

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

РЕФЕРАТ РОБОТИ

**“РОЗРОБКА ІННОВАЦІЙНИХ ПІДХОДІВ ДО ОЦІНКИ
АГРЕСИВНОСТІ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ЖІНОЧОЇ
РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ”**

Автори

1. **БОРІКУН Тетяна Вікторівна** – кандидат біологічних наук, науковий співробітник відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

2. **БРЄЄВА Ольга Володимирівна** – кандидат біологічних наук, науковий співробітник лабораторії генетики раку відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Актуальність теми. Проблема своєчасного виявлення та моніторингу пухлин жіночої репродуктивної системи полягає не лише в їх біологічній гетерогенності, а і у відсутності надійних маркерів для прогнозування агресивності перебігу пухлинного процесу. Патогенетичне різноманіття гормонзалежних новоутворень аргументують нагальну необхідність дослідження молекулярно-генетичних характеристик цих пухлин для виявлення інформативних біологічних маркерів, що найбільш об'єктивно відображають особливості перебігу пухлинного процесу і можуть бути використані для корекції підходів до лікування пацієнок. Зокрема, одним із актуальних напрямів сучасної фундаментальної онкології є вивчення генетичних та епігенетичних порушень при розвитку та прогресії злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи, в тому числі раку молочної залози (РМЗ) та ендометрія (РЕ), захворюваність на які прогресивно зростає в усьому світі. В Україні за останнє десятиріччя захворюваність на РМЗ підвищилась з 39,8 до 45,3 випадків, РЕ - з 16,6 до 20,0 випадків на 100 тис. жінок (З.П. Федоренко зі співавт., 2010, 2020). Особливе занепокоєння викликає ріст захворюваності на РМЗ та РЕ серед жінок молодого віку, у зв'язку з чим особливо актуальною стає проблема збереження фертильності у таких пацієнок.

Згідно сучасних уявлень, до появи молекулярно-генетичних змін у пухлинних клітинах може призводити ряд факторів, серед яких суттєве значення мають порушення процесів репарації та реплікації ДНК, а також патологічні зміни у регуляції експресії генів на посттранскрипційному рівні. Внаслідок змін у функціонуванні систем репарації та епігенетичних порушень підвищується чутливість клітин до дії генотоксичних екзо- та ендогенних факторів, що призводить до зростання рівня генетичних дефектів різного типу, в тому числі одно- та двониткових розривів ДНК. Окремо необхідно відмітити визначальний вплив на розвиток та прогресію онкологічної патології спадкових мутацій у генах репарації ДНК, онкогенах та генах-супресорах, що є особливо важливим для хворих з сімейною історією раку.

Варто зазначити, що протягом тривалого часу основна увага дослідників була зосереджена на вивченні змін у геномі пухлинних клітин. Однак, на сьогодні з'являється все більше свідчень про існування генетичних порушень різного типу у соматичних немалігнізованих клітинах, зокрема у лімфоцитах периферичної крові (ЛПК), пацієнтів із солідними новоутвореннями. Між тим, на сьогодні питання про можливість використання ЛПК в якості індикаторних клітин, характеристики яких можуть вказувати на початкові етапи розвитку та особливості перебігу пухлинного процесу, залишається малодослідженим.

Останніми дослідженнями встановлено, що розвиток пухлинного процесу обумовлений не лише генетичними факторами, а і порушенням посттранскрипційної регуляції білків, задіяних в онкогенезі. Значну роль в цьому процесі відіграють мікроРНК - клас малих некодуючих РНК довжиною 19-30 нуклеотидів. У нормі мікроРНК беруть участь у багатьох клітинних процесах, включаючи проліферацію, диференціювання, апоптоз. Експресію деяких мікроРНК пов'язують з ініціацією і прогресією багатьох

типів раку, що є підґрунтям щодо їх використання в якості діагностичних та прогностичних критеріїв пухлинного процесу в цілому та динаміці відповіді на терапевтичні заходи.

