

Морфофункціональна характеристика клітин крові за хронічного впливу похідного малеїміду – інгібітора протеїнкіназ

І.В. Белінська, О.В. Линчак, С.М. Цивінська, В.К. Рибальченко

Київський національний університет імені Тараса Шевченка; E-mail: byelinska@univ.kiev.ua

Досліджено вплив похідного малеїміду (MI-1, 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF₃-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон), інгібітора VEGF-R1,2,3, FGF-R1, EGF-R(h), PDK1, Src(h), Syk(h), YES, ZAP70 тощо протеїнкіназ з антинеопластичною активністю, на морфофункціональний стан клітин крові. Показано, що MI-1 в дозах 0,027 і 2,7 мг/кг (які пригнічують канцерогенез товстої кишки) після хронічного впливу (20 і 26 тиж) не змінює морфофункціональний стан еритроцитів у здорових щурів. Це підтверджується відсутністю різниці у концентрації гемоглобіну в крові, кількості еритроцитів, вмісту і концентрації гемоглобіну в еритроциті, гематокриту та середнього об'єму еритроцита і кількості ретикулоцитів в крові як після 20, так і 26 тиж впливу. У зазначених дозах MI-1 не впливає на загальний вміст і склад лейкоцитів в крові (еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів, лімфоцитів, моноцитів) і не пригнічує тромбоцитопоез (кількість тромбоцитів залишається без змін). Відсутність негативного впливу MI-1 на гемопоєз не обмежує (з боку кровотворної системи) його застосування як сполуки з протипухлинною активністю

Ключові слова: похідне малеїміду; інгібітор протеїнкіназ; еритроцити; лейкоцити; тромбоцити.

ВСТУП

Похідне малеїміду (MI-1, 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF₃-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон) створено *in silico* і синтезовано хіміко-біологічним центром Київського національного університету імені Тараса Шевченка як конкурентний інгібітор АТФ-зв'язувального сайту протеїнкіназ. MI-1 *in vitro* інгібує VEGF-R1,2,3, PDK1, FGF-R1, YES, EGF-R(h), Src (h), ZAP70, Syk(h) тощо кінази і пригнічує проліферацію ракових клітин ліній: HCT-116 і SW-620 (колоректального раку), MALME-3M й UACC (меланоми), A549/ATCC та NCI-H226 (недрібноклітинного раку легень) тощо [1]. У дослідженнях *in vivo* доведено, що MI-1 зменшує кількість пухлин та площу ураження товстої кишки за умов 1,2-диметилгідразин(ДМГ)-індукованого колоректального раку, що свідчить про протипухлинну активність [2]. Крім того, цій сполуці притаманні антиоксидантні власти-

вості [3] і низька токсичність щодо органів шлунково-кишкового тракту і печінки [2], нирок і підшлункової залози [4].

Зазначені протеїнкінази беруть участь у передачі сигналу в клітину у відповідь на дію цитокінів, які ініціюють проліферацію і виживання та диференціювання різноманітних клітин різних тканин, в тому числі і гемопоетичних [5-7]. Введення протягом місяця здоровим щурам MI-1 в дозах, які виявляють протипухлинний ефект, істотно не змінює кількість еритроцитів у крові, але впливає на середній об'єм еритроцитів, зменшує кількість лейкоцитів внаслідок зниження вмісту еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів. Кількість тромбоцитів не зазнає змін [8]. Дослідження впливу MI-1 на клітини крові за умов ДМГ-індукованого раку товстої кишки показало, що ця сполука запобігає гемолізу еритроцитів індукованого ДМГ і канцерогенезом та повертає до норми

