

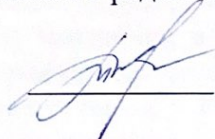
Національна академія наук України
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького

РЕФЕРАТ РОБОТИ

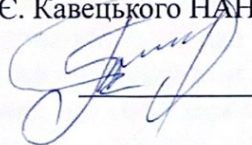
**“ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПАНЕЛЕЙ БІОМАРКЕРІВ ДЛЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ
ВИСОКОГО РИЗИКУ ПРОГРЕСІЇ”**

Автори:

ЗАДВОРНИЙ Тарас Володимирович – кандидат біологічних наук, науковий співробітник лабораторії механізмів медикаментозної резистентності Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України


Тарас ЗАДВОРНИЙ

ТИМОШЕНКО Андрій Вячеславович – аспірант відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України


Андрій ТИМОШЕНКО

Київ – 2024

Актуальність теми. Рак передміхурової залози (РПЗ) є однією із найбільш актуальних медико-біологічних проблем сьогодення, що обумовлено високими показниками захворюваності та смертності [Sung H, *et al.*, 2021]. В Україні РПЗ характеризується найбільшим приростом захворюваності на 100 тис. чоловічого населення (5,3% порівняно з попереднім роком), що дозволило йому посісти 2-ге місце в загальній структурі захворюваності на злоякісні новоутворення. На думку багатьох дослідників [Murphy R, *et al.*, 2020; Haffner M, *et al.*, 2021] така ситуація пов'язана із внутрішньо- та міжпухлинною гетерогенністю РПЗ, що значно ускладнює ранню діагностику та прогнозування перебігу пухлинного процесу, а також призначення адекватної тактики лікування.

Сьогодні «золотим» стандартом лікування локалізованого РПЗ є проведення радикальної простатектомії (РПЕ). Залежно від ступеня ризику прогресування захворювання після РПЕ варіанти подальшого ведення пацієнтів з РПЗ суттєво відрізняються; в основі контрольних обстежень лежать клініко-рентгенологічні методи (спіральна комп'ютерна томографія, остеосцинтиграфія) та динамічне спостереження за рівнем загального простат-специфічного антигену (ПСА) в сироватці крові. В той час як, оцінка ризику розвитку рецидиву РПЗ здійснюється з урахуванням таких клініко-патологічних характеристик як TNM -класифікація, індекс Глісона та рівень ПСА у сироватці крові хворих. При цьому, зазначені показники, а також статус хірургічних країв після РПЕ, розцінюються як клінічні предиктори розвитку рецидиву РПЗ метастатичного та неметастатичного генезу. Результат досліджень останніх років переконливо доводять, що застосування в рутинній практиці наведеного комплексу клініко-лабораторних показників може призводити до хибної оцінки ступеня злоякісності захворювання майже в половині випадків, що ускладнює вибір адекватної терапії. З огляду на це актуальним є пошук факторів, які б дозволили спрогнозувати агресивний потенціал РПЗ з урахуванням біологічних особливостей пухлинних клітин та допомогли б відокремити пацієнтів, яким показано активне спостереження, від тих, яким потрібне радикальне лікування.

Численними дослідженнями останніх років доведено важливу роль мікрооточення у патогенезі РПЗ [Shiao SL, *et al.*, 2016; Voibessot C., 2018; Ge, R., *et al.*, 2022]. Мікрооточення складається з взаємопов'язаної мережі стромальних та імунних клітин, кровоносних судин та секретованих розчинних і нерозчинних факторів, таких як хемокіни, цитокіни, позаклітинний матрикс, тощо. Пухлинні клітини беруть участь у формуванні цієї динамічної ніші шляхом синтезу та вивільнення секреторних факторів, рекрутингу фібробластів та ендотеліальних клітин, сприяючи таким чином неоваскуляризації та регулюючи активність протеаз, здатних до ремоделювання позаклітинного матриксу [Barton DA, *et al.*, 2012; Dakhova O, *et al.*, 2014; Bahmad HF, *et al.*, 2021].

Згідно даних літератури [Lu G, *et al.*, 2020] реактивне мікрооточення РПЗ не охарактеризоване повною мірою, як і не встановленою залишається його роль у формуванні ступеня злоякісності цієї форми раку. Існуючі дані є суперечливими та потребують систематизації, оскільки зазвичай фрагментарно відображають роль окремих елементів цієї складної системи. Відповідно,

детальна характеристика компонентів реактивного мікрооточення РПЗ з метою розширення уявлень про механізми прогресування цієї онкопатології є перспективним напрямком сучасних досліджень.

Мета представленої роботи: дослідити молекулярно-генетичні та епігенетичні особливості пухлинного мікрооточення та ідентифікувати панелі біомаркерів для прогнозування перебігу раку передміхурової залози високого ризику прогресії.