мікроРНК мають суттєву перевагу перед іншими біомаркерами внаслідок тканинної специфічності та стабільності як в пухлинній тканині, так і в біологічних рідинах (кров, лімфа, сеча, слюзи, грудне молоко тощо). При цьому вони є високостабільними не лише в умовах організму, а і *ex vivo* у зразках пухлинного матеріалу. Багаточисленними фундаментальними дослідженнями останніх років, а також клінічними спостереженнями встановлено, що показники мікроРНК є не менш інформативними прогностичними параметрами, ніж експресія їх білків-мішеней у клітинах первинної пухлини.

Аналіз великої кількості спостережень показав, що стандартні маркери та критерії оцінки перебігу РМЗ (рецепторний статус, маркери адгезії та проліферації) та РЕ (глибина інвазії, ступінь агресивності, проліферативна активність) дійсно частково характеризують перебіг захворювання, але для переходу до персоніфікованого моніторингу перебігу пухлинного процесу та призначення ефективної терапії не є достатніми. В даному аспекті, значна гетерогенність РМЗ та РЕ як за морфологічною будовою, так і за клінічним перебігом обумовлює необхідність пошуку нових біомолекулярних маркерів, що об'єктивно відображають особливості злоякісного процесу та прогноз перебігу захворювання у пацієток. В зв'язку з наведеним, дослідження пошкоджень ДНК, стану репараційних систем, копійності онкогенів та експресії мікроРНК з онкогенними і онкосупресорними властивостями в пухлинах різного ступеня агресивності, що дозволять ідентифікувати інформативні показники прогресії злоякісних новоутворень та забезпечити підґрунтя корекції терапевтичних схем, є вкрай актуальними.

Мета представленої роботи полягала у визначенні молекулярно-генетичних та епігенетичних порушень у пухлинних клітинах жіночої репродуктивної системи (рак молочної залози, рак ендометрію) та лімфоцитах периферичної крові хворих для обґрунтування доцільності їх використання в якості маркерів агресивності перебігу пухлинного процесу.

Відповідно до мети були поставлені **наступні завдання**:

1. Визначити рівень спонтанних пошкоджень (одно- та двониткових розривів) ДНК, чутливість до генотоксичних впливів та ефективність репарації ДНК у ЛПК хворих на РЕ та зіставити їх з молекулярно-біологічними змінами у пухлинних клітинах, клініко-морфологічними характеристиками та особливостями сімейного анамнезу хворих на РЕ .
2. Оцінити стан системи місматч-репарації у карциномах ендометрію за експресією білків MSH2 та MLH1 у хворих на РЕ.
3. Дослідити копійність ключових онкогенів при РЕ та РМЗ та оцінити зв'язок їх експресії із агресивністю пухлинного процесу.
4. Оцінити експресію мікроРНК у пухлинній тканині РЕ та визначити їх зв'язок із агресивністю раку ендометрію.

5. Проаналізувати зв'язок показників експресії пухлинних мікроРНК із ступенем розповсюдженості РМЗ, рецепторним статусом (експресія рецепторів естрогену, прогестерону, HER-2/neu), проліферативною та інвазивною активністю пухлин, молекулярним підтипом новоутворень та показниками виживаності хворих.

6. Вивчити профіль експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК у тканині РМЗ залежно від клінічного ефекту неoad'ювантної антрациклін-вмісної поліхіміотерапії.

7. Обґрунтувати значення показників експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК та для оцінки агресивності клінічного перебігу РМЗ та РЕ.