© І.В. Белінська, О.В. Линчак, С.М. Цивінська, В.К. Рибальченко

збільшену кількість моноцитів і тромбоцитів у крові [9]. Оскільки МІ-1 є інгібітором протеїнкіназ залучених до гемопоєзу, і змінює морфофункціональний стан клітин крові після введення протягом місяця та за умов хемоіндукованого раку товстої кишки, метою нашої роботи було проаналізувати ефекти МІ-1 на клітини крові здорових щурів за умов його хронічного введення.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на білих щурах-самцях (нащадках лінії Вістар розводки віварію Київського національного університету імені Тараса Шевченка) з початковою масою 180–200 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. Дослідження проведені відповідно до принципів біоетики, законодавчих норм та вимог, згідно з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Досліджували вплив МІ-1 на показники клітин крові щурів після 20 та 26 тиж дії. МІ-1 розчиняли у 0,1 мл соняшникової олії в дозах 0,027 і 2,7 мг/кг (що відповідає концентрації сполуки у крові 10^{-6} і 10^{-4} моль/л) і вводили *per os* щоденно протягом 20 і 26 тиж. Вибрані дози пригнічували проліферацію пухлинних клітин *in vitro* на 50 та 90 % [1]. Контрольні групи щурів одержували 0,1 мл соняшникової олії та/або 0,1 мл фізіологічного розчину. За результатами статистичного аналізу показники контрольних груп не відрізнялися ($p > 0,05$). Тому їх об'єднали в дві контрольні групи (20 тиж – група I, 26 тиж – група IV) для збільшення ймовірності виявлення різниці між показниками дослідних груп порівнянно з контрольною. Виходячи з цього, щури були поділені на 6 груп.

I серія досліду (20 тиж): I – контрольна група ($n=15$), II – введення 0,027 мг/кг МІ-1

($n=6$), III – введення 2,7 мг/кг МІ-1 ($n=5$).

II серія досліду (26 тиж): IV – контрольна група ($n=16$), V – введення 0,027 мг/кг МІ-1 ($n=8$), VI – введення 2,7 мг/кг МІ-1 ($n=9$).

Кров для аналізу у щурів I – III груп під ефірним наркозом забирали з пахової вени на 21-му, у щурів IV – VI груп – на 27-му тижні. Показники крові (кількість еритроцитів, концентрація гемоглобіну в крові, гематокрит, середній об'єм еритроцита – MCV, середній вміст гемоглобіну в еритроциті – MCH, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті – MCHC, кількість лейкоцитів і тромбоцитів) визначали загальноприйнятими методами. Диференціальний аналіз лейкограм здійснювали на мазках крові, забарвлених за Паппенгеймом, підраховуючи 200 лейкоцитів (еозинофільні і нейтрофільні гранулоцити, лімфоцити, моноцити).

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою SPSS 16,0 для Windows. За результатами тесту Шапіро-Уїлка встановлено, що показники крові щурів мають ненормальний розподіл в одній із груп порівняння, тому для оцінки різниці між їх значеннями використовували критерій Крускала-Уолліса для множинних порівнянь з подальшим застосуванням непараметричного критерію Манна-Уїтні [10]. Обчислювали медіану, 25-й і 75-й процентилі, найбільше і найменше значення у групах. Порівнювали показники груп після впливу МІ-1 з контролем (2 попарних порівняння). Різницю вважали вірогідною при $P < 0,025$. Кількість тромбоцитів у групах має нормальний розподіл і однакові дисперсії (за тестом Levene), тому різницю оцінювали за результатами однофакторного дисперсійного аналізу (one-way ANOVA) з подальшим використанням тесту Даннета. Різницю вважали вірогідною при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показано (рис. 1), що концентрація гемоглобіну в крові, кількість еритроцитів, вміст і концентрація гемоглобіну в еритроциті, гема-

токрит та середній об'єм еритроцита не зазнають істотних змін ($P>0,05$) після впливу МІ-1 в дозах 0,027 і 2,7 мг/кг протягом 20 і 26 тиж. Не змінюється також кількість ретикулоцитів в крові (рис. 2). Тобто МІ-1 у досліджених

дозах не пригнічує еритропоез. Відомо, що PDK1-кіназа потрібна для проліферації гемопоетичних клітин і їх диференціювання у еритроїдному і міелоїдному напрямках [11], а її інгібування зменшує кількість цих клітин.

