

УДК 616-092.4.6:577.112.85:615.276:616-006.44

Ж. М. Мінченко¹, А. Д. Кустовська², С. В. Примаченко², О. О. Дмитренко¹, Т. Ф. Любарець¹✉, Т. Ю. Шляхтиченко¹, В. В. Балан¹, В. Г. Бебешко¹

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна

²Національний авіаційний університет, проспект космонавта Комарова, 1, м. Київ, 03058, Україна

ІМУНОГЕНЕТИЧНИЙ ТА ФАРМАКОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЛІКОПРОТЕЇНІВ СИСТЕМИ АВО ЯК КРИТЕРІЇВ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ЧУТЛИВОСТІ ЩОДО ПРОТИПУХЛИННОГО ПРЕПАРАТУ БОРТЕЗОМІБУ У ХВОРИХ НА ПЛАЗМОКЛІТИННУ МІЄЛОМУ

Мета роботи – експериментальне дослідження особливостей дії препарату бортезоміб у хворих на плазмноклітинну мієлому (ПКМ) залежно від носійства конкретного фенотипу і фармакохімічної характеристики глікопротеїнів системи АВО.

Матеріали і методи. Дослідження проведені у 104 хворих на ПКМ, серед них – 49 осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, та 65 пацієнтів групи порівняння. Імуногенетичні критерії позитивної відповіді на лікувальні програми визначали на основі тривалості ремісії, відсутності інфекційних ускладнень і ступеня наявності хронічної ниркової недостатності як ускладнення захворювання.

Результати. Розглянута можливість участі глікопротеїнів А і В у формуванні біологічної індивідуальності людини на рівні білок-білкової взаємодії з лікарським протипухлинним препаратом бортезомібом, який широко застосовується в онкологічній практиці, зокрема при лікуванні ПКМ. Доведено, що селективною мішенню для бортезомібу є глікопротеїн В, що уповільнює розпізнавання і взаємодію антигена В з моноклональним анти-В антитілом, при цьому термін аглютинації подовжується на 66 %. Квантово-хімічні розрахунки підтвердили припущення, що реакція утворення комплексу бортезомібу з глікопротеїном В складає підґрунтя формування взаємодії з основною реакцією інгібування протеасоми 26S, що, певною мірою, сприяє уповільненню дії препарату. Для пацієнтів з групами крові О (I) і А (II) рівновага зміщується в бік основної реакції, що зумовлює вищу ефективність препарату.

Висновки. Оскільки комплексоутворення відбувається переважно в лужному середовищі, пацієнтам з групою крові В (III) та наявною хронічною нирковою недостатністю рекомендовано обмежувати введення препаратів з лужною реакцією щонайменше протягом доби після введення бортезомібу, відповідно до періоду його напіврозпаду в плазмі.

Ключові слова: плазмноклітинна мієлома, бортезоміб, глікопротеїни А і В, білок-білкова взаємодія, фармакохімічний аналіз, імуногенетичні фактори.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2019. Вип. 24. С. 426–438. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-426-438

✉ Любарець Тетяна Федорівна, e-mail: tliubarets@yahoo.com

Zh. M. Minchenko¹, A. D. Kustovska², S. V. Prymachenko², O. O. Dmytrenko¹, T. F. Liubarets¹✉, T. Yu. Shlyahchchenko¹, V. V. Balan¹, V. G. Bebeshko¹

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

²National Aviation University, 1 Cosmonaut Komarov ave., Kyiv, 03058, Ukraine

IMMUNOGENETIC AND PHARMACOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF THE ABO SYSTEM GLYCOPROTEIN PROPERTIES AS CRITERIA OF INDIVIDUAL SENSITIVITY TO ANTITUMOR AGENT BORTEZOMIB IN THE PLASMA CELL MYELOMA PATIENTS

Objective. Experimental study of the effect profile of bortezomib in the plasma cell myeloma (PCM) patients depending on a specific phenotype carrier state and a pharmacochemical characteristics of ABO system glycoproteins.

Materials and methods. The research was conducted on the 104 PCM patients, including the Chornobyl NPP accident survivors (n = 49) and 65 study subjects in the comparison group. Immunogenetic criteria for positive response to the applied treatment protocols were issued according to the duration of remission, absence of infectious complications, and evidence of chronic renal failure as a disease complication.

Results. Possibility of glycoproteins A and B participation in the formation of human biological individuality at a level of protein-protein interaction with antineoplastic drug bortezomib, which is widely used in cancer management practice, in particular in the PCM treatment is considered. The glycoprotein B was shown being a selective target for bortezomib, slowing down the recognition and interaction of antigen B with monoclonal anti-B antibody, while the agglutination period lengthens at that by 66 %. Assumption that the formation of bortezomib complex with glycoprotein B provides a background for interaction with the key reaction of proteasome 26S inhibition, which to some extent contributes to the drug effect retardation was confirmed through the quantum-chemical calculations. Equilibrium is shifted toward the main reaction leading to a higher drug efficacy in patients with blood groups O (I) and A (II).

Conclusions. Since the complexation occurs predominantly in alkaline medium the administration of drugs with alkaline reaction should be restricted for at least round the clock after administration of bortezomib according to its half-life in plasma in patients with B (III) blood group and chronic renal failure.

Key words: plasma-cell myeloma, bortezomib, glycoproteins A and B, protein-protein interaction, pharmacochemical characterization, immunogenic factors.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2019;24:426-438. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-426-438

ВСТУП

Одним з актуальних напрямків досліджень в онкогематології на сьогодні є пошук специфічних маркерів оптимізації терапії хронічних лімфопроліферативних новоутворень (ХЛПН) [1], що включає і фармакогенетичний аналіз для ідентифікації генів-кандидатів та антигенних детермінант генетичних систем крові як критеріїв індивідуальної чутливості щодо протипухлинних препаратів, зокрема бортезомібу, у хворих на плазмноклітинну мієлому (ПКМ).

Усі ступені кінетики та динаміки лікарських препаратів пов'язані з дією специфічних і неспецифічних ферментів та білків. Враховуючи широкий біохімічний поліморфізм популяцій людей, можна припустити, що ефективність конкретного препа-

INTRODUCTION

Identification of specific markers for optimization of the chronic lymphoproliferative neoplasm (CLPN) treatment is one of the most important research fields in oncohematology [1]. It includes a pharmacogenetic characterization to identify the candidate genes and antigenic determinants of the genetic blood systems as individual sensitivity criteria to anti-cancer drugs and bortezomib in particular in the plasma cell myeloma (PCM) patients.

All stages of kinetics and dynamics of pharmaceutical preparations are related to the effects of specific and nonspecific enzymes and proteins. Given the wide biochemical polymorphism of human populations, it can be assumed that the

✉ Tetiana F. Liubarets, e-mail: tliubarets@yahoo.com

рату на етапах біотрансформації пов'язана з поліморфною системою ферментів, білків, рецепторів та інших клітинних мішеней [2, 3], що й обумовлює відмінності реакції організму на лікарські препарати.