Для досягнення зазначеної мети було поставлено наступні завдання:

1. Дослідити особливості експресії та визначити прогностичне значення імунорегуляторних протеїнів (лактоферину (ЛФ), остеопонтину (OPN) та остонектину (ON)) у пухлинній тканині хворих на РПЗ.
2. Оцінити рівень інфільтрації та функціональну активність мастоцитів та пухлино-асоційованими фібробластів у тканині РПЗ.
3. Провести дослідження експресії маркерів пухлинних стовбурових клітин на рівні білка (CD44, CD24) та мРНК (*NANOG*) у тканині РПЗ та визначити їх зв'язок із прогресією РПЗ.
4. Проаналізувати роль метаболічного синдрому у прогресії РПЗ.
5. Ідентифікувати профіль експресії мікроРНК, що задіяні у модуляції пухлинного мікрооточення та визначити їх зв'язок із клініко-патологічними особливостями РПЗ та ризиком виникнення рецидиву захворювання.
6. Розробити панель молекулярно-генетичних та епігенетичних біомаркерів для оцінки ризику прогресії РПЗ для її подальшої імплементації у клінічну практику

Зміст роботи

Визначено, що клітини низького ступеня злоякісності лінії LNCaP характеризуються середніми показниками експресії ЛФ (120,0±7,5 балів H-Score), в той час як рівень експресії цього глікопротеїну в клітинах лінії високого ступеня злоякісності DU-145 був в 1,4 рази нижчим ($p < 0,05$) і становив 87,0±7,5 балів H-Score.

При аналізі експресії маркерів ремоделювання кісткової тканини на рівні білка встановлено, що у клітинах РПЗ високого ступеня злоякісності лінії DU-145 зафіксовано збільшення 1,3 ($p < 0,05$) рази рівня експресії ON у порівнянні з клітинами низького ступеня злоякісності лінії LNCaP.

Клітини лінії LNCaP характеризувалися низькими рівнями експресії маркерів ПСК CD44 та CD24 (92,0±15,3 та 12,0±4,0 бали H-Score відповідно), в той час як рівень експресії CD44 у клітинах РПЗ високого ступеня злоякісності був підвищеним і дорівнював 255,0±15,3 балів H-Score. Дослідження показників мРНК *NANOG* продемонструвало у 3,2 рази ($p < 0,05$) більший рівень у клітинах DU-145 проти такого у клітинах LNCaP. Отже, клітинам лінії високого ступеня злоякісності DU-145 властиві фенотипові ознаки ПСК (CD44^{high}CD24^{low}).

На клінічному матеріалі з використанням імуногістохімічного методу досліджено експресію ЛФ та OPN, як важливих факторів модуляції

мікрооточення РПЗ. Встановлено варіабельний характер експресії обох білків в клітинах різних морфологічних структур передміхурової залози. При дослідженні топології експресії ЛФ у тканині РПЗ встановлено, що цей глікопротеїн визначався у більшості клітин збережених залоз та в поодиноких або невеликих групах злоякісно трансформованих клітин. Найчастіше його локалізацію відмічали в апікальній зоні клітин РПЗ. Експресія ЛФ також була ідентифікована у клітинах РПЗ, які знаходились в люмінальному просвіті залози, а також невеликих люмінальних тільцях. Експресію ЛФ спостерігали в нейтрофілах, які інфільтрують пухлину, навколо судин, а також, у пухлино-асоційованих макрофагах.

Що стосується OPN, то найчастіше локалізація цього глікопротеїну відмічалась у цитоплазмі пухлинних клітини, дещо рідше у їх ядрах. Експресія OPN спостерігалась у нейтрофілах, які інфільтрують пухлину, а також, у пухлино-асоційованих макрофагах та фібробластах. Варто зауважити, що експресію OPN відмічали і в інтралюмінальному секреті передміхурової залози, а також у *corpora amylace* та конгломератах, що можуть бути їх попередниками.

Вивчення кількісних показників експресії ЛФ показало, що клітини РПЗ характеризувалися низьким рівнем цього протеїну, який визначався у 63,3% досліджених випадків. Продемонстровано, що рівень експресії ЛФ у тканині РПЗ обернено корелює з такими клініко-патологічними характеристиками пухлинного процесу як стадія захворювання, розмір пухлини, наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та рівень ПСА в сироватці крові хворих. Визначено, що високі показники експресії OPN у пухлинній тканині хворих на РПЗ асоціюються з метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів та високою сумою балів за Глісоном. додати по ризику прогресії