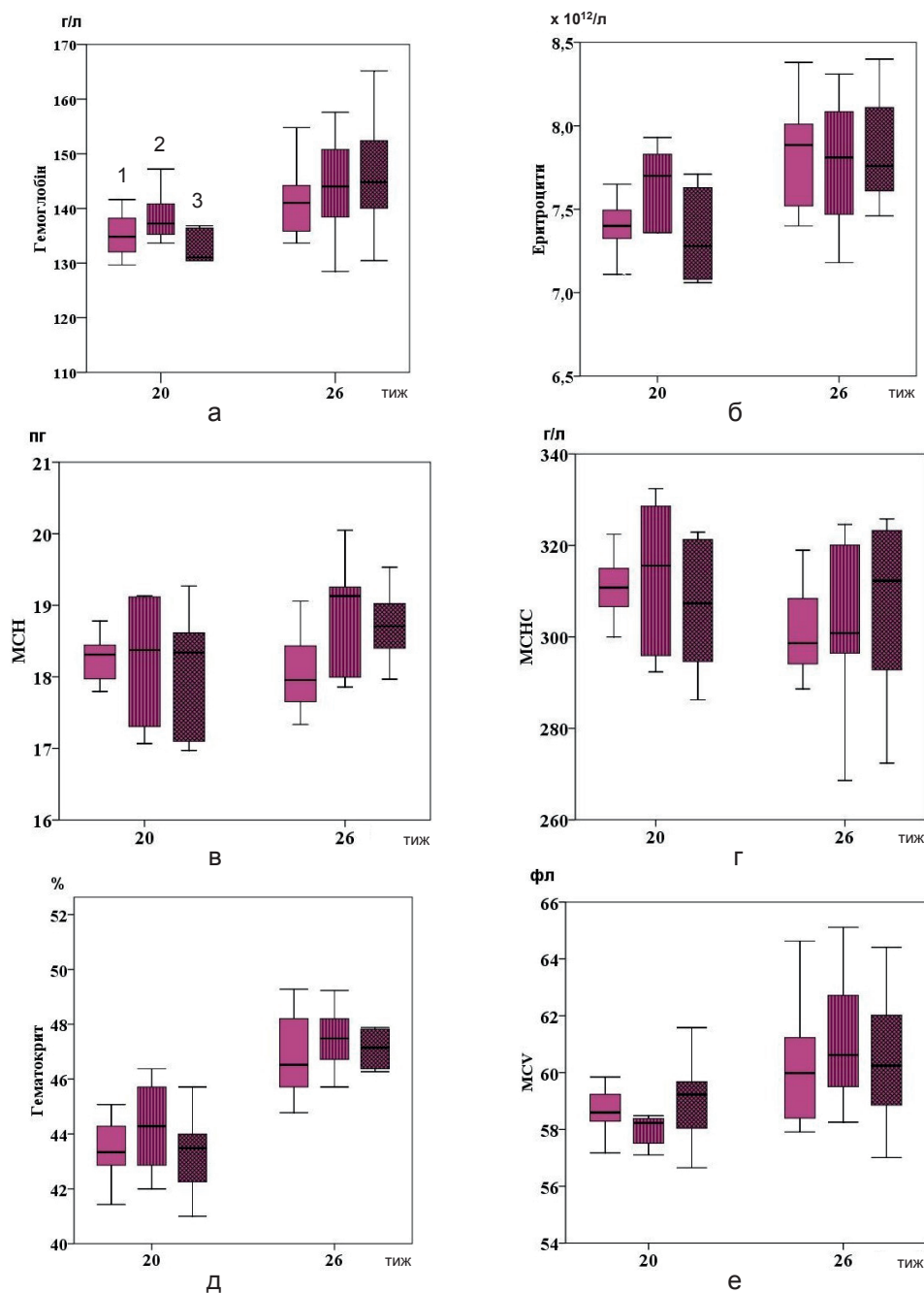


Рис. 1. Морфофункціональна характеристика еритроцитів крові щурів у нормі (1) та за умов впливу похідного малеїміду (МІ-1) в дозах 0,027 (2) і 2,7 (3) мг/кг протягом 20 та 26 тиж: а – гемоглобін, б – еритроцити, в – середній вміст гемоглобіну в еритроциті МСН; г – середня концентрація гемоглобіну в еритроциті МНС; д – гематокрит; е – середній об'єм еритроцита МСВ

У активацію PDK1-кінази залучена Src-кіназа [12]. Гіперактивація однієї із Src-кіназ Lyn призводить до експансії еритропоезу в кістковому мозку і селезінці, гемолізу еритроцитів та розвитку анемії. Зниження експресії цієї кінази пригнічує диференціювання і затримує дозрівання гемопоетичних клітин в еритроїдному напрямку наслідком чого також є виникнення анемії [13].

Введення MI-1 протягом місяця в дозах, які пригнічують проліферацію пухлинних клітин, призводить до тенденції збільшення середнього об'єму еритроцитів [8], але такі зміни не є клінічно значимими. Після хронічного впливу цієї сполуки змін кількості та морфофункціонального стану еритроцитів не виявлено, що свідчить про відсутність її впливу на еритропоез. MI-1 не викликає гемолізу еритроцитів, що підтверджується нормальною кількістю ретикулоцитів у крові та результатами біохімічних досліджень [14] – концентрація непрямого білірубину не збільшується.

