

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2
тел. (0542) 33-35-39 факс. (0542) 33-40-58
e-mail: info@sci.sumdu.edu.ua

ПОГОДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
д-р. фіз.-мат. наук, професор

_____ Анатолій ЧОРНОУС

ПРОМІЖНИЙ ЗВІТ
за результатами виконання етапу наукової (науково-технічної) роботи
(звіт про проміжні результати проекту)

«Розробка методу діагностики та прогнозування перебігу пухлин з використанням молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену та циклооксигеназ»

Науковий керівник
(головний дослідник) проекту

Владислав СІКОРА

2023, номер етапу 1

Підготовку звіту завершено 22 грудня 2023 р.

1. Номер державної реєстрації проєкту: № 0123U100111
2. Номер договору, за яким надається фінансування (за наявності): _____
3. Найменування організації-виконавця проєкту: Сумський державний університет
4. Прізвище та ім'я керівника проєкту: Сікора Владислав Володимирович
5. Місце основної роботи наукового керівника: Сумський державний університет
6. Терміни та тривалість виконання проєкту:
 - Тривалість проєкту 36 місяців
 - Початок 01.01.2023 р.
 - Закінчення 31.12.2025 р.
 - Тривалість звітної етапу 12 місяців
 - Початок 01.01.2023 р.
 - Закінчення 31.12.2023 р.
7. Обсяги фінансування проєкту:
 - Загальний обсяг фінансування:
 - за запитом (заявкою) 3000,00 тис грн.
 - фактичний 2280,00 тис грн.
 - Обсяг фінансування звітної етапу:
 - за запитом (заявкою) 1000,00 тис грн.
 - фактичний 760,00 тис грн.

8. Перелік виконавців з оплатою праці (ПІБ, посада за основним місцем роботи, посада за проєктом (або договір ЦПХ), окремо зазначаються молоді вчені, студенти, аспіранти (за наявності)) (**Додаток 1 до звіту**).

12 осіб

9. Стислий зміст проєкту в цілому (актуальність, мета, основні завдання, ідеї, гіпотези тощо) (до 20 рядків):

Мета: Встановлення взаємозв'язку між молекулярно-генетичними особливостями пухлин та їх перебігом; розроблення методики пригнічення пухлинного росту за допомогою антитіл до молекул раково-ембріонального антигену та блокаторів циклооксигенази.

Завдання проєкту: дослідити особливості експресії МКА-РЕА та ЦОГ у неопластичних клітинах та їх вплив на морфологічні і молекулярно-генетичні особливості карцином; встановити залежність складу пухлинного мікрооточення від рецепторного профілю пухлини; вивчити особливості експресії МКА-РЕА та ЦОГ у клітинах імунного мікрооточення; виявити мішені для таргетного лікування злоякісних пухлин; дослідити *in vivo* лікувальну ефективність анти-МКА-РЕА та/або анти-ЦОГ терапії; розробити протоколи та лікувально-діагностичні рекомендації для використання у медицині.

Основною ідеєю проєкту є встановлення рецепторного профілю неопластичних клітин та клітин імунного мікрооточення щодо експресії МКА-РЕА та ЦОГ з виявленням можливих таргетних мішеней для анти-МКА-РЕА антитіл та блокаторів ЦОГ. Враховуючи експресію цих білків деякими клітинами в нормі, особлива увага приділяється визначенню відмінностей у патернах експресії та якісних характеристиках (маса, структурні модифікації) МКА-РЕА та ЦОГ при неопластичній трансформації. Під час досліджень буде виконане моделювання злоякісних пухлин у

дрібних лабораторних тварин з подальшим встановленням ефективності анти-МКА-РЕА та анти-ЦОГ терапії. Робочі гіпотези проєкту включають наявність вираженої варіабельності імунoproфілю неопластичних клітин при прогресуванні злоякісного процесу та їх вплив як на молекулярно-генетичні особливості ракових клітин, так і «видимість» з боку імунної системи.

10. Основні результати виконання попереднього (за наявності) етапу (до 20 рядків):-

11. Номер та назва звітнього етапу (за наявності):

Етап 1 – «Імуногістохімічне дослідження тканин різних локалізацій та визначення якісних характеристик білків».

12. Опис процесу реалізації (хід виконання, які дослідження проводились, які методики використовувались тощо) проєкту за звітнім етапом (до 50 рядків):