Сучасні підходи до лікування ХЛПН базуються на принципах терапії з використанням препаратів направленої спрямованості, зокрема бортезомібу, який застосовується для лікування ПКМ. Препарат призначений для пригнічення конкретних молекулярних шляхів, критичних для виживання пухлинних клітин, є інгібітором протеасоми 20S і сприяє апоптозу злякано трансформованих клітин, які втратили альтернативну протеасому.

Оскільки мішенями дії даного препарату у хворих на ПКМ є плазматичні клітини лімфоїдного походження, а наші дослідження були пов'язані з фармакохімічною структурою антигенів системи АВО, вивчення характеру міжмолекулярного розпізнавання і специфіки відповіді на бортезоміб, як біологічно активну сполуку, розглядалися в контексті немішеневої взаємодії.

Антигени системи АВО є філогенетично більш ранніми і еволюційно детермінованими серед усіх відомих на сьогодні систем еритроцитів, що забезпечує існування організму у навколишньому середовищі за умов впливу екзогенних та ендогенних чинників. Експресія групових антигенів А і В, як алогенних, стадієспецифічних та диференційних маркерів з високою імуногенністю, може бути порушена внаслідок зляканої трансформації і в подальшому призвести до соматичної модифікації специфічних антигенів [4, 5]. Дослідження світової спільноти в галузі онкогематології та наші попередні дослідження свідчать, що антигени груп крові пов'язані з ризиком виникнення солідних зляканих новоутворень і гематологічних хвороб, тому більшість дослідників визнають їх значення як прогностичних критеріїв перебігу захворювань [6, 7]. Ключове значення антигенів даної системи у процесах життєдіяльності організму і висока різноманітність біологічних функцій склали підґрунтя для нового погляду на значущість окремих механізмів у формуванні відповіді на різноманітні хімічні та біологічні стимули. Це, зокрема, регулювання функцій біологічних систем за принципом розпізнавання і білок-лігандної взаємодії, яка індукує на клітинному рівні трансляційні модифікації білків, каскад реакцій у метаболічних, транспортних та імунологічних процесах. Саме ці процеси регулюють диференціювання клітин та їх проліферацію. Тому дослідження участі глікопротеїнів А і В у процесах формування біоло-

effectiveness of a particular drug at the stages of biotransformation is associated with a polymorphic system of enzymes, proteins, receptors and other cellular targets [2, 3], which are a source of differences in organism response to medications.

Contemporary approaches in the management of CLPN are based on the principles of therapy using the target-directed drugs, bortezomib in particular, which is used to treat the PCM. The drug is designed to suppress the specific molecular pathways critical for the tumor cells survival. It is an inhibitor of the 20S proteasome and promotes the apoptosis of malignantly transformed cells that have lost an alternative proteasome.

Since the plasma cells of lymphoid origin are the targets of this drug in PCM patients, and our research has covered the pharmacokinetic structure of the ABO system antigens, the study of the nature of intermolecular recognition and specificity of response to bortezomib as a biologically active compound was considered in the context of non-targeted interaction.

The ABO system antigens are phylogenetically earlier and evolutionarily determined ones among all erythrocyte systems known today, which ensures the existence of organism in environment under the influence of exogenous and endogenous factors. Expression of the group antigens A and B as allogeneic, stage-specific and differential markers of high immunogenicity may be disturbed due to malignant transformation and subsequently lead to somatic modification of specific antigens [4, 5]. The worldwide research in the field of oncohematology and our previous studies suggest that the blood group antigens are associated with a risk of solid malignant tumors and hematological diseases, therefore most of researchers recognize their importance as the prognostic criteria for a disease course [6, 7]. The key role of antigens of this system in the vital processes of organism and the high diversity of biological functions appeared a background for the new consideration of significance of individual mechanisms in the response to a variety of chemical and biological stimuli. It is, in particular, the regulation of biological system functions on a recognition principle and protein-ligand interaction, which induces the translational modifications of proteins at the cellular level, both with a cascade of reactions in metabolic, transport and immunological processes. Just these processes regulate the cell differentiation and their proliferation. Therefore, the study of glycoproteins A and B par-

гічної індивідуальності людини на рівні білок-білкової взаємодії з лікарськими препаратами сприяє розширенню розуміння окремих механізмів рецепторних процесів, основу яких складають лігандні взаємодії.

МЕТА

Мета роботи полягала в експериментальному дослідженні особливостей дії препарату бортезоміб у хворих на ПКМ залежно від носійства конкретного фенотипу і фармакохімічної характеристики глікопротеїнів системи АВО.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Ефективність терапії ПКМ було проаналізовано у 104 пацієнтів з II стадією захворювання за класифікацією Durie-Salmon (1975), які отримували лікування відповідно до клінічних протоколів із включенням бортезомібу у відділенні радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Інституту клінічної радіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» (ІКР ННЦРМ), у тому числі – 49 постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС та 65 пацієнтів групи порівняння.

Критерії позитивної відповіді на лікувальні програми оцінювали на основі терміну тривалості ремісії і зниження рівня клініко-гематологічних показників, які визначають ступінь хронічної ниркової недостатності (ХНН). Аналіз АВО імуногенетичної структури когорти хворих на ПКМ (104 особи) та контрольної групи (250 осіб) проводили уніфікованим методом [8] за допомогою діагностичних моноклональних реагентів (МКА) анти-А, анти-В (ПП «Групотест», Україна). Оскільки в групі опромінених осіб не було виявлено ефекту соматичної модифікації антигенних детермінант (зниження або відсутність серологічної активності в реакції антиген-антитіло), для оцінки дії бортезомібу як чинника «біозондування» використовували периферичну кров хворих на ПКМ з групами крові А (10 осіб) та В (10 осіб) без урахування наявності в анамнезі контакту з іонізуючим випромінюванням. Кінцева концентрація препарату бортезоміб в розчині становила 0,006 г/мл.

Оцінювали дію препаратів у модельній системі *in vitro* [9] з використанням власної модифікації: біологічно активну речовину додавали не в цільну кров, а до попередньо відмитих еритроцитів відповідної групи крові. За контроль брали периферичну кров донорів з групами крові А (10 осіб) та В (10 осіб).

Participation in the processes of formation of human biological personality at the level of protein-protein interaction with therapeutic agents contributes to enhanced understanding of certain mechanisms of reception processes based on ligand interactions.

OBJECTIVE

Experimental study of the effect profile of bortezomib in the PCM patients depending on the specific phenotype carrier state and the pharmacochimical characteristics of ABO system glycoproteins.

MATERIALS AND METHODS

The efficacy of treatment was assayed in PCM patients (n = 104) with a disease stage II according to the classification by Durie-Salmon (1975). Patients were treated according to the clinical protocols including bortezomib at the Department of Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation of the Institute of Clinical Radiology of the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine NAMS of Ukraine» (ICR NRCRM). Study sample included the ChNPP accident survivors (n = 49) and the control group subjects (n = 65).

