

Н.Л. Куценко, Л.Е. Весніна, І.П. Кайдашев

## Активатор ППАР-γ піоглітазон знижує експресію транскрипційного фактора NF-κB та апоптоз в мононуклеарних клітинах CD64<sup>+</sup> крові *in vitro*

*Для дослідження впливу активатора ППАР-γ на експресію транскрипційного фактора NF-κB і процеси апоптозу мононуклеарні периферичної крові (МНПК) інкубували за наявності піоглітазону в кінцевій концентрації 10, 30 та 100 мкмоль/л. Експресію NF-κB, CD64 та процеси апоптозу визначали методом проточної цитофлюориметрії, використовуючи відповідні моноклональні антитіла. Розвиток апоптозу вивчали за допомогою анексину V та йодиду пропідіуму. Активація ППАР-γ призводила до зменшення кількості CD64<sup>+</sup>-клітин та максимальних рівнів експресії цих рецепторів, дозозалежного зменшення концентрації NF-κB у суспензії МНПК та серед CD64<sup>+</sup>-клітин. Аналізуючи апоптоз відмічено зменшення апоптотичних клітин (AnV<sup>+</sup>PI<sup>+</sup>-клітин). Отримані результати дають змогу довести, що активація ППАР-γ задіяна в регуляції апоптозу МНПК та експресії транскрипційного фактора NF-κB, що свідчить про залучення ППАР-γ у регуляцію активності NF-κB, який відіграє одну з провідних ролей в реалізації запалення, онкогенезу тощо.*

*Ключові слова: рецептори, які активують проліферацію пероксисом-γ, піоглітазон, транскрипційний фактор NF-κB, CD64<sup>+</sup>-клітини, апоптоз.*

### ВСТУП

Транскрипційний ядерний фактор κB (NF-κB) контролює біологічно важливі функції клітин, у тому числі процеси вродженої та набутої імунної відповіді, а його активація – експресію багатьох генів, які кодують продукцію цитокінів, хемокінів, рецепторів імунокомпетентних клітин, молекул клітинної адгезії, факторів росту та реактантів гострої фази [2, 8]. Серед численних регуляторів каскадів, пов'язаних з NF-κB, чільне місце посідають ядерні рецептори, що активують проліферацію пероксисом (ППАР). Протизапальна функційна активність ППАР-γ сьогодні привертає увагу науковців різних галузей медицини. В досліджах *in vivo* ППАР-γ продемонстрували здатність зменшувати тяжкість перебігу експериментального коліту, артриту, зменшувати продукцію муноглобуліну M (IgM) [17].

Важливим є те, що активація ППАР-γ при зв'язуванні з лігандами в моноцитах призводить до пригнічення продукції прозапальних цитокінів – ФНП-α, інтерлейкінів 1 і 6 (ІЛ-1, ІЛ-6) та оксиду азота, матриксних металопротеїназ, індукує апоптоз моноцитів/макрофагів тощо [3, 12].

CD64 є високоафінними рецепторами до IgG1 та IgG3 з високою експресією на поверхні моноцитів і макрофагів, а також меншою мірою на еозинофілах і нейтрофілах. Доведена їх участь (на поверхні лейкоцитів) у процесах інтеграції імунної відповіді з залученням вроджених і набутих факторів, що є важливим механізмом для реалізації фагоцитозу бактеріальних частин та імунних комплексів. Нові дані про властивості цих рецепторів були отримані Devraj і співавт. [10]. Вони показали участь FcγRI (CD64) у процесах інтерналізації C-реактивного білка ендотеліальни-

© Н.Л. Куценко, Л.Е. Весніна, І.П. Кайдашев

ми клітинами з наступним синтезом прозапального ІЛ-8 і молекул адгезії ICAM-1 та VCAM-1, тобто в патогенезі прозапальних реакцій із залученням ендотеліальних клітин.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу активатора ППАР- $\gamma$  піоглітазону на експресію NF- $\kappa$ B і процеси апоптоза у мононуклеарах периферичної крові *in vitro*.

