

І.А. Громакова,  
П.П. Сорочан,  
Н.Е. Прохач,  
О.М. Сухіна,  
І.М. Пономарьов,  
О.В. Кузьменко

*ДУ Інститут медичної  
радіології ім. С.П. Григор'єва  
НАМН України,  
Харків*

## Транскрипційний фактор NF-κB як мета для подолання радіорезистентності пухлини

Transcription NF-κB factor as an objective  
of overcoming tumor radioresistance

Транскрипційний ядерний фактор κB (NF-κB) відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних процесах, таких як уроджена і адаптивна імунні відповіді, клітинна проліферація, клітинна смерть, запалення. Порушення регуляції NF-κB і сигнальних шляхів, які контролюють його активність, робить внесок у розвиток і прогресування раку, а також у формування резистентності до хемо- і радіотерапії. Здатність NF-κB впливати на виживаність як нормальних, так і злоякісних клітин, опосередкована індукцією таргетних генів, продукти яких інгібують клітинну проліферацію та апоптоз. NF-κB може також запобігати запрограмованому некрозу за рахунок індукції генів, які кодують антиоксидантні білки. Метою цього огляду літератури є оцінка ролі NF-κB у розвитку пухлинної радіорезистентності й аналіз підходів до інгібування NF-κB як засобу підвищення радіочутливості пухлинних клітин.

### Структура і шляхи активації NF-κB

Фактор NF-κB був ідентифікований як білок, що зв'язується з енхансерною послідовністю гена легкого κ-ланцюга імуноглобулінів В-лімфоцитів мишей [1]. Пізніше стало відомо, що NF-κB присутній у всіх клітинах дорослого організму, займаючи центральні позиції в регуляції більш ніж 100 (за деякими даними понад 400) генів, залучених у відповіді на стрес, запалення, а також до регуляції апоптозу та онкогенної трансформації клітин.

У ссавців NF-κB представлений п'ятьма білками Rel сімейства — Rel (p65), Rel, c-Rel (Rel), NF-κB1 (p50 та його попередник p105), і NF-κB2 (p52 і його попередник p100). Гетеродимер p50/p65 є найпоширенішою формою NF-κB [2],

хоча можуть бути сформовані різні комбінації гомо- або гетеродимерів, які розрізняються за специфічністю ДНК-зв'язувальної і транскрипційної активності [3].

Комплекс NF-κB, сформований головним чином p50/p65 гетеродимером, перебуває в цитоплазмі у неактивному стані в комплексі з інгібіторами NF-κB (сімейство інгібіторних IκB-білків) [4]. У ссавців сімейство IκB охоплює IκB-α, IκB-β, IκB-γ, IκB-ε, Bcl-3, p105 і p100, з яких найкраще вивчений IκB-α.

За фосфорилування IκB-інгібіторів відповідальні каталітичні кінази субодиниці IKK-κ і IKK-γ, що входять до складу IKK комплексу, який містить також регуляторну субодиницю IKK-α, або NEMO (від англ. NF-κB essential modulator); IKK може містити додаткову субодиницю ELKS (білок, багатий на глутамат, лейцин, лізин, серин і необхідний для повної активації NF-κB) [5].

Як правило, виділяють два сигнальних каскади, що приводять до активації NF-κB: класичний та альтернативний. Класичний, або канонічний, сигнальний каскад активується великим набором позаклітинних сигналів: прозапальними цитокінами, вірусами, генотоксичними агентами, іонізуючою радіацією (IP). Активація комплексу IκB кінази (IKK) веде до фосфорилування IκB за двома специфічними залишками серину. Фосфорилування останнього служить сигналом для убіквітинації і наступної деградації молекули IκB у 26S протеосомах. Цей шлях активації реалізується, переважно, за участю субодиниць IKK-β та NEMO і веде до швидкої деградації IκB-інгібіторних молекул. Частіше за цим механізмом вивільняється гетеродимер p50/p65. Транслокація

комплексу p50/p65 в ядро спричиняє збільшення транскрипції генів, що кодують хемокіни, цитокини, молекули адгезії, інгібіторів і медіаторів апоптозу.