Criteria for a positive response to the treatment programs were evaluated according to the duration of remission and reduction of clinical and hematological parameters that determine a degree of the chronic renal failure (CRF). The ABO immunogenetic structure of the PCM patient cohort (n = 104) and control group (n = 250) was assayed by the unified method [8] using diagnostic monoclonal reagents (MCR) anti-A, anti-B (PP «Groupotest», Ukraine). Since no effect of somatic modification of antigenic determinants (reduction or absence of serological activity in the antigen-antibody reaction) was revealed in the group of exposed persons, the peripheral blood of PCM patients with blood groups A (n = 10) and B (n = 10) was used to evaluate the effect of bortezomib as a factor in «biosensing» without taking into account the contact to ionizing radiation in a history. Final concentration of bortezomib in solution was 0.006 g/mL.

The effect of drugs was evaluated in the model system *in vitro* [9] using own modification, namely the biologically active substance was added not to a whole blood, but to the previously washed erythrocytes of the corresponding blood group. Peripheral blood of donors with blood groups A (n = 10) and B (n = 10) was used as a control.

Квантово-хімічний розрахунок енергетичних параметрів та геометрії комплексів проводився в пакеті програм HyperChem 8.07 за методом молекулярної механіки, з використанням силового поля AMBER та Polak-Ribier алгоритму.

Quantum-chemical calculation of energy parameters and geometry of complexes was carried out in the HyperChem 8.07 program package by the method of molecular mechanics, using the AMBER force field and the Polak-Ribier algorithm.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

RESULTS

Оцінка поширеності фенотипів і генів за системою АВО та Rh у хворих на ПКМ з урахуванням перебігу захворювання показала вірогідно підвищену частоту носійства фенотипу В з порушенням генної рівноваги внаслідок зростання частоти алеля I^B у пацієнтів з ХНН, що дає підставу віднести даний імуногенетичний маркер до предикторів ускладненого перебігу захворювання (табл. 1, 2).

Estimation of the prevalence of phenotypes and genes of the ABO and Rh systems in PCM patients taking into account the disease course has shown a significantly increased incidence of phenotype B carrier status with a genetic imbalance due to the increase in I^B allele frequency in CRF patients which gives grounds for referring this immunogenetic marker to predictors of a complicated disease course (Tables 1, 2).

Для хворих на ПКМ при носійстві фенотипу А(II) на тлі збереження генної рівноваги характерно дос-

A significant increase in the length of remission period after the standard polychemotherapy

Таблиця 1

Характеристика розподілу антигенів еритроцитарної системи АВО у хворих на ПКМ залежно від наявності ХНН

Table 1

Distribution of antigens of ABO erythrocytic system in PCM patients depending on the presence of CRF

Фенотипи ABO/ Rh ABO/ Rh phenotypes	Контрольна група		Загальна група хворих на ПКМ		Групи хворих на ПКМ з урахуванням наявності ХНН, n = 104 PCM patients with taking into account the CRF (n = 104)				p
	Control group		All PCM patients		хворі з ХНН CRF patients		хворі без ХНН patients having no CRF		
	n = 250	%	n = 104	%	n = 39	%	n = 65	%	
O (I)	70	28,00	37	35,58	11	28,21	26	40,00	> 0,05
A(II)	100	40,80	36	34,62	11	28,21	25	38,46	> 0,05
B(III)	55	22,00	23	22,12	13	33,33*	10	15,38	< 0,05
AB(IV)	25	10,00	8	7,68	4	10,25	4	6,16	> 0,05
Rh+	213	85,20	91	87,5	33	84,62	58	89,23	> 0,05
Rh-	37	14,80	13	12,5	6	15,38	7	10,77	> 0,05

Примітка. * – вірогідність розбіжностей у групах порівняння, $p < 0,05$.
Note. * – significant difference in study groups, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Характеристика розподілу генів еритроцитарної системи АВО у хворих на ПКМ залежно від наявності ХНН

Table 2

Distribution of genes of ABO erythrocytic system in PCM patients depending on the presence of CRF

Алельні гени Allele genes	Контрольна група		Загальна група хворих на ПКМ		Групи хворих на ПКМ з урахуванням наявності ХНН, n = 104 PCM patients with taking into account the CRF (n = 104)				p
	Control group		All PCM		хворі з ХНН CRF patients		хворі без ХНН patients having no CRF		
	n = 250		n = 104		n = 39		n = 65		
I^O	0.540		0.600		0.5267		0.6324		> 0.05
I^A	0.290		0.243		0.2100		0.2533		> 0.05
I^B	0.170		0.162		0.2633*		0.1143		< 0.05

Примітка. * – вірогідність розбіжностей у групах порівняння, $p < 0,05$.
Note. * – significant difference in study groups, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Характеристика розподілу антигенів еритроцитарної системи АВО у хворих на ПКМ залежно від тривалості ремісії при проведенні стандартної ПХТ

Table 3

Distribution of antigens of ABO erythrocytic system in PCM patients depending on the duration of remission upon the applied PCT

Фенотипи АВО/ Rh ABO/ Rh phenotypes	Контрольна група Control group		Групи хворих на ПКМ PCM patients groups		Медіана тривалості ремісії, міс. (діапазон) Median of the remission duration, months (range)
	n = 250	%	n = 42	%	
O (I)	70	28,00	16	38,09	9 (5–19)
A(II)	100	40,80	14	33,33	22 (9–26)*
B(III)	55	22,00	10	23,81	8 (5–21)
AB(IV)	25	10,00	2	4,77	7 (6–8)
Rh+	213	85,20	34	80,95	11 (5–26)
Rh -	37	14,80	8	19,05	18 (7–21)

Примітка. * – вірогідність розбіжностей у групах порівняння, $p < 0,05$.
Note. * – significant difference in study groups, $p < 0.05$.

товірне збільшення тривалості періоду ремісії при проведенні стандартної ПХТ у порівнянні з носіями фенотипів O(I) і B(III) (табл. 3).

Не виявлено залежності перебігу ПКМ від носійства антигенів Rh системи.

Оскільки фенотип В віднесено до імуногенетичних маркерів ускладненого перебігу захворювання, зокрема ХНН, а при проведенні експериментальних досліджень впливу бортезомібу на біологічну систему було виявлено гематологічну, серцеву, кишково-шлункову та ниркову токсичність [10–12], ми припустили можливість відмінності у фармакологічній відповіді пацієнта на даний лікарський препарат залежно від носійства у фенотипі глікопротеїнів А і В.

Результати дослідження специфіки відповіді на бортезоміб, як біологічно активну сполуку, глікопротеїнів А і В на основі міжмолекулярного розпізнавання, динаміки і ступеня білок-білкової взаємодії молекулярних структур за принципом білок-лігандної взаємодії в системі «антиген-антитіло» свідчать про певні особливості (табл. 4).

Встановлено, що при взаємодії бортезомібу з глікопротеїном В, препарат уповільнює розпізнавання антигену з антитілом, подовжуючи термін появи аглютинації на 66 %. Для глікопротеїну А даний ефект майже не виражений, що свідчить про значно меншу чутливість до впливу зовнішнього стимулу – даного лікарського препарату.