## МЕТОДИКА

Об'єктом дослідження була гепаринізована кров 10 практично здорових жінок віком від 25 до 40 років. Згідно з їхньою згодою та заключенням комісії з біоетики, забір крові проводили натщесерце, стабілізували розчином гепарину. Як агоніст ППАР- $\gamma$  використовували гідрохлорид піоглітазону в кінцевій концентрації 10, 30 та 100 мкмоль/л, який попередньо був розчинений у диметилсульфоксиді (ДМСО) [9]. Для дослідження використовували суспензію мононуклеарів периферичної крові (МНПК), яку отримували в асептичних умовах за стандартною методикою [5] центрифугуванням на градієнті густини фікол-верографіну з наступним відмиванням стерильним фосфатно-сольовим буфером (ФСБ), а потім ресуспендуванням до концентрації  $2 \cdot 10^6$  клітин в 1 мл у середовищі RPMI-1640 з глютаміном ("Sigma", США), з 10%-ю інактивованою телячою сироваткою („Bio Mark Inc", Львів Україна), з 100 мкг/мл гентаміцину сульфату (Україна) при 37°C за наявності піоглітазону, або ДМСО, або ФСБ у контрольних групах. Суспензії свіжевиділених МНПК і через 18 год інкубації двічі відмивали для подальшого визначення апоптозу та експресії NF- $\kappa$ B.

Для визначення експресії NF- $\kappa$ B CD64<sup>+</sup> клітинами МНПК інкубували за наявності моноклональних антитіл до поверхневих антигенів CD64, мічених йодидом пропідіуму ("Caltag", США). Відмиті клітини

фіксували розчином ("Caltag", США). Пермеабілізацію проводили за допомогою розчину ("Caltag", США) за наявності моноклональних антитіл до субодиниці молекули p65 NF- $\kappa$ B ("BD Biosciences Pharmingen", США). Після одноразової відмивки до ресуспендованих клітин додавали вторинні моноклональні антитіла до Ig миші, мічені флюоресцеїнізотіоціанатом ("Caltag", США).

Розвиток апоптозу визначали за допомогою анексину V, міченого флюоресцеїнізотіоціанатом ("Caltag", США), та за допомогою флюоресцентного барвника – йодиду пропідіуму ("Sigma", США) [19].

Для виявлення змін використовували суспензію МНПК безпосередньо після виділення клітин та інкубації за наявності піоглітазону, ДМСО та ФСБ.

Апоптоз та фенотип лімфоцитів визначали, аналізуючи проби на проточному цитофлюориметрі EPIC LX-MCL ("Beckman Coulter", США), використовуючи програму System II™ software.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили використовуючи пакет програми STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) з розрахунком вибіркового середнього, вибіркового стандартного відхилення, вірогідності отриманих результатів Т-тестом для парнозв'язаних величин (t). Результати наведено у вигляді вибіркового середнього (M), вибіркового стандартного відхилення (STD). Критичний рівень значимості під час перевірки статистичних гіпотез приймали за 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час отримання клітиною регуляторного стимулу активується NF- $\kappa$ B через фосфорилування інгібіторного протеїну специфічними І $\kappa$ B-кіназами, що індукує дисоціацію комплексу І $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B. Вільні активні гетеродимери транспортуються в ядро і приєднуються до сайтів  $\kappa$ B усередині промот-

орів та енхансерів, функціонуючи як активатори транскрипції [13]. Роль активуючих агентів, зазвичай, відіграють різноманітні фактори росту і цитокіни, бактеріальні токсини та вірусні агенти, а також зовнішні пронекротичні фактори.

Слід відмітити, що в контрольній пробі після 18 год. інкубації в поживному середовищі та за наявності ДМСО зменшилася кількість клітин CD64<sup>+</sup> у суспензії МНПК, при цьому в 1,5 раза збільшився рівень максимальної експресії відповідних рецепторів (таблиця). Як видно з результатів, активація ППАР- $\gamma$  у найбільшій експериментальній дозі призводила до вірогідного зменшення кількості клітин, що експресували CD64 та максимальних рівнів експресії цих рецепторів. Під час досліджень концентрації у суспензії МНПК. Нами показано, що під впливом ДМСО зменшувалася кількість NF-kB у інкубаційному середовищі. При цьому на фоні дії піоглітазону, починаючи з 30 мкмоль/л, що відповідає середньотерапевтичній дозі, експресія цього показника прогресивно зменшувалась. Аналогічне дозозалежне зменшення числа NF-kB і рівня його експресії спостерігалось серед клітин

