

THE HISTORY OF BIOCHEMISTRY

УДК 577.112:616

doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.04.083>

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ РОЗРОБКИ ВІДДІЛУ МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ ІНСТИТУТУ БІОХІМІЇ ІМ. О. В. ПАЛЛАДИНА НАН УКРАЇНИ

Р. П. ВІНОГРАДОВА, М. В. ГРИГОР'ЄВА, В. М. ДАНИЛОВА

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

Статтю присвячено аналізу науково-практичної діяльності відділу молекулярної біології Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України в контексті історії його розвитку. Наведено найважливіші результати досліджень молекулярних механізмів регуляції гліколізу та експресії генів у злоякісних пухлинах за гіпоксії, ідентифікації ключових транскрипційних факторів регуляції процесів проліферації та ролі альтернативного сплайсингу в регуляції активності різних форм ензиму PFKFB. В останні роки зусилля співробітників відділу спрямовано на дослідження ролі стресу ендоплазматичного ретикулума і регуляції метаболізму та процесів проліферації на рівні експресії генів у репрограмуванні геному. Результати досліджень дозволять з'ясувати молекулярні основи патогенезу різних захворювань та розробити нові ефективні методи їх діагностики, профілактики та лікування.

Ключові слова: молекулярна біологія, регуляція експресії генів, стрес ендоплазматичного ретикулума, злоякісні пухлини, гіпоксія, гліколіз.

У зв'язку зі стрімким розвитком молекулярної біології в другій половині минулого століття в Інституті біохімії в 1963 р. було створено лабораторію хімії і біохімії нуклеїнових кислот, яку очолила докт. біол. наук Ольга Петрівна Чепинога. У 1966 р. лабораторію було реорганізовано у відділ, в якому дослідження проводились за двома напрямками: *функціональні особливості тРНК на початкових етапах біосинтезу протеїну за голудування і стану зимової сплячки* (група канд. біол. наук Тетяни Петрівни Бабій) та *тРНК тканин молочної залози* (група Ганни Валентинівни Єльської, пізніше докт. біол. наук). Формування школи спеціалістів в цій галузі біології в Україні стали передумовою створення в 1973 р. в складі Академії наук України нового інституту – Інституту молекулярної біології і генетики, до якого з Інституту біохімії було переведено

відділ нуклеїнових кислот, який очолював на той час докт. біол. наук Геннадій Харлампійович Мацука. Його й було обрано директором нового інституту. Із 2003 р. і дотепер Інститут молекулярної біології і генетики очолює акад. НАН України Г. В. Єльська.

Отже, розпочаті в Інституті біохімії дослідження з молекулярної біології знайшли продовження в Інституті молекулярної біології і генетики АН УРСР (тепер – НАН України). Але й надалі в Інституті біохімії широко використовувались молекулярно-біологічні методи під час дослідження тонких механізмів регуляції обміну речовин, зокрема у *відділах біосинтезу і біологічних властивостей білка* (акад. АН УРСР М. Ф. Гулий); *структури і функції білка* (акад. АН УРСР В. О. Беліцер); *хімії і біохімії ферментів* (докт. біол. наук О. С. Циперович); *біохімії росту* (докт. біол. наук В. П. Коротко-

ручко); *біохімії клітинної диференціації* (докт. біол. наук С. Й. Кусень) та в інших.

Йдучи в ногу з вимогами часу, керівництво Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України в 2003 р. прийняло рішення про створення нового наукового підрозділу – *відділу молекулярної біології*, який на повну силу почав функціонувати від травня 2005 р. Очолив його докт. біол. наук Олександр Григорович Мінченко.

У зв'язку з реорганізацією структури інституту до складу нового відділу було включено співробітників відділу *біохімії сенсорних та регуляторних систем*. Тут слід коротко зупинитися на деяких наукових розробках співробітників цього наукового підрозділу, які були зафіксовано державним департаментом інтелектуальної власності України як патенти на винахід.