Протягом 1-го етапу НДР при імуногістохімічному та імунофлюоресцентному дослідженнях пухлинної тканини різних гістологічних типів та локалізацій встановлено експресію МКА-РЕА-1, -5, -6, -7, -20 та ЦОГ-1, -2. Одночасно проведено визначення вищевказаних білків у оточуючих інтактних тканинах, порівнюючи їх з імунопрофілем карцином. Виявлено, що в тканинах злоякісних пухлин зростає рівень експресії ЦОГ2, який залежить від гістологічних особливостей пухлин та їх диференціювання. Надекспресія ЦОГ2 призводить до посилення проліферації пухлинних клітин, інгібування апоптозу, посилення експресії VEGF та мікросудинної щільності, пригнічення експресії PR та зростанню інфільтрації тканини М2-макрофагами. При цьому експресія ЦОГ2 не впливає на рівень ER, EGFR, та MMP1, а також не залежить від віку хворих та стадії захворювання. Більше того, рівень ЦОГ2 збільшується в тканинах, уражених дисгормональними передпухлинними розладами. При гістологічному та імуногістохімічному дослідженнях визначено особливості варіабельності експресії МКА-РЕА у «холодних» та «гарячих» пухлинах, а також доведено участь пухлинного імунного мікрооточення на морфологічні та молекулярно-генетичні характеристики неопластичних клітин. Для підтвердження участі запального імунного мікрооточення у ініціювання пухлинного росту шляхом індукції синтезу різних типів МКА-РЕА ми вивчили особливості експресії цих білків в *in vitro* експериментах на непухлинних клітинних лініях передміхурової залози (RWPE-1). Для цього нормальні епітеліальні клітини простати RWPE-1 інкубували з прозапальними цитокінами. Аналізувалася експресія МКА-РЕА та їх ізоформ. Це дослідження показує, що прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлини альфа (TNF α) та інтерферон-гамма (IFN γ)) синергічно викликають збільшення експресії МКА-РЕА1 в клітинах RWPE-1, зокрема ізоформи МКА-РЕА1-L. Крім того, надекспресія МКА-РЕА1-L пов'язана з дисрегуляцією проонкогенів JAK/STAT, NF κ B та епітеліально-мезенхімальною трансформацією клітин, а також зі зростанням їх міграційних властивостей. Це доводить, що ізоформа МКА-РЕА1, МКА-РЕА1-4L, може синергічно сприяти імуно-індукованому онкогенезу в передміхуровій залозі. На цьому етапі також з клітинних пухлинних ліній та тканин, які було попередньо фіксовано у формаліні та занурено у парафін, було виділено ДНК, РНК та білки. Після цього було визначено їх якісні характеристики, а також відмінності від непухлинних клітин та інтактних тканин. На підставі цього було показано, що неопластична трансформація супроводжується молекулярно-генетичними модифікаціями, що

відображається на фенотипічних властивостях ракових клітин та перебігу і прогнозу захворювань.

13. Результати виконання звітнього етапу відповідно до технічного завдання/календарного плану:

13.1 Заплановані завдання звітнього етапу проєкту (*перерахуйте завдання звітнього етапу, окреслені у запиті (технічному завданні/календарному плані) проєкту*) (до 20 рядків):

Завдання 1-го етапу проєкту.

1) Провести імуногістохімічне дослідження пухлинної тканини щодо експресії МКА-РЕА-1, -5, -6, -7, -20 та ЦОГ-1, -2.

2) Встановити особливості імунопрофілю неопластичної тканини у «холодних» та «гарячих» пухлинах.

3) Визначити вплив експресії МКА-РЕА-1, -5, -6, -7, -20 та ЦОГ-1, -2 на пухлинну прогресію карцином.

4) Дослідити якісні характеристики (маса, структурні модифікації) білків у інтактних та неопластичних клітинах.

5) Визначити наявність поліморфізму генів, які кодують МКА-РЕА та ЦОГ.

13.2 Отримані результати звітнього етапу проєкту (*опишіть отримані результати виконавцями протягом звітнього періоду, посилаючись на заплановані та досягнуті цілі, задачі та індикатори виконання, згадані в технічному завданні/календарному плані дослідження. Включіть посилання на публікації у наукових виданнях, інші показники з п. 18, що є підтвердженням досягнення результатів виконання етапу, якщо такі показники передбачені*) (до 70 рядків):

Результати, отримані при виконанні першого етапу проєкту, демонструють особливості варіабельності МКА-РЕА-1, -5, -6, -7, -20 та ЦОГ-1, -2 при неопластичній трансформації та їх вплив на фенотипічні та прогностичні особливості карцином. Доведено, що зростання експресії ЦОГ-2 призводить до прогресування карцином, індукуючи проліферацію пухлинних клітин, інгібування апоптозу, посиленню VEGF-залежного ангиогенезу та прогностично-несприятливого зростання інфільтрації пухлинного мікрооточення М2-макрофагами. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між ER та COX2 у гіперплазованому ендометрії, що може вказувати на їх синергічну участь у ініціюванні та прогресування гіперпластичних процесів.

У кооперації з провідними вченими Німеччини нами вперше визначено проонкогенний вплив запалення на клітини передміхурової залози. Показано, що такі цитокіни, як фактор некрозу пухлин та інтерферон-гамма стимулюють епітеліально-мезенхімальну трансформацію, міграційний потенціал клітин та синтез ними проонкогенних РНК та білків. При цьому ми не спостерігали підвищення МКА-РЕА після інкубації клітин з LPS, IL-6, IL-8 та IL-17. У рамках цього проєкту ми проаналізували генну експресію JAK/STAT, генів шляху NFκB, а також генів, залучених до епітеліально-мезенхімальної трансформації. З одного боку, обробка клітин RWPE-1 TNFα та IFNγ призводить до збільшення експресії не лише МКА-РЕА1, але й JAK2, STAT1, STAT2, REL A, REL B, NFκB1, NFκB2 та віментину. Крім того, спостерігається зниження експресії Е-кадгерину. З іншого

боку, клітини RWPE-1, трансфіковані людським МКА-РЕА1-4L, виявляють підвищену експресію STAT1, STAT2, REL B і знижену експресію E-кадгерину і віментину, що вказує на те, що дерегуляція генів, пов'язаних із злоякісністю, може бути пов'язана з надмірною експресією МКА-РЕА1-4L.