Зміст роботи

Оцінку пошкоджень ДНК у ЛПК та пухлинних клітинах ендометрію було проведено з використанням методу ДНК-комет. Рівень пошкоджень визначали за параметром відсотку ДНК у хвості комети (% tDNA). Встановлено, що рівень спонтанних пошкоджень ДНК був у 2,2 рази вищим у ЛПК хворих на РЕ порівняно з лімфоцитами здорових осіб ($8,3 \pm 0,7$ та $3,7 \pm 0,4\%$ tDNA відповідно, $p < 0,05$). У пухлинних клітинах ендометрію цей показник у середньому становив $26,4 \pm 1,8\%$ tDNA. Визначено асоціацію рівня спонтанних пошкоджень ДНК з прогресією пухлинного процесу в ендометрії та особливостями сімейного анамнезу хворих. Зокрема встановлено, що у хворих на РЕ з сімейною історією раку клітини низькодиференційованих карцином та карцином, що глибоко інвазували міометрій, характеризувались більш високим рівнем спонтанних пошкоджень ДНК ($32,8 \pm 0,9$ та $35,8 \pm 3,7\%$ tDNA відповідно), ніж клітини аналогічних спорадичних новоутворень ($23,6 \pm 2,0$ та $20,8 \pm 2,6\%$ tDNA відповідно, $p < 0,05$).

Оцінку чутливості до генотоксичних впливів проводили після інкубації ЛПК з блеоміцином або 4-гідроксиестрадіолом шляхом аналізу рівня індукованих пошкоджень ДНК. Ефективність репарації визначали після припинення дії генотоксичних агентів, розраховуючи співвідношення між кількістю відновлених та індукованих пошкоджень ДНК. Аналіз індукованих пошкоджень ДНК показав, що у ЛПК хворих на РЕ виявляється тенденція до їх зростання порівняно зі здоровими донорами після дії як блеоміцину, так і 4-гідроксиестрадіолу. Крім того, встановлено знижену ефективність репарації індукованих пошкоджень ДНК у ЛПК хворих на РЕ: після дії блеоміцину цей показник становив $54,5 \pm 3,3$ та $83,2 \pm 3,1\%$ у хворих та здорових донорів відповідно ($p < 0,05$), після дії 4-гідроксиестрадіолу - $34,0 \pm 4,5$ та $48,8 \pm 4,5\%$ відповідно ($p < 0,05$). Отримані результати стали підґрунтям для подальших досліджень репарації ДНК у хворих на РЕ і пошуку асоціацій між змінами репараційної активності у ЛПК та пухлинних клітинах ендометрію.

Встановлено, що експресія білка місматч-репарації MSH2 у пухлинах хворих на РЕ з високою ефективністю репарації блеоміцин-індукованих пошкоджень ДНК у ЛПК була достовірно більшою за цей показник у пацієнток із низькою ефективністю репарації у лімфоцитах. При аналізі

експресії білка MLH1 виявлено подібну тенденцію до підвищення рівня експресії зі зростанням ефективності репарації ДНК у ЛПК. При визначенні коефіцієнта рангової кореляції Спірмена між ефективністю репарації блеоміцин-індукованих пошкоджень ДНК у ЛПК хворих на РЕ та експресією білка MSH2 у пухлині встановлено позитивний помірний зв'язок ($r=0,61$, $p=0,03$). Визначена нами кореляція між ефективністю репарації в ЛПК і експресією MSH2 у пухлинних клітинах, що може стати підставою потенційної можливості їх використання в якості індикаторних клітин (сурогатних маркерів) змін у пухлинній тканині.

Враховуючи дані The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) щодо асоціації змін у деяких ключових онкогенах, зокрема *HER-2/neu* та *c-MYC*, з високозлоякісним підтипом карцином ендометрію, нами було проведено оцінку копійності зазначених генів з урахуванням агресивності перебігу пухлинного процесу в ендометрії.

Встановлено, що ампліфікація генів *HER-2/neu* та *c-MYC* і висока експресія їх білкових продуктів асоціювались з такими показниками агресивності пухлинного процесу як низький ступінь диференціювання та високий інвазивний потенціал РЕ. Так, кількість пухлин з ампліфікацією *HER-2/neu* у групі хворих з низькодиференційованими карциномами була вищою порівняно з аналогічним показником у групі пацієток, що мали помірnodиференційовані пухлини. Крім того, серед низькодиференційованих карцином спостерігався більший відсоток випадків з високою експресією білка *c-Myc*. Визначено більшу частоту виявлення пухлин з високою експресією *HER-2/neu* у групі хворих, пухлини яких інвазували $>1/2$ міометрію порівняно до групи пацієток з інвазією $<1/2$ міометрію.