Від 1998 до 2005 р. співробітники відділу *біохімії сенсорних та регуляторних систем* працювали над проблемами, які стосуються розроблення наукових основ створення нового покоління хімічних і біологічних сенсорів для потреб медицини та екології (мультиімунних, мультиензимних та комбінованих – багато-параметричних), для проведення експресних аналізів у стаціонарних і польових умовах з метою біохімічної та імунохімічної діагностики діабету, хвороб печінки, нирок, імунодефіциту, автоімунних, алергічних, передінфарктних і передпухлинних станів, виходячи з даних щодо вмісту в тканинах глюкози, сечовини, триацилгліцеролів, неспецифічних і специфічних імуноглобулінів, міоглобіну, цитохрому С; пухлинспецифічних антигенів загального типу і специфічних – з епітеліо молочної залози та простати.

Важливим було також розроблення біосенсорів для контролю токсичності чинників навколишнього середовища та виявлення у воді, землі, повітрі, продуктах харчування токсичних речовин: іонів важких металів, пестицидів, ціанідів, поверхнево-активних сполук, атрактантів, біологічних чинників забруднення навколишнього середовища, досить часто зумовленого біотехнологічним виробництвом, виявлення в довкіллі патогенів. Дослідження в галузі біосенсорики базуються на сучасних досягненнях біології, фізики, хімії, програмування та електроніці; використанні різного

типу планарних електродів, іончутливих польових транзисторів, оптродів, п'єзокристалів; ефектів поверхневого плазмонного резонансу, фотолюмінесценції пористого кремнію та окремих металів, інтерферометрії, «набігаючої» хвилі, безвипромінювального перенесення енергії та голографії. Важливе значення в цьому аспекті має вивчення гасіння фотолюмінесценції пористого кремнію специфічним імунним комплексом, що зафіксовано в опису до патенту на винахід у 2002 р. [1].

Значну увагу у відділі було приділено технологіям виготовлення чутливого шару біосенсорів в одному виробничому циклі зі створенням таких структур, як транедюсери. *Запропоновано і запатентовано спосіб іммобілізації ензимів у біосенсорах із використанням фотополімерного матеріалу* [2].

Для успішно розвитку сільського господарства України важливе значення мають алгоритм системи заходів боротьби з лейкозами великої рогатої худоби. Співробітниками відділу було розроблено *спосіб діагностики вірусного лейкозу великої рогатої худоби на основі поверхневого плазмонного резонансу в сироватці крові тварин* [3] та *спосіб неінвазійної діагностики лейкозу великої рогатої худоби шляхом визначення антитіл до вірусу у молоці корів імуносенсором поверхневого плазмонного резонансу* [4].

Основним напрямом досліджень новоствореного *відділу молекулярної біології* з 2005 р. було вивчення молекулярних механізмів обміну речовин на рівні функціонування генів.

Наукові дослідження відділу за період його існування було детально проаналізовано О. Г. Мінченком в статтях, присвячених ювілейним датам Інституту біохімії [5, 6]. Тому в цій роботі ми зупинимось тільки на тих наукових досягненнях, які мають практичну значимість.

Відомо, що величина експресії деяких генів за різних функціональних або патологічних станів організму може змінюватись в десятки, сотні і навіть тисячу разів, що значно впливає на перебіг адаптаційних і репаративних процесів, спрямованих на нормалізацію порушень метаболізму. Так, такі мультифакторні захворювання як атеросклероз, ішемічна хвороба міокарда, цукровий діабет, більшість онкологічних і психічних захворювань мають складний генетичний механізм виникнення.