13.3 Відхилення від календарного плану дослідження (за наявності) *(вказіть та детально обґрунтуйте можливі відхилення від технічного завдання/календарного плану дослідження та їх потенційний вплив на подальше виконання проєкту (до 30 рядків):* -

14. Наукова цінність і актуальність отриманих результатів (науково-технічної продукції), їх порівняння з українськими та/або кращими закордонними аналогами (до 30 рядків):

Отримані нами результати демонструють особливості варіабельності імунoproфілю неопластичних клітин у післяопераційному біопсійному матеріалі. Вони доводять, що пухлини можуть мати різний набір експресії МКА-РЕА та ЦОГ, який може бути як схожим до інтактних тканин (для певних типів МКА-РЕА та ЦОГ), так і різко відрізнятися від них. Це залежить від гістологічного варіанту пухлин, ступеню їх диференціювання та морфологічної атипії клітин. Отже, не тільки наявність та ступінь експресії того чи іншого МКА-РЕА є ключовим діагностичним критерієм у пухлинах (Yang C. et all., 2015, Wang J.L., 2011), а і їх якісні характеристики та особливості маніфестації у клітинах (патерни експресії та ко-експресія).

Проведені експерименти з *in vitro* індукованим прозапальним впливом на непухлинні клітинні лінії передміхурової залози вперше продемонструвало залученість МКА-РЕА у неопластичну трансформацію та генотипічно-фенотипічну варіабельність клітин. Це підтверджує загально визнані гіпотези про участь запалення в ініціюванні та прогресуванні злоякісних пухлин. Більш того, на відміну від попередніх досліджень, нами вперше встановлено, що не тільки особливості експресії МКА-РЕА впливають та генотип та фенотип клітин, але й їх МКА-РЕА1-L/S-співвідношення. При чому, саме МКА-РЕА1-4L ізоформа МКА-РЕА1 призводить до надмірної активації транскрипція проонкогенів та синтез відповідних РНК і білків, які мають проонкогенні властивості.

15. Практична цінність результатів для потреб оборони, безпеки, економіки та/або суспільства України (у разі наявності) (до 30 рядків):

Одержані результати мають пряму практичну орієнтацію, оскільки доводять участь окремих представників МКА-РЕА та ЦОГ у ініціюванні та прогресуванні злоякісних пухлин. Ці дані можна використати у діагностичному процесі при дослідженні біопсійного та аутопсійного матеріалу для ідентифікації неопластично-трансформованих клітин, встановлення ступеню диференціювання та прогресування карцином, а також бути основою для вибору скринінгової панелі антитіл для візуалізації виключно неопластичної тканини. Результати НДР частково використані при виконанні господарчих договорів на замовлення закладів охорони здоров'я. У

рамках НДР продовжується тісна співпраця з Інститутом Анатомії Університету Дуйсбург-Ессен (Ессен, Німеччина) та Університетом Фоджа (Фоджа, Італія), а також готується серія публікацій для подання у високорейтингові журнали. До виконання НДР з оплатою праці були залучені 3 студенти та 4 аспіранти.

16. Основні кількісні показники/індикатори* виконання звітної етапу **за темою** проєкту (у звіті залишити лише ті показники з таблиці, які планувались у запиті (заявці/договорі на отримання фінансування (надання грантової підтримки)), із зазначенням відповідного фактичного кількісного виконання цих показників/індикаторів. Якщо у запиті (заявці тощо) кількісні показники не планувались, то у звіті можуть зазначатись лише показники у разі їх наявності виконання):

№ з/п	Показники/індикатори	Заплановано (відповідно до запиту на фінансування /ТЗ/КП тощо), кількість	Виконано (за результатами етапу), кількість
1.	Публікація результатів:		
1.1.	Статті у журналах, що індексуються наукометричними базами даних: - Scopus та/або Web of Science Core Collection, всього, од. з них із кuartилем Q1 і Q2 на момент опублікування, од. з них із кuartилем Q3 і Q4 на момент опублікування, од.	2 - -	13 6 7
1.2.	Статті у виданнях, які містять інформацію з обмеженим доступом (для проєктів оборонного та/або подвійного призначення), од.	-	-
1.3.	Статті у наукових журналах (без кuartилу), збірниках наукових праць, матеріалах конференцій тощо, що індексуються наукометричними базами даних Scopus або Web of Science Core Collection (крім тих, що увійшли до п.1.1), од.	2	3
1.4.	Статті у фахових виданнях України категорії «Б», од.	2	1
1.5.	Статті у періодичних виданнях інших країн, що мають ISSN, од.	-	-
1.6.	Публікації у матеріалах конференцій, тезах доповідей та виданнях, що не включені до переліку наукових фахових видань України та не індексуються наукометричними базами даних Scopus або Web of Science Core Collection, од.	-	-
1.7.	Монографії та розділи монографій, опубліковані (або підготовлені і подані до друку) у закордонних видавництвах іноземними мовами, од.	-	1 (5,5 др.а.)
1.8.	Монографії та розділи монографій, опубліковані (або підготовлені і подані до друку) в українських видавництвах, од.	-	1 (9,36 др.а.)
1.9.	Монографії та розділи монографій, опубліковані (або підготовлені і подані до друку) з обмеженим доступом (для проєктів оборонного та/або подвійного призначення), од.	-	-
1.10.	Підручники, навчальні посібники, од.	-	1
1.11.	Словники, довідники, енциклопедії, видані українськими та/або закордонними видавництвами, од.	-	-
1.12.	Інші публікації, які не описані у пп. 1.1-1.11, од.	-	-
2.	Презентація та дисемінація результатів:		
2.1.	Міжнародні науково-комунікативні заходи, конференції, од.	-	7
2.2.	Всеукраїнські та регіональні науково-технічні/промислові виставкові заходи, од.	-	-
2.3.	Представлення розробки/бізнес-плану/результатів проєкту на: - інноваційних фестивалях, од. - конкурсах стартапів, од. - акселераційних програмах, од. - хакатонах, од.	- - - -	- - - -