CD64<sup>+</sup>. Аналізуючи процеси апоптозу серед МНПК під впливом активатора ППАР- $\gamma$ , що відображає кількість клітин AnV<sup>+</sup>PI<sup>+</sup> у суспензії, відмічено дозозалежне зменшення апоптотичних клітин. При цьому максимальні вірогідні зміни спостерігалися під впливом піоглітазону в кінцевій концентрації 100 мкмоль/л (вдвічі зменшення кількості клітин AnV<sup>+</sup>PI<sup>+</sup>).

Нещодавно було показано, що ліганд ППАР- $\gamma$  – троглітазон здатний пригнічувати активацію NF-kB, що спричинено пригніченням процесів фосфорилування NF-kB p65 [16]. При цьому виявлено зменшення експресії адгезивних молекул ендотеліальних клітин, що регулюється NF-kB. Крім того, авторами був зафіксований базальний рівень фосфорилування p65 у контрольних пробах, що зумовлює та пояснює роль фонові активності NF-kB у підтримці сталості циркулюючих клітин і блокуванні апоптозу [14]. Важливо, що активатори рецепторів ППАР- $\gamma$  мають протизапальну дію, неопосередковану NF-kB. Агоністи ППАР- $\gamma$  здатні успішно впливати на запальний процес через ППАР- $\gamma$ -незалежні шляхи, а саме через пригнічення субодиниці IKK- $\beta$  з наступною супре-

#### Вплив піоглітазону на рівень експресії ядерного фактора kB і процесів апоптозу в суспензії мононуклеарів периферичної крові

| Показник  | Свіжевиділені мононуклеари периферичної крові | Контроль 1 (18год інкубації) | Контроль 2 (диметилсульфоксид) | Піоглітазон в кінцевій концентрації, мкмоль/л |             |              |
|---|---|------------------------------|--------------------------------|---|-------------|--------------|
|   |   |                              |                                | 10 мкмоль/л                                   | 30 мкмоль/л | 100 мкмоль/л |
| Кількість клітин CD64 <sup>+</sup>                    | 88,3±6,3                                      | 83,5±9,9                     | 79,4±10,6                      | 79,6±11,2                                     | 79,5±9,6    | 50,7±23,3**  |
| Максимальний рівень експресії CD64                    | 3,7±2,1                                       | 5,7±1,0*                     | 5,8±2,9                        | 5,6±1,0                                       | 4,6±1,3     | 1,6±0,6**    |
| Кількість клітин NF-kB <sup>+</sup>                   | 51,3±37,1                                     | 71,8±22,8                    | 54,8±31,4                      | 54,9±29,5                                     | 51,1±35,3   | 33,2±28,8    |
| Максимальний рівень експресії NF-kB                   | 1,6±0,8                                       | 2,8±1,2*                     | 2,7±1,8                        | 2,3±1,2                                       | 2,1±1,0     | 1,8±1,0      |
| Кількість клітин CD64 <sup>+</sup> NF-kB <sup>+</sup> | 58,0±36,2                                     | 83,5±24,3                    | 69,0±31,9                      | 69,6±32,8                                     | 64,1±37,4   | 62,5±22,0    |
| Кількість клітин AnV <sup>+</sup> PI <sup>+</sup>     | 14,8±2,5                                      | 3,9±2,5*                     | 6,8±3,9*                       | 5,6±2,9                                       | 4,5±4,2     | 3,7±2,2**    |

\* вірогідність відмін у порівнянні з показниками в суспензії свіжевиділених мононуклеарів периферичної крові; \*\* вірогідність відмін у порівнянні з показниками контрольних проб (диметилсульфоксид).