MI-1 не впливає на загальний вміст і склад лейкоцитів в крові (таблиця) ($P > 0,05$ порівняно з контролем), тобто у зазначених дозах після тривалого впливу не пригнічує лейкопоез. У наших попередніх дослідженнях [8] показано, що після введення протягом місяця MI-1 грануло- і моноцитопоез пригнічуються,

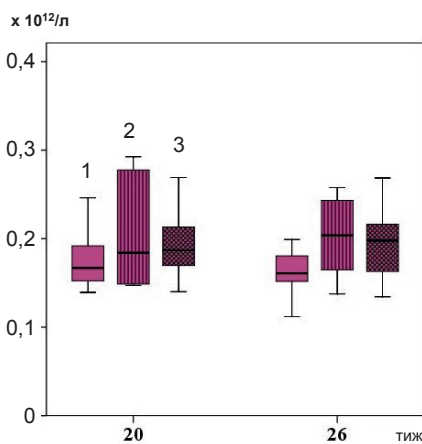


Рис. 2. Кількість ретикулоцитів у крові щурів у нормі (1) та за умов впливу похідного малеїміду (MI-1) в дозах 0,027 (2) і 2,7 (3) мг/кг протягом 20 та 26 тиж

що є свідченням негативного ефекту цієї сполуки для організму. Оскільки після хронічного впливу MI-1 таких змін немає, що підтверджується результатами досліджень після 20 та 26 тиж дії (див. таблицю), то це свідчить про „транзиторний” пригнічувальний ефект після впливу цієї речовини протягом місяця і адаптацію лейкопоезу за умов тривалої дії.

Протеїнкінази PDK1, YES, Src (h), ZAP70, Syk(h), VEGF-R1,2,3, FGF-R1 (які інгібує MI-1) задіяні у проліферації гемопоетичних стовбурових клітин і потрібні не тільки для кінцевого диференціювання у лейкоцити [5-7, 11], а й для їх функціонування [15, 16].