№ з/п	Показники/індикатори	Заплановано (відповідно до запиту на фінансування /ТЗ/КП тощо), кількість	Виконано (за результатами етапу), кількість
2.4.	Науково-популярні публікації з метою поширення інформації про результати проекту для загальної (широкої) аудиторії, од.	-	-
2.5.	Представлення інформації про результати проекту на науково-популяризаційних заходах (Дні науки, Наукові пікніки тощо) , од.	-	-
2.6.	Інші заходи, які не описані у пп. 2.1-2.5, од.	-	-
3.	Підготовка наукових кадрів:		
3.1.	Захищено дисертацій доктора наук авторами проекту або під консультуванням авторів у рамках тематики проекту, од.	-	-
3.2.	Захищено дисертацій доктора філософії авторами проекту або під керівництвом авторів у рамках тематики проекту, од.	-	1
4.	Охоронні документи на об'єкти права інтелектуальної власності (ОПІВ)		
4.1.	Отримано патентів України на винахід, од.	-	-
4.2.	Отримано патентів України на промисловий зразок , од.	-	-
4.3.	Отримано патентів України на корисну модель, од.	-	-
4.4.	Отримано охоронний документ на ОПІВ інших країн, од.	-	-
4.5.	Інші ОПІВ, які не описані у пп. 4.1-4.4, од.	-	-
4.6.	Подано заявок на отримання охоронного документу на ОПІВ України та /або інших країн, од.	-	3
5.	Впровадження та використання наукових або науково-технічних (прикладних) результатів:		
5.1.	Підписання (укладання) договорів (угод) організацією-виконавцем проекту (грантоотримувачем) на впровадження (використання) результатів проекту (окрім індивідуальних), серед них:	-	-
5.1.1	Господарських договорів/контрактів, од./тис.грн	-	3/85,5 тис.грн.
5.1.2	Ліцензійних договорів/договорів на ноу-хау, од./тис.грн	-	-
5.1.3	Грантових угод (держаного рівня), од./тис.грн	-	-
5.1.4	Грантових угод (міжнародного рівня), од./тис.грн	-	-
5.1.5	Інші договори (угоди), які не описані у пп. 5.1.1-5.1.3, од./тис.грн	-	-
5.2.	Документально підтверджено використання результатів у практиці органів державної/місцевої влади, суспільних практиках тощо, од.	-	-
5.3.	Проведено маркетингові дослідження, перемовини з потенційними замовниками із підписанням протоколу (меморандуму, угоди) про наміри комерційного впровадження результатів, од.	-	1
5.4.	Подано заявок на державні, міжнародні наукові гранти (окрім індивідуальних) , од.	-	1
5.5.	Впроваджено у освітній процес ЗВО/НУ з відповідним підтвердженням, од.	-	1
5.6.	Інші варіанти впровадження, які не описані у пп. 5.1-5.5, од.	-	-
6.	Створено чи істотно удосконалено/покращено існуючі:		
6.1.	Пристрої (макет, експериментальний/дослідний зразок) , од.	-	-
6.2.	Матеріали, процеси, технології, технологічні регламенти, цифрові продукти та електронні сервіси, од.	-	-
6.3.	ТУ, ДСТУ, будівельні норми, зареєстровані проекти законодавчих актів, од.	-	-
6.4.	Наукові (науково-технічні) послуги, од.	-	1
6.5.	Іншу продукцію, яка не описана у пп. 6.1-6.4, од.	-	-
7.	Участь з оплатою у виконанні проекту (штатних одиниць/осіб) згідно з Додатком 1:		
7.1.	Студентів (здобувачів вищої освіти I-II рівнів), шт.од./ осіб	3	3
7.2.	Аспірантів (здобувачів вищої освіти III рівня) , шт.од./ осіб	2	4
7.3.	Молодих вчених, шт.од./ осіб	2	2

* - до показників/індикаторів таблиці п. 16 не можуть бути включені будь-які публікації (включно із співавторством), конференції, впровадження, охоронні документи на об'єкти права інтелектуальної власності тощо держав (їх представників), визнаних в установленому порядку державою-агресором або державою-окупантом, або держав, що не визнають тимчасово окуповані, починаючи з березня 2014 року, території України такими, що належать Україні.

