

© Team of authors, 2024 / © Коллектив авторов, 2024

3.1.6. Oncology, radiation therapy, 1.5.22 Cell Biology / 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.22 Клеточная биология

Parallel biobanking of post-COVID-19 cancer patient samples as an innovative route to multiomics screening

E.V. Petersen¹, D. Zorigt¹, D.A. Lifanov¹, E.Y. Shabalina¹, A. Khalil¹,
A.A. Shiryaev^{1,2}, T.N. Pisareva², G.A. Zhemerikin², N.S. Sukortseva²,
P.A. Karalkin^{1,2,3}, I.V. Reshetov^{1,2}

¹Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT, Phystech), Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

³P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow, Russia

Petersen Elena Vladimirovna – e-mail: Petersen.ev@mipt.ru

Параллельное биобанкирование образцов раковых пациентов, перенесших COVID-19, как инновационный путь к мультиомиксному скринингу

Е.В. Петерсен¹, Д. Зоригт¹, Д.А. Лифанов¹, Е.Ю. Шабалина¹, А. Халил¹,
А.А. Ширяев^{1,2}, Т.Н. Писарева², Г.А. Жемерикин², Н.С. Сукорцева²,
П.А. Каралкин^{1,2,3}, И.В. Решетов^{1,2}

¹Московский физико-технический институт (МФТИ, Физтех), Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва, Россия

Контакты: Петерсен Елена Владимировна – e-mail: Petersen.ev@mipt.ru

癌症患者并发 COVID-19 后样本的平行生物样本库建设：迈向多组学筛查的创新路径

E.V. Petersen¹, D. Zorigt¹, D.A. Lifanov¹, E.Y. Shabalina¹,
A. Khalil¹, A.A. Shiryaev^{1,2}, T.N. Pisareva², G.A. Zhemerikin²,
N.S. Sukortseva², P.A. Karalkin^{1,2,3}, I.V. Reshetov^{1,2}

¹莫斯科物理技术学院 (MIPT, Физтех), 莫斯科, 俄罗斯

²俄罗斯联邦卫生部 I.M.谢切诺夫第一莫斯科国立医科大学 (谢切诺夫大学), 莫斯科, 俄罗斯

³P.A.赫尔岑莫斯科肿瘤研究所, 莫斯科, 俄罗斯

联系方式: Petersen Elena Vladimirovna – 邮箱: Petersen.ev@mipt.ru

Compared to the concept of biobanks, which include one type of biomaterials from patients or a library of DNA samples, new types of biobanks shouldn't be only repositories, but also infrastructure, which allows for innovative and translational research using biomaterials from patients. Also, parallel biobanking, including the simultaneous collection of various types of biomaterials (whole blood, plasma, exosomes, DNA, microRNA, leukocytes, tumor cells and their microenvironment - frozen with preservation of their viability, etc.) will allow them to be used in in-vitro models to test the effects of drugs, as well as to predict the development of treatment-resistant populations of cancer cells and cellular transformation. This biobanking approach opens new opportunities to study precancerous niches, rare forms of cancer and to develop personalized therapeutic strategies, giving researchers new opportunities for in vitro recapitulation of tissue mechanical and molecular changes, changes of signaling molecules profile and secretome. **Keywords:** biobank, biocollection, head and neck cancer, malignant tumors, translational medicine, personalized medicine, oncology, extracellular matrix

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. Supported by Grant No. 21-15-00411 of the Russian Science Foundation and Agreement No. 141-03-2024-014 (122030900062-5).

For citation: Petersen E.V., Zorigt D., Lifanov D.A., Shabalina E.Y., Khalil A., Shiryaev A.A., Pisareva T.N., Zhemerikin G.A., Sukortseva N.S., Karalkin P.A., Reshetov I.V. Parallel biobanking of post-COVID-19 cancer patient samples as an innovative route to multiomics screening. *Head and neck. Russian Journal.* 2024;12(4):147–153

Doi: 10.25792/HN.2024.12.4.147-153

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

По сравнению с традиционным представлением о биобанках, включающих в себя один тип заготавливаемых биоматериалов пациентов или коллекцию образцов ДНК, биобанки нового типа должны представлять собой не только репозитории, но и инфраструктуру, которая позволит проводить трансляционные и поисковые исследования с использованием биоматериалов от пациентов. Также, параллельное биобанкирование, включающее одновременный забор различных типов биоматериалов (цельная кровь, плазма, экзосомы, ДНК, микроРНК, лейкоциты, замороженные с сохранением своей жизнеспособности клетки опухолей и их микроокружения и т.д.) позволит использовать их в *in vitro* моделях для проверки действия лекарственных препаратов, а также для прогнозирования развития резистентных к лечению популяций раковых клеток и клеточной трансформации. Такой подход к биобанкированию открывает новые возможности для изучения предраковых ниш, редких форм рака и разработки персонализированных стратегий лечения, также обеспечивая возможность воспроизведения *in vitro* механической и молекулярной перестройки тканей, изменение профиля сигнальных молекул и секретома клеток.

Ключевые слова: биобанк, биоколлекция, рак головы и шеи, злокачественные опухоли, трансляционная медицина, персонализированная медицина, онкология, внеклеточный матрикс

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. При поддержке гранта № 21-15-00411 Российского научного фонда и Соглашению No. 141-03-2024-014 (122030900062-5).

Для цитирования: Петерсен Е.В., Зоригт Д., Лифанов Д.А., Шабалина Е.Ю., Халил А., Ширяев А.А., Писарева Т.Н., Жемерикин Г.А., Сукорцева Н.С., Каралкин П.А., Решетов И.В. Параллельное биобанкирование образцов раковых пациентов, перенесших COVID-19, как инновационный путь к мультиомиксному скринингу. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2024;12(4):147–153

Doi: 10.25792/HN.2024.12.4.147-153

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

摘 要: 与传统生物样本库仅收集单一类型患者生物材料或 DNA 样本的模式相比, 新型生物样本库不仅应作为样本存储库, 还应成为支持利用患者生物材料开展转化研究和探索性研究的基础设施。平行生物样本库建设包括同时采集多种类型的生物材料 (如全血、血浆、外泌体、DNA、microRNA、白细胞、冷冻保存的肿瘤细胞及其微环境细胞等), 这些材料可用于体外模型中测试药物作用, 预测治疗耐药性癌细胞群体的形成及细胞转化的发生。

这种生物样本库建设方法为研究癌前微环境、罕见癌症类型以及开发个性化治疗策略提供了新机遇, 同时还支持在体外重现组织的机械和分子重构、信号分子和细胞分泌组的变化。

关键词: 生物样本库、生物样本收集、头颈癌、恶性肿瘤、转化医学、个性化医学、肿瘤学、细胞外基质

利益冲突声明: 作者声明不存在利益冲突。

资助声明: 本研究得到了俄罗斯科学基金会 (项目编号: 21-15-00411) 和协议编号 No. 141-03-2024-014 (122030900062-5) 的资助支持。

引用格式: Petersen E.V., Zorigt D., Lifanov D.A., Shabalina E.Y., Khalil A., Shiryayev A.A., Pisareva T.N., Zhemerikin G.A., Sukortseva N.S., Karalkin P.A., Reshetov I.V. Parallel biobanking of post-COVID-19 cancer patient samples as an innovative route to multiomics screening. *Head and neck. Russian Journal.* 2024;12(4):147–153

Doi: 10.25792/HN.2024.12.4.147-153

作者声明: 作者对所提供数据的原创性及插图 (表格、图片、患者照片) 的发表合法性负责。

Введение

К декабрю 2023 г. COVID-19 привел к 6,9 млн смертей из 772 млн случаев [1]. Выжившие пациенты сталкиваются с разнообразными последствиями, включая постковидный синдром (ПКС) [2–4]. ПКС влияет на 40% зараженных лиц, изменяя

молекулярные характеристики организма [5]. Поскольку рак является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире, ожидается, что значительная часть населения будет страдать как от COVID-19, так и от рака. Нарушенное микроокружение опухоли (МО) является одним из ключевых факторов, влияющих на патогенез рака у пациентов с COVID-19 в анамнезе

[6]. Поэтому создание биокolleкций клеточных культур, тканей и других биообразцов пациентов с учетом перенесенного COVID-19 крайне актуальна в современных реалиях. Такие биокolleкции критичны для разработки подходов диагностики и лечения рака у пациентов, перенесших после инфекции SARS-CoV-2.

Существует несколько изменений, связанных с COVID-19, не только внутри клетки-хозяина, как обсуждалось выше, но и в микроокружении ткани, включая внеклеточный матрикс (ВКМ). Вкратце, МО включает ВКМ определенной архитектуры, молекулярного состава и механических характеристик (таких как жесткость, пористость, плотность и т. д.), различные секретируемые сигнальные молекулы (внеклеточные везикулы, цитокины, циркулирующие внеклеточные неcodирующие РНК и т.д.), иммунные и стромальные клетки, а также прилегающие неопухолевые ткани, которые способствуют патогенезу рака [7].

Одним из наиболее заметных долгосрочных последствий COVID-19 является фиброз легких [8], известный фактор риска рака легких [9], патологическое состояние, значительно изменяющее легочную ткань в виде МО из-за избыточного накопления внеклеточного ВКМ в легких и изменения его характеристик. Молекулярные и механические изменения ВКМ вследствие фиброза легких хорошо изучены [10]. Говоря несколько упрощенно, ВКМ становится более жестким, что в свою очередь может влиять на поведение раковых клеток в таком микроокружении.

Ожидается, что под действием COVID-19 модифицируется не только МО легких, но и МО других органов, что способствует онкогенезу и метастазированию различных нозологических форм в различных тканях и органах. Например, субъединица спайка S1 SARS-CoV-2 индуцирует активацию клеток микроглии головного мозга [11] – тканевых (резидентных) немигрирующих макрофагов центральной нервной системы, клеток врожденного иммунитета головного мозга, участвующих в этиологии и патогенезе заболевания первичной опухоли головного мозга, включая глиому [12]. Подобные клетки составляют примерно 30% массы первичной опухоли головного мозга М [13, 14].

Следует отметить, что существует несколько ключевых различий не только между микроокружением нераковой ткани и МО, но также между МО и предраковым микроокружением. Например, существуют значительные различия в секрете цитокинов иммунных клеток в предраковом микроокружении и МО при раке головы и шеи [15]. Туморогенными здесь считаются любые изменения микроокружения ткани, переводящие ее из «нормального» в «предраковое» состояние или из предракового в «злокачественное». Имеются стойкие изменения профиля иммунных клеток в микроокружении легочной ткани, пораженном инфекцией SARS-CoV-2 [16]. Сдвиг в среду провоспалительных цитокинов во время COVID-19 является характеристикой предраковой ниши по сравнению с нераковой тканью.

Концепция двунаправленной связи между COVID-19 и раком предполагает, что рак изменяет восприимчивость человека к COVID-19 и, наоборот. Более того, молекулярные и механические изменения тканей и органов, вызванные COVID-19, могут вызывать долговременные изменения в предраковом и злокачественном микроокружении тканей, тем самым влияя на реакцию раковых клеток на терапию. Таким образом, создание биобанков образцов пациентов с перенесенным инфекционным заболеванием COVID-19 в анамнезе заложит основу для столь необходимых исследований рака как послед-

ствия COVID-19, что позволит разработать индивидуальную терапию.

Преобладающими образцами в трансляционных онкологических биобанках являются фиксированные в формалине парафинизированные образцы тканей, свежемороженые биоптаты опухолевых и близлежащих нормальных тканей, фиксированные в О.С.Т. образцы, образцы периферической крови, образцы мочи, образцы тотальной ДНК и РНК. Однако развивается и биобанкинг экзосом, органоидов, циркулирующей бесклеточной ДНК, «жидкая биопсия», опухоль-ассоциированный микробиом и т.д. [17–20].

Одной из наиболее точных моделей поведения солидных опухолей *in vitro* являются трехмерные (3D) многоклеточные модели, особенно системы на основе каркаса, включающие элементы тканевого окружения опухоли, такие как ВКМ [7, 21]. Существуют заметные различия между 2D и 3D моделями клеточных культур рака головы и шеи с точки зрения чувствительности к лекарствам и других характеристик опухоли [22]. Ценным инструментом для создания 3D клеточных систем являются децеллюляризованные ВКМ (дц-ВКМ), полученные из тканей животных, производство которых по ряду причин, в т.ч. этических, является более осуществимой задачей, чем получение материалов от человека. В настоящее время разрабатываются такие 3D-модели рака головы и шеи, использующие дц-ВКМ, полученные из тканей животных [23].

Таким образом, например, при изучении патогенеза опухоли и прогнозировании ответа опухолевых клеток на терапию (персонализированная терапия) можно грубо оценить поведение опухолевых клеток в 3D-модели, состоящей из клеток рака головы и шеи, полученных от пациента, и полученного внеклеточного децеллюляризованного матрикса животных из биобанка. Важно отметить, что компоненты самого МО, включая ВКМ, являются многообещающими мишенями для терапии [24], поэтому образцы человеческого МО также следует помещать в биобанк, если это возможно.

Несомненно, целесообразно включать в коллекции нозологического биобанка образцы микробиома (микробиоты) человека. Биобанкинг микробиоты пациента в дальнейшем предоставляет возможность построить *in vitro* модели взаимосвязи микробиоты и развития злокачественных новообразований. Существует связь между микробиомом полости рта, глотки, горла и рака головы и шеи [25–27]. Более того, недавно при плоскоклеточном раке полости рта была обнаружена связь микробиома полости рта с метастазами в лимфатические узлы [28]. Взятие образцов микробиома из полости рта – простой и неинвазивный процесс, что делает его особенно привлекательным для биобанкинга и открывает новые возможности для диагностики и терапии на основе микробиома.

В целом, в свете текущих достижений в области биобанкинга и связанных с ним технологий/методологических подходов, мы видим ключевую роль биобанков как платформы для изучения не только распространенных, но и редких типов рака – неудовлетворенной потребности в современной трансляционной онкологии.

В данной работе была собрана коллекция биоматериалов пациентов с установленным диагнозом онкологического заболевания, при этом когорта включала пациентов, как перенесших инфекционное заболевание COVID-19, так и не имевших задокументированных контактов с возбудителем, и разработан протокол сбора биологических образцов для валидации *in vitro* тест-системы персонализированного прогноза эффективности противоопухолевой терапии.

Собрана коллекция биоматериалов (свежезамороженные образцы ткани, кровь и микробиота) 7 образцов мочевыделительной системы, 3 – кожи, 28 – желудочно-кишечного тракта, 7 – половой системы, 8 – дыхательной системы, 18 – ротовой полости, 11 – молочной железы (табл.).

Биобанкирование биологических образцов раковых пациентов
Создание и использование биобанков – активно развивающаяся область, играющая важную роль в развитии многих отраслей биотехнологии и биомедицины, включая онкологию и трансляционную медицину.

Традиционно в биобанках преимущественно собирали ДНК, кровь, замороженные опухолевые ткани (включая диагностические биопсии, образцы аутопсии и избыточные хирургические ткани), а также фиксированные в формалине парафинизированные образцы. Последние достижения в области «омических» исследований (таких как транскриптомика, геномика, протеомика, метаболомика, эпигеномика и микробиомика), разработка систем 3D-культуры тканей и интеграция передовых биоинформационных инструментов с большими данными произвели революцию в биобанкинге. Эти преобразования не только повышают возможности биобанков, но и расширяют методологические подходы и спектр материалов, пригодных для включения в ресурсы биобанков [29]. В данной работе мы предлагаем следующую стратегию сбора биологических образцов (рис.):

Образцы биоптата, полученные в ходе исследования, подлежат секционированию на 4 части в соответствии с предложенной стратегией: 1) первая часть направлена на создание биобанка, где будут храниться живые клетки для долгосрочного сохранения и возможного использования в будущих исследованиях, 2) вторая часть выделенного биоптата предназначена для проведения генетических исследований, раскрывающих

молекулярные особенности биологического материала, 3) третья часть предназначена для извлечения ВКМ, предоставляя материал для изучения внеклеточных компонентов и их влияния на окружающую ткань, 4) четвертая часть предназначена для последующей гистологической фиксации, обеспечивая возможность детального морфологического анализа тканей. Каждая из указанных частей биологического образца подлежит дальнейшему анализу в соответствии с целями конкретного исследования.

Дополнительно к вышеописанным биоптатам будут собраны образцы буккального эпителия с использованием свабов и заморожены в биобанке. Эти образцы предоставят ценную информацию о генетических характеристиках пациента. Биобанкирование микробиоты представляют интересные перспективы для изучения, особенно когда мы рассматриваем образцы, полученные от пациентов с онкологическими заболеваниями. Эти биобанки становятся ценным инструментом для анализа влияния микробиома на патогенез рака и реакции на терапию. Мы предлагаем внедрить рутинное биобанкирование микробиоты в области трансляционной онкологии вместе с традиционными типами биообразцов.

Также дополнительно к предыдущим этапам сбора биоптатов и буккального эпителия будет проведен сбор образцов крови с целью получения дополнительной информации о состоянии пациента. Кровь будет взята с использованием стандартных медицинских процедур с соблюдением всех санитарных и этических норм. Полученные образцы крови будут обработаны для выделения сыворотки и лейкоцитарной массы для охвата различных компонентов крови и детального анализа. Образцы крови предоставят возможность анализа биохимических параметров, содержания маркеров заболеваний, а также состояния иммунной системы через лейкоцитарную массу.

Таблица Характеристика образцов в БК
Table. Characteristics of samples in the biocollection

Органная система <i>Organ or system</i>	Число образцов <i>Number of samples</i>	Код МКБ/TNM <i>ICD/TNM code</i>
Мочевыделительная система <i>Urinary system</i>	6	C64/T3N0M0 G1; C66/pT2N0M0 (II ст.); C67.8/cT2N1M0, IIIA; C67.2/pT2 cN0M0 II ст.; C64/cT3N2M1 IV ст.; C68.9/pTaN0M0 0 ст.
Кожа <i>Skin</i>	3	C44.9/cT2N0M0 II ст.; C44.9/pT1N0M0, I ст.; C44.3/cT2N0M0 II ст.
Желудочно-кишечный тракт <i>GI-tract</i>	28	C19/pT4b(m)NOMOL1V1Pn1, IIC; C 18.2/pT3 N1b(3/22) G2 L1 V0 Pn0 R0; C20/cT4N2M0 III ст.; C15.4/G3 cT3N3M1 (HEP), IV ст.; C16.0/cT3 N1 M 1 IV ст.; T4N2M1 IV ст, G1; C15.8/T4bN2M0, 4a ст.; C20/T2N0M0, IIA ст.; C15.4 cT3N1M0 III ст. G2; C25.1/cT3-4N0M0; C18.4/pT3N1a cM1a (hep, per, adr), IV ст.; C25.0/pT3N1M0, IIb ст.; C18.7/pT4apN1a(1/44)cM1b (oss, hep), IV ст.; C97/cT3N1M1 G3 IV ст. + C97/ cT3N1M0 IIIA; C16.8/cT4aN2M1 IV ст.; C25.8/ypT3N0M0, IIA; C16.9/cT4bN2M1 (hep), IV ст.; C 17.0/cT4N1M0, III ст.; C20/cT2N2M0, III ст.; C16/c T3N0M0; C 25.1/cT2N1M1 (hep) IV ст.; C25.0/cT3N1M1 (hep) IV ст.; C25/cT3N1M0; K86.1; C25.2; C 16.8/cT3N0M0; C18.6/pT3 pN1b cM1 (hep), IV ст.; C25.0/T4N0M0 III ст. G4.
Половая система <i>Reproductive system</i>	7	N87.2; C62.1/pT1N0M0 S1 IS ст.; C51.9/pT1aN0M0 I ст.; C62.1/pT1bN0M0S1, IS ст.; C56/cT3bNoMo, FIGO III; C16.8/pT2cN0M0, LVIO, VI0; C32.09/pT1 cN3 cM0 S1.
Дыхательная система <i>Respiratory system</i>	8	C34.8/cT3N2M0, IIIB ст.; C32.0/pT1N0M0, I ст.; C32.9/cT3N1M0 III ст.; C80.0/cTxNxM1 IV ст.; C34.8; C34.1/pT2aN1M0, IIIB ст.; C13.1/T4a N2b Mo IV A ст.; C11.9 cT2N2M0 IVA ст.
Ротовая полость <i>Oral Cavity</i>	18	C02.1/T4aN1M0; C44.0/cT1N0M0 I ст.; C06.0/pT3N0M0, III ст.; C06.0/pT2N0M0, II ст.; C78.0/pT2N0M1 (mtspulm.); C02.1/cT2N2M0; C49.0/T1N0M0, IA ст.; C09.1/pT4aN1M0, III ст.; C41.1/pT2N0M0, II ст.; C44.0/pT1N0M0, I ст.; C44.0/T1N0M0 I ст.; C78.0/pT2N0M1 (mtspulm.); C02.8/cT3 pN1 M0, G2, II ст.; C04.0/cT1N0M0 Ia; C07/T4N0M0 IVact; C06.8/cT4N0M0, G1; C10.8/ypTON1M0 ENE - Pn0 LVIO R0, I ст.; C97/cT4aN0M0, IVA.
Молочная железа <i>Mammary gland</i>	11	C50.8/cT3N0M0 IIIB ст.; C50.9; C50.9/cT2N1M0, G2, IIIB; C50.8/pT3N2M0, III ст.; C50.5/pT2N0M0, IIA ст.; C97; C50.4/cT1N0M0 I ст.; C50.4/ypT2N2a LV 1 Pn 1 R 0 III A ст.; C50.2/cT1N1M0 II ст.; C50.8/cT2N1M0, IIb ст.; C97/pT1N1cM0.

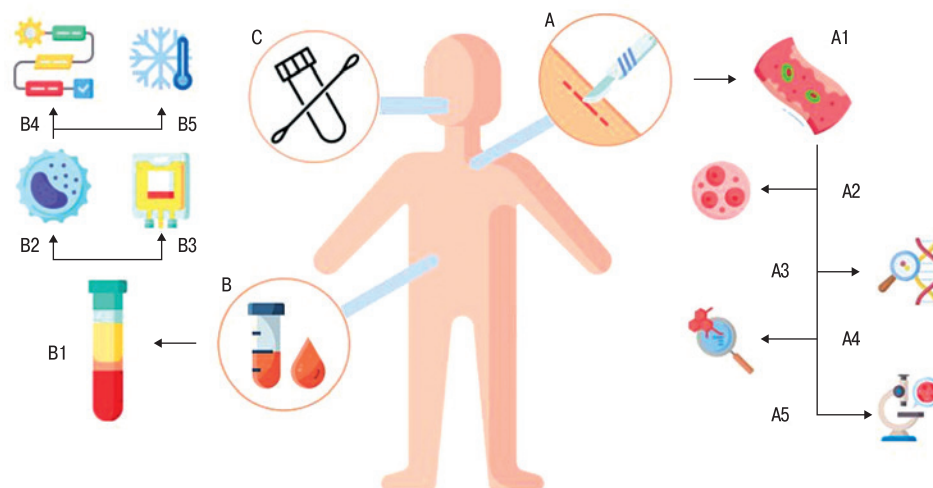


Рис. Сбор биообразцов человека для скрининга и биобанкинга

A – получение биоптата опухолевой и нормальной ткани человека: A1 – свежая ткань секционируется на 4 части: A2 – биобанкирование живых клеток, A3 – генетические исследования, A4 – получение внеклеточного матрикса, A5 – гистологическая фиксация. B – образцы крови центрифугируются: B1 – для выделения лейкоцитарной массы, B2 – и сыворотки, B3 – лейкоцитарная масса исследуется с помощью проточной цитометрии – B4 и подвергается замораживанию в биобанке – B5. Также собираются образцы микробиоты с использованием свабов (C) и замораживаются в биобанке.

Fig. Collection of human samples for screening and biobanking

A – obtaining a biopsy of tumor and normal human tissue: A1 – fresh tissue is sectioned into 4 parts: A2 – biobanking of living cells, A3 – genetic studies, A4 – obtaining extracellular matrix, A5 – histological processing. B – blood samples are centrifuged: B1 – to isolate leukocyte mass, B2 – and serum, B3 – leukocyte fraction is examined using flow cytometry, B4 and B5 – part of leukocyte fraction is frozen in the biobank. Microbiota samples are also collected using swabs (C) and then frozen in the biobank.

Заключение

С учетом такого широкого спектра образцов в биобанках современный биобанкинг требует специального внимания. Мы уделяем особое внимание методам сбора и хранения образцов, стремясь обеспечить максимально долгосрочное сохранение коллекции и максимальную эффективность использования ее ресурсов для разнообразных видов анализа. Такой подход становится ключевым фактором в прогрессе исследований и позволяет максимально раскрывать потенциал биобанков в контексте онкологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Информационная панель ВОЗ по коронавирусу (COVID-19) [Электронный ресурс]. 2006. URL: Doi: <https://covid19.who.int> (дата обращения 25.10.2023).
2. Bove B., Xie Y., Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nature Med.* 2022;28(11):2398–405. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02051-3>.
3. Jacobs J.J.L. Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19. *Med. Hypothes.* 2021;149:110538. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110538>.
4. Ma M.J., Qiu S.F., Cui X.M., et al. Persistent SARS-CoV-2 infection in asymptomatic young adults. *Signal transduction and targeted therapy*, 2022;7(1):77. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00931-1>.
5. Bornstein S.R., Cozma D., Kamel M., et al. Long-COVID, Metabolic and Endocrine Disease. *Hormon. Metab.* 2022;54(8):562–6. Doi: <https://doi.org/10.1055/a-1878-9307>.
6. Malkani N., Rashid M.U. SARS-COV-2 infection and lung tumor microenvironment. *Mol. Boil. Rep.* 2021;48(2):1925–34. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06149-8>.
7. Petersen E.V., Chudakova D.A., Skorova E.Y., et al. The Extracellular Matrix-Derived Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, and Personalized Therapy of Malignant Tumors. *Fron. Oncol.* 2020;10:575569. Doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.575569>.
8. George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet. Respir. Med.* 2020;8(8):807–15. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
9. Li J., Yang M., Li P., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis will increase the risk of lung cancer. *Chinese Med. J.* 2014;127(17):3142–9.
10. Burgstaller G., Oehrle B., Gerckens M., et al. The instructive extracellular matrix of the lung: basic composition and alterations in chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2017;50(1):1601805. Doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01805-2016>.
11. Frank M.G., Nguyen K.H., Ball J.B., et al. SARS-CoV-2 spike S1 subunit induces neuroinflammatory, microglial and behavioral sickness responses: Evidence of PAMP-like properties. *Brain Behavior Immun.* 2022;100:267–77. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.007>.
12. Wu Q., Zhou L., Sun X., et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci. Rep.* 2017;7(1):9110. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09536-z>.
13. Graeber M.B., Scheithauer B.W., Kreutzberg G.W. Microglia in brain tumors. *Glia.* 2002;40(2):252–9. Doi: <https://doi.org/10.1002/glia.10147>.
14. Hohmann U., Walsleben C., Ghabban C., et al. Interaction of Glia Cells with Glioblastoma and Melanoma Cells under the Influence of Phytocannabinoids. *Cells.* 2022;11(1):147. Doi: <https://doi.org/10.3390/cells11010147>.
15. Johnson S.D., De Costa A.M., Young M.R. Effect of the premalignant and tumor microenvironment on immune cell cytokine production in head and

- neck cancer. *Cancers*. 2014;6(2):756–70. Doi: <https://doi.org/10.3390/cancers6020756>.
16. Cheon I.S., Li C., Son Y.M., et al. Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae. *Sci. Immunol.* 2021;6(65):eabk1741. Doi: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abk1741>.
 17. Mora E.M., Álvarez-Cubela S., Ultra E. Biobanking of Exosomes in the Era of Precision Medicine: Are We There Yet? *Int. J. Mol. Sci.* 2015;17(1):13. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17010013>.
 18. Jacob F., Ming G. L., Song H. Generation and biobanking of patient-derived glioblastoma organoids and their application in CAR T cell testing. *Nature Protocols*. 2020;15(12):4000–33. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0402-9>.
 19. Velasquez E., Szadai L., Zhou Q., et al. A biobanking turning-point in the use of formalin-fixed, paraffin tumor blocks to unveil kinase signaling in melanoma. *Clin. Translat. Med.* 2021;11(8):e466. Doi: <https://doi.org/10.1002/ctm2.466>.
 20. Kahana-Edwin S., Cain L.E., Karpelowsky J. Roadmap to Liquid Biopsy Biobanking from Pediatric Cancers—Challenges and Opportunities. *Biopreservat. Biobank.* 2021;19(2):124–9. Doi: <https://doi.org/10.1089/bio.2020.0117>.
 21. Bonartsev A.P., Lei B., Kholina M.S., et al. Models of head and neck squamous cell carcinoma using bioengineering approaches. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2022;175:103724. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103724>.
 22. Melissaridou S., Wiehac E., Magan M., et al. The effect of 2D and 3D cell cultures on treatment response, EMT profile and stem cell features in head and neck cancer. *Cancer Cell Int.* 2019;19:16. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0733-1>.
 23. Kort-Mascort J., Shen M.L., Martin E., et al. Bioprinted cancer-stromal-in-vitro models in a decellularized ECM-based bioink exhibit progressive remodeling and maturation. *Biomed. Material. (Bristol, England)*. 2023;18(4). Doi: [10.1088/1748-605X/acd830](https://doi.org/10.1088/1748-605X/acd830). Doi: <https://doi.org/10.1088/1748-605X/acd830>.
 24. Van den Bossche V., Zaryouh H., Vara-Messle M., et al. Microenvironment-driven intratumoral heterogeneity in head and neck cancers: clinical challenges and opportunities for precision medicine. *Drug resistance updates. Rev. Comment. Antimicrob. Anticancer Chemother.* 2022;60:100806. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.drup.2022.100806>.
 25. Wang L., Ganly I. The oral microbiome and oral cancer. *Clin. Lab. Med.* 2014;34(4):711–9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2014.08.004>.
 26. Gholizadeh P., Eslami H., Yousefi M., et al. Role of oral microbiome on oral cancers, a review. *Biomed. Pharmacother.* 2016;84:552–8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.082>.
 27. Frank D.N., Qiu Y., Cao Y., et al. A dysbiotic microbiome promotes head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene*. 2022;41(9):1269–80. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41388-021-02137-1>.
 28. Eun Y.G., Lee J.W., Kim S.W., et al. Oral microbiome associated with lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Sci. Rep.* 2021;11(1):23176. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02638-9>.
 29. Петерсен Е.В., Чудакова Д.А., Ширяев А.А. и др. Перспективы и направления биобанки-рования при редких видах рака. Голова и шея. *Рос. журнал.* 2022;10(4):41–8. Doi: <https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.4.41-48>.

Поступила 12.12.2023

Получены положительные рецензии 15.06.24

Принята в печать 27.09.24

Received 12.12.2023

Positive reviews received 15.06.24

Accepted 27.09.2024

Contribution of the authors. E.V. Petersen, A.A. Shiryayev, P.A. Karalkin, I.V. Reshetov – review of publications on the topic of the article, data collection, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript. E.Y. Shabalina, D. Zorigt,

L.D.A. ifanov, A. Khalil, T.N. Pisareva, G.A. Zhemerikin, N.S. Sukortseva – data collection, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript, editing.

Благодарности. Данное исследование было проведено при поддержке ЦКП Прикладная генетика МФТИ (грант 075-15-2021-684)

Acknowledgments. This study was realized through the support of the Applied Genetics Resource Facility of MIPT (Support Grant 075-15-2021-684)

Информация об авторах:

Петерсен Елена Владимировна – к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией, Московский физико-технический институт. Адрес: 141701 Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9; e-mail: Petersen.ev@mipt.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8150-7553>.

Зоригт Дуламсурэн – аспирант, Московский физико-технический институт. Адрес: 141701 Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9; e-mail: zorigt.d@mipt.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8133-689X>.

Лифанов Дмитрий Алексеевич – научный сотрудник, Московский физико-технический институт. Адрес: 141701 Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9; e-mail: lfanov.da@mipt.ru.

Шабалина Евгения Юрьевна – научный сотрудник, Московский физико-технический институт. Адрес: 141701 Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9; e-mail: evgenyashb@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8184-7363>.

Халил Абдуллах – аспирант, Московский физико-технический институт. Адрес: 141701 Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9; e-mail: khalil.a@phystech.edu.

Ширяев Артем Анатольевич – к.м.н., врач-хирург, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: artemdoc@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9421-420X>.

Писарева Татьяна Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: pisareva_t_n@staff.sechenov.ru.

Жемерикин Глеб Александрович – к.м.н., врач-хирург, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Сукорцева Наталья Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: sukortseva_n_s@staff.sechenov.ru.

Каралкин Павел Анатольевич – к.м.н., научный сотрудник МФТИ, заместитель директора по научно-исследовательской работе института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина Сеченовского Университета. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; e-mail: pkaralkin@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2838-0776>.

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., онколог, Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: reshetoviv@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3888-8004>.

Information about the authors:

Petersen Elena Vladimirovna – PhD, Leading Researcher, Head of the Laboratory, Moscow Institute of Physics and Technology. Address: 141701 Moscow Region, 9 Institute Lane, Dolgoprudny; e-mail: Petersen.ev@mipt.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8150-7553>.

Zorigt Dulamsuren – PhD student, Moscow Institute of Physics and Technology. Address: 1417019 Moscow Region, Institute Lane, Dolgoprudny; e-mail: zorigt.d@mipt.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8133-689X>.

Dmitry Alekseevich Lifanov – Research Associate, Moscow Institute of Physics and Technology. Address: 1417019 Moscow region, Institute Lane, Dolgoprudny; e-mail: lifanov.da@mipt.ru.

Evgenia Yuryevna Shabalina – Research Associate, Moscow Institute of Physics and Technology. Address: 1417019 Moscow region, Institute Lane, Dolgoprudny; e-mail: evgenyashb@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8184-7363>.

Khalil Abdullah – PhD student, Moscow Institute of Physics and Technology. Address: 1417019 Moscow region, Institute Lane, Dolgoprudny; e-mail: khalil.a@phystech.edu.

Shiryayev Artyom Anatolievich – PhD, Surgeon doctor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: 1199918 Moscow, Trubetskaya str., bld. 2; e-mail: artemdok@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9421-420X>.

Pisareva Tatiana Nikolaevna – PhD, Assistant of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State

Medical University. Address: 119991 Moscow, 8, Trubetskaya str., bld. 2; e-mail: pisareva_t_n@staff.sechenov.ru.

Zhemerikin Gleb Aleksandrovich – PhD, Surgeon doctor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: 1199918 Moscow, Trubetskaya str. 8, bld. 2.

Sukortseva Natalya Sergeevna – PhD, Assistant of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: 119991 Moscow, 8, Trubetskaya str., bld. 2; e-mail: sukortseva_n_s@staff.sechenov.ru.

Karalkin Pavel Anatolievich – PhD, Biochemist, Moscow Institute of Physics and Technology. Address: 141701 Moscow Region, 9 Institute Lane, Dolgoprudny; e-mail: pkaralkin@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2838-0776>.

Reshetov Igor Vladimirovich – D.Sc., Oncologist, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: 119991 Moscow, 8, Trubetskaya str., bld. 2; 119991, Moscow, Russia, 8 Trubetskaya St., bld. 2. E-mail: reshetoviv@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3888-8004>.