На основі імуногістохімічного аналізу експресії CD24 та CD44 у клітинах РПЗ методом подвійного імунофарбування, встановлено, що наявність клітин із фенотипом ПСК (CD44⁺CD24^{low}) визначається у 44,2 % випадків. Експресія CD44 локалізувалась виключно на плазматичній мембрані клітин РПЗ, у той час як експресія CD24 – як на клітинній мембрані, так і в цитоплазмі клітин РПЗ. Найбільша частота клітин із фенотипом ПСК була виявлена за наявності високого доопераційного рівня ПСА в сироватці крові хворих (55,8 % випадків), у пацієнтів з РПЗ IV стадії (61,1 % випадків), пухлини в яких визначався високий індекс Глісона (55,3 % випадків) та проростали у навколишні тканини та органи (72,7 % випадків). Продемонстровано, що рівень мРНК *NANOG* у тканині РПЗ хворих із високим ризиком прогресії пухлинного процесу був у 1,5 ($p < 0,05$) рази вищим порівняно із аналогічними показниками у пацієнтів із низьким ризиком прогресії цієї онкопатології.

З метою з'ясування епігенетичних порушень регуляції експресії LF та ПСК проведено вивчення особливостей експресії miR-214 та miR-205 в пухлинній тканині та сироватці крові хворих на РПЗ. Встановлено, що рівень експресії циркулюючих та пухлинних miR-205 та miR-214 прямо корелює з такими показниками злоякісності РПЗ як стадія ($\rho = 0,63$, $\rho = 0,55$; $p < 0,05$ та $\rho = 0,47$, $\rho = 0,52$; $p < 0,05$), наявність метастазів у РЛВ ($\rho = 0,50$, $\rho = 0,63$; $p < 0,05$ та $\rho = 0,42$, ρ

=0,56) сума балів за Глісоном ($p = 0,39$, $p = 0,45$; $p < 0,05$ та $p = 0,44$, $p = 0,39$) та рівень ПСА у сироватці крові ($p = 0,48$, $p = 0,52$; $p < 0,05$ та $p = 0,57$, $p = 0,37$).

Встановлено, що високий ризик прогресії РПЗ асоціюється із наявністю метаболічного синдрому (МС). Зокрема, що наявність МС асоціюється із прогресією РПЗ та 25% швидшим розвитком метастазів у кістки. Визначено, що у хворих із помірним ризиком прогресії наявність МС у 1,55 рази підвищує частоту виникнення рецидиву РПЗ у вигляді метастатичного ураження кісткової тканини. Показано, що характерною ознакою РПЗ високого ризику прогресії є суттєве підвищення загального ПСА (21,45 нг/мл), лужної фосфатази (244,8 Од/л) та рівня кальцію (2,67 ммоль/л), а також зниження показників гемоглобіну (90,35 г/л) у крові хворих.

Встановлено, що у хворих на РПЗ високого ризику прогресії мікрооточення пухлини характеризується більшими показниками загальної інфільтрації (в 1,4 рази, $p < 0,05$) та дегрануляції (в 1,4 рази, $p < 0,05$) тучних клітин, які визначали гістохімічним методом із використанням барвника толуїдинового синього, порівняно з пацієнтами із низького ризику прогресії. При дослідженні кількісних показників інфільтрації тучних клітин тканини РПЗ, [Linder DP, *et al.*, 1980].

Аналіз результатів імуногістохімічного дослідження особливостей експресії маркерів пухлино-асоційованих фібробластів - альфа-актину гладких м'язів (α -SMA) та віментину (VIM), встановив, що рівні їх експресії у тканині РПЗ пацієнтів із високим ризиком прогресії були у 2,0 ($p < 0,05$) та 2,2 ($p < 0,05$) рази вищим, відповідно, у порівнянні із аналогічними показниками у новоутвореннях пацієнтів із низьким ризиком прогресії. При дослідженні експресії *TGF β 1* на рівні білка, як ключового регуляторного фактору активності пухлино-асоційованих фібробластів, виявлено, що рівень експресії цього протеїну у тканині РПЗ хворих із високим ризиком прогресії дорівнював $178,5 \pm 13,6$ балів H-Score і був у 1,8 рази ($p < 0,05$) більшим порівняно із пухлинною тканиною пацієнтів із низьким ризиком прогресії ($97,8 \pm 10,3$ балів H-Score).

Біоінформатичний аналіз масивів даних GSE76260 та GSE202736, які були отримані та завантажені із бази даних Gene Expression Omnibus (GEO) Національного центру біотехнологічної інформації США (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) дозволив ідентифікувати 6 мікроРНК (miR-7-5p, miR-19a-3p, miR-23b-3p, miR-30a-3p, miR-30e-3p, miR-106a-5p), які відіграють ключове значення у формуванні реактивного мікрооточення та асоціюються із високим ризиком прогресії РПЗ.