17. Відхилення від запланованих показників/індикаторів, зазначених у п. 16 (у разі наявності зазначити і обґрунтувати причини таких відхилень та їх вплив на подальше виконання проєкту) (до 20 рядків):

Було заплановано опублікувати 2 статті у фахових виданнях України категорії «Б», при цьому протягом звітного року вийшла лише одна. Не зважаючи на це, автори проєкту мають вагомe перевиконання поставлених завдань щодо публікацій у закордонних цитованих виданнях (13 статей замість 2 запланованих). Недовиконання публікаційної активності у державних виданнях не матиме впливу на подальше виконання проєкту та буде компенсовано у наступному році.

18. Вихідні дані щодо показників виконання відповідно до пунктів п. 16 (зазначити дані про публікації, конференції, захисти дисертацій, отримання ОПІВ, впровадження, створення НТП, залучення молодих вчених, студентів, аспірантів тощо) з додаванням WEB-посилання (за наявності) на ресурси, де вони розміщені:

Статті у журналах, що входять до науково-метричних баз даних WoS та/або Scopus.

1. Awuah WA, Kalmanovich J, Mehta A, Huang H, Abdul-Rahman T, Cheng Ng J, Yarlagadda R, Kamanousa K, Kundu M, Nansubuga EP, Hasan MM, Lyndin M, Isik A, Sikora V, Alexiou A. Multilevel pharmacological effects of antipsychotics in potential glioblastoma treatment. Curr Top Med Chem. 2023;23 (5): 389-402.

Q2; IF – 3.4, Scopus, Web of Science Core Collection

DOI: 10.2174/1568026623666230102095836

2. Wireko AA, Ohenewaa Tenkorang P, Tope Adebusoye F, Yaa Asieduwaa O, Mehta A, Fosuah Debrah A, Oti VN, Cheng Ng J, Abdul-Rahman T, Sikora V. The importance of pharmacists in modern day surgery. Int J Surg. 2023 Feb 1;109(2):88-90.

Q1; IF – 15.3, Scopus, Web of Science Core Collection

DOI: 10.1097/JS9.000000000000146.

3. Catton EA, Bonsor DA, Herrera C, Stålhammar-Carlemalm M, Lyndin M, Turner CE, Soden J, van Strijp JAG, Singer BB, van Sorge NM, Lindahl G, McCarthy AJ. Human CEACAM1 is targeted by a Streptococcus pyogenes adhesin implicated in puerperal sepsis pathogenesis. Nat Commun. 2023 Apr 20;14(1):2275.

Q1; IF – 17.694, Scopus, Web of Science Core Collection

DOI: 10.1038/s41467-023-37732-1.

4. Kundu M, Ng JC, Awuah WA, Huang H, Yarlagadda R, Mehta A, Nansubuga EP, Jiffry R, Abdul-Rahman T, Ou Yong BM, Sikora V, Isik A. NeuroVerse: neurosurgery in the era of Metaverse and other technological breakthroughs. Postgrad Med J. 2023 May 22;99(1170):240-243.

Q2; IF - 4.973, Scopus

DOI: 10.1093/postmj/qgad002.

5. Hyriavenko N, Lyndin M, Sikora V, Chyzhma R, Lyndina Y, Sikora K, Awuah WA, Romaniuk A. Neuroendocrine Tumor of the Fallopian Tube and Serous Adenocarcinoma of the Ovary: Multicentric Primary Tumors. Turk Patoloji Derg. 2023;39(2):161-166.

Q3; IF – 1.125, Scopus, Web of Science Core CollectionDOI: [10.5146/tjpath.2022.01589](https://doi.org/10.5146/tjpath.2022.01589).**6. Kube-Golovin I, Lyndin M, Wiesehöfer M, Wennemuth G. CEACAM expression in an in-vitro prostatitis model. Front Immunol. 14:1236343.****Q1; IF – 7.3, Scopus, Web of Science Core Collection**DOI: [10.3389/fimmu.2023.1236343](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1236343)**7. Tsyndrenko N, Lyndin M, Sikora K, Wireko AA, Abdul-Rahman T, Hyriavenko N, Romaniuk A. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes. Medicine. 2023;102(33):p e34864.****Q3; IF – 1.817, Scopus, Web of Science Core Collection**DOI: [10.1097/MD.00000000000034864](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034864)**8. Lyndin M, Kravtsova O, Sikora K, Lyndina Yu, Sikora Ya, Awuah WA, Hasan MM, Abdul-Rahman T, Sikora V, Hyriavenko N, Romaniuk A. Relationship of microvascular density on histological and immunohistochemical features in endometrioid adenocarcinomas of the uterus: experimental study. Ann Med Surg (Lond). 2023;85(7):3461-3468.****Q3; IF – 1.75, Scopus, Web of Science Core Collection**DOI: [10.1097/MS9.0000000000000939](https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000939).**9. Dryhval B, Husak Y, Sulaieva O, Deineka V, Pernakov M, Lyndin M, Romaniuk A, Simka W, Pogorielov M. In Vivo Safety of New Coating for Biodegradable Magnesium Implants. Materials (Basel). 2023 Aug 24;16(17):5807.****Q2; IF – 3.4, Scopus**DOI: [10.3390/ma16175807](https://doi.org/10.3390/ma16175807).**10. Garkusha I, McCulloch C, Nowakowska-Langier K, Wilczopolska M, Taran A, Kuprin A, Romaniuk S, Kravchenko Ya, Podhurska V, Proskurnyak R. Comparative characterization of ARC-PVD ZrN and PEO hydroxyapatite coatings on pure Ti-6Al-4V substrates for biomedical application. Problems of Atomic Science and Technology. 2023;1:79–82.****Q3; Scopus**DOI: [10.46813/2023-143-079](https://doi.org/10.46813/2023-143-079)**11. Sikora K, Lyndin M, Sikora V, Hyriavenko N, Piddubnyi A, Lyndina Y, Awuah WA, Abdul-Rahman T, Korobchanska A, Alexiou A, Romaniuk A. Heavy metals effect on the rat uterus and effectiveness of vitamin E treatment. JJBS. 2023;16(3):455-65.****Q3; IF – 1.068, Scopus.**DOI: [10.54319/jjbs/160309](https://doi.org/10.54319/jjbs/160309).**12. Hyriavenko N, Sikora V, Awuah WA, Abdul-Rahman T, Lyndin M, Romaniuk A. Lung Metastases to the Heart with Atypical Clinical Manifestations of Cardiac Failure. Medeni Med J. 2023 Mar 28;38(1):95-99.****Q4; IF – 0.561, Scopus**DOI: [10.4274/MMJ.galenos.2023.13693](https://doi.org/10.4274/MMJ.galenos.2023.13693).**13. Kravchenko Ya, Taran A, Shvets U, Kubakh M, Borysiuk V. Atomistic Simulation of Ti2C MXene Decoration with Ag. Journal of Nano- and Electronic Physics. 2023;15(2):02030.****Q4; Scopus**DOI: [10.21272/jnep.15\(2\).02030](https://doi.org/10.21272/jnep.15(2).02030)

