feb; 97: 4–27. doi: 10.1016/j.addr.2015.11.001.
7. Grindel B.J., Martinez J.R., Pennington C.L., Muldoon M., Stave J., Chung L.W., Farach-Carson M.C. Matrilysin/matrix metalloproteinase-7(MMP7) cleavage of perlecan/HSPG2 creates a molecular switch to alter prostate cancer cell behavior. *Matrix Biol*. 2014; 36: 64–76. doi: 10.1016/j.matbio.2014.04.005.
8. Sabeh F., Shimizu-Hirota R., Weiss S.J. Protease-dependent versus-independent cancer cell invasion programs: three-dimensional amoeboid movement revisited. *J Cell Biol*. 2009 Apr; 185(1): 11–9. doi: 10.1083/jcb.200807195.
9. Shoval H., Karsch-Bluman A., Brill-Karniely Y., Stern T., Zamir G., Hubert A., Benny O. Tumor cells and their crosstalk with endothelial cells in 3D spheroids. *Sci Rep*. 2017 Sep 5; 7(1): 10428. doi: 10.1038/s41598-017-10699-y.
10. Panzetta V., Musella I., Rapa I., Volante M., Netti P.A., Fusco S. Mechanical phenotyping of cells and extracellular matrix as grade and stage markers of lung tumor tissues. *Acta Biomaterialia*. 2017 Jul; 57: 334–41. doi: 10.1016/j.actbio.2017.05.002.
11. Kim K., Dean D., Mikos A.G., Fisher J.P. Effect of initial cell seeding density on early osteogenic signal expression of rat bone marrow stromal cells cultured on crosslinked poly(propylene fumarate) disks. *Biomacromolecules*. 2009; 10: 1810–7. doi: 10.1021/bm900240k.
12. Melchels F.P., Feijen J., Grijpma D.W. A poly (D,L-lactide) resin for the preparation of tissue engineering scaffolds by stereolithography. *Biomaterials*. 2009 Aug; 30(23–24): 3801–9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.03.055.
13. Osmond M., Bernier S.M., Pantcheva M.B., Krebs M.D. Collagen and collagen-chondroitin sulfate scaffolds with uniaxially aligned pores for the biomimetic, three dimensional culture of trabecular meshwork cells. *Biotechnol Bioengin*. 2017 Apr; 114(4): 915–23. doi: 10.1002/bit.26206.
14. Tiffany A.S., Gray D.L., Woods T.J., Subedi K., Harley B.A.C. The inclusion of zinc into mineralized collagen scaffolds for craniofacial bone repair applications. *Acta Biomaterialia*. 2019 Jul; 93: 86–96. doi: 10.1016/j.actbio.2019.05.031.
15. Prestwich G.D. Simplifying the extracellular matrix for 3-D cell culture and tissue engineering: a pragmatic approach. *J Cell Biochem*. 2007 Aug 15; 101(6): 1370–83. doi: 10.1002/jcb.21386.
16. Lam N.T., Lam H., Sturdivant N.M., Balachandran K. Fabrication of a matrigel-collagen semi-interpenetrating scaffold for use in dynamic valve interstitial cell culture. *Biomedical Materials*. 2017 Jul 24; 12(4): 045013. doi: 10.1088/1748-605X/aa71be.
17. Anguiano M., Castilla C., Maska M., Ederra C., Pelaez R., Morales X., Munoz-Arrieta G., Mujika M., Kozubek M., Munoz-Barrutia A., Rouzaud A., Arana S., Garcia-Aznar J.M., Ortiz-de-Solorzano C. Characterization of three-dimensional cancer cell migration in mixed collagen-Matrigel scaffolds using microfluidics and image analysis. *PloS one*. 2017 Feb 6; 12(2). doi: 10.1371/journal.pone.0171417.
18. Maru Y., Tanaka N., Itami M., Hippo Y. Efficient use of patient-derived organoids as a preclinical model for gynecologic tumors. *Gynecol Oncol*. 2019 Jul; 154(1): 189–98. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.05.005.
19. Li P., Sakuma K., Tsuchiya S., Sun L., Hayamizu Y. Fibroin-like peptides self-assembling on two-dimensional materials as a molecular scaffold for potential biosensing. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019 Jun 12; 11(23): 20670–7. doi: 10.1021/acsami.9b04079.