Можливо, виявлені відмінності взаємодії глікопротеїна В з антитілами обумовлені фармакохімічними особливостями будови АВО антигенних детермінант і бортезомібу. Для перевірки даної гіпотези було проведено квантово-хімічний розрахунок

administration was observed in PCM patients with the phenotype A (II) carrier status compared with the O (I) and B (III) phenotype carriers (Table 3).

No dependence of PCM course on carrier status of the Rh antigens system was revealed.

Since the phenotype B is attributed to immunogenetic markers of complicated course of the disease, with CRF in particular, and as the hematological, cardiac, gastrointestinal, and renal toxicity was found within experimental studies of bortezomib effects on biological system [10–12] we have suggested a possible difference in pharmacological response of a patient to this drug, depending on the carrier status of glycoproteins A and B in phenotype.

Study results of specificity of the response to bortezomib as a biologically active compound of glycoproteins A and B on the basis of intermolecular recognition, time course and the degree of protein-protein interaction of molecular structures by the principle of protein-ligand interaction in the antigen-antibody system indicate to the certain features (Table 4).

It was established that bortezomib interacting with glycoprotein B slows down the antigen recognition with antibody, prolonging the agglutination period by 66 %. This effect is almost not expressed for glycoprotein A, which indicates a significantly lower sensitivity to the external stimulus i.e. this study medication.

Perhaps the revealed differences in glycoprotein B interaction with antibodies are driven by some pharmacochimical features of the structure of ABO antigenic determinants and bortezomib. A quantum-chemical calculation of interaction of

Таблиця 4

Вплив бортезомібу на «антиген-антитіло» взаємодію еритроцитів у зразках крові донорів та пацієнтів з ПКМ з А(II) та В(III) групами крові

Table 4

Effect of bortezomib on the «antigen-antibody» erythrocyte interaction in blood samples of donors and PCM patients with A(II) and B(III) blood groups

Статистичні показники	Донори А(II), n = 10 Donors A(II), n = 10		Пацієнти А(II), n = 10 Patients A(II), n = 10		Донори В(III), n = 10 Donors B(III), n = 10		Пацієнти В(III), n = 10 Patients B(III), n = 10	
	контроль антиген-А control antigen-A	дослід антиген-А test antigen-A	контроль антиген-А control antigen-A	дослід антиген-А test antigen-A	контроль антиген-В control antigen-B	дослід антиген-В test antigen-B	контроль антиген-В control antigen-B	дослід антиген-В test antigen-B
Statistical parameters	час, (с) time (s) аглотинація agglutination	час, (с) time (s) аглотинація agglutination	час, (с) time (s) аглотинація agglutination	час, (с) time (s) аглотинація agglutination	час, (с) time (s) аглотинація agglutination	час, (с) time (s) аглотинація agglutination	час, (с) time (s) аглотинація agglutination	час, (с) time (s) аглотинація agglutination
Ме (діапазон)	6 4+ (6-6)	6 4+ (6-6)	6 4+ (6-6)	6 4+ (6-6)	6 4+ (6-6)	6 4+ (7-9)	6 4+ (6-6)	6 4+ (8-10)
<i>p</i>	<i>p</i> =0,004						<i>p</i> =0,004	

взаємодії супрамолекулярних структур пептидил-боронової кислоти (БК, бортезоміб) з антигенами АВО системи крові.

Структурно бортезоміб належить до класу пептидилборонових кислот, які є органічними сполуками тривалентного бору, що містить один пептидний замісник та дві гідроксильні групи (рис. 1).

Механізмом інгібування протеасоми такими кислотами вважається утворення ковалентних аддуктів тетракоординованого борату з активними центрами ензиму. Активний центр, у вигляді гідроксильної групи N-кінцевого залишку треоніну каталітично активної протеасоми, ковалентно зв'язується з атомом бору бортезомібу в комплекс ензим-інгібітор [13], при цьому бор переходить в тетраедричну форму, тим самим імітуючи відповідний тетраедричний проміжний продукт амідолізу (рис. 2).

Важливою властивістю боронових кислот є їх схильність до утворення стійких комплексів з полігідроксисполуками [14, 15]. Ці процеси є

supramolecular structures of peptidyl boronic acid (BA, bortezomib) with antigens of the blood ABO system was conducted to verify this hypothesis.

Bortezomib according to its structure belongs to the class of peptidyl boronic acids, which are the organic trivalent boron compounds containing one peptide substituent and two hydroxyl groups (Fig. 1).

Formation of covalent adducts of tetra-coordinated borate with active enzyme centers is believed a mechanism of proteasome inhibition by the such acids. The active center, in a form of hydroxyl group of the N-terminal residue of threonine of the catalytically active proteasome covalently binds to the boron atom of bortezomib into an enzyme-inhibitor complex [13] with the boron passing into a tetrahedral form, thereby simulating the corresponding tetrahedral intermediate product of amidolysis (Fig. 2).

Propensity to form the stable complexes with polyhydroxy compounds is an important property of boronic acids [14, 15]. These processes are more

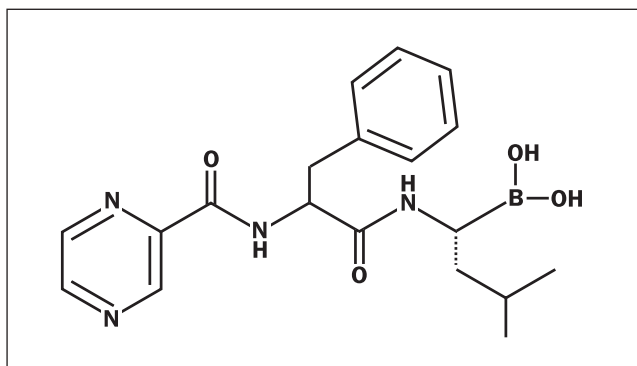


Рисунок 1. Структурна формула бортезомібу
Figure 1. Structural formula for bortezomib

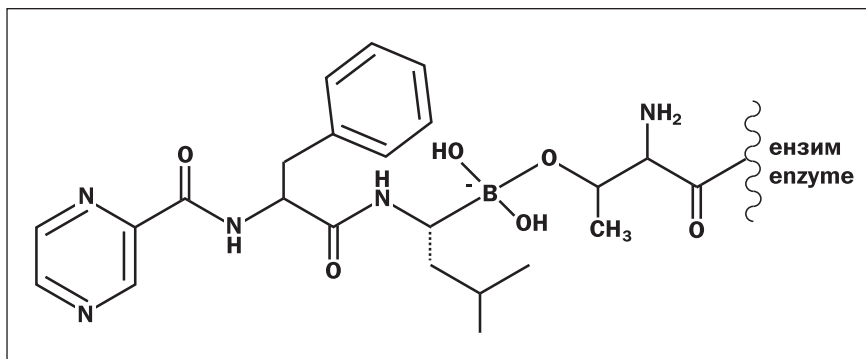


Рисунок 2. Структура комплексу ензим-бортезоміб

Figure 2. Structure of enzyme-bortezomib complex

більш сприятливими в лужних розчинах, де у високій концентрації існує чотирикоординований боратний іон (рівняння 1, 2, рис. 3).

favorable in alkaline solutions, where the four-coordinated borate ion is in a high concentration (equations 1, 2, Fig. 3).