Для з'ясування ролі епігенетичних порушень у визначенні агресивності РЕ та РМЗ нами було проведено аналіз експресії деяких онкогенних та онкосупресорних мікроРНК у карциномах ендометрію та молочної залози.

За допомогою інструментів ресурсу ncbi.nlm.nih.gov (ProSplign, BLAST, GemBank та ін.) та порталів <http://www.mir2disease.org/> і <http://www.mirbase.org/> нами було сформовано панелі пухлинно-асоційованих мікроРНК, для яких показаний зв'язок з онкогенезом в органах жіночої репродуктивної системи.

Для вивчення в пухлинах ендометрію було відібрано мікроРНК-34a, -142b, -101 та -125b, експресію яких співставляли з основними критеріями агресивності РЕ - проліферативною та інвазивною активністю та ступенем диференціювання пухлин.

Показано, що у пухлинах ендометрію з високим індексом проліферації експресія мікроРНК-34a, -142 та -125b достовірно зменшувалась порівняно з цими показниками у карциномах з низькою проліферацією (у 1,8, 2,7 та у 1,5 рази, відповідно). Зниження експресії цих мікроРНК спостерігалось у низькодиференційованих пухлинах і таких, що глибоко інвазували міометрій, порівняно з помірnodиференційованими карциномами ендометрію та при інвазії $<1/2$ міометрію. Показано зниження експресії досліджуваних мікроРНК у пухлинах хворих з III стадією захворювання порівняно з експресією

мікроРНК у хворих з I-II стадією. Необхідно зазначити, що низька експресія мікроРНК-125b та -101 асоціювалась із підвищеною щільністю мікросудин у карциномах ендометрію, а експресія мікроРНК-34a та -101 корелювала з наявністю ознак епітеліально-мезенхімального переходу.

Показано, що високі показники щільності мікросудин у карциномах асоціювались з вірогідним зниженням експресії miR-125b та miR-101, а наявність ознак епітеліально-мезенхімального переходу - зі зниженням експресії miR-34a та miR-101, що може свідчити про підвищену міграційну здатність пухлинних клітин ендометрію саме у випадках зі зниженою експресією зазначених мікроРНК.

У пухлинному матеріалі хворих на РМЗ аналізували експресію хемокінового рецептора CXCR4, мітохондріального рибосомного білка S18-2 та мікроРНК-21, -10b, -155, -200b, -320a та -122.

Валідацію зазначених показників проводили відносно таких клініко-патологічних характеристик пухлин як стадія, рецепторний статус, ступінь диференціювання, наявність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, молекулярний підтип.

Встановлено, що підвищення експресії хемокінового рецептора CXCR4, мітохондріального рибосомного білка S18-2 та збільшення щільності мікросудин у пухлинних клітинах молочної залози пов'язано з наявністю у хворих метастазів.

За допомогою інструментів ресурсу ncbi.nlm.nih.gov (ProSplign, BLAST, GemBank та ін.) та порталів <http://www.mir2disease.org/> і <http://www.mirbase.org/> нами було сформовано панелі пухлинно-асоційованих мікроРНК, для яких показаний зв'язок з онкогенезом в органах жіночої репродуктивної системи.

Проведено визначення експресії мікроРНК-10b, -21, -221, -29b, -34a, -133a, -200b, -320a в культурах клітин РМЗ різного ступеня злякисності. Показано, що клітини низького ступеня злякисності T47D, MCF-7/S характеризуються високими показниками експресії онкосупресорних мікроРНК-29b, -200b, -133a та -34a, а також низьким рівнем експресії онкогенних мікроРНК-221 та -10b. У клітинах високого ступеня злякисності ліній MDA-MB-231, MDA-MB-468, MCF-7/Dox та MCF-7/DDP, навпаки, виявлено високий рівень експресії онкогенних мікроРНК-221 та -10b та низький рівень експресії онкосупресорних мікроРНК-133a, -320a, -34a та -29b.