20. Кокорев О.В., Ходоренко В.Н., Аникеев С.Г., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э. Особенности использования пористо-проницаемых инкубаторов из никелида титана в качестве носителей клеточных культур поджелудочной железы. Вестник новых медицинских технологий. 2014; (1): 47. [Kokorev O.V., Khodorenko V.N., Anikeev S.G., Dambaev G.Ts., Gunter V.E. Features of the use of porous-permeable incubators made of titanium nickelide as carriers of pancreatic cell cultures. Bulletin of New Medical Technologies. 2014; (1): 47. (in Russian)]. doi: 10.12737/46813.
21. Кокорев О.В., Ходоренко В.Н., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э. Функциональная характеристика тканевых эквивалентов различных тканей с использованием пористо-проницаемых инкубаторов из никелида титана. Acta Biomedica Scientifica. 2015; (2): 73–9. [Kokorev O.V., Khodorenko V.N., Dambaev G.Ts., Gunter V.E. Functional characterization of tissue equivalents of various tissues using porous-permeable titanium nickelide incubators. Acta Biomedica Scientifica. 2015; (2): 73–9. (in Russian)].
22. Murphy C.M., Haugh M.G., O'Brien F.J. The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen-glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering. Biomaterials. 2010 Jan; 31(3): 461–6. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.063.
23. Carvalho M.R., Lima D., Reis R.L., Corrello V.M., Oliveira J.M. Evaluating biomaterial and microfluidic-based 3D tumor models. Trends Biotechnol. 2015; 33(11): 667–78. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.09.009.
24. Галимова Э.С., Галагудза М.М. Двухмерные и трехмерные модели культур клеток опухолей in vitro: преимущества и недостатки. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17(3): 188–96. [Galimova E.S., Galagudza M.M. Two-dimensional and three-dimensional cell culture models in vitro: pros and cons. Bulletin of Siberian Medicine. 2018; 17(3): 188–96. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2018-3-188-196.
25. Liu G., Wang B., Li S., Jin Q., Dai Y. Human breast cancer decellularized scaffolds promote epithelial-to-mesenchymal transitions and stemness of breast cancer cells in vitro. J Cell Physiol. 2019; 234(6): 9447–56. doi: 10.1002/jcp.27630.
26. Cruz-Neves S., Ribeiro N., Graca I., Jeronimo C., Sousa S.R., Monteiro F.J. Behavior of prostate cancer cells in a nanohydroxyapatite/collagen bone scaffold. J Biomed Mater Res A. 2017; 105(7): 2035–46. doi: 10.1002/jbma.a.36070.
27. Gock M., Kühn F., Mullins C.S., Krohn M., Prall F., Klar E., Linnebacher M. Tumor Take Rate Optimization for Colorectal Carcinoma Patient-Derived Xenograft Models. Biomed Res Int. 2016; 2016: 1715053. doi: 10.1155/2016/1715053.
28. Moshe A., Izraely S., Sagi-Assif O., Prakash R., Telerman A., Meshel T., Carmichael T., Witz I.P. Cystatin C takes part in melanoma-microglia cross-talk: possible implications for brain metastasis. Clin Exp Metastasis. 2018; 35(5–6): 369–78. doi: 10.1007/s10585-018-9891-0.
29. Кит О.И., Колесников Е.Н., Максимов А.Ю., Протасова Т.П., Гончарова А.С., Лукбанова Е.А. Методы создания ортотопических моделей рака пищевода и их применение в доклинических исследованиях. Современные проблемы науки и образования. 2019; (2): 96. [Kit O.I., Kolesnikov E.N., Maksimov A.Yu., Protasova T.P., Goncharova A.S., Lukbanova E.A. Methods for creating orthotopic models of esophageal cancer and their application in preclinical studies. Modern Problems of Science and Education. 2019; (2): 96. (in Russian)].
30. Павлова А.А., Масчан М.А., Пономарев В.Б. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. Онкогематология. 2017; 12(1): 17–32. [Pavlova A.A., Maschan M.A., Ponomarev V.B. Adoptive immunotherapy with genetically engineered T-lymphocytes modified to express chimeric antigen receptors. Oncohematology. 2017; 12(1): 17–32. (in Russian)]. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32.
31. Morishita S., Tsubaki A., Hotta K., Fu J.B., Fuji S. The benefit of exercise in patients who undergo allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Int Soc Phys Rehabil Med. 2019; 2(1): 54–61. doi: 10.4103/jisprm.jisprm_2_19.
32. Melief C.J.M. Cancer: precision T-cell therapy targets tumours. Nature. 2017; 547(7662): 165–7. doi: 10.1038/nature23093.
33. Bonifant C.L., Jackson H.J., Brentjens R.J., Curran K.J. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. Mol Ther Oncolytics. 2016; 3: 16011. doi: 10.1038/mto.2016.11.
34. Rose F.R., Oreffo R.O. Bone tissue engineering: hope vs hype. Biochem Biophys Res Commun. 2002; 292(1): 1–7. doi: 10.1006/bbrc.2002.6519.
35. Farshadi M., Johari B., Erfani Ezadyar E., Gholipourmalekabad M., Azami M., Madanchi H., Haramshahi S.M.A., Yari A., Karimzade A., Nekouian R., Samadikuchaksaraei A. Nanocomposite scaffold seeded with mesenchymal stem cells for bone repair. Cell Biol Int. 2019 Feb 27. doi: 10.1002/cbin.11124.
36. Енушев В.В., Петрова Л.Н., Аладин А.С., Смирнов В.А., Сулацкая Е.Ю., Эрлих В.В., Важеннин А.В. Опыт применения индивидуальных титановых имплантатов для восстановления анатомической структуры носа. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016; 18(3): 107–15. [Epishev V.V., Petrova L.N., Aladin A.S., Smirnov V.A., Sulatskaya E.Yu., Erlikh V.V., Vazhenin A.V. Experience of using individual titan implants in nasal reconstruction surgery. Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs. 2016; 18(3): 107–15. (in Russian)]. doi: 10.15825/1995-1191-2016-3-107-115.
37. So E., Mandas V.H., Hlad L. Large osseous defect reconstruction using a custom three-dimensional printed titanium truss implant. J Foot Ankle Surg. 2018; 57(1): 196–204. doi: 10.1053/j.jfas.2017.07.019.

Поступила/Received 02.10.2019

Принята в печать/Accepted 15.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, член-корреспондент РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Максимов Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7322-5589. Author ID (Scopus): 56579049500.

Новикова Инна Арнольдовна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4810-2424. Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 57202252773. ORCID: 0000-0002-6496-9641.

Гончарова Анна Сергеевна, кандидат биологических наук, заведующая отделением «Испытательный лабораторный центр», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: fateyeva_a_s@list.ru. SPIN-код: 7512-2039. ORCID: 0000-0003-0676-0871.

Лукбанова Екатерина Алексеевна, научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4078-4200. ORCID: 0000-0002-3036-6199.

Ситковская Анастасия Олеговна, заведующая отделением «Лаборатория клеточных технологий», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1659-6976. Researcher ID (WOS): E-7496-2018. Author ID (Scopus): 56381527400. ORCID: 0000-0002-6035-1756.

Воловик Вячеслав Георгиевич, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-0120-7244.

Чапек Сергей Валентинович, эксперт научно-исследовательской лаборатории «Инженерные технологии в медицине», ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6689-3406. ORCID: 0000-0001-8172-8666.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кит Олег Иванович: планирование научной работы, разработка концепции.

Максимов Алексей Юрьевич: разработка концепции, финальное редактирование рукописи.

Новикова Инна Арнольдовна: анализ рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гончарова Анна Сергеевна: анализ литературных данных, написание рукописи.

Лукбанова Екатерина Алексеевна: анализ литературных данных, написание рукописи.

Ситковская Анастасия Олеговна: анализ литературных данных, написание рукописи.

Воловик Вячеслав Георгиевич: работа с базами данных, подбор литературных источников, анализ литературных данных.

Чапек Сергей Валентинович: работа с базами данных, подбор литературных источников, анализ литературных данных, уточнение сведений литературы по отдельным темам обзора.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg I. Kit, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Academy of Medical Sciences, General Director of National Medical Research Institute of Oncology, the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-code: 1728-0329. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Aleksey Yu. Maksimov, MD, DSc, Professor, Deputy Director of National Medical Research Institute of Oncology, the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-code: 7322-5589. Author ID (Scopus): 56579049500.

Inna A. Novikova, MD, PhD, Deputy Director for Science, National Medical Research Institute of Oncology, the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-code: 4810-2424. Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 57202252773. ORCID: 0000-0002-6496-9641.

Anna S. Goncharova, PhD, Head of Testing Laboratory Center, National Medical Research Institute of Oncology, the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: fateyeva_a_s@list.ru. SPIN-code: 7512-2039. ORCID: 0000-0003-0676-0871.

Ekaterina A. Lukbanova, Researcher, National Medical Research Institute of Oncology, the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-code: 4078-4200. ORCID: 0000-0002-3036-6199.

Anastasiya O. Sitkovskaya, Head of Cell Technology Laboratory, National Medical Research Institute of Oncology, the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-code: 1659-6976. Researcher ID (WOS): E-7496-2018. Author ID (Scopus): 56381527400. ORCID: 0000-0002-6035-1756.

Vyacheslav G. Volovik, Postgraduate, National Medical Research Institute of Oncology, the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-0120-7244.

Sergey V. Chapek, Expert of the Laboratory of Engineering Technologies in Medicine, Don State Technical University, the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-code: 6689-3406. ORCID: 0000-0001-8172-8666.

AUTHOR CONTRIBUTION

Oleg I. Kit: study conception and design.

Aleksey Yu. Maksimov: study conception, final editing of the manuscript.

Inna A. Novikova: final approval of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anna S. Goncharova: data analysis, writing of the manuscript.

Ekaterina A. Lukbanova: data analysis, writing of the manuscript

Anastasiya O. Sitkovskaya: data analysis, writing of the manuscript

Vyacheslav G. Volovik: selection of literary sources, data analysis.

Sergey V. Chapek: selection of literature sources, data analysis and interpretation.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.