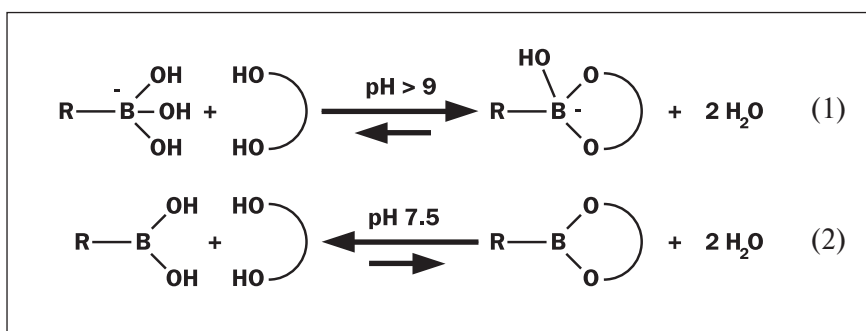


Рисунок 3. Схеми утворення комплексів БК з полігідроксиполуками

Figure 3. Formation of the boronic acid complexes with polyhydroxy compounds

Проведено дослідження можливості утворення супрамолекулярних структур бортезомібу з вуглеводами антигенів АВО системи крові у хворих з даним ускладненням як основи формування різної відповіді на лікування. В антигенах груп крові А і В кінцевим моносахаридом є галактоза, заміщена в позиції 2 (антиген А), і незаміщена (антиген В). Галактоза також є передкінцевим моносахаридом антигену О. Відомо, що боронові кислоти утворюють з високою селективністю комплекси з цукрами, і саме з галактозою [16, 17]. Відсутність замісників в кінцевій галактозі антигену В, ймовірно, робить її доступнішою для комплексоутворення порівняно з галактозою антигенів А і О. Для підтвердження цього припущення була досліджена можливість утворення комплексів бортезомібу з галактозою антигенів в позиціях 3, 4, де ОН-групи знаходяться в *cis*-положенні. З цією метою було проведено квантово-хімічний розрахунок імовірних комплексів з чотирикоординованим бором (рис. 4). Для спрощення моделі вплив пептидної частини антигенів не враховувався.

Для оптимізації енергії було також досліджено вплив моделювання молекулярної динаміки в розчині на поведінку комплексів у біологічних системах (E_{sd}). Процес моделювання динаміки мав три

Possible formation of bortezomib supramolecular structures with carbohydrates of the blood ABO system antigens was studied as a basis for the different responses to treatment in the patients having this complication. Galactose is a terminal monosaccharide in the antigens of the blood groups A and B, substituted in position 2 (antigen A) and unsubstituted (antigen B). Galactose is also a penultimate monosaccharide of antigen O. Boronic acids are known as forming with high selectivity the complexes with sugars, specifically with galactose [16, 17]. Absence of substitutions in the terminal galactose of antigen B probably makes it more readily available for complexation than galactose antigens A and O. To confirm this assumption the possibility of bortezomib complexes forming with galactose antigens at positions 3, 4 was evaluated. The OH-groups are there in *cis*-position. A quantum-chemical calculation of probable complexes with four-coordinated boron was performed for this purpose (Fig. 4). Effect of the peptide portion of antigens was not taken into account to simplify the model.

Effect of simulation of molecular dynamics in solution on the behavior of complexes in biological systems (E_{sd}) was also investigated in an effort to optimize the energy. There were three phases in the process of

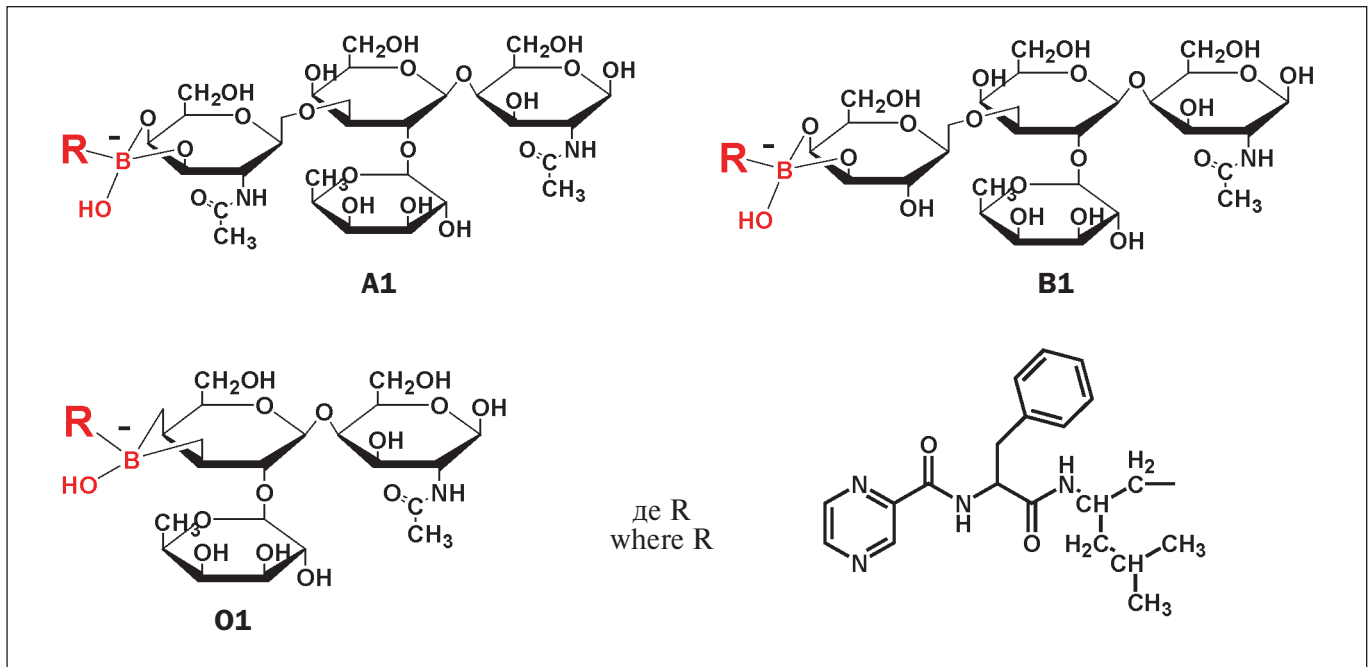


Рисунок 4. Структура глікопротеїнів системи ABO та модельних комплексів бортезомібу з вуглеводною частиною антигенів крові

Figure 4. Structure of ABO system glycoproteins and model complexes of bortezomib with carbohydrate portion of blood antigens

фази: нагрівання, рух, і охолодження. Виконання оптимізації геометрії комплексів проводилось шляхом мінімізації енергії системи зі зміною її геометрії і, як результат, визначенням найбільш стійкої конформації. Оптимізація системи проводилась шляхом визначення повної енергії як ізольованих молекул (E_i) так і сольватованих систем (E_s); для визначення впливу розчинника на оптимальну структуру в розрахунках використовували блок у формі куба зі стороною від 18 до 25×10^{-10} залежно від розмірів молекулярної системи.

В табл. 5 наведені розраховані зміни енергій ймовірних стабілізованих комплексів бортезомібу та їх перехідних станів, коли молекули, що реагують, утримуються між собою силами міжмолекулярної взаємодії, оскільки різниця обчислених

dynamics simulation, namely the heating, motion, and cooling. Optimization of geometry of the complexes was carried out by minimizing the system energy with the change in its geometry and, as a result, by determining the most stable conformation. Optimization of the system was achieved by determining the total energy of both isolated molecules (E_i) and solvated systems (E_s). A cube-shaped block with a side of 18 to 25×10^{-10} depending on the dimensions of molecular system was used in calculations to determine the influence of solvent on the optimal structure.

Table 5 shows the calculated values of energy changes of probable stabilized bortezomib complexes and their transition states when the reacting molecules are held together by the intermolecular interaction forces, since the difference in calculated

Таблиця 5

Зміна енергії утворення перехідних станів і сольватованих комплексів антигенів крові з бортезомібом

Table 5

Modification of energy formation of the transition states and solvated complexes of blood antigens with bortezomib

Зразок Sample	ΔE перехідного стану, ккал/моль DE of the transition state, kcal/mol			ΔE сольватованого комплексу, ккал/моль DE of the solvated complex, kcal/mol		
	ΔE_i	ΔE_s	ΔE_{sd}	ΔE_i	ΔE_s	ΔE_{sd}
O1	-6,182	-9,397	-10,229	2,020	1,164	0,431
A1	-8,324	-9,460	-9,603	7,059	6,644	4,590
B1	-13,092	-14,912	-18,740	4,925	3,230	1,660

енергій для двох або більше конформацій має фізичний сенс як порівняння відносних конформаційних енергій або відмінностей конформаційних енергій різних молекул.

Порівняно високі значення зниження енергії системи з утворенням перехідного стану комплексів групи В (табл. 5) пояснюються компліментарністю антигена В до молекули бортезомібу, що проявляється в утворенні двох водневих зв'язків (рис. 5, а). Це вказує на селективність препарату саме до цього антигена, а невисокі енергії сольватованого комплексу В1 (рис. 5, б) свідчать про високу ймовірність його утворення.

При цьому найменша стабільність перехідного стану А1, що пояснюється відсутністю водневих зв'язків (рис. 6, а), і вища енергія його комплексу вказують на стійкість антигена А до комплексоутворення. Енергія утворення комплексу О1 невисока, але перехідний стан менш енергетично вигідний у порівнянні з перехідним станом В1 за наявності лише одного водневого зв'язку (рис. 6, б).

energies for two or more conformations has a physical meaning as a comparison of relative conformational energies or differences in the conformational energies of different molecules.

The relatively high values of the system energy drop with a formation of transition state of the group В complexes (Table 5) are attributed to the complementarity of antigen В with bortezomib molecule, which is expressed itself in the formation of two hydrogen bonds (Fig. 5a). This indicates the drug selectivity just towards this antigen, and the low energies of solvated complex В1 (Fig. 5b) indicate a high probability of its formation.

Herewith the lowest stability of transition state А1 due to the lack of hydrogen bonds (Fig. 6a) and the higher energy of its complex indicate the stability of antigen А to a complex formation. The energy of О1 complex formation is not high, but the transition state is less energy-efficient compared with the transition state В1 in the presence of only one hydrogen bond (Fig. 6b).

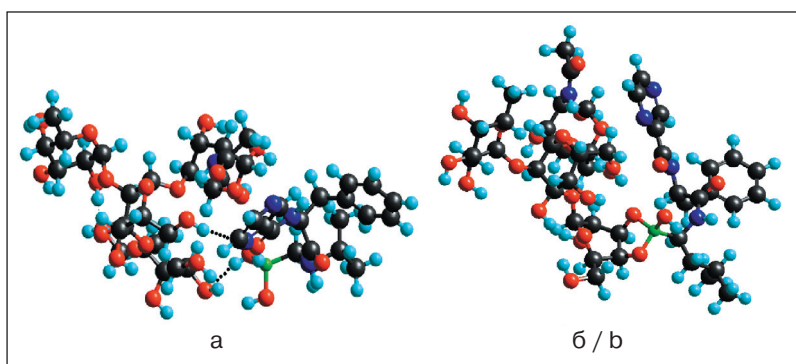


Рисунок 5. Модель стабілізованого комплексу В1

а – перехідний стан, б – ковалентний комплекс (кольором позначено: зеленим – бор, червоним – кисень, синім – азот, блакитним – водень, чорним – вуглець)

Figure 5. Model of stabilized complex B1

a – the transition state, b – the covalent complex (boron is shown in green, oxygen in red, nitrogen in dark blue, hydrogen in blue, and carbon in black)

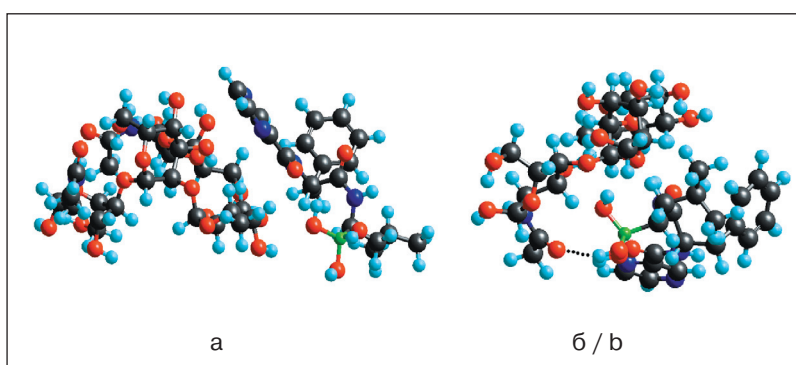


Рисунок 6. Перехідні стани комплексів А1 (а) та О1 (б)

Figure 6. Transition states of the A1 (a) та O1 (b) complexes

Тому, ймовірно, здатність до комплексоутворення змінюється в ряду антигенів: В1 > О1 > А1.

ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження показали, що селективною мішенню для бортезомібу є глікопротеїн В. Препарат уповільнює розпізнавання і взаємодію антигена з антитілом, подовжуючи термін появи

Therefore, it is likely that the ability to complex formation is modified in a sequence of antigens: В1 > О1 > А1.

CONCLUSIONS

1. Study results indicated that the glycoprotein В is a selective target for bortezomib. The drug slows down recognition and interaction of antigen with antibody, prolonging the agglutination period, that indicates a

аглотинації, що свідчить про певну модифікацію антигенних детермінант і збільшення часу білок-білкової взаємодії з відповідними МКА.

2. Квантово-хімічні розрахунки підтверджують гіпотезу щодо підвищеної ймовірності утворення комплексів бортезомібу з глікопротеїном В, що опосередковано впливають на активність дії препарату внаслідок конкурентної взаємодії з реакцією інгібування протеасоми 26S.

3. У разі необхідності призначення хворим на ПКМ, яким вводиться бортезоміб, препаратів з лужною реакцією, необхідно враховувати, що додаткове комплексоутворення відбувається в лужному середовищі, що обмежує введення препаратів з лужною реакцією щонайменше протягом доби після введення бортезомібу, відповідно до періоду його напіврозпаду в плазмі, хворим з групою крові В (III) та наявною хронічною нирковою недостатністю.

4. Результати виконаних досліджень свідчать про значимість урахування фармако-хімічних характеристик антигенів системи АВО для оптимізації програм терапії ПКМ з включенням інгібітора протеасом 26S бортезомібом.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ

Дослідження виконане на замовлення НАМН України в межах виконання тем: «Роль молекулярно-генетичних маркерів соматичних клітин, фармако-хімічних характеристик антигенів системи АВО та лікувальних засобів у виборі індивідуалізованих програм терапії хворих на хронічні лімфопроліферативні новоутворення» (№ держреєстрації 0116U003575), «Роль поліморфізму генів цитокінів (*TNF-α*, *TGF-β1*, *IL-6*, *IL-10*, *IFN-γ*) та генів головного комплексу гістосумісності (*HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*) в перебігу плазмоклітинної мієломи у віддалений період після аварії на Чорнобильській АЕС» (0119U100873).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis / C. Beauchemin, J. B. Johnston, M. E. Lapierre et al. *Curr. Oncol.* 2015 Vol. 22, no. 3. P. e148–156. DOI: <http://dx.doi.org/10.3747/co.22.2119>.
2. Askin L., Cetin M., Turkmen S. Absence of a correlation between the ABO blood group and thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / L. Askin et al. *Coron. Artery Dis.* 2018. Vol. 29, no. 2. P. 145–150. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000564

certain modification of antigenic determinants and increased time of protein-protein interaction with the corresponding MCR.

2. Results of the quantum-chemical calculations confirm the hypothesis of an increased probability of bortezomib complexes formation with glycoprotein B, which indirectly influence the drug activity due to competitive interaction with the reaction of proteasome 26S inhibition.

3. In case when the administration of medications with alkaline reaction is required to the PCM patients who already receive bortezomib, the phenomenon of additional complex formation in alkaline medium should be taken into account, which limits the administration of drugs with alkaline reaction at least for one day after administration of bortezomib (in accordance with its half-life in plasma) to the patients with blood group B (III) and chronic renal failure.

4. Results of the performed research testify to the importance of taking into account the pharmacological characteristics of ABO system antigens for optimization of PCM therapy programs involving the proteasome 26S inhibitor bortezomib.

FUNDING

The research was performed at the request of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in a framework of the research projects: «The role of molecular genetic markers of somatic cells, pharmacological characteristics of ABO system antigens and therapeutic agents in the selection of individualized therapies for patients with chronic lymphoproliferative neoplasms» (State Registration # 0116U003575), «The role of cytokine genes (*TNF-α*, *TGF-β1*, *IL-6*, *IL-10*, *IFN-γ*) and genes of the histocompatibility main complex (*HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*) polymorphism in the course of plasma cell myeloma in the late period after the Chernobyl NPP accident» (# 0119U100873).

REFERENCES

1. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre ME, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Curr Oncol.* 2015;22(3):e148-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.3747/co.22.2119>.
2. Askin L, Cetin M, Turkmen S. Absence of a correlation between the ABO blood group and thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2018;29(2):145-50. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000564.

3. Franchini M, Liumbruno GM, Lippi G. The prognostic value of ABO blood group in cancer patients. *Blood Transfus.* 2016. Vol. 14, no. 5. P. 434–440. DOI: 10.2450/2015.0164-15
4. Effects of plasma glycosyltransferase on the ABO(H) blood group antigens of human von Willebrand factor / T. Kano, K. Kondo, J. Hamako et al. *Int. J. Hematol.* 2018. Vol. 108, no. 2. P. 139–144. DOI: 10.1007/s12185-018-2452-0.
5. ABO blood group antigens may be associated with increased susceptibility to schistosomiasis: a systematic review and meta-analysis / R. E. Tiongco, N. A. Paragas, M. J. Dominguez et al. *J. Helminthol.* 2018. P. 1–10. DOI: 10.1017/S0022149X18001116.
6. Vadivelu M. K., Damodaran S., Solomon J., Rajaseharan A. Distribution of ABO blood groups in acute leukaemias and lymphomas. *Ann. Hematol.* 2004. Vol. 83. P. 584–587. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-004-0888-1>
7. Bianco N., Farmer B. J., Sage R. E., Dobrovic A. Loss of red cell A, B, and H antigens is frequent in myeloid malignancies. *Blood.* 2001. Vol. 97, no. 11. P. 3633–3639. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V97.11.3633>.
8. Національне керівництво з виробничої трансфузіології для закладів, підрозділів та лабораторій служби крові / ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» ; ХМАПО МОЗ України ; Харків. обл. центр служби крові. Харків : Золоті сторінки, 2015. 336 с.
9. Role of the Metabolic Minor Components in the Regulation of Intermolecular Interaction / F. Gilmiyarova, N. Kolotyeva, V. Radomskaya et al. *J. Biosci. Med.* 2016. Vol. 4, no. 7. P. 28–35. DOI: 10.4236/jbm.2016.47004
10. Goy A., Frederic G. Update on the proteasome inhibitor bortezomib in hematologic malignancies. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2004. Vol. 4, Iss. 4. P. 230–237. DOI: <https://doi.org/10.3816/CLM.2004.n.003>
11. Hasinoff B. B., Daywin P., Wu X. Molecular mechanisms of the cardiotoxicity of the proteasomal-targeted drugs bortezomib and carfilzomib. *Cardiovasc. Toxicol.* 2017. Vol. 17, no. 3. P. 237–250. DOI: 10.1007/s12012-016-9378-7.
12. Bortezomib-induced muscle toxicity in multiple myeloma / V. Guglielmi, D. Nowis, M. Tinelli et al. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2017. Vol. 76, Iss. 7. P. 620–630. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx043>
13. Godoy-Gallardo M., York-Duran M. J., Hosta-Rigau L. Recent progress in micro/nanoreactors toward the creation of artificial organelles. *Advanced healthcare materials.* 2018. Vol. 7, No. 5. P. 1700917. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201700917>
14. Pizer R. Boron acid complexation reactions with polyols and α -hydroxy carboxylic acids: Equilibria, reaction mechanisms, saccharide recognition. *Inorganica Chimica Acta.* 2017. Vol. 467. P. 194–197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.08.003>
15. Universal reaction mechanism of boronic acids with diols in aqueous solution: kinetics and the basic concept of a conditional formation constant / Y. Furikado, T. Nagahata, T. Okamoto et al. *Chemistry.*
3. Franchini M, Liumbruno GM, Lippi G. The prognostic value of ABO blood group in cancer patients. *Blood Transfus.* 2016;14(5):434-40. DOI:10.2450/2015.0164-15.
4. Kano T, Kondo K, Hamako J, Matsushita F, Sakai K, Matsui T. Effects of plasma glycosyltransferase on the ABO(H) blood group antigens of human von Willebrand factor. *Int J Hematol.* 2018;108(2):139-44. DOI: 10.1007/s12185-018-2452-0.
5. Tiongco RE, Paragas NA, Dominguez MJ, Lasta SL, Pandac JK, Pineda-Cortel MR. ABO blood group antigens may be associated with increased susceptibility to schistosomiasis: a systematic review and meta-analysis. *J Helminthol.* 2018 Dec 11;1-10. DOI: 10.1017/S0022149X18001116.
6. Vadivelu MK, Damodaran S, Solomon J, Rajaseharan A. Distribution of ABO blood groups in acute leukaemias and lymphomas. *Ann Hematol.* 2004;83:584-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-004-0888-1>.
7. Bianco N, Farmer BJ, Sage RE, Dobrovic A. Loss of red cell A, B, and H antigens is frequent in myeloid malignancies. *Blood.* 2001;97(11):3633-9. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V97.11.3633>.
8. Institute of Hematology and Transfusiology, NAMS of Ukraine; KhMAPO of the Ministry of Health of Ukraine; Kharkiv region Blood Service Center. [National guidelines for the production of transfusiology for blood establishments, units and laboratories]. Kharkiv: Golden Pages, 2015. 336 p. Ukrainian.
9. Gilmiyarova F, Kolotyeva N, Radomskaya V, Gussyakova O, Gorbacheva I, Potekhina V. Role of the metabolic minor components in the regulation of intermolecular interaction. *J Biosci Med.* 2016;4(7):28-35. DOI: 10.4236/jbm.2016.47004.
10. Goy A., Frederic G. Update on the proteasome inhibitor bortezomib in hematologic malignancies. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2004;4(4):230-7. DOI: <https://doi.org/10.3816/CLM.2004.n.003>.
11. Hasinoff BB, Daywin P, Wu X. Molecular mechanisms of the cardiotoxicity of the proteasomal-targeted drugs bortezomib and carfilzomib. *Cardiovasc Toxicol.* 2017;17(3):237-50. DOI: 10.1007/s12012-016-9378-7.
12. Guglielmi V, Nowis D, Tinelli M, Malatesta M, Paoli L, Marini M, et al. Bortezomib-induced muscle toxicity in multiple myeloma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2017;76(7):620-30. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx043>.
13. Godoy-Gallardo M, York-Duran MJ, Hosta-Rigau L. Recent progress in micro/nanoreactors toward the creation of artificial organelles. *Advanced healthcare materials.* 2018;7(5):1700917. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201700917>.
14. Pizer R. Boron acid complexation reactions with polyols and α -hydroxy carboxylic acids: Equilibria, reaction mechanisms, saccharide recognition. *Inorganica Chimica Acta.* 2017;467:194-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.08.003>.
15. Furikado Y, Nagahata T, Okamoto T, Sugaya T, Iwatsuki S, Inamo M, et al. Universal reaction mechanism of boronic acids with