сією активності ядерного транскрипційного фактора [1, 15]. Є дані, що троглітазон активує ERK1/2 та блокує синтез c-fos, модулюючи протизапальні ефекти. Під час інкубації дендритних клітин, стимульованих ангіотензином II, за наявності агоністів ППАР- $\gamma$  пригнічується їх активність внаслідок залучення кінази мітогенактивованого білка (МАРК) і NF- $\kappa$ B, що підтверджує роль цих факторів та рецепторів ППАР- $\gamma$  у регуляції імунологічних і запальних процесів [21]. Нещодавно були отримані нові дані щодо впливу активації ППАР- $\gamma$  на ліпополісахаридіндуковану продукцію прозапальних цитокінів макрофагами [6]. Так, під впливом піоглітазону зменшувалася продукція пухлинонекротизуючого фактора  $\alpha$  і мРНК секреторної фосфоліпази A2. Це зумовлено підтвердженням пригніченням активності NF- $\kappa$ B і його транслокації в ядро ліпополісахаридіндукованих макрофагів мишей, що має перспективну протизапальну роль при атеросклерозі.

Дані вивчення лігандіндукованої активації дендритних клітин на локалізацію субодиниці c-Rel в ядрі свідчать про її зниження за наявності троглітазону. Це обґрунтовує участь c-Rel у пригнічувальних ефектах агоністів ППАР- $\gamma$  під час дозрівання дендритних клітин [20]. Крім того, авторами показано залучення МАРК- та NF- $\kappa$ B-сигнальних шляхів у регуляції TLR- та ППАР- $\gamma$ -опосередкованої сигналізації дендритних клітин, що може бути новим механізмом негативної регуляції реалізації імунологічних реакцій [11, 20].

У дослідженнях з вивчення апоптозу пухлинних клітин, індукованого агоністами ППАР- $\gamma$ , показано залучення 3- $\beta$ -кінази в процеси синтезу глікогену. Це є необхідним елементом для активації NF- $\kappa$ B, який відіграє важливу роль у передачі проліферативних сигналів пухлинних клітин. Стимуляція ППАР- $\gamma$  троглітазоном призводила до пригнічення росту пухлини прямої кишки (зниження активності антиапоптотичного білка Bcl-2, Cdk2, Cdk4, циклін B1, D1 та

E; підвищення активності проапоптотичних білків, каспази-3, каспази-9 та Вах) внаслідок зменшення активності NF- $\kappa$ B та експресії 3- $\beta$ -кінази синтезу глікогену [7].

За сучасними даними NF- $\kappa$ B має важливе регуляторне значення при запаленні та розвитку аутоімунних реакцій. Нині відомо декілька десятків ендо- та екзогенних агентів, здатних пригнічувати активність NF- $\kappa$ B [18, 22]. До цієї групи препаратів належать кортикостероїди, імунодепресанти тощо. Є дані, що такі нестероїдні препарати, як аспірин, повністю пригнічують I- $\kappa$ B-кіназний комплекс (ІКК- $\beta$ ), а сульфосалазін здатний блокувати транспорт NF- $\kappa$ B в ядро за рахунок пригнічення деградації I- $\kappa$ B [4].

У цілому, аналізуючи вищевказані ефекти активації ППАР- $\gamma$ , можна виділити два основних можливих напрямки її реалізації: опосередковано пригніченням МАРК-сигнального шляху [11] та пригніченням NF- $\kappa$ B-опосередкованої сигналізації. У той же час, визначено окремі ланки NF- $\kappa$ B-сигнального шляху, які можуть підлягати інгібіторному впливу агоністів ППАР- $\gamma$  – зокрема, це зниження фосфорилування p65 NF- $\kappa$ B [16], пригнічення активності ІКК- $\beta$  [15] та вплив на ядерну локалізацію c-Rel [20].

Отримані результати дозволяють довести, що активація ППАР- $\gamma$  задіяна в регуляції апоптозу МПНК та експресії транскрипційного фактору NF- $\kappa$ B, що свідчить про залучення ППАР- $\gamma$  в регуляції активності NF- $\kappa$ B, який відіграє одну з провідних ролей у реалізації запалення, онкогенезу тощо.