Ґрунтуючись на даних літератури [Midgley A., *et al.*, 2014; Zou M., *et al.*, 2016; Yang J., *et al.*, 2014; Kua Q., *et al.*, 2022], а також інформації розміщеної у відкритих базах даних, для подальшого дослідження в системі *ex vivo*, нами було обрано 3 мікроРНК, які регулюють функціональну активність стромальних клітин. При аналізі експресії мікроРНК встановлено, що пухлинна тканина хворих із високим ризиком прогресії РПЗ характеризувалась у 4,93 ($p < 0,01$) та 8,97 ($p < 0,05$) рази більшими рівнями miR-19a-3p та miR-23b-3p, відповідно,

порівняно з аналогічними показниками у групі пацієнтів низького ризику прогресії.

З метою з'ясування прогностичного значення показників експресії miR-7-5p, miR-19a-3p та miR-23b-3p побудовано модель передбачення ризику прогресії РПЗ. Отримана з використанням методу множинної лінійної регресії модель мала коефіцієнт детермінації $R^2=0.6643$ ($p=0.0013$). Виявлено, що на ризик прогресії РПЗ достовірно впливають рівні пухлино-асоційованих miR-7-5p ($p=0,0221$) та miR-19a-3p ($p=0,0071$), в той час як вплив miR-23b-3p був статистично незначущим ($p=0,8098$).

При дослідженні зв'язку експресії мікроРНК з особливостями стромального мікрооточення РПЗ з'ясовано, що показники miR-7-5p та miR-19a-3p у тканині РПЗ прямо корелювали із рівнем експресії α -SMA ($r=0.49$, $p=0.0221$ та $r=0.45$, $p=0.0450$, відповідно) та віментину ($r=0.45$, $p=0.0446$ та $r=0.46$, $p=0.0382$, відповідно), що вказує на їх участь в активації пухлино-асоційованих фібробластів.

Отже, в результаті комплексного дослідження у системах *in vitro* та *ex vivo* на клінічному матеріалі ідентифіковано панелі біомаркерів для прогнозування агресивності перебігу РПЗ. Доведено, що застосування створених панелей біомаркерів для прогнозування перебігу РПЗ високого ризику прогресії дозволяє підвищити безпосередні результати лікування за шкалою ВООЗ на 30 та 40 % і призводить до покращення життя пацієнтів на 12 %.

Наукова новизна отриманих результатів.

На підставі комплексного дослідження в системі *in vitro*, *in silico* та *ex vivo* на клінічному матеріалі вперше ідентифіковано молекулярно-генетичні та епігенетичні ознаки пухлинного мікрооточення, асоційовані із високим ризиком прогресії РПЗ.

Вперше на підставі дослідження клініко-лабораторних показників та клініко-патологічних особливостей пухлинного процесу доведено, що МС є ключовою детермінантою прогресії РПЗ, що обумовлює високий ризик віддаленого метастазування у кісткову тканину.

Дослідженнями в системі *in vitro* доповнено дані щодо гетерогенності експресії ЛФ, OPN та маркерів ПСК в клітинах РПЗ. Встановлено, що характерною ознакою клітин РПЗ високого ступеня злякності лінії DU-145 є наявність клітин з експресією маркерів ПСК, низький рівень експресії ЛФ ($87,0 \pm 8,0$ балів, $p < 0,05$) та високий рівень експресії ON ($231,6 \pm 4,6$ бали H-Score), порівняно з клітинами низького ступеня злякності лінії LNCaP з відсутністю клітин, позитивних за маркерами ПСК та середнім рівнем ЛФ та ON ($120,0 \pm 7,5$ та $165,0 \pm 6,2$ балів H-Score, відповідно).

Вперше встановлено, що наявність клітин із фенотипом ПСК ($CD44^+CD24^{low}$) у пухлинній тканині прямо корелює з такими показниками злякності РПЗ як категорія T за TNM, індекс Глісона та показник ПСА у сироватці крові хворих.

Вперше доведено, що ключову роль у механізмах лімфогенного та гематогенного метастазування РПЗ відіграють порушення експресії

остеопонтину. Встановлено, що у тканині РПЗ хворих з наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів та віддалених органів детектується високий рівень OPN на рівні білкового продукту та релокалізація його експресії з цитоплазми у ядро більшості клітин.

Вперше встановлено, що порушення експресії імунорегуляторних протеїнів (зниження рівнів експресії ЛФ та зростання рівнів OPN та ON) у тканині РПЗ високого ризику прогресії призводить до рекрутингу пухлинно-асоційованих фібробластів та супроводжується підвищенням рівня інфільтрації мастоцитів у пухлинному вогнищі.