При неканонічному (або альтернативному) шляху активація рецептора приводить до активації NF- $\kappa$ B-індукуючої кінрази (NIK), яка потім активує IKK-комплекс. Цей шлях здійснюється за участю IKK- $\alpha$  субодиниці та її кінрази NIK [6] і спричиняється до повільної часткової деградації субодиниці попередника NF- $\kappa$ B p100 і зв'язування продукту процесингу p52 з Rel. Активний NF- $\kappa$ B димер транслокується в ядро і активує експресію генів, причетних до підтримки і розвитку вторинних лімфоїдних органів, а також дозрівання і виживання В-клітин [7]. Цей шлях активації запускається невеликим набором цитокінів, які належать до суперсімейства ФНП, таких як LT $\beta$ , BAFF і CD40.

### **NF- $\kappa$ B і радіорезистентність**

У наш час накопичено докази активації NF- $\kappa$ B у деяких пухлинах, пов'язаної з пухлинним прогресуванням і розвитком резистентності до хемо- і радіотерапії [8]. Дослідниками групи Donald Kufe [9] вперше була показана активація зв'язування NF- $\kappa$ B із ДНК за дії IP. Повідомляють, що блокування активації NF- $\kappa$ B збільшувало апоптотичну відповідь і зменшувало ріст і клоногенну виживаність ліній пухлинних клітин людини [10–12], хоча не всі дослідники відзначали збільшення радіочутливості при інгібуванні NF- $\kappa$ B [13]. В андроген-незалежних клітинах раку простати інгібування NF- $\kappa$ B приводило до посилення апоптозу в клітинах лінії DU145 [14], але не РС3-лінії [13], що припускає специфічність ефекту NF- $\kappa$ B відносно чутливості різних типів клітин. Разом з тим роль NF- $\kappa$ B у розвитку адаптивної резистентності при фракціонованому опроміненні у дозах, порівнянних із клінічними, доведена на епідермальних клітинах миші [15], кератиноцитах та клітинах нейробластоми людини [16]. Клітини раку грудної залози людини, піддані дії фракціонованого гамма-опромінення, демонстрували збільшену клоногенну виживаність і активацію NF- $\kappa$ B [17], тоді як блокування NF- $\kappa$ B інгібувало адаптивну радіорезистентність.

Механізми, за допомогою яких IP активує NF- $\kappa$ B, повністю не з'ясовані. Наводяться дані

стосовно залучення протеїнкінази АТМ до активації NF- $\kappa$ B за дії IP і цитостатичних агентів (даунорубіцину, СРТ-11) [18, 19]. Ефект ферменту опосередкований його взаємодією з NEMO. Транслокація останнього в ядро, як вважають, індукується активними формами кисню (АФК), генерованими при радіаційному стресі. У ядрі NEMO піддається сумоїлюванню, фосфорилуванню за участі АТМ, убіквітинації, після чого комплекс NEMO/АТМ експортується в цитоплазму, де відбувається активація NF- $\kappa$ B. Повідомляють також про участь ДНК-залежної протеїнкінази в індукованій IP активації NF- $\kappa$ B [20]. Науковці (Veuger et al.) виявили, що активність полі(АДФ-рибози) полімерази-1 (PARP-1) необхідна для регуляції IP-індукованої активації NF- $\kappa$ B [21].

Активні форми кисню здатні також виступати посередниками активації NF- $\kappa$ B. Під дією АФК клітинні фосфатази можуть втрачати каталітичну активність унаслідок окиснювання цистеїну. Це спричиняє до порушення балансу фосфорильованих (активних) і дефосфорильованих (неактивних) форм численних кіназ у бік активних форм. У такий спосіб може відбуватися активація NIK, яка приводить, в остаточному підсумку, до активації NF- $\kappa$ B.