В результаті проведення кореляційного аналізу між показниками експресії мікроРНК-10b, -21, -221, -29b, -34a, -133a, -200b, -320a та чутливістю клітинних ліній РМЗ до цисплатину і доксорубіцину нами виявлено ряд достовірних зв'язків. Визначено, що високі показники експресії мікроРНК-21 паралельно з низькими показниками експресії мікроРНК -29b, -34a, -133a, -200b та -320a асоціюються з низькою чутливістю клітинних ліній РМЗ до цисплатину та доксорубіцину.

Виявлені суттєві зміни в експресії мікроРНК-10b, -21, -200b та 320a у клітинних лініях високого ступеня злякисності та з фенотипом

медикаментозної резистентності до цитостатиків дало підстави для їх подальшого вивчення у пухлинах хворих на РМЗ.

У пухлинному матеріалі хворих на РМЗ аналізували мікроРНК-21, -10b, -200b, -320a.

Валідацію зазначених мікроРНК як маркерів РМЗ проводили відносно таких клініко-патологічних характеристик пухлин як стадія, рецепторний статус, ступінь диференціювання, наявність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, молекулярний підтип.

В ході дослідження встановлено зв'язок експресії в пухлинній тканині мікроРНК-21 ($r=0,56$), -200b ($r=-0,67$), та -320a ($r=-0,69$) із стадією пухлинного процесу та проліферативною активністю пухлинних клітин ($r=0,68$, $-0,65$ та $-0,56$ відповідно), мікроРНК-10b, -200b та -320a з наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах ($r=0,65$, $0,68$, $-0,67$, $-0,67$ та $-0,63$ відповідно) та ступенем диференціювання РМЗ ($r=-0,59$, $0,53$, $-0,57$, $0,57$ відповідно). Встановлено асоціативний зв'язок мікроРНК-10b, -21, -200b та -320a з адгезивними властивостями пухлин молочної залози.

Також нами виявлено особливості експресії мікроРНК-10b, -21, -200b, -320a при різних молекулярних підтипах РМЗ ($p<0,05$). При базальному молекулярному підтипі РМЗ відмічено високий рівень експресії мікроРНК-10b ($5,95\pm 0,54$ у.о.) та -21 ($12,40\pm 0,99$ у.о.) на фоні низького рівня експресії мікроРНК-200b ($0,12\pm 0,05$ у.о.), та -320a ($0,60\pm 0,05$ у.о.) порівняно з люмінальним А та люмінальним Б підтипами.

Оскільки частина пацієток з РМЗ отримувала неoad'ювантну хіміотерапію, нами також було досліджено зв'язок мікроРНК-21, -10b, -200b, -320a із особливостями відповіді на лікування.

Охарактеризовані особливості експресії мікроРНК у чутливих та резистентних варіантах РМЗ. Так, у більшості хворих з резистентними до терапії за схемами FAC та AC пухлинами показники експресії мікроРНК-21 були вище 10,3 у.о., а мікроРНК-200b та -320a - нижче 0,6 у.о. та 0,4 у.о. відповідно. У групі хворих із чутливими до НПХТ пухлинами показники експресії мікроРНК-21 були нижче 6,0 у.о., а рівень експресії мікроРНК-200b та -320a - вище за 2,0 та 1,2 у.о. відповідно.

Наукова новизна отриманих результатів.

Встановлено, що ЛПК хворих на РЕ характеризуються підвищеним рівнем спонтанних пошкоджень ДНК, високою чутливістю до дії блеоміцину і 4-гідроксиестрадіолу та зниженою ефективністю репарації індукованих пошкоджень ДНК порівняно з лімфоцитами умовно здорових донорів. Показано, що рівень пошкоджень ДНК у пухлинних клітинах хворих на РЕ асоціюється з наявністю сімейної історії раку та прогресією пухлинного процесу в ендометрії.

Виявлено позитивну кореляцію між ефективністю репарації блеоміцин-індукованих пошкоджень ДНК у ЛПК та експресією маркера MMR-системи MSH2 у карциномах ендометрія ($r=0,61$, $p=0,03$).