Статті у журналах, що входять до переліку фахових видань України та англомовні тези доповідей, що індексуються науково-метричними базами даних WoS або Scopus, од.

1. Циндренко НЛ, Линдін МС, Гирявенко НІ, Сікора КО, Цепочко ДГ, Романюк АМ. Імуногістохімічні особливості тканин ендометрію при гіперпластичних процесах. Вісник проблем біології і медицини. 2023;2(169):415-423. **(Фахове видання, категорія Б)**
2. Hyriavenko N, Sikora K, Lyndina Y, Chyzhma R, Tsepochko D, Ohiienko D, Lyndin M, Romaniuk A. COX2 expression in serous carcinomas of fallopian tubes. 35th European Congress of Pathology; 09–13 September 2023 (Dublin, Ireland); Berlin, Germany: Springer. Virchows Archiv: 2023;483(Suppl 1):S259. **(WoS)**
3. Lyndin M, Kravtsova O, Sikora K, Bova Y, Sikora Y, Lyndina Y, Hyriavenko N, Romaniuk A. Features of COX2 expression in endometrial carcinomas. 35th European Congress of Pathology; 09–13 September 2023 (Dublin, Ireland); Berlin, Germany: Springer. Virchows Archiv: 2023;483(Suppl 1):S262-3. **(WoS)**
4. Lyndina Y, Tsyndrenko N, Hyriavenko N, Sikora K, Romaniuk O, Sikora Y, Lyndin M, Romaniuk A. Features of ER and COX2 expression in endometrial polyps. 35th European Congress of Pathology; 09–13 September 2023 (Dublin, Ireland); Berlin, Germany: Springer. Virchows Archiv: 2023;483(Suppl 1):S263. **(WoS)**

Монографії за напрямом проєкту, що опубліковані в українських виданнях, друк.арк.

1. Романюк АМ, Линдіна ЮМ, Сікора КО, Гирявенко НІ, Сікора ВВ, Линдін МС. Патоморфологічні та функціональні діагностичні критерії порушення гемопоезу за умов мікроелементозу : монографія. Суми : Сумський державний університет, 2023. – 161 с. **(9,36 др.а.)**

Монографії за напрямом проєкту, що опубліковані у закордонних виданнях офіційними мовами Європейського Союзу, друк.арк.

1. Sikora K, Lyndin M, Lyndina Y, Awuah WA, Hyriavenko N, Abdul-Rahman T, Sikora V, Romaniuk A. Diagnostic tools for the urinary bladder pathology induced by experimental factors: a treatment approach. LAPLAMBERT Academic Publishing. 2023. 136 p. **(5,5 др.а.)**

Навчальні посібники за напрямом проєкту, що опубліковані в українських виданнях

1. Романюк АМ, Карпенко ЛІ, Москаленко РА, Гирявенко НІ, Сікора ВВ, Линдін МС, Кузенко ЄВ, Чижма Р А. Патологічна анатомія в питаннях і відповідях: навч. посіб. у 2 ч. Ч. 1 : Загальна патоморфологія. А. М. Романюк, Л. І. Карпенко, Р. А. Москаленко та ін.; за заг. ред. А. М. Романюка. – Суми : СумДУ, 2023. – 145 с.

Захищено дисертацій виконавцями проєкту дисертацій кандидата наук (доктора філософії, доктора наук), од.

1. Дисертація доктора філософії: Смородська Ольга Миколаївна, «Предиктори рецидиву недрібноклітинного раку легень», спеціальність 222 «Медицина», Сумський державний університет

Отримано та подано до розгляду охоронних документів на право інтелектуальної власності України або інших країн, од.

1. Охоронний документ (науковий твір). Линдін МС, Сікора ВВ, Линдіна ЮМ, Сікора КО, Романюк АМ. Алгоритм диференційної діагностики та прогнозування перебігу пухлин молочної залози за допомогою визначення експресії молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену. 10 с. № 121802 від 11.12.2023.