Ще один можливий механізм активації NF- $\kappa$ B при опромінюванні продемонстрували Yakovlev et al. [22]. IP у терапевтичних дозах активує конститутивну NO-синтазу, викликаючи нітрування тирозину 181, залученого до нековалентних взаємодій з p50 субодиницею NF- $\kappa$ B, які стабілізують I $\kappa$ B $\alpha$ -NF- $\kappa$ B комплекс. Це приводить до дисоціації I $\kappa$ B $\alpha$  від NF- $\kappa$ B. Механізм не вимагає залежного від I $\kappa$ B $\alpha$ -кінрази фосфорилування або протеолітичної деградації I $\kappa$ B $\alpha$ .

Активація NF- $\kappa$ B за дії радіаційного стресу призводить до транскрипції генів, продукти яких можуть вносити істотний вклад у розвиток радіорезистентності пухлинних клітин. NF- $\kappa$ B-зв'язувальні сайти виявлено в промоторній ділянці цикліну D1, найважливішого регулятора клітинного циклу [23]. Вважають, що надекспресія цикліну D1 змінює чутливість до дії IP, модулюючи індукований гамма-радіацією G2-M перехід [24]. Продемонстровано також антиапоптотичну функцію цикліну D1 в кератиноцитах людини при індукованій низькими дозами адаптивній

радіорезистентності [25]. При опромінюванні епітеліальних клітин шкіри мишей і людини виявлено зв'язок NF-κB і цикліну B1 у процесі розвитку радіоадаптивної відповіді [26]. Інгибування NF-κB зменшувало експресію цикліну B1 і білка 14-3-3 $\zeta$ , що утворює комплекс із цикліном B1 для прискореної транслокації в ядро. При цьому знижувалася адаптивна резистентність, індукована низькими дозами ІР [15].

Зв'язувальні сайти NF-κB виявлено в промоторних ділянках циклооксигенази-2 [27], bcl-2 [28], bcl-xL [29], survivin [30] і XIAP (пов'язаного з X-хромосою інгібітора апоптозу) [31], які опосередковують процес хеморезистентності та радіорезистентності численних пухлинних клітин.

Під контролем NF-κB перебувають білки металотіонеїн і Ku-аутоантиген, активовані в клітинах з радіорезистентним фенотипом [32, 33]. При дії ІР відзначали також активацію інших таргетних генів NF-κB, включаючи ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , внутріклітинну молекулу адгезії-1, галектин, Р-селектин, і гамма-глутамілцистеїнсинтетазу (швидкість-лімітуючий фермент синтезу глутатіону, залучений до радіозахисного ефекту) [26].

Збільшена радіорезистентність клітин карциноми грудної залози MCF-7 [21] і кератиноцитів людини може бути пов'язана з NF-κB-активованою Mn-залежною супероксиддисмутазою (Mn-SOD). Залучення NF-κB до регуляції експресії Mn-SOD при дії низьких доз ІР показане в клітинах шкіри мишей [32]. Інактивація NF-κB за допомогою інгібітора ІКК- $\beta$  (IMD-0354) пригнічувала індуковану низькими дозами опромінення експресію Mn-SOD і приводила до підвищення радіочутливості. Підвищення експресії HER2 при індукованій радіацією активації NF-κB також може вносити вклад у розвиток радіорезистентності клітин раку грудної залози [33]. Інгибування активації NF-κB за допомогою IMD-0354 або пригнічення експресії генів NF-κB p65 або HER2 за допомогою siРНК пригнічували експресію HER2 і підвищували радіочутливість клітин.

