

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0826U004480

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 11-08-2026

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: Наказ ІЕПОР ім.Р.Є.кавецького НАН України №86-ЗАГ від 19.10.2026



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мушій Олександр Михайлович

2. Oleksandr M. Mushii

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: онкологія

Дата захисту: 30-09-2026

Спеціальність за освітою: біологія

Місце роботи здобувача: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 16879

Повне найменування юридичної особи: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.15, 34.19, 76.29.49.05, 76.29.49.07, 76.03.35

Тема дисертації:

1. Інтегративний аналіз архітектури колагенової стромы та молекулярно-біологічних маркерів її ремоделювання при раку молочної залози
2. Integrative analysis of the architecture of the collagenous stroma and molecular-biological markers of its remodeling in breast cancer.

Реферат/анотація:

1. Дисертаційну роботу присвячено ідентифікації особливостей просторової організації та кількісних характеристик колагенової матриці, асоційованих з агресивністю перебігу РМЗ. Об'єктом дослідження був рак молочної залози, а предметом — колагеновий каркас тканини РМЗ, його кількісні параметри та їхні взаємозв'язки з експресією MMP1, MMP8, TIMP3 і LOX та мікроРНК, залучених до регуляції ремоделювання колагенової стромы. Уперше розроблено та апробовано алгоритм верифікації параметрів дезорганізації колагенового матриксу у тканині РМЗ, який поєднує гістохімічне забарвлення, цифрову сегментацію волокон і подальший морфометричний аналіз. Апробацію алгоритму проведено на 120 зразках тканини РМЗ та 30 зразках тканини фіброаденом. Загалом проаналізовано близько 1,4 млн колагенових волокон, що

дозволило кількісно охарактеризувати архітекtonіку стромального компонента доброякісних і злоякісних новоутворень молочної залози та мінімізувати суб'єктивність морфологічної оцінки. Встановлено, що тканина РМЗ має специфічний морфометричний профіль організації колагенового матриксу. Порівняно з тканиною доброякісних новоутворень молочної залози вона характеризувалася зменшенням довжини ($p < 0,001$) і ширини ($p < 0,001$) колагенових волокон на тлі підвищення їхньої прямолінійності ($p < 0,001$) та зміни просторової орієнтації ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що малігнізація супроводжується не лише кількісною перебудовою строми, а й формуванням відмінного топологічного профілю волокнистого матриксу.

Доведено зв'язок морфометричних характеристик колагенової строми зі ступенем поширеності пухлинного процесу. Збільшення розміру РМЗ асоціювалося зі зменшенням довжини ($p = 0,0006$) і ширини ($p < 0,0001$) колагенових волокон та підвищенням їхньої щільності ($p = 0,0027$). Наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах супроводжувалася зменшенням довжини і ширини волокон, збільшенням їхньої прямолінійності та щільності, а також підвищенням показника TSR (для всіх зазначених змін $p < 0,0001$).

Найтісніші кореляційні зв'язки з клінічними характеристиками РМЗ встановлено для ширини колагенових волокон: із категорією Т коефіцієнт кореляції становив $r = -0,751$, а з категорією N — $r = -0,711$. Щільність волокон прямо корелювала з категорією N ($r = 0,790$). На основі отриманих результатів побудовано багатофакторні регресійні моделі. Встановлено, що ширина, довжина та щільність колагенових волокон є незалежними предикторами розміру пухлинного вогнища; коефіцієнт детермінації відповідної моделі становив $R^2 = 0,679$. Ширина і щільність волокон разом із показником TSR були незалежними предикторами метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів; модель пояснювала 77,2% варіабельності досліджуваної ознаки ($R^2 = 0,772$). Це підтверджує можливість кількісного використання архітекtonіки колагенової строми для комплексного оцінювання агресивності РМЗ. Ідентифіковано профіль експресії білків ремоделювання стромального мікрооточення та встановлено його зв'язок із просторовою організацією колагенової матриці. Експресія MMP1 прямо корелювала з прямолінійністю колагенових волокон ($r = 0,273$), тоді як експресія MMP8 була обернено пов'язана з їхньою шириною, довжиною та прямолінійністю (r від $-0,267$ до $-0,303$). Рівень TIMP3 обернено корелював із шириною, прямолінійністю та щільністю волокон і прямо — з кутом їхньої орієнтації (r від $-0,462$ до $0,443$). Для LOX встановлено пряму кореляцію з кутом орієнтації колагенових волокон ($r = 0,301$). Показано, що низькодиференційований РМЗ характеризувався підвищенням експресії MMP1 на 59,2%, MMP8 — на 96,6% та LOX — у 2,05 рази ($p < 0,05$). Збільшення розміру пухлини та наявність метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів супроводжувалося підвищенням рівня LOX відповідно на 74,2 і 57,8%, тоді як у пухлинах категорії T2 експресія TIMP3 знижувалася на 65,6% ($p < 0,05$). Отже, поєднане визначення MMP1, MMP8, TIMP3 і LOX із морфометричними параметрами колагенових волокон цілісно відображає структурні та молекулярні прояви ремоделювання пухлинної строми при прогресуванні РМЗ. Уперше встановлено асоціацію експресії мікроРНК, залучених до регуляції генів ремоделювання позаклітинного матриксу, з клініко-патологічними характеристиками РМЗ. Підвищена експресія miR-26b-5p була пов'язана з відсутністю метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та люмінальним В молекулярним підтипом ($p < 0,05$). Високий рівень miR-100-5p асоціювався з меншим розміром первинної пухлини та початковою стадією пухлинного процесу ($p < 0,05$), а підвищена експресія miR-142-3p — з HER2/неu -позитивним молекулярним підтипом ($p < 0,05$). Ці результати розширюють уявлення про регуляторні механізми ремоделювання пухлинного мікрооточення та обґрунтовують подальше дослідження зазначених мікроРНК як потенційних маркерів перебігу РМЗ..

2. The dissertation aimed to identify the spatial organisation features and quantitative characteristics of the collagen matrix associated with aggressive breast cancer behaviour. The object of the study was breast cancer, whereas the subject comprised the collagen framework of BC tissue, its quantitative parameters, and their associations with the expression of MMP1, MMP8, TIMP3, LOX, and microRNAs involved in the regulation of collagen stromal remodelling. For the first time, an algorithm for verifying collagen matrix disorganisation in BC tissue was developed and tested by combining histochemical staining, digital fibre segmentation, and subsequent morphometric analysis. The algorithm was evaluated using 120 BC tissue samples and 30 fibroadenoma tissue samples. Approximately 1.4 million collagen fibres were analysed, enabling quantitative characterisation of stromal

architecture in benign and malignant breast neoplasms while reducing the subjectivity of morphological assessment. BC tissue was shown to possess a specific morphometric profile of collagen matrix disorganisation. Compared with benign breast neoplasms, BC tissue was characterised by reduced collagen fibre length ($p<0.001$) and width ($p<0.001$), together with increased fibre straightness ($p<0.001$) and altered spatial orientation ($p<0.05$). These findings demonstrate that malignant transformation is accompanied not only by quantitative stromal remodelling but also by the formation of a distinct topological profile of the fibrous matrix. The morphometric characteristics of the collagen stroma were associated with the extent of tumour progression. Increasing tumour size was associated with reduced collagen fibre length ($p=0.0006$) and width ($p<0.0001$) and with increased fibre density ($p=0.0027$). Regional lymph node involvement was accompanied by reduced fibre length and width, increased straightness and density, and a higher TSR ($p<0.0001$ for all listed changes). The strongest correlations with the clinical characteristics of BC were identified for collagen fibre width: the correlation coefficients were $r=-0.751$ for the T category and $r=-0.711$ for the N category. Fibre density was positively correlated with the N category ($r=0.790$). Multivariable regression models were constructed from the obtained data. Collagen fibre width, length, and density were identified as independent predictors of primary tumour size, with the corresponding model achieving a coefficient of determination of $R^2=0.679$. Fibre width and density together with TSR were independent predictors of regional lymph node involvement; this model explained 77.2% of the variability in the outcome ($R^2=0.772$). These findings support the quantitative use of collagen stromal architecture for the integrated assessment of aggressive BC behaviour. The expression profile of stromal remodelling proteins and its relationship with the spatial organisation of the collagen matrix were determined. MMP1 expression was positively correlated with collagen fibre straightness ($r=0.273$), whereas MMP8 expression was inversely associated with fibre width, length, and straightness (r ranging from -0.267 to -0.303). TIMP3 expression was inversely correlated with fibre width, straightness, and density and positively correlated with fibre orientation angle (r ranging from -0.462 to 0.443). LOX expression was positively correlated with collagen fibre orientation angle ($r=0.301$). Poorly differentiated tumours were characterised by increases in MMP1 expression of 59.2%, MMP8 expression of 96.6%, and LOX expression of 2.05-fold ($p<0.05$). Increasing tumour size and regional lymph node involvement were accompanied by increases in LOX expression of 74.2% and 57.8%, respectively, whereas TIMP3 expression was reduced by 65.6% in T2 tumours ($p<0.05$). Thus, the combined assessment of MMP1, MMP8, TIMP3, and LOX with collagen fibre morphometry comprehensively reflects the structural and molecular manifestations of tumour stromal remodelling during BC progression. For the first time, associations were established between the expression of microRNAs involved in regulating extracellular matrix remodelling genes and the clinicopathological characteristics of BC. Higher miR-26b-5p expression was associated with the absence of regional lymph node involvement (N0) and with the luminal B molecular subtype ($p<0.05$). Higher miR-100-5p expression was associated with a smaller primary tumour and a lower disease stage ($p<0.05$), while increased miR-142-3p expression was associated with the HER2-positive molecular subtype ($p<0.05$). These findings extend current understanding of the regulatory mechanisms underlying tumour microenvironment remodelling and support further investigation of these microRNAs as potential markers of the clinical course of BC.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Lukianova, N., Zadvorny, T., Mushii, O., Pyatchanina, T., & Chekhun, V. (2022). Evaluation of diagnostic algorithm based on collagen organization parameters for breast tumors. *Experimental oncology*, 44(4),

281–286. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.19137//A>

- 2. Chekhun, V., Martynyuk, O., Lukianova, Y., Mushii, O., Zadvornyi, T., & Lukianova, N. (2023). Features of breast cancer in patients of young age: search for diagnosis optimization and personalized treatment. *Experimental oncology*, 45(2), 139–150. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.02.139//A>
- 3. Chekhun, V., Mushii, O., Zadvornyi, T., Borikun, T., Martyniuk, O., Kashuba, E., Kryzhanivska, A., Andriiv, A., Diakiv, I., & Lukianova, N. (2023). Features of COL1A1 expression in breast cancer tissue of young patients. *Experimental oncology*, 45(3), 351–363. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.03.351//A>
- 4. Lukianova, N., Mushii, O., Zadvornyi, T., & Chekhun, V. (2024). Development of an algorithm for biomedical image analysis of the spatial organization of collagen in breast cancer tissue of patients with different clinical status. *FEBS open bio*, 14(4), 675–686. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13773//A>
- 5. Lukianova, N., Mushii, O., Zadvornyi, T., Borikun, T., Pavlova, A., Kunska, L., & Chekhun, V. (2024). Features of collagenase gene expression in breast cancer tissue: an open databases analysis. *Oncology*, 26(1), 22–8. <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.01.022//B>
- 6. Задворний, Т. В., Бурда, Т. С., Мушій, О. М., Базась, В. М., Павлова, А. О., Шепеленко, І. В., & Лук'янова, Н. Ю. (2025). Роль стресорних факторів у модуляції експресії та функціональної активності матриксних металопротейназ. *Oncology*, 27(2), 111–118. <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.02//B>
- 7. Martyniuk, O., Mushii, O., & Pavlova, A. (2026). Integrated analysis of hsa-miR-26b-5p and hsa-miR-186-5p in blood serum and tumor tissue reveals their prognostic and predictive significance in breast cancer. *Experimental oncology*, 48(1), 31–39. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2026.01.031//A>
- 8. Chekhun, V., Lukianova, Y., Mushii, O., Zadvornyi, T., Pavlova, A., Burda, T., & Lukianova, N. (2026). Breast cancer microenvironment composition associated with high PD-L1 expression. *BMC cancer*. <https://doi.org/10.1186/s12885-026-15542-0//A>
- 9. Mushii O.M., Burda T.S., Shevchuk A.O., Kokoilo M.V., Levenets A.Yu., Zadvornyi T.V. Collagen matrix remodelling as a factor tumour progression aggressiveness: the role of proteases and cross-linking enzymes. *Онкологія*. 2026. 28, No 2. С. 97–111. <https://doi.org/10.15407/oncology.2026.02.097//B>
- 10. Oleksandr Mushii, Taras Zadvornyi, Nataliia Lukianova, Vasyl Chekhun. Collagen extracellular matrix quantitative parameters in benign and malignant breast cancer neoplasms. BSI Science and Society Conference 2023. 20230448, February 25–26, 2023, University of Toronto.
- 11. Oleksandr Mushii, Taras Zadvornyi, Tetiana Borikun, Olena Martyniuk, Yelyzaveta Lukianova, Vasyl Chekhun. Prognostic and predictive value of COL1A1 in breast cancer patients of young age. 1st International Conference for Doctoral Students and Young Scientists, "OncoPhD", Abstr, 2024, 60 p. Lublin, October 20–22, 2023
- 12. Oleksandr Mushii, Taras Zadvornyi, Nataliia Lukianova, Vasyl Chekhun. Correlation between collagen fiber morphometric parameters and aggressiveness of breast cancer. International Scientific Conferences on Medicine & Public Health, Research Week 2023, Rīga Stradiņš University, Riga, Latvia. *Medicina*, Volume 59, Supplement 2, p. 152.
- 13. Oleksandr Mushii, Olena Martyniuk, Taras Zadvornyi, Tetiana Borikun, Anastasiia Koziaruk, Yelyzaveta Lukianova, Vasyl Chekhun. Prognostic Role of COL1A1 in Young Age Breast Cancer Patients. Науково-практична конференція «Молодіжна наука заради миру та розвитку», 8–10 листопада 2023, Чернівці. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, с. 28–31.
- 14. Mushii O., Lukianova N., Zadvornyi T., Pavlova A., Martyniuk O., Chekhun V. Differential expression of matrix metalloproteinases in benign and malignant mammary gland tissue. XX міжнародна наукова конференція студентів і аспірантів «Молодь і поступ в біології», 18–20 квітня 2024, Львів. Abstract book, p.p. 287–288
- Shevchuk A., Mushii O., Zadvornyi T. Study of collagenase gene expression profiles in breast cancer: bioinformatic open data analysis. XXI International conference of students and young scientists «Shevchenkivska vesna: advancements in life sciences», Kyiv, 24–26 April, 2024. Book of abstracts, p.p. 63–64.

- 16. Oleksandr Mushii, Taras Zadvornyi, Anastasiia Shevchuk, Vasyl Chekhun. The relationship between collagen matrix remodeling proteins and the clinical status of breast cancer patients. International Research Conference On Medical And Health Care Sciences «Knowledge for Use in practice», 26-28 March 2025, Riga, Latvia. Book of abstracts, p. 225
- 17. Mushii O., Zadvornyi T., Burda T., Shevchuk A., Pavlova A. MicroRNA-Based Multiple Logistic Regression Models for Predicting Molecular Subtypes of Breast Cancer. 11th BSI Science and Society Conference 2026. 2026109
- 18. Методичні рекомендації «Колагени як предиктивні маркери ефективності хіміотерапевтичного лікування хворих на рак молочної залози молодого віку» (В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лук'янова, Є.В. Кашуба, Т.В. Борікун, Т.В. Задворний, В.М. Базась, А.О. Павлова, О.М. Мушій, І.В. Шепеленко, І.М. Тодор, А.Є. Крижанівська, І.Б. Дяків, А.В. Андріїв//Київ, 2023. – 21 с.) <https://www.iepor.site/wp-content/uploads/2024/04/2.pdf>

Наукова (науково-технічна) продукція: методичні документи

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0121U110569, 0122U201203, 0123U102991

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Чехун Василь Федорович

2. Vasyl F. Chekhun

Кваліфікація: д.мед.н., професор, академік НАН України, 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1024-3703

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Островська Галина Віталіївна

2. Galyna V. Ostrovska

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-3307-9099

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, Київ, 01033, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Геращенко Ганна Володимирівна

2. Ganna V. Gerashchenko

Кваліфікація: д. б. н., с.н.с., 03.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4700-5736

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гоголь Сергій Володимирович

2. Serhii V. Hohol

Кваліфікація: к. б. н., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Завелевич Михайло Петрович

2. Myhaylo P. Zavelevich

Кваліфікація: к. б. н., с.д., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради

Ганусевич Ірина Іванівна

Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні

Ганусевич Ірина Іванівна

Відповідальний за підготовку
облікових документів

Маковецька Людмила Ігорівна

Реєстратор

Юрченко Тетяна Анатоліївна

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності



Юрченко Тетяна Анатоліївна