У відділі молекулярної біології зацікавилися вивченням молекулярних механізмів чутливості процесів метаболізму в клітинах до гіпоксії, з'ясуванням механізмів регуляції функціонування генів за гіпоксії в клітинах злоякісних клітин, а також ролі стресу ендоплазматичного ретикулула в рості пухлин. Справа в тому, що гіпоксія є важливим чинником зміни перебігу багатьох процесів у нормі та за патології. Вона має місце в клітинах більшості злоякісних новоутворень, пов'язана з виникненням пухлин і метастазів, визначає резистентність організму до лікування. Одним з метаболічних процесів, що істотно активується в злоякісних пухлинах за гіпоксії є гліколіз, а ключову роль в його реалізації відіграє *фруктозо-2,6-бісфосфат*. Концентрація цієї регуляторної сполуки в клітинах контролюється біфункціональним ферментом *6-фосфофруктозо-2-кіназа/фруктозо-2,6-бісфосфатазою* (ФФКФБ, PFKFB), який також необхідний для синтезу нуклеїнових кислот *de novo*. Цим і пояснюється зв'язок між посиленням гліколізом і проліферацією пухлинних клітин. Фермент PFKFB має декілька ізоформ, синтез яких кодується чотирма різними генами, що експресують альтернативні сплайс-варіанти. За гіпоксії має місце посилення експресії великої групи генів, які кодують синтез *еритропоєтину, ендотеліну, ендотеліального фактора росту кровеносних судин, ферментів транспортування і метаболізму глюкози*, тощо. Функціонування цих генів регулюється спеціальним транскрипційним комплексом HIF (індукованим гіпоксією фактором, *hypoxia-inducible factor* – фактор, що індукується за гіпоксії завдяки його взаємодії зі специфічною нуклеотидною послідовністю в регуляторній зоні генів, залежних від гіпоксії) [5].

Враховуючи вищенаведене, наукові дослідження відділу під керівництвом д-ра біол. наук, проф. О. Г. Мінченка було присвячено *вивченню молекулярних механізмів регуляції експресії генів у злоякісних пухлинах за гіпоксії, ідентифікації ключових транскрипційних факторів регуляції процесів проліферації та гліколізу, визначенні ролі альтернативного сплайсингу в регуляції активності різних форм PFKFB*. В останні роки зусилля співробітників відділу спрямовано на дослідження ролі стресу ендоплазматичного ретикулула (EP) в репрограмуванні геному і

регуляції метаболізму та процесів проліферації на рівні експресії генів сигнальної системи IRE-1 (inositol requiring enzyme-1), ключового сенсорно-сигнального ферменту стресу ендоплазматичного ретикулула. Завданням досліджень є пошук генів-мішеней для цілеспрямованого впливу на зменшення росту злоякісних пухлин, зокрема гліоми.

Результати досліджень показали, що в злоякісних новоутвореннях шлунку, підшлункової залози, гліомі головного мозку людини значно посилюється експресія всіх чотирьох ізоферментів PFKFB, а також VEGF (ендотеліального фактора росту судин), GLUT1. Розшифровані механізми гіпоксичної регуляції експресії цих генів; виявлено регуляторні елементи генів, які відповідальні за посилення транскрипції в умовах гіпоксії. Ідентифіковано численну групу альтернативних сплайс-варіантів мРНК PFKFB і досліджено їх експресію в клітинах злоякісних пухлин, а також за *гіпоксії та цукрового діабету*. Детально досліджено молекулярні механізми дії *токсичних речовин та різних наночастинок*. Показано, що *експресія циркадальних генів та деяких інших генів може бути чутливим маркером дії екологічно небезпечних сполук*. Проведені дослідження розкривають молекулярні механізми порушень метаболічних процесів у трансформованих клітинах, за цукрового діабету та під впливом наночастинок.

Відомо, що ізофермент PFKFB-3 є ключовим регуляторним ферментом і тому його сплайс-варіанти можуть бути використані як мішені під час розробки антипухлинних та антидіабетичних препаратів. Такі ізоферменти, як PFKFB-3, -4, -2, в тому числі й їхні альтернативні сплайс-варіанти, можуть бути терапевтичними мішенями у розробці препаратів для модуляції процесів гліколізу та зниження продукції глюкози в організмі [6–8].

Актуальним напрямом біохімічних досліджень є аналіз експресії генів, що контролюють перебіг основних метаболічних процесів, за дослідження впливу на організм хімічних забруднювачів довкілля. До таких сполук належить *метил-третбутиловий ефір*, який є антидетонаційною домішкою у виробництві високооктанового етильованого бензину. Цей ефір є одним із найнебезпечніших глобальних забруднювачів навколишнього середовища за-

вдяки його високій стабільності та здатності накопичуватись у ґрунті, підземних джерелах водопостачання і вираженим негативним впливом на здоров'я людей. Дослідження показали, що під впливом тривалої дії різних доз метил-третбутилового ефіру експресія генів SNARK (протеїнкінази SNF-1, що активується AMP), казеїнкінази-1 ϵ , циркадіальних генів (експресія яких регулюється казеїнкіназою-1 ϵ), а також генів PFKFB-2, -3, -4 і VEGF істотно і різним чином змінюється в печінці, легенях та серці щурів. Важливо також те, що за дії на організм цього ефіру порушується не лише експресія генів PFKFB, але й їх альтернативний сплайсинг [9]. У 2010 р. результати, одержані разом із співробітниками Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, захищено чотирма патентами на корисну модель під загальною назвою – «Спосіб оцінки токсичної дії метил-третбутилового ефіру на організм людини» [10]. У цих патентах запропоновано оцінювати токсичну дію метил-третбутилового ефіру на організм людини за зміною рівня експресії циркадіального гена *BMaL1* в життєво важливих органах щурів (печінці, легенях та міокарді) методом зворотної транскрипції та полімеразної ланцюгової реакції (Пат. № 54567), за зміною рівня експресії циркадіального гена *Per2* (Пат. № 54568), за зміною рівня експресії мРНК казеїнкінази-1 ϵ та *SNAPK* (Пат. № 54570), за зміною рівня експресії циркадіального гена *Clock* (Пат. № 54573). У 2011 р. було запатентовано також «Спосіб оцінки токсичної дії метил-третбутилового ефіру в щурів» [11], який дає можливість визначати токсичність цього ефіру за виявленням альтернативних сплайс-варіантів мРНК 6-фосфофрукто-2-кінази/фруктозо-2,6-бісфосфатази-4 (PFKFB-4).

Останнім часом у різних галузях промисловості і непромислової сфери знаходять широке застосування матеріали, які містять наночастинки срібла. За різних технологічних операцій з виготовлення наночастинок срібла їхня концентрація в повітрі є досить високою, через що існує реальна можливість надходження певної кількості наночастинок срібла в організм людини інгаляційним шляхом. Тому виникла необхідність в еколого-токсикологічних дослідженнях наночастинок срібла як нового антропогенного чинника. Результати досліджень показали, що наночастинки срібла істотно пору-

шують експресію генів протеїнкінази SNARK і циркадіальних генів *PER1*, *BMaL1* та *Clock* в легенях, печінці, головному мозку, серці, сім'яниках і нирках щурів. Величина і напрям змін в експресії цих генів істотно залежать від тривалості дії наночастинок та виявляють тканинно-специфічний характер [12]. Результати цих робіт зафіксовано у 2010 р. в трьох патентах на корисну модель [13–15]. У них рекомендовано прогнозувати негативний вплив наночастинок срібла на організм та імовірність виникнення патологічних станів за змінами рівня експресії циркадіальних генів *Per1* та *BMaL1* (Пат. № 54569), за зміною рівня експресії генів протеїнкінази SNARK (Пат. № 54571), за зміною рівня експресії генів казеїнкінази-1 ϵ (Пат. № 54572). В 2011 р. автори отримали патент на корисну модель [14], в якому пропонували виявляти негативний вплив наночастинок срібла на організм за змінами експресії мРНК ензиму PFKFB-2 та його альтернативних сплайс-варіантів. Крім того, авторами було підготовлено інформаційний лист «Метод прогнозування негативного впливу наночастинок срібла на організм» [15], в якому пропонується визначати їх негативний вплив за змінами в експресії циркадіальних генів *Per1*, *Clock* та *BMaL1* у життєво важливих органах щурів. Цей метод є достатньо чутливим, інформативним і дає можливість спрогнозувати онкогенну дію не лише наночастинок срібла, а й інших наноб'єктів.

Отже, результати проведених у відділі досліджень вказують на порушення важливих регуляторних механізмів в організмі тварин за дії метил-третбутилового ефіру та наночастинок срібла, що свідчить про їх екологічну небезпеку.

Дослідження співробітників відділу в останні роки спрямовано на вирішення найактуальніших проблем сучасної біохімії, а саме: на вивчення механізмів онкогенної трансформації, регуляції процесів виживання і загибелі клітин під час розвитку злоякісних новоутворень на молекулярному та клітинному рівнях, а також ідентифікації генів і протеїнів, які можуть бути потенційними мішенями для пошуку нових лікарських препаратів для лікування онкологічних захворювань. Об'єктом досліджень механізмів регуляції проліферації стали клітини гліоми людини. Гліома – об'єднана назва групи пухлин центральної нервової систе-

ми, які виникають за злоякісного переродження клітин *глії*, зокрема *астроцитів*. Важливою особливістю гліом є швидка проліферація, що призводить до змін в пухлинному мікрооточенні, індукованих локальною гіпоксією та дефіцитом поживних речовин. Гліоми є найпоширенішими та агресивними пухлинами головного мозку, які важко піддаються терапії, і лише 10% пацієнтів з таким діагнозом живуть впродовж двох років.

Процеси проліферації, апоптозу і пухлиноутворення тісно пов'язані з внутрішньоклітинними шляхами трансдукції сигналів, які є високочутливими до змін клітинного гомеостазу, що спричинюють в клітині комплекс реакцій, відомих як реакції стресу ER, при якому за дії низки чинників спостерігається порушення процесів посттрансляційних модифікацій протеїнів та їх правильне згортання. Одним із ключових, основних сенсорів стресу ER є *сенсорно-сигнальний ензим ERN1 (endoplasmic reticulum to nuclei – 1 signaling)*, відомий також як *IRE1 α (inositol – requiring enzyme 1 α)*. Показано, що пригнічення функції цього біфункціонального ензиму, який є неспецифічною протеїназою і одночасно виявляє ендонуклеазну активність, у клітинах гліоми лінії U87 призводить до посилення експресії генів, які відіграють важливу роль у регуляції процесів проліферації, апоптозу і метастазування. Експресія цих генів змінюється також за гіпоксії, ефект якої залежить від функції ензиму ERN1. Рівень експресії генів, що контролюють транскрипцію, істотно знижується в клітинах гліоми U87 із пригніченою функцією залежного від інозитолу ензиму – 1 α (IRE 1 α), основного сенсорно-сигнального ензиму стресу ER.

Встановлено, що рівень експресії генів основних проліферативних факторів, основних компонентів системи подібного до інсуліну фактора росту IGF (IGF1, IGF2, IGFBP2 і IGF2BP3) знижується за пригнічення ERN1 у клітинах гліоми, причому знижується також вміст протеїнів IGF2, IGFBP2 і IGF2B3. У той самий час, рівень експресії генів антипроліферативних факторів (IGFBP3, IGFBP4 і IGFBP5) підвищується за умов пригнічення ензиму ERN1. Результати досліджень, одержані у відділі, дали можливість виявити роль ключових регуляторних протеїнів системи IGF в ланцюжку подій, що пов'язують пригнічення функціональної активності сенсорно-сигнального ензиму стресу

ендоплазматичного ретикулума ERN1 та протипухлинні ефекти на рівні клітини, а також молекулярні механізми впливу гіпоксії, дефіциту глюкози і глутамату на основну сигнальну систему відповіді клітин на ендоплазматичний стрес – ERN1 [16, 17].

Співробітниками відділу встановлена роль груп генів транскрипційних факторів і пухлинних супресорів у зниженні проліферації клітин гліоми лінії U87, опосередкованому пригніченням сенсорно-сигнального ензиму стресу ендоплазматичного ретикулума IRE1/ERN1 [18].

Також показано, що в клітинах гліоми від функціональної активності ERN1 залежить експресія генів родини GADD та TNF і протеїнів, залучених до передачі сигналів від них. Виявлені зміни в експресії досліджених генів корелюють зі зменшенням інтенсивності проліферації клітин із пригніченою активністю ERN1. Експресія більшості цих генів рецепторів TNF і асоційованих з ними протеїнів у клітинах гліоми змінюється в умовах дефіциту глюкози та глутаміну генноспецифічно [18].

Співробітниками відділу також створено генетичну конструкцію, яка містить кДНК ERN1 із мутацією в ендорибонуклеазному домені для селективного пригнічення рибонуклеазної активності цього ензиму в клітинах гліоми, проведено трансфекції цих клітин і одержано стабільні клони. Експресійні кДНК-конструкції можуть бути використані для вивчення ролі IRE1-залежної гілки сигнального шляху стресу ендоплазматичного ретикулума у злоякісному рості [6, 19].

Таким чином, одержані за останні роки у відділі молекулярної біології результати досліджень розкривають деякі сторони молекулярних механізмів пригнічення росту клітин гліоми в умовах зниження сенсорно-сигнального ензиму ERN1. Вони також вказують на той факт, що детальне вивчення молекулярних механізмів регуляції експресії ключових факторів росту, їхніх рецепторів і регуляторних протеїнів є необхідним для з'ясування механізмів контролю проліферації та виявлення перспективних генів-мішеней для розробки нових стратегій пригнічення росту злоякісних пухлин. Крім того, ці результати свідчать про те, що за розробки нових підходів до терапії онкологічних захворювань необхідно враховувати і той факт, що в регуляції експресії генів є взаємозв'язок

сигнальної системи стресу ендоплазматичного ретикулума з гіпоксією і дефіцитом поживних речовин.

Отже, співробітники відділу молекулярної біології під керівництвом О. Г. Мінченка впевнено доводять, що розвиток досліджень в галузі молекулярної біології є надважливим не тільки з наукової точки зору, але й необхідним для з'ясування особливостей обміну речовин і молекулярних основ патогенезу різних захворювань із метою розроблення нових ефективних методів їх діагностики, профілактики і лікування.

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ
РАЗРАБОТКИ ОТДЕЛА
МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ
ИНСТИТУТА БИОХИМИИ
ИМ. А. В. ПАЛЛАДИНА НАН
УКРАИНЫ**

*Р. П. Виноградова, М. В. Григорьева,
В. М. Данилова*

Институт биохимии им. А. В. Палладина
НАН Украины, Киев;
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

Статья посвящена анализу научно-практической деятельности отдела молекулярной биологии Института биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины в контексте истории его развития. Приведены важнейшие результаты исследований молекулярных механизмов регуляции гликолиза и экспрессии генов в злокачественных опухолях при гипоксии, идентификации ключевых транскрипционных факторов регуляции процессов пролиферации и роли альтернативного сплайсинга в регуляции активности различных форм энзима PFKFB. В последние годы усилия сотрудников отдела направлены на исследование роли стресса эндоплазматического ретикулума, регуляции метаболизма и процессов пролиферации на уровне экспрессии генов в репрограммировании генома. Результаты исследований позволяют выявить молекулярные основы патогенеза различных заболеваний и разработать новые эффективные методы их диагностики, профилактики и лечения.

Ключевые слова: молекулярная биология, регуляция экспрессии генов, стресс эндоплазматического ретикулума, злокачественные опухоли, гипоксия, гликолиз.

**SCIENTIFIC AND PRACTICAL
ACTIVITY OF THE DEPARTMENT
OF MOLECULAR BIOLOGY OF
THE PALLADIN INSTITUTE OF
BIOCHEMISTRY OF NAS OF
UKRAINE**

*R. P. Vynogradova, M. V. Grigorieva,
V. M. Danilova*

Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

The present paper gives a detailed analysis of scientific and practical activity of the Department of Molecular Biology of the Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine in the context of the history of its development. The most important results of the research of molecular mechanisms of regulation of glycolysis and gene expression in malignant tumors upon hypoxia; identification of key transcription factors of the regulation of proliferation and the role of alternative splicing in the regulation of the activity of the different PFKFB isoforms are reported. In recent years, the efforts of the department's staff have been focused on studying the role of endoplasmic reticulum stress and the regulation of metabolism and proliferation processes at the level of gene expression in genome reprogramming. The obtained results allow to establish the molecular bases of pathogenesis of various diseases and to develop new effective methods for their diagnosis, prevention and treatment.

Key words: molecular biology, regulation of gene expression, endoplasmic reticulum stress, malignant tumors, hypoxia, glycolysis.

References

1. Pat. 44341 UA C2 7G01N33/551. Photoluminescence immunoassay method. Starodub MF, Fedorenko LL, Strilchenko IYu, Starodub VM, Svechnikov SV, applicant and patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine, No 98052658; appl. 21.05.1998; publ. 15.02.2002, Bul. No 2.
2. Pat. 60435 UA A7 C12N11/08, C12Q1/00. A method of immobilizing enzymes in biosensors using photopolymer material. Rebriev AV, Starodub MF, Masliuk AF, applicant and patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS

- of Ukraine, No 2002064924; appl. 14.06.2002; publ. 15.10.2003, Bul. No 10.
3. Pat. 53267 UA IPC G01N33/533 C07K 16/08 G01N33/569. The method of diagnosis of bovine viral leukemia with an immunosensor based on surface plasmon resonance. Starodub MF, Pirogova LV, applicant and patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine, No 2002043144; appl. 17.04.2002; publ. 15.11.2006, Bul. No 11.
 4. Pat. 81045 UA C2 IPC A61B 5/00 G01N33/553 C12Q 1/70. A method for noninvasive diagnosis of bovine leukemia based on detection of antibodies to the virus in cow milk using surface plasmon resonance immunosensor. Starodub MF, Artiukh VP, Pirogova LV, applicant and patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine, No 200512689; appl. 28.12.2005; publ. 26.11.2007.
 5. Minchenko OG, Department of Molecular Biology. Palladin Institute of Biochemistry 1925–2005. National Academy of Sciences of Ukraine. K.: 2005; 201-209.
 6. Minchenko OG, Department of Molecular Biology. Palladin Institute of Biochemistry. National Academy of Sciences of Ukraine. K.: 2015; 119-134.
 7. Bobarykina AY, Minchenko DO, Opentanova IL, Moenner M, Caro J, Esumi H, Minchenko OH. Hypoxic regulation of PFKFB-3 and PFKFB-4 gene expression in gastric and pancreatic cancer cell lines and expression of PFKFB genes in gastric cancers. *Acta Biochim Pol.* 2006; 53(4): 789-799.
 8. Bobarykina AY, Minchenko DO, Opentanova IL, Kovtun OO, Komisarenko SV, Esumi H, Minchenko OH. HIF-1 α , HIF-2 α and VHL mRNA expression in different cell lines during hypoxia. *Ukr Biokhim Zhurn.* 2006; 78(2): 62-72. (In Ukrainian).
 9. Minchenko DO, Kundieva AV, Tsuchihara K, Yavorovsky OP, Paustovsky YO, Esumi H, Minchenko OH. Expression of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3 and VEGF mRNA in rat liver, lung and heart: effect of methyl tertbutyl ether. *Ukr Biokhim Zhurn.* 2009; 81(4): 59-68.
 10. Utility Model Pat. 54567, 54568, 54570, 54573 UA IPC G01N33/50. Method for assessing the toxic effect of methyl-tert-butyl ether on human body. Yavorsky OP, Minchenko OG, Paustovsky YO, Minchenko DO, applicant and patent owner: Bogomolets National Medical University, No 2010 08480, 2010 08481, 2010 08483, 2010 08486; appl. 07.07.2010; publ. 10.11.2010, Bul. No 21.
 11. Utility Model Pat. 60911 UA IPC C01N33/50. Method for assessing the toxic effect of methyl-tert-butyl ether on rats. Yavorsky OP, Paustovsky YO, Minchenko OG, Minchenko DO, applicant and patent owner: Bogomolets National Medical University, No 2011 00872; appl. 26.01.2011; publ. 25.06.2011, Bul. 12.
 12. Bozhko IV, Minchenko DO, Zinchenko TO, Yavorovsky OP, Minchenko OG. Effect of silver nanoparticles on the expression of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-2 mRNA and its alternative splice variants in different rat organs. *Ukr Biokhim Zhurn.* 2010; 82(5): 68-78. (In Ukrainian).
 13. Utility Model Pat. 54569, 54571, 54572 UA IPC G01N33/50. Method for forecasting the negative effect of silver nanoparticles on the organism. Yavorovsky OP, Minchenko OG, Minchenko DO, Bozhko IV, Zinchenko TO, applicant and patent owner: Bogomolets National Medical University, No 2010 08482, 2010 08484, 2010 08485; appl. 07.07.2010; publ. 10.11.2010, Bul. No 21.
 14. Utility Model Pat. 59442 UA IPC G01N33/50. Method for forecasting the negative effect of silver nanoparticles on the organism. Yavorovsky OP, Minchenko OG, Minchenko DO, Bozhko IV, Zinchenko TO, applicant and patent owner: Bogomolets National Medical University, No 2010 14700; appl. 08.12.2010; publ. 10.05.2011, Bul. No 9.
 15. Yavorovsky OP, Zinchenko TO, Minchenko OG, Minchenko DO, Bozhko IV, Method for forecasting the negative effect of silver nanoparticles on the organism. Information letter about changes in the health care system, Ministry of Health of Ukraine, Ukr Med Patent Inform. Kyiv, 2011.
 16. Minchenko OH, Kharkova AP, Minchenko DO, Karbovskyi LL. Effect of hypoxia on the expression of genes that encode some IGFBP and CCN proteins in U87 glioma cells depends on IRE1 signaling. *Ukr Biochem J.* 2015; 87(6): 52-63.
 17. Minchenko OH, Kharkova AP, Minchenko DO, Karbovskyi LL. Expression of *IGFBP6*, *IGFBP7*, *NOV*, *CYR61*, *WISPI* and *WISP2* genes

- in U87 glioma cells in glutamine deprivation conditions. *Ukr Biochem J.* 2016; 88(3): 66-77.
18. Minchenko OH, Tsybal DO, Minchenko DO, Riabovol OO, Ratushna OO, Karbovskiy LL. Hypoxic regulation of the expression of cell proliferation related genes in U87 glioma cells upon inhibition of IRE1 signaling enzyme. *Ukr Biochem J.* 2016; 88(1): 11-21.
19. Auf G, Jabouille A, Delugin M, Guérit S, Pineau R, North S, Platonova N, Maitre M, Favereaux A, Vajkoczy P, Seno M, Bikfalvi A, Minchenko D, Minchenko O, Moenner M. High epiregulin expression in human U87 glioma cells relies on IRE1 α and promotes autocrine growth through EGF receptor. *BMC Cancer.* 2013; 13: 597.

Отримано 01.06.2017