Повідомляють, що продукти таргетних генів NF-κB можуть контролювати активність мітоген-активованої протеїнкінази JNK (С-Jun NH2-термінальна кіназа), сигнальної молекули, причетної до індукції апоптозу. Pava et al. [34]

продемонстрували, що надекспресія GADD45 $\beta$  (growth arrest and DNA damage-inducing protein  $\beta$ ), таргетного гена NF-κB, блокує ФНП- $\alpha$ -індуковану активацію MAPK кінази 7 та її цілі JNK. Індукований NF-κB XIAP також негативно модулює ФНП- $\alpha$ -опосередковану активацію JNK [35]. Результати дослідження Ahmed et al. [36] показали, що інгібіторний ефект NF-κB на MEK/ERK-сигнальний шлях викликає збільшення виживаності радіорезистентних клітин раку грудної залози при багаторазовому фракціонованому опроміненні. Таким чином, взаємодія NF-κB із сигнальними шляхами, що визначають долю клітин, може сприяти розвитку радіорезистентності пухлинних клітин.

#### **Інгибування NF-κB — підхід до підвищення радіочутливості пухлинних клітин**

Виявлення істотного внеску NF-κB у розвиток радіорезистентності дозволило вважати інгибування NF-κB перспективним підходом до потенціювання ефекту опромінення. Нині досліджується здатність різних сполук (інгібіторів ІКК, інгібіторних пептидів, антисмислових РНК, протеасомних інгібіторів, інгібіторів ацетилювання NF-κB, антизапальних препаратів, хемопреventивних препаратів) блокувати активність NF-κB [37]. Проводиться також тестування радіосенсибілізуючої спроможності блокаторів активності NF-κB.

У дослідженні Bradbury et al. [38] показана здатність нестероїдного протизапального агента — індометацину інгибувати активацію NF-κB і сенсибілізувати клітини HeLa до ІР-індукованої цитотоксичності. Ефект реалізувався р38 MAP-кіназа-залежним шляхом. За даними Voboril et al. [39], радіосенсибілізація клітин колоректального раку лінії SW620, індукована антизапальними цитокинами ІЛ-4 і ІЛ-10, пов'язана з інгибуванням NF-κB (головним чином, p50 та p65) і збільшенням апоптозу.

Продемонстровано радіосенсибілізуючі ефекти протеасомних інгібіторів — потужних інгібіторів активації NF-κB, які діють через пригнічення деградації ІκB. Russo et al. [40] спостерігали, що інгибування активації NF-κB за дії протеасомного інгібітора PS-341 або суперрепресора ІκB $\alpha$  збільшувало індукований радіацією апоптоз і підсилювало радіочутливість клітин колоректального раку *in vitro* та *in vivo*. Радіо-

сенсibilізаційний ефект бортезамібу (PS-341) продемонстровано на клітинах раку простати, плоскоклітинної карциноми, множинної мієломи [41–43]. При дослідженні радіосенсibilізаційного ефекту бортезамібу на клітинах цервікального раку відзначено посилення радіочутливості клітин лінії SiHa і відсутність ефекту щодо клітин лінії HeLa. Автори припустили, що інгібування NF-κB може призводити до радіосенсibilізації у клітинах, метаболізм і виживаність яких здебільшого залежать від NF-κB [44]. Проведено клінічні випробування PS-341 (бортезаміб/вілкейд) у пацієнтів з розповсюдженими онкологічними захворюваннями, гематологічними онкологічними захворюваннями, солідними пухлинами [45, 46]. У 2003 році застосування бортезамібу було схвалено FDA для лікування множинної мієломи, а в 2006 — мантійноклітинної лімфоми. Кілька досліджень III фази продемонстрували істотну клінічну ефективність застосування бортезамібу як у режимі монотерапії, так і в комбінованих схемах з контрольованою токсичністю [47, 48]. Хоча бортезаміб впливає на різні сигнальні шляхи, його ефективність частково може бути опосередкована пригніченням активності NF-κB. На експериментальних моделях досліджуються інші протеасомні інгібітори в режимі монотерапії або в комбінації з традиційними протипухлинними терапіями. Показано, що celastrol, природний протеасомний інгібітор, підсилює терапевтичну ефективність IP як *in vitro*, так і *in vivo*, викликаючи зростання апоптозу і пригнічуючи активність NF-κB.