**Н.Л. Куценко, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев**

**АКТИВАТОР ППАР- $\gamma$  ПИОГЛИТАЗОН СНИЖАЕТ ЭКСПРЕССИЮ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NF- $\kappa$ B И УГНЕТАЕТ ПРОЦЕССЫ АПОПТОЗА В МОНОНУКЛЕАРАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ IN VITRO**

Для исследования влияния активатора ППАР- $\gamma$  на экспрессию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и процессы

апоптоза мононуклеары периферической крови (МНПК) инкубировали в присутствии пиоглитазона в конечных концентрациях 10, 30 и 100 мкмоль/л. Экспрессию NF-κB, CD64 и процессы апоптоза определяли, используя соответствующие моноклональные антитела, аннексин V и йодид пропидиума, методом проточной цитометрии. Активация ППАР-γ приводила к уменьшению количества CD64<sup>+</sup>-клеток и максимальных уровней экспрессии этих рецепторов, дозозависимо уменьшению концентрации NF-κB в суспензии МНПК и среди CD64<sup>+</sup>-клеток. Анализируя процессы апоптоза отмечено уменьшение количества AnV<sup>+</sup> PI<sup>+</sup>-клеток. Полученные результаты позволяют доказать, что активация ППАР-γ вовлечена в регуляцию апоптоза МНПК и экспрессию транскрипционного фактора NF-κB. Это свидетельствует о вовлечении ППАР-γ в регуляцию активности NF-κB, который играет одну с главных ролей в реализации воспаления, онкогенеза и др.

Ключевые слова: рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом-γ, пиоглитазон, транскрипционный фактор NF-κB, CD64<sup>+</sup>-клетки, апоптоз.

**N.L. Kutsenko, L.E. Vesnina, I.P. Kaidashev**

**PIOGLITAZONE, AN ACTIVATOR OF PPAR-γ,  
REDUCES THE EXPRESSION OF KB  
NUCLEAR FACTOR AND INHIBITS  
APOPTOSIS IN MONONUCLEAR CELLS  
OF PERIPHERAL BLOOD IN VITRO**

In order to examine the impact of PPAR-γ activator on the expression of κB nuclear transcription factor and apoptosis, the peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were incubated with pioglitazone at concentrations 10, 30 and 100 μM. Expression of NF-κB in CD64<sup>+</sup> cells was evaluated by flow cytometry using monoclonal antibodies. The development of apoptosis was evaluated using annexin V and propidium iodide. Activation of PPAR-γ resulted in a reduction of the number of CD64<sup>+</sup> cells and expression of the maximum levels of these receptors. We also observed a dose-dependent decrease of NF-κB concentration in PBMC suspension and in CD64<sup>+</sup> cells. While analyzing the apoptosis, the reduction of apoptotic cells (reduction of AnV<sup>+</sup>PI<sup>+</sup> cells) has been observed. The results obtained allow to prove that PPAR-γ activation participates in the PBMC apoptosis regulation and in the expression of transcriptional factor NF-κB. Our results indicate for the involvement of PPAR-γ in the regulation of NF-κB activity which plays one of the most significant roles in the inflammation realization, oncogenesis, and so on.

Key words: Peroxisome proliferator-activated receptors-γ, pioglitazone, NF-κB nuclear transcription factor, CD64<sup>+</sup> cells, apoptosis.

*Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics, Higher State Educational Establishment of Ukraine "UMSA", Poltava*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Винник І.Н., Кайдашев І.П. Клиническая характеристика эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома / Лікар. справа. – 2011. – №1/2. – С. 82–89.
2. Громакова І.А., Сорочан П.П., Прохач Н.Е., Сухіна О.М., Пономарьов І.М., Кузьменко О.В. Транскрипційний фактор NF-κB як мета для подолання радіорезистентності пухлини // Укр. радіол. журн. – 2011. – №19. – С. 85–89.
3. Кайдашев І.П., Расін О.М., Микитюк М.В. Аторвастатин і розиглітазон індуюють апоптоз моноцитів/макрофагів крові: роль поліморфізму гена PPAR-γ // Ліки. – 2007. – №3–4. – С. 55–61.
4. Кунцевич Н.В. Роль нуклеарного фактора транскрипції NF-κB в розвитку отторжения трансплантата // Вестн. трансплантології и искусств. органов. – 2010. – 12, №1. – С.72–77.
5. Лимфоциты: методы: Пер. с англ. / Под ред. Дж. Клауса. – М.: Мир, 1990. – 395 с.
6. Ao C., Huo Y., Xiong Z. Pioglitazone suppresses the lipopolysaccharide-induced production of inflammatory factors in mouse macrophages by inactivating NF-κappaB // Cell Biol. Int. – 2010. – 34 (7). – P.723–730.
7. Ban J.O., Kwak D.H., Oh J.H. Suppression of NF-κappaB and GSK-3beta is involved in colon cancer cell growth inhibition by the PPAR agonist troglitazone // Chem.-Biol. Interact. – 2010. – 188 (1). – P.75–85.
8. Bonizzi G., Karin M. The two NF-κappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity // Trends Immunol. – 2004. – 25. – P. 280–288.
9. de Dios S.T., Frontanilla K.V., Nigro J. Regulation of the atherogenic properties of vascular smooth muscle proteoglycans by oral anti-hyperglycemic agents // J. Diabetes Complications. – 2007. – №2. – 21. – P. 108–117.
10. Devaraj S., Du Clos T.W., Jialal I. Binding and internalization of C-reactive protein by Fcγ receptors on human aortic endothelial cells mediates biological effects // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2005. – 25(7). – P. 1359–1363.
11. Dong C., Davis R.J., Flavell R.A. MAP kinases in the immune response // Annu. Rev. Immunol. – 2002. – 20. – P.55–72.
12. Kaidashev I.P., Rasin A.M., Shlykova O.A., Gorbas I.M., Smirnova I.P., Petrushov A.V., Rasin M.S. Frequency of Pro12A1a-Polymorphism of the Gene PPARγ2 in the Ukrainian Population and Its Possible Relation to the Development of the Metabolic Syndrome // Cytology and Genetics. – 2007. – №5. – P. 43–47.
13. Lawrens T. The nuclear factor NF-κB pathway in inflammation // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2009. – 1(6). – P. 68–73.

14. Romeo G., Liu W.H., Asnaghi V. Activation of nuclear factor-kappaB induced by diabetes and high glucose regulates a proapoptotic program in retinal pericytes // *Diabetes*. – 2002. – **51**. – P.2241–2248.
15. Rossi A., Kapahi P., Natoli G. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of I $\kappa$ B kinase // *Nature*. – 2000. – **403**. – P.103–108.
16. Sasaki M., Jordan P., Welbourne T. Troglitazone, a PPAR- $\gamma$  activator prevents endothelial cell adhesion molecule expression and lymphocyte adhesion mediated by TNF- $\alpha$  // *BMC Physiology*. – 2005. – **5**. – P. 352–359.
17. Setoguchi K., Misaki Y., Terauchi Y., Yamauchi K., Kawahata K., Kadowaki T., Yamamoto K. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma haploinsufficiency enhances B cell proliferative responses and exacerbates experimentally induced arthritis // *J. Clin. Invest.* – 2001. – **108**. – P. 1667–1675.
18. Sheri M.F., Cleaveland J.S., Grosmaire L.S. A D-amino acid peptide inhibitor of NF- $\kappa$ B nuclear localization is efficacious in models of inflammatory disease // *J. Immunol.* – 2000. – **2**. – P. 1004–1012.
19. Strebel A., Harr T., Bachmann F. Green fluorescent protein as a novel tool to measure apoptosis and necrosis // *Cytometry*. – 2001. – **43**, №2. – P. 126–133.
20. Valdete Schaub. PPAR-gamma agonists inhibit toll-like receptor mediated activation of dendritic cells via MAP kinase and NF-kappaB pathways // *Diss. Des Doct. Der Medicine.-T.*, – 2010. – P. 1–50.
21. Wei-guo Z., Hui Y., Shan L. PPAR-gamma agonists inhibits Ang II-induced activation of dendritic cells via the MAPK and NF-kappaB pathways // *Immunol. Cell Biol.* – 2010. – **88**(3). – P. 305–312.
22. Yamamoto Y., Gaynor R.B. Therapeutic potential of inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway in the treatment of inflammation and cancer // *J. Clin. Invest.* – 2001. – **107**. – P. 135–142.

*Наук.-досл. ін-т генет. та імунол. основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навч. закладу України “Укр. мед. стомат. академія”, Полтава*  
E-mail: [congres2007@yandex.ru](mailto:congres2007@yandex.ru)

*Матеріал надійшов до редакції 11.05.2011*