Вперше встановлено, що ризик прогресії РПЗ асоціюється зі зростанням рівня інфільтрації та дегрануляції мастоцитів у пухлинному вогнищі. Показано, що рецидиви РПЗ найчастіше виникають за умови високого ступеня інфільтрації та дегрануляції стромального та парехіматозного компоненту новоутворень мастоцитами. В той час як, характерною ознакою РПЗ низького ризику прогресії є наявність мастоцитів переважно у стромальному компоненті пухлинної тканини.

Вперше на основі комплексного аналізу в системах *in silico* та *ex vivo* на клінічному матеріалі ідентифіковано профіль циркулюючих (miR-214 та miR-205) та тканино-специфічних мікроРНК (miR-7-5p, miR-19a-3p та miR-23b-3p), залучених у регуляцію експресії імунomodulatory протеїнів, підтримку стовбуровості, процеси рекрутингу та активації пухлинно-асоційованих фібробластів, що призводить до ремодельовання стромального компоненту раку передміхурової залози високого ризику прогресії.

Практичне значення одержаних результатів та впровадження роботи.

На підставі комплексних експериментальних та клінічних досліджень В результаті комплексного дослідження у системах *in vitro*, *in silico* та *ex vivo* на клінічному матеріалі ідентифіковано панелі біомаркерів для прогнозування агресивності перебігу РПЗ..

Обґрунтовано доцільність використання клінічних та лабораторних показників (рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, індекс маси тіла) у периферичні крові для більш детальної характеристики РПЗ у хворих з МС.

Розроблено спосіб прогнозування перебігу РПЗ шляхом імуністохімічного дослідження показників експресії ПСК (CD44⁺CD24^{-low}) у пухлинних клітинах операційного матеріалу, що дає можливість здійснювати високоточний прогноз ризику виникнення рецидиву. Це забезпечує можливість корекції схем лікування, а, отже, дозволяє покращити результати лікування та підвищити виживаність хворих.

Розроблено спосіб оцінки ризику прогресії РПЗ шляхом дослідження рівня інфільтрації та дегрануляції мастоцитів у пухлинному вогнищі.

На основі комплексного аналізу компонентів реактивного мікрооточення РПЗ розроблено алгоритм прогнозування перебігу пухлинного процесу, що сприяє підвищенню якості прогнозування перебігу цієї онкопатології і підбору тактики лікування на засадах індивідуалізованої терапії. Використання

запропонованого підходу дозволяє визначити агресивність перебігу пухлинного процесу, здійснити вчасну корекцію схем терапії, що сприятиме покращенню результатів лікування цієї когорти хворих.

Використання створених панелей біомаркерів дозволяє підвищити безпосередні результати лікування хворих на РПЗ за рахунок (зростання рівня ранньої та своєчасної діагностики, підвищення рівня морфологічної верифікації, зростання виявлення хворих з високою ймовірністю розвитку рецидиву у перший рік після проведення хірургічного за шкалою ВООЗ (на 30%, 40% та 18% відповідно), що призводить до покращення якості та тривалості їх життя.

Результати досліджень впроваджені у клінічну практику згідно з інформаційним листом «Спосіб оцінки ризику розвитку рецидивів у хворих на рак передміхурової залози» (Інформац. лист / В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лук'янова, Т.В. Задворний // Київ. – МОЗ України. – 2018. - № 2018-353) та з отриманням 9 актів впровадження результатів наукових досліджень на базі КНП «Міська клінічна лікарня №10» Одеської міської ради, КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Кількість публікацій за роботою: за матеріалами роботи опубліковано у 24 наукових працях, з них 2 розділи у колективних монографіях (в т.ч. 1 закордонній), 14 статтях у вітчизняних та закордонних журналах, включених до категорії "А" та 8 статтях у наукових виданнях, включених до категорії "Б".

Загальна кількість посилань на публікації авторів/ h-індекс роботи, згідно баз даних складає відповідно: Web of Science – 20/3, Scopus–42/4, Google Shcolar –57/4.

Робота на здобуття Премії Президента України подається вперше.

Перелік наукових публікацій претендентів

Монографії

1. Chekhun V. F., Lukianova N. Yu, Polishchuk L. Z., Nalieskina L. A., Zadvornyi T. V., Storchai D. M., Todor I. N., Sobchenko S. O., Demash D. V., Yalovenko T. M., Borikun T. V., Lozovska Yu. V., Vitruk Yu. V., Chepurnaty M. V., Pikul M. V., Stakhovsky O. E., Voilenko O. A., Stakhovsky E. O. Chapter 3. The role of lactoferrin expression in initiation and progression of most common hormone-dependent cancers. Horizons in Cancer Research. 2017, 66(3):51-85. (ISBN: 978-1-53611-011-1)
2. Лук'янова Н.Ю., Задворний Т.В., Чехун С.В., Базась В.М., Ключов О.М., Стаховський Е.О., Поліщук Л.З. Розділ 1. Пухлинні стовбурові клітини: клінічне значення та перспективи використання для прогнозування перебігу найбільш розповсюджених гормонозалежних злоякісних новоутворень. Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні. За ред. Чехуна В.Ф. Київ: ДІА, 2021: 91-100. (ISBN 978-617-7785-41-4)

Статті

1. Borikun T, Mushii O, Pavlova A, Burda T, Zadvornyi T. Tumor microenvironment-associated miR-7-5p, miR-19a-3p, and miR-23b-3p expression in prostate cancer with different progression risk. *Exp Oncol* 2023;45(4):432-442. doi: 10.15407/exp-oncology.2023.04.432
2. Zadvornyi T, Lukianova N, Mushii O, Pavlova A, Voronina O, Chekhun V. Benign and malignant prostate neoplasms show different spatial organization of collagen. *Croatian Medical Journal* 2023;64(6):413-420. doi: 10.3325/cmj.2023.64.413
3. Chumachenko V, Virych P, Nie G, Virych P, Yeshchenko O, Khort P, Tkachenko A, Prokopiuk V, Lukianova N, Zadvornyi T, Rawiso M, Ding L, Kutsevol N. Combined dextran-graft-polyacrylamide/zinc oxide nanocarrier for effective anticancer therapy in vitro. *International Journal of Nanomedicine* 2023;4821-4838. doi: 10.2147/IJN.S416046
4. Lukianova N, Zadvornyi T, Borikun T, Mushii O, Pavlova A, Tymoshenko A, Stakhovsky E, Vitruk Yu, Chekhun V. Significance of osteopontin for predicting aggressiveness of prostate cancer. *Exp Oncol* 2023;45(3):312-321. doi: 10.15407/exp-oncology.2023.03.312
5. Naleskina, L. A., Lukianova, N. Y., Zadvornyi, T. V., Kunska, L. M., Mushii, O. M., & Chekhun, V. F. Remodeling the architecture of collagen-containing connective tissue fibers of metastatic prostate cancer. *Cytology and Genetics* 2023;57(5):406-412. doi: 10.3103/S0095452723050031
6. Kovalevska L., Zadvorniy T., Lukianova N., Kashuba E. Differential expression pattern of AIP, UCKL1, and PKN1 genes in prostate cancer patients. *Exp Oncol* 2022;44(1):47-51. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-1.17380
7. Zadvornyi T., Lukianova N., Borikun T., Gogol S., Virych P., Lykhova O., Chekhun V. Expression of osteopontin and osteonectin in breast and prostate cancer cells with different sensitivity to doxorubicin. *Exp Oncol* 2022;44(2):107-112. doi:10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17886
8. Virych PA, Zadvorniy TV, Borikun TV, Lykhova OO, Chumachenko VA, Pavlenko VA, Kutsevol NV, Lukianova N Yu. Effects of dextran-graft-polyacrylamide/ZnO nanoparticles on prostate cancer cell lines in vitro. *Exp Oncol* 2022;44(3):217-221. doi:10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18452
9. Zadvornyi T, Lukianova N, Borikun T, Tymoshenko A, Mushii O, Voronina O, Vitruk I, Stakhovskiy E, Chekhun V. Mast cells as a tumor microenvironment factor associated with the aggressiveness of prostate cancer. *Neoplasma* 2022;69(6):1490-1498. doi:10.4149/neo_2022_221014n1020
10. Lukianova N, Zadvornyi T, Kashuba E, Borikun T, Mushii O, Chekhun V. Expression of markers of bone tissue remodeling in breast cancer and prostate cancer cells in vitro. *Exp Oncol* 2022;44(1):39-46. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-1.17354
11. Zaletok S., Klenov O., Bentrud V., Prylutskyi M., Virtuk Yu., Tymoshenko A., Stakhovsky E. Polyamines as new potential biomarkers for differential diagnosis of prostate cancer and estimation of its aggressiveness. *Exp Oncol* 2022;44(2):148-154. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17758

12. Zadvornyi T.V, Lukianova N. Y., Borikun T. V., Vitruk Yu, V., Stakhovsky E. O., Chekhun V. F. NANOG as prognostic factor of prostate cancer course. *Exp Oncol* 2020;42(2):94–100. doi:10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14673
13. Lozovska Yu.V., Naleskina L.A., Zadvornyi T.V., Andrusishina I.M., Zhulkevych I.V., Stakhovskiy E.O., Kunska L.M., Lukianova N.Yu. Relationship aggressiveness of prostate cancer with tumor-associated serum markers. *Fiziologichnyi Zhurnal* 2019;65(6):70-80. doi:10.15407/fz65.06.070
14. Zadvornyi T.V., Lukianova N.Y., Borikun T.V., Chekhun V.F. Effects of exogenous lactoferrin on phenotypic profile and invasiveness of human prostate cancer cells (DU-145 and LNCAP) in vitro. *Exp Oncol* 2018;40(3):1–6. doi:10.31768/2312-8852.2018.40(3):184-189
15. Задворний Т.В., Борікун Т.В., Лук'янова Н.Ю., Вітрук Ю.В., Стаховський Е.О. МікроРНК-126, -205, -214 при доброякісних і злоякісних новоутвореннях передміхурової залози: обґрунтування можливого діагностичного та прогностичного значення. *Онкологія* 2019;21(1):10-16. doi:10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7695
16. Лук'янова Н.Ю., Борікун Т.В., Базась В.М., Яловенко Т.М., Задворний Т.В., Малишок Н.В., Россильна О.В. Циркулюючі мікроРНК: перспективи використання для ранньої діагностики та моніторингу перебігу пухлинного процесу. *Онкологія* 2019;21(3):181-191. doi:10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.8001
17. Задворний Т.В., Лук'янова Н.Ю., Стаховський Е.О., Чехун В.Ф. Проліферативна активність та адгезивні властивості РПЗ з фенотипом пухлинних стовбурових клітин. *Онкологія* 2021;23(3):1–6. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-23-3-2021-g.9601
18. Лук'янова Н.Ю., Борікун Т.В., Задворний Т.В., Яловенко Т.М., Базась В.М., Ключов О.М., Стаховський Е.О., Чехун В.Ф. Діагностичне та прогностичне значення пухлино-асоційованих мікроРНК-21, -125b та -221 у пацієнтів з найбільш розповсюдженими гормонозалежними злоякісними новоутвореннями. *Онкологія* 2021;23(3):123–129. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-23-3-2021-g.9840
19. Задворний Т.В., Лук'янова Н.Ю., Борікун Т.В., Кашуба О.В., Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В., Тимошенко А.В., Мушій О.М., Ковалевська Л.М., Чехун В.Ф. Особливості експресії матрицелюлярних генів (остеопонтину та остеоnectину) у доброякісних та злоякісних новоутвореннях передміхурової залози. *Онкологія* 2023;25(1):47-54. doi:10.15407/oncology.2023.01.047
20. Стаховський Е.О., Тимошенко А.В., Войленко О.А., Вітрук Ю.В., Кононенко О.А., Чехун В.Ф. Метаболічний синдром як чинник прогресування раку передміхурової залози. *Онкологія* 2021;23(3):144-148. DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-23-3-2021-g.9577
21. А. Тимошенко, В. Мед, О. Войленко, Ю. Вітрук, О. Стаховський, О. Кононенко, М. Пікуль, Б. Гречко, М. Кротевич, Е. Стаховський Клініко-морфологічні особливості діагностики кісткових метастазів у хворих на рак

передміхурової залози. Онкологія. 2023;25(1):63-68. doi:
10.15407/oncology.2023.01.063

22. А. Тимошенко. Особливості впливу метаболічного синдрому на агресивність перебігу раку передміхурової залози. Клінічна онкологія 2023;13(2):1–4. doi:10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30779

Перелік наукових публікацій, висунутих на присудження Премії

№з/п	Назва публікації	Вихідні дані/ реквізити публікації	Авторський доробок (кількісний показник)
1	2	3	4
I. Монографії/ підручники/ посібники/ методики/			
1	Chapter 3. The role of lactoferrin expression in initiation and progression of most common hormone-dependent cancers.	Horizons in Cancer Research. 2017, 66(3):51-85. (ISBN: 978-1-53611-011-1)	1,88
2	Розділ 1. Пухлинні стовбурові клітини: клінічне значення та перспективи використання для прогнозування перебігу найбільш розповсюджених гормонозалежних злоякісних новоутворень	Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні. За ред. Чехуна В.Ф. Київ: ДІА, 2021: 91-100. (ISBN 978-617-7785-41-4)	1,42
II. Статті в журналах, включених до категорії "А"			
1	Tumor microenvironment-associated miR-7-5p, miR-19a-3p, and miR-23b-3p expression in prostate cancer with different progression risk	Exp Oncol 2023, 45(4), 432-442. doi: 10.15407/exp-oncology.2023.04.432	2,2
2	Benign and malignant prostate neoplasms show different spatial organization of collagen.	Croatian Medical Journal 2023, 64(6), 413-420. doi: 10.3325/cmj.2023.64.413	1,33
3	Combined dextran-graft-polyacrylamide/zinc oxide nanocarrier for effective anticancer therapy in vitro	International Journal of Nanomedicine 2023, 4821-4838. doi: 10.2147/IJN.S416046	1,38
4	Significance of osteopontin for predicting aggressiveness of prostate cancer	Exp Oncol 2023; 45(3): 312-321. doi: 10.15407/exp-oncology.2023.03.312	1,11
5	Remodeling the architecture of collagen-containing connective tissue fibers of metastatic prostate cancer	Cytology and Genetics 2023, 57(5), 406-412. doi: 10.3103/S00954527230500	1,16
6	Polyamines as new potential biomarkers for differential diagnosis of prostate cancer and estimation of its aggressiveness	Exp Oncol. 44(2), 148–154. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17758	1,0
7	Expression of markers of bone tissue remodeling in breast cancer and prostate cancer cells in vitro	Exp Oncol 2022; 44(1); 39-46. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-1.17354	1,33
8	Differential expression pattern of AIP, UCKL1, and PKN1 genes in prostate cancer patients	Exp Oncol 2022; 44(1): 47-51. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-1.17380	1,25
9	Expression of osteopontin and osteonectin in breast and prostate cancer cells with different sensitivity to doxorubicin	Exp Oncol 2022; 44(2): 107-112. doi:10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17886	0,85

1	2	3	4
10	Effects of dextran-graft-polyacrylamide/ZnO nanoparticles on prostate cancer cell lines in vitro	Exp Oncol 2022; 44(3): 217-221. doi:10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18452	0,625
11	Mast cells as a tumor microenvironment factor associated with the aggressiveness of prostate cancer	Neoplasma 2022; 69(6):1490-1498. doi:10.4149/neo_2022_221014n1020	1,0
12	NANOG as prognostic factor of prostate cancer course	Exp Oncol 2020; 42(2): 94-100. doi:10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14673	1,16
13	Relationship aggressiveness of prostate cancer with tumor-associated serum markers	Фізіол. журн., 2019, 65(6): 70-80. doi:10.15407/fz65.06.070	1,375
14	Effects of exogenous lactoferrin on phenotypic profile and invasiveness of human prostate cancer cells (DU-145 and LNCAP) in vitro	Exp Oncol 2018, 40 (3): 184-189. doi:10.31768/2312-8852.2018.40(3):184-189	1,5
III. Статті у наукових виданнях, включених до категорії "Б"			
1	Особливості впливу метаболічного синдрому на агресивність перебігу раку передміхурової залози	Клінічна онкологія. 2023, Т. 13, No 2 (50): 1-4. doi:10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30779	4
2	Клініко-морфологічні особливості діагностики кісткових метастазів у хворих на рак передміхурової залози	Онкологія. 2023, 25(1):63-68. doi: 10.15407/oncology.2023.01.063	1,5
3	Особливості експресії матрицелюлярних генів (остеопонтину та остеонектину) у доброякісних та злоякісних новоутворення передміхурової залози	Онкологія 2023; 25(1): 47-54. doi:10.15407/oncology.2023.01.047	0,66
4	Метаболічний синдром як чинник прогресування раку передміхурової залози.	Онкологія 2021; 23(3):144-148. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-23-3-2021-g.9577	0,83
5	Діагностичне та прогностичне значення пухлино-асоційованих мікроРНК-21, -125b та -221 у пацієнтів з найбільш розповсюдженими гормонозалежними злоякісними новоутвореннями	Онкологія 2021; 23(3): 123-129. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-23-3-2021-g.9840	0,87
6	Проліферативна активність та адгезивні властивості РПЗ з фенотипом пухлинних стовбурових клітин.	Онкологія 2021, 23(3): 1-6. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-23-3-2021-g.9601	1,5
7	Циркулюючі мікроРНК: перспективи використання для ранньої діагностики та моніторингу перебігу пухлинного процесу	Онкологія 2019; 21(3):181-191. doi:10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.8001	1,57

1	2	3	4
8	МікроРНК-126, -205, -214 при доброякісних і злоякісних новоутвореннях передміхурової залози: обґрунтування можливого діагностичного та прогностичного значення.	Онкологія 2019, 21(1):10-16. doi:10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7695	0,87
Кількість вітчизняних наукових проєктів та грантів, за якими працював претендент			
Тарас ЗАДВОРНИЙ		як науковий керівник	як виконавець
Тарас ЗАДВОРНИЙ		1	5
Андрій ТИМОШЕНКО		0	1
Кількість закордонних наукових проєктів та грантів, за якими працював претендент			
Тарас ЗАДВОРНИЙ		як науковий керівник	як виконавець
Тарас ЗАДВОРНИЙ		0	0
Андрій ТИМОШЕНКО		0	0