Установлено опосередкований пригніченням активності NF-κB радіосенсibilізаційний ефект низки природних сполук. Вони зацікавлюють наявністю протекторних властивостей щодо пов'язаної із протипухлинною терапією токсичності.

Підвищення радіочутливості клітин раку простати PC-3, клітин колоректального раку, клітин гліо- та нейробластоми відзначено за дії куркуміну [49–52]. При введенні *in vivo* він значно підвищував ефективність фракціонованої радіотерапії, збільшуючи тривалість зростання пухлини і зменшуючи індекс проліферації Ki-67 клітин колоректального раку ксенотрансплантатів nude мишей. Крім того, куркумін пригнічував активність NF-κB і експресію NF-κB-регульованих

генних продуктів (цикліну D1, c-мус, Bcl-2, Bcl-x, інгібітора апоптозного білка-2, циклооксигенази-2, матриксної металопротеїнази-9, фактора росту ендотелію судин), багато з яких індукуються при радіотерапії і опосередковують радіорезистентність [53].

Застосування низьких доз докозагексаєнової кислоти (22:6 омега-3 поліненасиченої жирної кислоти) підвищувало радіочутливість високорезистентних p53-дефіцитних клітин Ramos лінії лімфоми Беркіта. Збільшення апоптозу пухлинних клітин супроводжувалося зростанням фосфорилування Iκ і транслокації p65/NF-κB у ядро. Ефект було опосередковано PPAR-γ, оскільки індукована гамма-опроміненням активність NF-κB інгібувалася селективним інгібітором рецептора GW 9662 [54].

Радіосенсibilізаційну дію геністеїну, одного з основних ізофлавоноїдів сої, продемонстровано на клітинах раку простати. Геністеїн істотно знижував активність NF-κB, що супроводжувалося зміною експресії білків-регуляторів клітинного циклу, зокрема цикліну B1 і/або p21WAF1/Cip1, та індукцією блокади клітинного циклу у фазі G2/M [55].

Експериментальні докази радіосенсibilізаційної дії інгібіторів NF-κB створюють передумови для перенесення стратегії пригнічення активності цього транскрипційного фактора в клініку. Разом з тим перехід до клінічних досліджень потребує точних знань про сигнальні шляхи, що контролюють активацію NF-κB, а також таргетних генів NF-κB. Це дасть можливість виявити пацієнтів, для яких дана терапія буде доцільною. Важливо з'ясувати, який тип NF-κB-інгібіторів найефективніший і менш токсичний. Вважають, що інгібітор має запобігати активації NF-κB, не впливаючи на інші сигнальні шляхи, і бути більш активним у злоякісних клітинах, ніж у нормальних. Крім того, надлишкове і тривале інгібування NF-κB може справляти шкідливу дію у зв'язку з його важливою роллю у вродженому імунітеті. Таким чином, хоча інгібування NF-κB може бути корисним при застосуванні в комплексі з традиційною протипухлинною терапією, таке втручання має бути тимчасовим і оборотним, що дозволить уникнути імносупресії. Ретельної уваги потребує з'ясування ефективної дози інгібітора, а також роз-

робка протоколу його застосування при використанні в режимі монотерапії або у схемах комбінованого лікування.