2014. Vol. 20, no. 41. P. 13194–13202. DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201403719>
16. Kanayama N., Hiromi K. Interfacial recognition of sugars by boronic acid-carrying self-assembled monolayer. *Langmuir*. 2000. Vol. 16, no. 2. P. 577–583. DOI: 10.1021/la990182e
17. Loading and Controlled Releasing of Anti-cancer Drug Bortezomib by Glucose-Containing Diblock Copolymer / Zhang X. T. et al. *Advanced Functional Materials : Chinese Materials Conference* / ed. by Y. Han. Singapore : Springer, 2017. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-13-0110-0_94.
18. Hasegawa U., Moriyama M., Uyama H., van der Vlies A. J. Antioxidant micelles for bortezomib delivery. *Colloid Polym. Sci.* 2015. Vol. 293, Iss. 7. P. 1887–1892. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00396-015-3582-z>.
- diols in aqueous solution: kinetics and the basic concept of a conditional formation constant. *Chemistry*. 2014;20(41):13194-202. DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201403719>
16. Kanayama N, Hiromi K. Interfacial recognition of sugars by boronic acid-carrying self-assembled monolayer. *Langmuir*. 2000; 16(2):577-83. DOI: 10.1021/la990182e
17. Zhang XT, Dong H-L, Niu Z-L, Xu J-M, Wang D-Y, Tong H, et al. Loading and controlled releasing of anti-cancer drug bortezomib by glucose-containing diblock copolymer. In: Han Y, editor. *Advanced Functional Materials : Chinese Materials Conference*. Singapore: Springer; 2017. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-13-0110-0_94.
18. Hasegawa U, Moriyama M, Uyama H, van der Vlies AJ. Antioxidant micelles for bortezomib delivery. *Colloid Polym Sci.* 2015;293(7): 1887-92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00396-015-3582-z>.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Мінченко Жанна Миколаївна – доктор біологічних наук, професор, завідувач лабораторії імунотенетики відділу гематології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Кустовська Антоніна Дмитрівна – доцент, кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії та хімічних технологій, факультет екологічної безпеки, інженерії і технологій, Національний авіаційний університет, м. Київ

Примаченко Сергій Володимирович – асистент кафедри хімії і хімічної технології, факультет екологічної безпеки, інженерії і технологій, Національний авіаційний університет, м. Київ.

Дмитренко Олена Олександрівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії імунотенетики відділу гематології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Любарець Тетяна Федорівна – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин відділу гематології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Шляхтиченко Тетяна Юріївна – кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник лабораторії імунотенетики відділу гематології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Балан Валентина Володимирівна – молодший науковий співробітник лабораторії імунотенетики відділу гематології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Бєбешко Володимир Григорович – доктор медичних наук, професор, членкореспондент НАМН, радник при Генеральному директорі ННЦРМ, м. Київ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Zhanna M. Minchenko – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Immunogenetic Laboratory, Department of Hematology and Transplantology, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Antonina D. Kustovska – Candidate of Chemical Sciences, associate professor; assistant professor of the Department of chemistry and chemical technology, faculty of environmental safety, engineering and technology, National Aviation University, Kyiv, Ukraine

Serhii V. Prymachenko – assistant of the Department of chemistry and chemical technology, faculty of environmental safety, engineering and technology, National Aviation University, Kyiv, Ukraine

Olena O. Dmytrenko – PhD, Senior Researcher of Immunogenetic Laboratory, Department of Hematology and Transplantology, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Tetiana F. Liubarets – Doctor of Medical Sciences, leading research associate of the Division of Radiation Oncology and Stem Cell Transplantation of Hematology and Transplantation Division, Clinical, Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Tetiana Yu. Shlyakhtychenko – PhD, researcher of Immunogenetic Laboratory, Department of Hematology and Transplantology, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Valentyna V. Balan – junior research associate, Laboratory of Immunogenetics, Department of Hematology and Transplantology, Institute for Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Volodymyr G. Bebeshko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Counselor of the general director NRCRM, Kyiv, Ukraine