„Базальна” активність мієлопоезу у здорових щурів не реагує на вплив цього інгібітора у зазначених дозах (див. рис. 1, табл). Але за умови його активації (наприклад, внаслідок канцерогенезу) вищезгадані протеїнкінази є гіперактивовані [7, 15]. Ймовірно, що за цих умов і проявляється нормалізувальна антипроліферативна дія MI-1. Останнє підтверджується результатами наших досліджень за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу кишечника у щурів, при якому збільшується кількість моноцитів у крові і нормалізується після дії MI-1 [9]. Ще одним доказом антипроліферативного впливу MI-1 на неопластичні клітини моноцитарного напрямку диференціювання U937 є пригнічення мітотичної активності за допомогою переключення із проліферативного пулу $G_2/M+S$ до пулу проліферативного спокою G_0/G_1 і активація апоптозу [17].

Результати наших досліджень збігаються з даними інших дослідницьких груп. Так, синтетичний інгібітор PDK1/АКТ кінази КР372-1 також пригнічує проліферацію клітин гострої мієлоїдної і мієло-моноцитарної лейкемії, при цьому такий ефект на $CD34^+$ гемопоетичних клітинах відсутній [18]. Інгібування Syk-кінази дає обнадійливі результати для лікування гострої мієлоїдної (особливо моноцитарного напрямку диференціювання) та лімфоїдної лейкемії [19].

MI-1 не змінює кількість тромбоцитів

Загальний вміст і склад лейкоцитів (медіана, [25-й і 75-й процентилі]) у нормі та за умов впливу похідного малеїмиду (MI-1)

Схема та серії дослідів	Загальна кількість лейкоцитів ×10 ⁹ /л	Еозинофільні гранулоцити		Паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити,		Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити		Лімфоцити		Моноцити	
		%	×10 ⁹ /л	%	×10 ⁹ /л	%	×10 ⁹ /л	%	×10 ⁹ /л	%	×10 ⁹ /л
I серія (20 тиж)											
Контроль	18,90	3,00	0,52	1,50	0,22	22,00	3,84	66,00	13,99	6,50	1,03
	[14,50;24,0]	[2,00;4,00]	[0,31;0,93]	[0,50;2,00]	[0,11;0,40]	[18,50;24,00]	[3,12;5,25]	[64,50;73,00]	[9,72;15,80]	[4,50;8,00]	[0,85;1,65]
MI-1 в дозі	26,0	2,50	0,52	1,50	0,41	18,50	4,73	70,50	16,32	8,50	2,52
0,027 мг/кг	[19,30;28,35]	[1,75;6,00]	[0,35;1,72]	[0,75;2,00]	[0,16;0,55]	[14,50;34,75]	[2,90;9,0]	[51,50;71,00]	[9,71;20,06]	[6,75;10,25]	[1,29;2,65]
18,30		3,50	0,70	1,00	0,18	16,25	3,22	73,50	14,04	6,25	1,13
2,7 мг/кг	[17,50;26,75]	[2,88;4,88]	[0,59;1,07]	[0,38;1,63]	[0,65;0,33]	[13,13;21,88]	[2,30;5,27]	[65,38;77,63]	[12,74;17,70]	[3,75;7,50]	[0,69;1,97]
II серія (26 тиж)											
Контроль	16,70	3,25	0,70	1,00	0,20	18,50	3,44	71,50	11,11	7,00	1,23
	[14,45;20,93]	[2,13;4,5]	[0,42;0,79]	[0,50;1,88]	[0,07;0,33]	[13,50;25,88]	[2,82;4,10]	[60,50;73,88]	[9,10;16,19]	[5,25;8,75]	[0,94;1,68]
MI-1 в дозі	17,90	3,75	0,76	1,25	0,20	21,25	3,61	66,50	12,13	6,5	1,17
0,027 мг/кг	[16,18;26,10]	[3,13;4,50]	[0,62;0,94]	[0,50;2,38]	[0,11;0,44]	[17,88;26,50]	[3,37;6,41]	[62,00;71,75]	[10,76;17,34]	[6,00;6,88]	[0,99;1,59]
17,20		3,50	0,70	1,00	0,24	23,00	3,18	63,00	10,93	8,50	1,50
2,7 мг/кг	[13,65;21,95]	[2,00;6,00]	[0,33;0,99]	[0,00;2,00]	[0,00;0,39]	[17,25;26,75]	[2,64;5,69]	[56,50;71,50]	[9,03;14,04]	[7,00;10,25]	[1,15;1,97]
P>0,05 порівняно з контролем											

P>0,05 порівняно з контролем

у крові після хронічного впливу протягом 20 та 26 тиж, що підтверджується відсутністю різниці між значеннями дослідних і контрольної груп як за результатами тесту Манна-Уїтні, так і тесту Даннета ($P > 0.05$, рис. 3). Не було зареєстровано змін морфофункціонального стану тромбоцитів після впливу МІ-1 протягом місяця [8]. Водночас, проліферація і диференціювання тромбоцитарної ланки кровотворення [20], так само як і еритроцитарної і лейкоцитарної, залежать від активності протеїнкіназ, які інгібує МІ-1. Досліджені дози препарату не впливають на тромбоцитопоез здорових щурів, хоча нормалізують кількість тромбоцитів за умов його активації канцерогенезом [9].

Таким чином, МІ-1 в дозах 0,027 і 2,7 мг/кг (які пригнічують канцерогенез товстої кишки) після хронічного впливу (20 і 26 тиж) на здорових щурів не викликає змін морфофункціонального стану еритроцитів і кількості ретикулоцитів в крові; не впливає на загальний вміст і склад лейкоцитів в крові (еозинофілних і нейтрофілних гранулоцитів, лімфоцитів, моноцитів); не пригнічує тромбоцитопоез (кількість тромбоцитів залишається без змін).

Отже, відсутність негативного впливу МІ-1 на гемопоєз не обмежує (з боку кровотворної системи) його застосування як сполуки з протипухлинною активністю.

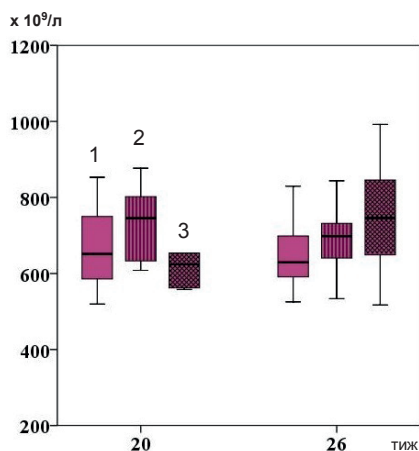


Рис. 3. Кількість тромбоцитів у крові щурів у нормі (1) та за умов впливу похідного малеїміду (МІ-1) в дозах 0,027 (2) і 2,7 (3) мг/кг протягом 20 та 26 тиж

И.В. Белинская, О.В. Линчак, С.Н. Цивинская, В.К. Рыбальченко

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРОИЗВОДНОГО МАЛЕИМИДА - ИНГИБИТОРА ПРОТЕИНКИНАЗ

Исследовано влияние производного малеимида (МІ-1, 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF₃-фениламино)-1Н-пиррол-2,5-дион), ингибитора VEGF-R1,2,3, FGF-R1, EGF-R(h), PDK1, Src(h), Syk(h), YES, ZAP70 и др. протеинкиназ с антинеопластической активностью на клетки крови. Показано, что МІ-1 в дозах 0,027 и 2,7 мг/кг (которые супрессируют канцерогенез толстого кишечника) после хронического воздействия (20 и 26 нед) не вызывает изменений морфофункционального состояния эритроцитов у здоровых крыс. Это подтверждается отсутствием разницы в концентрации гемоглобина в крови, количестве эритроцитов, содержании и концентрации гемоглобина в эритроците, гематокрите и среднего объема эритроцита, а также количестве ретикулоцитов в крови как после 20, так и 26 нед воздействия по сравнению с контрольной группой. В указанных дозах МІ-1 не влияет на общее содержание и состав лейкоцитов в крови (эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов) и не угнетает тромбоцитопоез (количество тромбоцитов не изменяется). Отсутствие негативного влияния этого соединения на гемопоєз не ограничивает (со стороны кровотворной системы) его применения как соединения с противоопухолевой активностью.

Ключевые слова: производное малеимида; ингибитор протеинкиназ; эритроциты; лейкоциты; тромбоциты.

I.V. Byelinska , O.V. Lynchak , S.M.Tsyvinska, V.K. Rybalchenko

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF BLOOD CELLS AFTER CHRONIC EXPOSURE OF THE PROTEIN KINASES INHIBITOR MALEIMIDE DERIVATIVE

The effect of the protein kinases inhibitor maleimide derivative (МІ- 1, 1-(4-Cl-benzyl)-3-Cl-4-(CF₃-phenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dione), inhibitor of VEGF-R1,2,3, FGF-R1, EGF-R(h), PDK1, Src(h), Syk(h), YES, ZAP70 et al. with antineoplastic activity, on blood cells parameters of rats after chronic exposure has been studied. Administration of МІ-1 at doses 0.027 and 2.7 mg/kg (suppress colon carcinogenesis) for 20 and 26 weeks does not affect the morphofunctional state of red blood cells in healthy rats. This is confirmed by the lack of differences in the concentration of hemoglobin in blood, red blood cells count, mean corpuscular hemoglobin and mean corpuscular hemoglobin concentration, hematocrit and mean corpuscular volume, and the number of reticulocytes

in blood after 20 and 26 weeks of exposure compared with the control group. MI-1 at indicated doses does not influence total leukocytes count and content (eosinophilic and neutrophilic granulocytes, lymphocytes, monocytes) and does not inhibit thrombocytopoiesis (platelet count remains unchanged).

No negative effect of MI-1 on hematopoiesis is not limited (by the hemopoietic system) use of this compound as a potential antitumor drug

Key words: maleimide derivative; protein kinases inhibitor; erythrocytes; leukocytes; platelets.

Taras Shevchenko National University of Kyiv

REFERENCES

- Dubinina GG, Volovenko YuM. Compound of 1,4-disubstituted 5-amino-1,2-dihydropyrrole-3-one having anticancer activity. *Pat. 22204 (UA)*. 21.02.2006. Appl. U200601855. 25.04.2007.
- Garmanchuk LV, Linchak OV, Niculina VV, Dzhus OI, Chranovskaya NN, Nicolaenko TV, Babuta EN, Rybalchenko VK. Potential cytostatic effect of the Maleimide derivative 1-(4-Cl-benzyl)-3-Cl-4-(CF₃-phenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dione. *Ekspierim Klin Farmakol*. 2013;76(8):39–42.
- Filinska OM, Yablonska SV, Mandryk SY, Kharchuk IV, Ostrovska GV, Rybalchenko VK. State of the liver antioxidant system and content of matrix metalloproteinase-2 of large intestine under the effect of maleimide derivative in experimental colon carcinogenesis in rats. *Ukr Biochem J*. 2010;82(4):69–77.
- Kharchuk IV, Filinska OM, Yablonska SV, Rybalchenko TV. The structure functional status of rat kidney and pancreas after the long-term influence of novel targeted-action compound — maleimide derivative. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2010; 7:150–4.
- Kent D, Copley M, Benz C, Dykstra B, Bowie M, Eaves C. Regulation of Hematopoietic Stem Cells by the Steel Factor/KIT Signaling Pathway. *Clin Cancer Res*. 2008;14(7):1926–30.
- Rane SG, Reddy EP. JAKs, STATs and Src kinases in hematopoiesis. *Oncogene*. 2002;21:3334–58.
- Pearn L, Fisher J, Burnett AK, Darley RL. The role of PKC and PDK1 in monocyte lineage specification by Ras. *Blood*. 2007;109(10):4461–9.
- Byelinska IV, Rybalchenko VK, Ostrovska GV, Dyagil IS. Hematological effects of protein kinases inhibitor maleimide derivative (1-(4-Cl-benzyl)-3-Cl-4-(CF₃-phenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dione). *J Pre-Clin and Clin Res*. 2010;4(1):32–5.
- Byelinska IV, Lynchak OV, Rybalchenko TV, Gurnyak OM. Hematological effects of the protein kinases inhibitor maleimide derivative of dimethylhydrazine-induced colorectal carcinogenesis of rats. *Fiziol Zh*. 2014;60(4):40–9. [Ukrainian].
- Grzhibovskiy AM. Analysis of three or more independent groups of quantitative data. *Ecology of human*. 2008;(3):50–8. [Russian]
- Bone HK, Welham MJ. Phosphoinositide 3-kinase signalling regulates early development and developmental haemopoiesis. *J Cell Science*. 2007;120:1752–62.
- Yang KJ, Shin S, Piao L, Shin E, Li Y, Ah Park K, Byun HS, Won M, Hong J, Kweon GR, Hur GM, Seok JH, Chun T, Brazil DP, Hemmings BA, Park J. Regulation of 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) by Src involves tyrosine phosphorylation of PDK1 and Src SH2 domain binding. *J Biol Chem*. 2008;283:1480–91.
- Slavova-Azmanova NS, Kucera N, Satiaputra J, Stone L, Magno A, Maxwell MJ, Quilici C, Erber W, Klinken SP, Hibbs ML, Ingley E. Gain-of-function Lyn induces anemia: appropriate Lyn activity is essential for normal erythropoiesis and Epo receptor signaling. *Blood*. 2013;122(2):262–71.
- Filinska OM, Yablonska SV, Mandryk SY, Kharchuk IV, Ostrovska GV, Rybalchenko VK. Changes in biochemical parameters of rat serum under the influence of maleimide derivative in colorectal cancerogenesis. *Probl Ekologich and Med Genet and Clin Imunol*. 2009;8(95):75–83. [Ukraine].
- Czepluch FS, Olieslagers S, van Hulten R, Vöö SA, Waltenberger J. VEGF-A-induced chemotaxis of CD16+ monocytes is decreased secondary to lower VEGFR-1 expression. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):331–8.
- Vallières F, Girard D. IL-21 enhances phagocytosis in mononuclear phagocyte cells: identification of spleen tyrosine kinase as a novel molecular target of IL-21. *Immunol*. 2013;190(6):P.2904–12.
- Byelinska I, Garmanchuk L, Andrushchenko O, Kalmykova O, Rybalchenko V. Morpho-functional state of cells line U-937 after the influence of protein kinase inhibitor - maleimide derivative. *International Symposium on Cell Biology jointly with 4rd Ukrainian Congress of Cell Biology 17-20 September 2014. Uzhgorod, Ukraine. Abstract book*. 2014; P.113.
- Zeng Z, Samudio IS, Zhang W, Estrov Z, Pelicano H, Harris D, Frolova O, Hail N, Chen W, Kornblau SM, Huang P, Lu Y, Mills GM, Andreeff M, Konopleva M. Simultaneous Inhibition of PDK1/AKT and Fms-Like tyrosine kinase 3 signaling by a small-molecule KP372-1 induces mitochondrial dysfunction and Apoptosis in Acute myelogenous leukemia. *Cancer Res*. 2006; 66:3737–46.
- Carnevale J, Ross L, Puissant A, Banerji V, Stone RM, DeAngelo DJ, Ross KN, Stegmaier K. SYK Regulates mTOR Signaling in AML. *Leukemia*. 2013;27(11):2118–28.
- Nakao T, Geddis AE, Fox NE, Kaushansky K. PI3K/Akt/FOXO3a pathway contributes to thrombopoietin-induced proliferation of primary megakaryocytes in vitro and in vivo via modulation of p27Kip1. *Cell Cycle*. 2008;7(2):257–66.

*Матеріал надійшов
до редакції 01.11.2014*