## Література

1. Sen R., Baltimore D. // *Cell*. – 1986. – Vol. 47, № 6. – P. 921–928.
2. Nabel G.J., Verma I.M. // *Genes Dev*. – 1993. – Vol. 7, № 11. – P. 2063.
3. Kuriyan J., Thanos D. // *Structure*. – 1995. – Vol. 3, № 2. – P. 135–141.
4. Baeuerle P.A., Henkel T. // *Ann. Rev. Immunol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 141–179.
5. Sigala J.L.D., Bottero V., Young D.B. et al. // *Science*. – 2004. – Vol. 304, № 5679. – P. 1963–1967.
6. Park K.J., Krishnan V., O'Malley B.W. et al. // *Mol. Cell*. – 2005. – Vol. 18, № 1. – P. 71–82.
7. Hayden M.S., Ghosh S. // *Genes Dev*. – 2004. – Vol. 18, № 18. – P. 2195–2224.
8. Baud V., Karin M. // *Nat. Rev. Drug Discov*. – 2009. – Vol. 8, № 1. – P. 33–40.
9. Brach M.A., Hass R., Sherman M.L. et al. // *J. Clin. Invest*. – 1991. – Vol. 88, № 2. – P. 691–695.
10. Chen X., Shen B., Xia L. et al. // *Cancer Res*. – 2002. – Vol. 62, № 4. – P. 1213–1221.
11. Kim B.Y., Kim K.A., Kwon O. et al. // *Carcinogenesis*. – 2005. – Vol. 26, № 8. – P. 1395–1403.
12. Eliseev R.A., Zuscik M.J., Schwarz E.M. et al. // *J. Cell Biochem*. – 2005. – Vol. 96, № 6. – P. 1262–1273.
13. Pajonk F., Pajonk K., McBride W.H. // *J. Natl. Cancer Inst*. – 1999. – Vol. 91, № 22. – P. 1956–1960.
14. Flynn V.Jr., Ramanitharan A., Moparty K. et al. // *Int. J. Oncol*. – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 317–323.
15. Fan M., Ahmed K.M., Coleman M.C. et al. // *Cancer Res*. – 2007. – Vol. 67, № 7. – P. 3220–3228.
16. Madhusoodhanan R., Natarajan M., Veeraraghavan J. et al. // *J. Radiat. Res*. – 2009. – Vol. 50, № 4. – P. 311–324.
17. Guo G., Yan-Sanders Y., Lyn-Cook B.D. et al. // *Mol. Cell Biol*. – 2003. – Vol. 23, № 7. – P. 2362–2378.
18. Rotman G., Shiloh, Y. // *Oncogene*. – 1999. – Vol. 18, № 45. – P. 6135–6144.
19. Ahmed K.M., Li J.J. // *Curr. Cancer Drug Targets*. – 2007. – Vol. 7, № 4. – P. 335–342.
20. Basu S., Rosenzweig K.R., Youmell M., Price B.D. // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 1998. – Vol. 247, № 1. – P. 79–83.
21. Veuger S.J., Hunter J.E., B.W. Durkacz B.W. // *Oncogene*. – 2009. – Vol. 28, № 6. – P. 832–842.
22. Yakovlev V.A., Barani I.J., Rabender C.S. et al. // *Biochem*. – 2007. – Vol. 46, № 42. – P. 11671–11683.
23. Witzel II., Koh L.F., Perkins N.D. // *Biochem. Soc. Trans*. – 2010. – Vol. 38 (Pt. 1). – P. 217–222.
24. Coco Martin J.M., Balkenende A., Verschoor T. et al. // *Cancer Res*. – 1999. – Vol. 59, № 5. – P. 1134–1140.
25. Ahmed K.M., Fan M., Nantajit D. et al. // *Oncogene*. – 2008. – Vol. 27, № 53. – P. 6738–6748.
26. Ahmed K.M., Li J.J. // *Free Radic. Biol. Med*. – 2008. – Vol. 44, № 1. – P. 1–13.
27. Yamamoto K., Arakawa T., Ueda N. et al. // *J. Biol. Chem*. – 1995. – Vol. 270, № 52. – P. 31315–31320.
28. Catz S.D., Johnson J.L. // *Oncogene*. – 2001. – Vol. 20, № 50. – P. 7342–7351.
29. Tamatani M., Che Y.H., Matsuzaki H. et al. // *J. Biol. Chem*. – 1999. – Vol. 274, № 3. – P. 8531–8538.
30. Zhu L., Fukuda S., Cordis G. et al. // *FEBS Lett*. – 2001. – Vol. 508, № 3. – P. 369–374.