2. Охоронний документ (науковий твір). Кравченко ЯО, Максакова ОВ, Линдін МС, Сікора ВВ, доцент Борисюк ВМ, Романюк АМ. Комплексна оцінка методів ідентифікації карцином та їх метастазів за допомогою пухлино-специфічних флюорофорів. 12 с. Заявка № с202307090 від 03.10.2023.

3. Охоронний документ (патент України на корисну модель). Піддубний АМ, Сікора ВВ, Кузенко ЄВ, Москаленко РА, Линдін МС, Гирявенко НІ, Чижма РА, Линдіна ЮМ, Сікора КО, Романюк АМ. Пристрій для ротаційного перемішування рідких сумішей і розчинів у біомедичних дослідженнях. 6 с. Заявка № u202304989 від 24.10.2023.

Зроблено доповіді на:

1. Тридцять першому щорічному міжнародному СЕА симпозиумі (Нью-Йорк, США, 2023).

2. Науково-практична конференція, присвячена 30-річчю заснування асоціації патологоанатомів України «Актуальні проблеми патологічної анатомії» (Київ, 2023).

3. Двадцять четверта щорічна конференція – «YUCOMAT 2023». (Герцег-Нові, Чорногорія, 2023).

4. XXXV Європейському конгресі патологів (Дублін, Ірландія, 2023).

5. Міжнародна науково-практична конференція (Ужгород, Україна, 2023).

6. Міжнародна конференція «HGSC – Helicobacter genomics, signaling and carcinogenesis» (Баварія, Німеччина, 2023).

7. V науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, Україна, 2023).

До звіту додаються електронні* копії наукових публікацій, охоронних документів, інша наукова продукція (окрім матеріалів, які містять інформацію з обмеженим доступом) (Додаток 2 до звіту).

* - у випадку необхідності надання друкованої версії звіту, до нього додаються друковані додатки (окрім великих (більше 50 стор.) за обсягом монографій, підручників, словників тощо та матеріалів, які містять інформацію з обмеженим доступом).

19. Рішення наукової ради Сумського державного університету щодо результатів розгляду проміжного звіту: про відповідність виконаних за проектом робіт технічному завданню/календарному плану, протокол № 9 від 30 листопада 2023 р.

****** - зазначається і надається лише у випадку наявності відповідних вимог від замовника/ грантодавача. Також до звіту необхідно додати копію витягу з протоколу засідання відповідної ради (органу) в електронному (друкованому) вигляді (**Додаток 3 до звіту**).

20. Анотація основних результатів звітнього етапу проєкту (готується українською та англійською мовами (до 30 рядків кожною мовою), у форматі, придатному для розуміння загальною аудиторією (науково-популярним стилем) (**Додаток 4 до звіту**).

Додаток 1
до проміжного звіту

Перелік виконавців проєкту з оплатою праці

№	Прізвище, ім'я, науковий ступінь, вчене звання <i>(особистий підпис, у разі необхідності)</i>	Основне місце роботи або здобуття освіти	Зазначити вік та наявність статусу молодого вченого (на момент подання звіту)	Посада за проєктом (або договір ЦПХ) та роль у проєкті (керівник, відповідальний виконавець, виконавець, студент, аспірант тощо)	Основні завдання у проєкті (стисло зазначити функції)
1	Сікора Владислав Володимирович, к.мед.н, доцент	СумДУ	32 роки, молодий вчений	старший науковий співробітник, керівник	Організація проведення наукових досліджень, контроль виконання завдань, аналіз отриманих результатів, підготовка наукових публікацій, презентація результатів на конференціях.
2	Гирявенко Наталія Іванівна, к.мед.н, доцент	СумДУ	42 роки	молодший науковий співробітник, відповідальний виконавець	Проведення гістохімічних та імуногістохімічних досліджень, аналіз результатів.
3	Линдіна Юлія Миколаївна, к.мед.н, асистент	СумДУ	36 років	старший науковий співробітник, виконавець	Проведення імунофлюоресцентних досліджень, аналіз даних, виділення ДНК, РНК та білків із клітин та тканин.
4	Кравченко Ярослав Олегович, к.фіз.-мат.н	СумДУ	32 роки, молодий вчений	договір ЦПХ, виконавець	Аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, підготовка публікацій.
5	Линдін Микола Сергійович, к.мед.н, доцент	СумДУ	37 років	старший науковий співробітник, виконавець	Проведення молекулярно-генетичних досліджень, аналіз отриманих даних, підготовка публікацій, презентація результатів на конференціях.
6	Смородська Ольга Миколаївна	СумДУ	32 роки, молодий вчений	договір ЦПХ, аспірант	Робота з архівним матеріалом, статистична обробка даних.

№	Прізвище, ім'я, науковий ступінь, вчене звання (особистий підпис, у разі необхідності)	Основне місце роботи або здобуття освіти	Зазначити вік та наявність статусу молодого вченого (на момент подання звіту)	Посада за проектом (або договір ЦПХ) та роль у проєкті (керівник, відповідальний виконавець, виконавець, студент, аспірант тощо)	Основні завдання у проєкті (стисло зазначити функції)
7	Сікора Катерина Олексіївна	СумДУ	29 років, молодий вчений	молодший науковий співробітник, аспірант	Проведення гістологічних та імуногістохімічних досліджень, аналіз даних.
8	Дригваль Богдан Олександрович	СумДУ	30 років, молодий вчений	договір ЦПХ, аспірант	Робота з архівним матеріалом, статистична обробка даних, культивування клітин.
9	Строй Єлизавета Антонівна	СумДУ	25 років, молодий вчений	договір ЦПХ, аспірант	Виділення та аналіз ДНК та РНК із клітин та тканин, аналіз даних.
10	Янко Ілля Костянтинович	СумДУ	22 роки, молодий вчений	лаборант, студент	Проведення культуральних досліджень, інтерпретація результатів.
11	Целоко Дарія Генадійвна	СумДУ	19 років, молодий вчений	договір ЦПХ, студент	Участь у проведенні гістологічних та імуногістохімічних досліджень, робота з архівним матеріалом.
12	Сокура Вікторія Андріївна	СумДУ	19 років, молодий вчений	договір ЦПХ, студент	Участь у проведенні молекулярно-генетичних досліджень, інтерпретація результатів.

Додаток 2
до проміжного звіту

Копії наукових публікацій, охоронних документів, іншої друкованої наукової продукції

Додаток 3
до проміжного звіту

Копія витягу з протоколу засідання відповідної ради (органу) щодо результатів розгляду проміжного звіту

Анотація основних результатів звітнього етапу проєкту

Результати, отримані при виконанні першого етапу проєкту, демонструють особливості варіабельності МКА-РЕА-1,-5,-6,-7,-20 та ЦОГ-1,-2 при неопластичній трансформації та їх вплив на фенотипічні та прогностичні особливості карцином. Доведено, що зростання експресії ЦОГ-2 призводить до прогресування карцином, індукуючи проліферацію пухлинних клітин, інгібування апоптозу, посиленню VEGF-залежного ангиогенезу та прогностично-несприятливого зростання інфільтрації пухлинного мікрооточення М2-макрофагами. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між ER та COX2 у гіперплазованому ендометрії, що може вказувати на їх синергічну участь у ініціюванні та прогресування гіперпластичних процесів.

У кооперації з провідними вченими Німеччини нами вперше визначено проонкогенний вплив запалення на клітини передміхурової залози. Показано, що такі цитокіни, як фактор некрозу пухлин та інтерферон-гамма стимулюють епітеліально-мезенхімальну трансформацію, міграційний потенціал клітин та синтез ними проонкогенних РНК та білків. При цьому не спостерігалось підвищення МКА-РЕА після інкубації клітин з LPS, IL-6, IL-8 та IL-17. У рамках цього проєкту було проаналізовано генну експресію JAK/STAT, генів шляху NFκB, а також генів, залучених до епітеліально-мезенхімальної трансформації. З одного боку, обробка клітин RWPE-1 TNFα та IFNγ призводить до збільшення експресії не лише МКА-РЕА1, але й JAK2, STAT1, STAT2, REL A, REL B, NFκB1, NFκB2 та віментину. Крім того, спостерігається зниження експресії Е-кадгерину. З іншого боку, клітини RWPE-1, трансфіковані людським МКА-РЕА1-4L, виявляють підвищену експресію STAT1, STAT2, REL B і знижену експресію Е-кадгерину і віментину, що вказує на те, що дерегуляція генів, пов'язаних із злоякісністю, може бути пов'язана з надмірною експресією МКА-РЕА1-4L.

The results obtained during the execution of the first stage of the project demonstrate the peculiarities of variability in CEACAM-1, -5, -6, -7, -20, and COX-1, -2 under non-neoplastic transformation conditions, as well as their impact on the phenotypic and prognostic characteristics of carcinomas. It has been established that an increase in the expression of COX-2 leads to carcinoma progression by inducing tumor cell proliferation, inhibiting apoptosis, enhancing VEGF-dependent angiogenesis, and promoting prognostically unfavorable growth of tumor microenvironment infiltration by M2 macrophages. A direct correlation between ER and COX2 in hyperplastic endometrium has been identified, suggesting their synergistic involvement in the initiation and progression of hyperplastic processes.

In collaboration with leading German scientists, we have, for the first time, identified the oncogenic influence of inflammation on prostate gland cells. It has been demonstrated that cytokines such as tumor necrosis factor and interferon-gamma stimulate epithelial-mesenchymal transformation, cell migration potential, and the synthesis of pro-oncogenic

RNA and proteins. Interestingly, no increase in CEACAMs was observed after cell incubation with LPS, IL-6, IL-8, and IL-17.

Within the framework of this project, the gene expression of JAK/STAT pathway, NFκB pathway genes, and genes involved in epithelial-mesenchymal transformation were analyzed. On one hand, treatment of RWPE-1 cells with TNFα and IFNγ led to increased expression not only of CEACAM1 but also of JAK2, STAT1, STAT2, REL A, REL B, NFκB1, NFκB2, and Vimentin. Additionally, a decrease in E-cadherin expression was observed. On the other hand, RWPE-1 cells transfected with human CEACAM1-4L showed enhanced expression of STAT1, STAT2, REL B, and reduced expression of E-cadherin and vimentin. This suggests that the dysregulation of genes associated with malignancy may be linked to the overexpression of CEACAM1-4L.