Встановлено, що ампліфікація та висока експресія онкогенів *HER-2/neu* та *c-MYC* пов'язані з такими показниками прогресії РЕ як ступінь диференціювання та глибина інвазії пухлини у міометрій.

Вперше виявлено, що одним із важливих механізмів формування резистентності до протипухлинних препаратів є зміна співвідношення онкогенних та онкосупресорних мікроРНК. Показано, що характерною ознакою клітин з фенотипом медикаментозної резистентності є низький рівень експресії онкосупресорних мікроРНК-200b, -133a та -320a та високий рівень експресії онкогенних мікроРНК-221 та -29b.

Вперше на клінічному матеріалі хворих на РМЗ встановлено зв'язок експресії пухлинних мікроРНК-10b, -21 -200b та -320a зі ступенем агресивності пухлинного процесу.

Вперше встановлено зв'язок експресії досліджуваних мікроРНК з ефективністю антрациклін-вмісної НПХТ: у більшості хворих з резистентними до НПХТ пухлинами показники експресії мікроРНК-21 є вище 10,3 у.о., а мікроРНК-200b та -320a - нижче 0,6 у.о. та 0,4 у.о. відповідно. У групі хворих із чутливими до НПХТ пухлинами показники експресії мікроРНК-21 є нижче 6,0 у.о., а рівень експресії мікроРНК-200b та -320a - вище за 2,0 та 1,2 у.о. відповідно.

Практичне значення одержаних результатів та впровадження роботи. Результати роботи можуть бути використані для оцінки індивідуального рівня нестабільності геному у ЛПК хворих на РЕ та визначення пацієток з високозлоякісними новоутвореннями серед пацієток з сімейною історією раку.

Одержані дані стосовно змін у копійності та експресії онкогенів *HER-2/neu* та *c-MYC* можуть стати основою для розробки панелей маркерів для визначення хворих на РЕ з агресивним перебігом захворювання.

На підставі комплексних експериментальних та клінічних досліджень запропоновано інноваційну панель пухлинно-асоційованих мікроРНК -10b, -21, -200b, -320a, комплексна оцінка статусу експресії яких важлива для визначення агресивності клінічного перебігу РМЗ.

Доведено, що дослідження експресії мікроРНК-21, -200b, -320a у пухлинних клітинах біопсійного матеріалу дозволяє з'ясувати чутливість до антрациклін-вмісної НПХТ до початку її проведення, що, в свою чергу, забезпечує можливість вибору персоналізованої тактики лікування хворих на РМЗ.

Розроблено спосіб визначення ступеня злоякісності РМЗ шляхом дослідження показників експресії мікроРНК у клітинах біопсійного та /або операційного матеріалу, що дає можливість здійснювати поглиблену характеристику пухлинного процесу в молочній залозі та дозволяє підвищити ефективність комплексного лікування хворих.

На підставі отриманих даних було розроблено алгоритми прогнозування агресивності перебігу РЕ та РМЗ на основі аналізу мікроРНК, які можуть бути легко імплементовані в роботу діагностичних лабораторій для

оцінки потенціалу злоякісності новоутворень, прогнозу перебігу злоякісного процесу і планування індивідуалізованого лікування.

Кількість публікацій за роботою: 67. За матеріалами роботи опубліковано 1 монографію, 23 статті (у тому числі 16 у англійських журналах з імпаکت-фактором), 6 інформаційних листів та 31 тез доповідей. Одержано 6 патентів на корисну модель.

Загальна кількість посилань на публікації авторів/ h-індекс роботи, згідно баз даних складає відповідно: Web of Science – 8/1, Scopus – 76/9, Google Scholar – 120/11.

Борікун Т.В.

Брєєва О.В.

Перелік наукових публікацій претендентів

1. Chekhun V, Lukianova N, Demash D, **Borikun T**, Chekhun S, Shvets Y. Manifestation of key molecular genetic markers in pharmacocorrection of endogenous iron metabolism in MCF-7 and MCF-7/DDP human breast cancer cells. CellBio, 2013, 2(4): 217-27.
2. С
3. €
4. к
5. Ъ
6. The role of lactoferrin expression in initiation and progression of most common hormone-
7. Чехун ВФ, Лук'янова НЮ, Безденєжних НО, **Борікун ТВ**, Шепеленко ІВ, Базась ВМ, Ключов ОМ. Клінічне значення експресії пухлинних мікроРНК-122, -155, -182 та -200b у хворих на рак молочної залози. Наука та інновації. 2017;13(5): 67-74.
8. V
9. Malutskii IV, Lukianova NY, Storchai DM, Burlaka AP, Shvets YV, Borikun TV, et al. Influence of exogenous lactoferrin on the oxidant/antioxidant balance and molecular profile of hormone-
10. R
11. Лук'янова НЮ, **Борікун ТВ**, Базась ВМ, Яловенко ТМ, Задворний ТВ, Малишок НВ, Косильна ОВ. Циркулюючі мікроРНК: перспективи використання для ранньої діагностики та моніторингу перебігу пухлинного процесу. Онкологія. 2019;21(3):181-91
12. C
13. V
14. Юрченко Н.П., Несіна І.П., **Брєєва О.В.**, Чехун В.Ф., Бучинська Л.Г. Експресія мембранного рецептора CXCR4 і щільність мікросудин у злоякісних новоутвореннях молочної залози: ознаки синдрому. Онкологія 2020;22(1–2):36-45.
15. **Брєєва ОВ**, Несіна І.П., Юрченко Н.П., Бучинська Л.Г. Особливості експресії білка с-Мус у карциномах ендометрія з ознаками агресивного перебігу захворювання. Онкологія 2019; 21(4): 304-9.
16. В
17. к
18. р
19. я
20. н
21. і
22. 203–11.

16. Buchynska LG, **Brieieva OV**, Iurchenko NP. Assessment of *HER-2/neu*, *c-MYC* and *CCNE1* gene copy number variations and protein expression in endometrial carcinomas. *Exp Oncol.* 2019;41:138–43. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-2.12973.
17. Buchynska LG, **Brieieva OV**. Sensitivity to 4-hydroxyestradiol and DNA repair efficiency in peripheral blood lymphocytes of endometrial cancer patients. *Exp Oncol.* 2018;40:68–72.
18. Buchynska LG, Iurchenko NP, Kashuba EV, **Brieieva OV**, Glushchenko NM, Mints M, et al. Overexpression of the mitochondrial ribosomal protein S18-2 in the invasive breast carcinomas. *Exp Oncol.* 2018;40:303-8.
19. Buchynska LG, **Brieieva OV**, Iurchenko NP, Protsenko VV, Nespryadko SV. DNA damage in tumor cells and peripheral blood lymphocytes of endometrial cancer patients assessed by the comet assay. *Exp Oncol.* 2017;39:299–303.
20. Бучинська ЛГ, **Бреєва ОВ**, Несіна П, Глущенко НМ, Турчак ОВ, Юрченко Н.П. Особливості репарації ДНК у лімфоцитах периферичної крові та пухлинній тканині хворих на рак ендометрію. *Онкологія* 2016; Т. 18, №4: 300-304.
21. Н
е
с
22. Buchynska LG, **Brieieva OV**, Nekrasov KA, Nespryadko SV. The study of mismatch repair in endometrial cancer patients with a family history of cancer. *Exp Oncol.* 2015;37:272–6.
23. Бучинська ЛГ, Глущенко Н.М., Несіна І.П., Юрченко Н.П., **Бреєва О.В.**, Білик О.О. Інформаційний ресурс «Спадкові ракові синдроми» як елемент первинної профілактики та ранньої діагностики злоякісних новоутворень». *Онкологія* 2015;17(1): 12-6.
24. В
и
25. Buchynska L, **Brieieva O**, Bilyk O. DNA repair capacity in peripheral blood lymphocytes of endometrial cancer patients with family history of cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48,suppl.5:171.

р
н
с
к
я
ь

Патенти

1. “Спосіб прогнозування чутливості до неoad’ювантної антрациклінвмічної хіміотерапії у хворих на рак молочної залози” Патент України на корисну модель №1115111, Бюл. №21, 10.11.2016. В.Ф. Чехун, Н.Ю.Лук’янова, С.В. Чехун, **Т.В. Борікун**, Т.М. Яловенко, О.М. Ключосов, В.М. Базась, М.В. Анікусько;
2. “Спосіб визначення базального молекулярного підтипу пухлин у хворих на рак молочної залози” Патент України на корисну модель №111915. Бюл. №22, 25.11.2016. В.Ф. Чехун, Н.Ю.Лук’янова, С.В. Чехун, Д.В. Демаш, **Т.В. Борікун**, Т.М. Яловенко, О.М. Ключосов, В.М. Базась, С.О. Собченко.
3. “Спосіб прогнозування ризику виникнення рецидивів у хворих на рак молочної залози” Патент України на корисну модель №112212, Бюл. №23, 12.12.2016. В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лук’янова, І.В. Шепеленко, **Т.В. Борікун**, О.М. Ключосов, М.Ф. Анікусько;
4. “Спосіб прогнозування метастазування у хворих на рак молочної залози” Патент України на корисну модель 111914, Бюл. №22, 25.11.2016. В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лук’янова, І.В. Шепеленко, **Т.В. Борікун**, О.М. Ключосов, М.Ф. Анікусько;
5. “Спосіб визначення ступеня злоякісності пухлин у хворих на рак молочної залози” №11510, Бюл. №21, 10.11.2016. В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лук’янова, І.В. Шепеленко, С.В. Чехун, **Т.В. Борікун**, О.М. Ключосов, С.О. Собченко.
6. “Спосіб визначення індивідуального ризику розвитку онкологічної патології у родинах осіб, хворих на рак тіла матки” Патент України на корисну модель № 126425, 25.06.2018, Бюл. 2018, №12, Чехун В.Ф. Бучинська Л.Г. Глущенко Н.М. Юрченко Н.П. **Бреєва О.В.**

р
к
д
ь
м

Інформаційні листи

1. Спосіб прогнозування чутливості до антрациклінвмічної хіміотерапії у хворих на рак молочної залози. В.Ф. Чехун, Н.Ю.Лук'янова, **Т.В. Борікун**, І.В. Шепеленко, О.М. Ключов, М.В. Анікусько. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №188. Київ: МОЗ України, Укрмедпатент-інформ 2016.
2. Спосіб оцінки ризику виникнення рецидивів у хворих на рак молочної залози. В.Ф. Чехун, Н.Ю.Лук'янова, **Т.В. Борікун**, І.В. Шепеленко, О.М. Ключов, М.В. Анікусько. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №189. Київ: МОЗ України, Укрмедпатент-інформ 2016.
3. Спосіб визначення ступеня злоякісності пухлин у хворих на рак молочної залози. В.Ф. Чехун, Н.Ю.Лук'янова, І.В. Шепеленко, **Т.В. Борікун**, С.В. Чехун, О.М. Ключов, С.О. Собченко. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №191. Київ: МОЗ України, Укрмедпатент-інформ 2016.
4. Спосіб неінвазивного визначення базового молекулярного підтипу пухлин у хворих на рак молочної залози. В.Ф. Чехун, Н.Ю.Лук'янова, С.В. Чехун, Д.В. Демаш, **Т.В. Борікун**, Т.М. Яловенко, О.М. Ключов, В.М. Базась, С.О. Собченко. Інформаційний лист про нововведення у сферу охорони здоров'я № 190. Київ: МОЗ України, Укрмедпатент-інформ 2016.
5. Визначення молекулярного фенотипу агресивних форм раку ендометрію ендометріюїдного типу. Л.Г. Бучинська, І.П. Несіна, Н.П. Юрченко, **О.В. Брєєва**, Глущенко Н.М. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Київ: МОЗ України, Укрмедпатент-інформ 2019.
6. Метод оцінки генетичної нестабільності у хворих на рак ендометрію. Л.І. Воробйова, Л.Г. Бучинська, І.П. Несіна, **О.В. Брєєва**. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Київ: МОЗ України, Укрмедпатент-інформ 2014.