31. Stehlik C., de Martin R., Kumabashiri I. et al. // *J. Exp. Med*. – 1998. – Vol. 188, № 1. – P. 211–216.
32. Fan M., Ahmed K.M., Coleman M.C. et al. // *Cancer Res*. – 2007. – Vol. 67, № 7. – P. 3220–3228.
33. Cao N., Li Sh., Wang Zh. et al. // *Radiat. Res*. – 2009. – Vol. 171, № 1. – P. 9–21.
34. Papa S., Zazzeroni F., Bubici C. et al. // *Nat. Cell Biol*. – 2004. – Vol. 6, № 2. – P. 146–153.
35. Tang G., Minemoto Y., Dibling B. et al. // *Nature*. – 2001. – Vol. 414, № 6861. – P. 313–317.
36. Ahmed K.M., Dong Sh., Fan M., Li J.J. // *Mol. Cancer Res*. – 2006. – Vol. 4, № 12. – P. 945–955.
37. Sethi G., Sung B., Aggarwal B.B. // *Exp. Biol. Med*. – 2008. – Vol. 233. – P. 21–31.
38. Bradbury C.M., Markovina S., Wei S.J. et al. // *Cancer Res*. – 2001. – Vol. 61, № 20. – P. 7689–7696.
39. Voboril R., Weberova-Voborilova J. // *Neoplasma*. – 2007. – Vol. 54, № 6. – P. 495–502.
40. Russo S.M., Tepper J.E., Baldwin A.S. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. – 2001. – Vol. 50, № 1. – P. 183–193.
41. Goktas S., Baran Y., Ural A.U., Yazici S. et al. // *Urol*. – 2010. – Vol. 75, № 4. – P. 793–798.
42. Wang Q.W., Liu H., Liang Y.M. et al. // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2008. – Vol. 43, № 6. – P. 456–459.
43. Goel A., Dispenzieri A., Greipp P.R. et al. // *Exp. Hematol*. – 2005. – Vol. 33, № 7. – P. 784–795.
44. Kamer S., Ren Q., Dicker A.P. // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2009. – Vol. 279, № 1. – P. 41–46.
45. Yang H., Zonder J.A., Dou Q.P. // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. – 2009. – Vol. 18, № 7. – P. 957–971.
46. O'Neil B.H., Raftery L., Calvo B.F. et al. // *Clin. Colorectal Cancer*. – 2010. – Vol. 9, № 2. – P. 119–125.
47. Niesvizky R., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. // *Br. J. Haematol*. – 2008. – Vol. 143, № 1. – P. 46–53.
48. Richardson P.G., Mitsiades C., Schlossman R. et al. // *Oncologist*. – 2007. – Vol. 12, № 6. – P. 664–689.
49. Chendil D., Ranga R.S., Meigooni D. et al. // *Oncogene*. – 2004. – Vol. 23, № 8. – P. 1599–1607.
50. Sandur S.K., Deorukhkar A., Pandey M.K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. – 2009. – Vol. 75, № 2. – P. 534–542.
51. Aravindan N., Madhusoodhanan R., Ahmad S. et al. // *Cancer Biol. Ther*. – 2008. – Vol. 7, № 4. – P. 569–576.
52. Dhandapani K.M., Mahesh V.B., Brann D.W. // *J. Neurochem*. – 2007. – Vol. 102, № 2. – P. 522–538.
53. Kunnumakkara A.B., Diagaradjane P., Guha S. et al. // *Clin. Cancer Res*. 2008. – Vol. 14, № 7. – P. 2128–2136.
54. Zand H., Rahimipour A., Salimi S., Shafiee S.M. // *Mol. Cell Biochem*. – 2008. – Vol. 317, № 1–2. – P. 113–120.
55. Raffoul J.J., Wang Y., Kucuk O., Forman J.D. et al. // *BMC Cancer*. – 2006. – Vol. 6:107.

Надходження до редакції 12.10.2010.

Прийнято 01.12.2010.

Адреса для листування:

Громакова Ірина Андріївна,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва  
НАМН України,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна