

В. В. Голотюк

## Особливості розподілу і динаміки експресії маркера апоптозу Bax у хворих на рак прямої кишки під впливом неoad'ювантної хіміопроменевої терапії із застосуванням попередника оксиду азоту

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Ключові слова:** новоутворення прямої кишки, апоптоз, променева терапія, оксид азоту.

Мета дослідження полягала у визначенні особливостей експресії проапоптозного білка Bax у хворих на рак прямої кишки в інтактній кишці та пухлині під впливом неoad'ювантної хіміопроменевої терапії, у тому числі на тлі полірадіомодифікації препаратами Фторафур і Тивортин. У 21 хворого з аденокарциномою прямої кишки II–III стадій імуногістохімічно визначали експресію Bax у біопсійному й операційному матеріалі до та після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії. Встановили, що під її впливом рівень експресії Bax в інтактній кишці підвищувався незначно. Однак у локусах резидуальної пухлинної паренхіми експресія Bax різко підвищувалась у порівнянні з даними до лікування, передусім на тлі полірадіомодифікації, корелюючи при цьому зі ступенем лікувального патоморфозу. Це свідчить про важливе значення апоптозу як одного з механізмів антибластомної дії неoad'ювантної хіміопроменевої терапії раку прямої кишки, а також про доцільність полірадіомодифікації із застосуванням попередників біосинтезу оксиду азоту.

### Особенности распределения и динамики экспрессии маркера апоптоза Bax у больных раком прямой кишки под влиянием неoad'ювантної химиолучевой терапии с применением предшественника оксида азота

В. В. Голотюк

Цель исследования – определить особенности экспрессии проапоптозного белка Bax у больных раком прямой кишки в интактной кишке и опухоли под влиянием неoad'ювантної химиолучевой терапии, в том числе на фоне полирадиомодификации препаратами Фторафур и Тивортин. У 21 больного с аденокарциномой прямой кишки II–III стадий иммуногистохимически определяли экспрессию Bax в биопсийном и операционном материале до и после неoad'ювантної химиолучевой терапии. Установлено, что под ее влиянием уровень экспрессии Bax в интактной кишке возрастал незначительно. Однако в локусах резидуальной опухолевой паренхимы экспрессия Bax резко повышалась по сравнению с данными до лечения, особенно на фоне полирадиомодификации, коррелируя при этом со степенью лечебного патоморфоза. Это свидетельствует о важном значении апоптоза как одного из механизмов антибластомного действия неoad'ювантної химиолучевой терапии рака прямой кишки, а также о целесообразности полирадиомодификации с применением предшественников биосинтеза оксида азота.

**Ключевые слова:** новообразования прямой кишки, апоптоз, лучевая терапия, оксид азота, лекарственная терапия.**Патология.** – 2015. – №2 (34). – С. 71–74

### Peculiarities of the distribution and expression dynamics of apoptosis marker Bax in patients with rectal cancer under the influence of neoadjuvant chemoradiotherapy with the usage of nitric oxide precursor

V. V. Golotyuk

The aim of research – to determine the proapoptotic Bax protein expression peculiarities in the intact intestine and tumor of patients with rectal cancer under the influence of neoadjuvant chemoradiotherapy (NHRT), including the polyradiomodification using Ftorafur and Tivortine.

**Methods and results.** Bax expression was determined by immunohistochemistry in biopsy and surgical material before and after NHRT in 21 patients with adenocarcinoma of the rectum stage II-III. It was established that under the influence of NHRT Bax expression level in the intact rectum increased slightly. However, expression of Bax in residual tumor parenchyma loci increased sharply compared with that before treatment, especially after polyradiomodification, thus correlating with the degree of therapeutic pathomorphosis.

**Conclusion.** This indicates the importance of the apoptosis as a mechanism of NHRT antineoplastic action, as well as the feasibility of the polyradiomodification with the usage of nitric oxide precursor.

**Key words:** Rectal Neoplasms, Apoptosis, Radiotherapy, Therapeutical Pathomorphosis, Drug Therapy, Nitrogen Oxides.**Pathologia.** 2015; №2 (34): 71–74

Однією з характерних ознак зляксісно трансформованих клітин є інгібування як спонтанного, так і індукованого апоптозу, що зумовлює прогресування пухлинного процесу та розвиток резистентності до протипухлинної терапії. Виникнення та прогресія пухлин загалом, як і раку прямої кишки (РПК) зокрема, є результатом порушення балансу в системі контролю життєвого циклу клітини. Це стосується дисбалансу рівнів клітинної проліферації та загибелі клітин пере-

дусім шляхом дефектів апоптозу [1,2]. Низький рівень або генетичний дефект проапоптозного білка Bax безпосередньо пов'язують із виникненням і прогресією РПК, у тому числі його низькодиференційованих форм із високим зляксісним потенціалом [3]. З іншого боку, через програму апоптозу часто реалізується загибель пухлинних клітин у відповідь на терапевтичні впливи. При цьому ступінь інтенсивності апоптозу пухлинних клітин розглядають як один із сурогатних маркерів

чутливості/резистентності хворого до терапії [1,2,4]. Оскільки клінічна відповідь на протипухлинну терапію часто асоціюється з активацією механізмів апоптозу, з великою ймовірністю слід очікувати, що зміна експресії будь-якого з білків, котрі беруть участь у його реалізації, може свідчити про індивідуальну чутливість пухлини до лікування.

Діагностичне, прогностичне і предиктивне значення рівня експресії основних білків-регуляторів апоптозу, зокрема Вах, у хворих на РПК вивчено недостатньо, а наявні дані неоднорідні, часто суперечливі та потребують уточнення [2]. Крім того, аналіз наукових публікацій за останнє десятиліття показав відсутність досліджень, які стосувалися б вивчення динаміки маркерів апоптозу у хворих на РПК на тлі променевої терапії із застосуванням оксиду азоту як радіомодифікуючого агента. Отже, прогрес у розкритті ключових молекулярних механізмів апоптозу, що викликається терапевтичними впливами, має істотний потенціал для практичної онкології, а дослідження в цьому напрямі мають суттєве прикладне значення [1,4].

### Мета роботи

Визначити особливості експресії білка Вах у тканині інтактної кишки та РПК до лікування та після курсу неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (НХПТ), зокрема на тлі застосування препарату-попередника оксиду азоту (NO).

### Пацієнти і методи дослідження

Проаналізували результати обстежень 21 (12 (57%) чоловіків і 9 (43%) жінок) хворого на РПК, які перебували на лікуванні в Івано-Франківському клінічному онкологічному диспансері, з них у 14 діагностовано II стадію ( $T_{3-4}N_0M_0$ ), у 7 – III стадію ( $T_{2-4}N_{1-2}M_0$ ) захворювання. Вік хворих становив  $61,2 \pm 1,34$  року (від 48 до 72 років). У всіх пацієнтів верифікували аденокарциному I–III ступенів диференціювання. Діагноз, стадію захворювання і наявність метастазів визначали відповідно до вимог доказової медицини (під час відповідних клініко-інструментальних обстежень, морфологічно). Дослідження виконували згідно з принципами здійснення біомедичних досліджень за участю людей (Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації).

Залежно від лікування пацієнтів поділили на 2 групи:

- перша – 11 хворих, які одержали курс НХПТ на тлі хеморадіомодифікації препаратом Фторафур із розрахунку 800 мг/добу за 2 приймання *per os* (зранку та ввечері) хворим масою до 70 кг або 1200 мг за 3 приймання хворим масою понад 70 кг щодня протягом усього курсу променевої терапії (ПТ) (фракціями по 2 Грей до сумарної вогнищевої дози 40 Грей на ділянку пухлини) із наступним хірургічним лікуванням через 4–6 тижнів;
- друга – 10 хворих, яким під час аналогічного курсу НХПТ доведено інфузійно вводили препарат Тівортін у дозі 100 мл за 1 год до сеансу променевої терапії.

Тівортін містить L-аргінін – субстрат для індукованої синтази оксиду азоту (iNOS), попередник утворення NO

в пухлинній тканині. Тівортін вводили хворим на РПК із супутньою серцево-судинною патологією, ознаками гіпоксії, інтоксикації чи астенізації, що відповідало показанням до застосування препарату.

Об'єкт дослідження – фрагменти інтактної кишки на відстані 3 см від краю пухлини та зразки РПК, які отримали під час біопсії до початку лікування хворих і з операційного матеріалу. Для патогістологічного дослідження операційного матеріалу РПК вирізали по одній тканинній пластинці з трьох зон пухлини (периферичної, проміжної та центральної), після чого з них готували парафінові блоки. Виготовляли гістологічні зрізи на трьох рівнях блоку – верхньому, середньому та нижньому; аналізували по 9 зрізів у кожного оперованого хворого. Серійні парафінові зрізи завтовшки 4–5 мкм забарвлювали гематоксилином і еозином. Мікроскопічне дослідження та фотографування виконували на мікроскопі Leica DME (ФРН) при збільшеннях  $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 200$  та  $\times 400$ . Ступінь лікувального патоморфозу оцінювали за Г.О. Лавніковою.

Проапоптозний білок Вах імуногістохімічно визначали у зрізах біопсійного й операційного матеріалу РПК завтовшки 4 мкм. Як первинні антитіла використовували анти-Вах (Santa Cruz, CA, USA, розведення 1:200). Як вторинні флуоресцеїн-вмісні антитіла використовували Alexa Fluor 488 (Invitrogen, USA, розведення 1:500). Імунопозитивні тканини досліджували з використанням лазерного конфокального скануючого мікроскопа Zeiss LSM 510 з олійно-імерсійним об'єктивом 40X/1.4NA. На кожному зрізі фотографували 5 випадково обраних полів. Аналіз інтенсивності імуносигналу визначали з використанням програмного забезпечення ImageJ 1.48.

Варіаційно-статистичний аналіз здійснили за допомогою прикладної програми Statistica v.6.1, різницю між показниками вважали вірогідною при  $p \leq 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

До початку лікувальних заходів внутрішньоклітинний розподіл експресії Вах у більшості клітин інтактної слизової оболонки прямої кишки (ПК), як і в клітинах пухлинної паренхіми, був дифузним. Середня сумарна інтенсивність імуносигналу у зрізах інтактної кишки до лікування становила  $35,43 \pm 2,02$  ум.од. У незмінній слизовій ПК експресію Вах в епітеліоцитах крипт відзначали в усіх клітинах. Однак у ділянці люмінальних відділів кишкових крипт розподіл експресії маркера в межах клітин був нерівномірним із переважанням у базальних відділах у вигляді дифузного інтенсивного дрібнозернистого світіння. Незначна експресія лінійного характеру візуалізувалася вздовж контура плазмолемі переважно бічних поверхонь клітин із перериванням її з боку люмінальної поверхні. Інтенсивність внутрішньоцитоплазматичної експресії Вах бокових поверхонь клітин була меншою в порівнянні з базальним розташуванням маркера. Найменшу інтенсивність Вах спостерігали на люмінальній поверхні клітин. Такий розподіл експресії зумовлений, найімовірніше, значним накопиченням мукоїду в цитоплазмі епітеліоцитів. У глибших відділах кишкових крипт експресія Вах мала також дифузний характер, але більш рівномірний і в базальних, і в апікальних відділах клітин у порівнянні

з епітеліоцитами люмінальної частини крипт. Інтенсивнішу експресію виявили у парабазальних і базальних відділах епітеліоцитів крипт.

Рівень експресії Вах до лікування в пухлині загалом (як у паренхімі РПК, так і стромі), подібно до інтактної кишки був низьким, наближаючись до фонового в переважній більшості зразків. Сумарний показник інтенсивності імуносигналу Вах у полях зору у тканині РПК хворих I та II груп був невірогідно нижчим від контрольного і становив  $31,03 \pm 2,88$  ум.од. і  $32,11 \pm 3,13$  ум.од. відповідно. Рівень Вах не корелював із віком, стадією, локалізацією та розмірами пухлини, що узгоджується з даними А. Pruczyńicz et al. (2014) [3], але, на відміну від цих авторів, ми виявили негативний взаємозв'язок експресії Вах із метастатичним ураженням регіонарних лімфовузлів ( $r = -0,69$ ;  $p < 0,05$ ). У цитоплазмі клітин ракових залозоподібних комплексів експресія Вах була дифузною та рівномірною в базальних та апікальних відділах клітин. Показник експресії Вах у стромі був дещо нижчим у порівнянні з пухлинною паренхімою. Низькі рівні Вах у тканині РПК до початку лікування, які ми виявили, відповідають результатам дослідження, що стосувалося вивчення експресії Вах у хворих на колоректальний рак. Зокрема, показано: якщо для карцином ободової кишки притаманний високий рівень експресії Вах (57,1%), то пухлини ПК характеризуються низькою імунореактивністю маркера (77,3%) [3]. Цікавою є виявлена авторами закономірність, за якою випадки дещо вищої експресії Вах у тканині РПК супроводжувались помірним підвищенням показника і в інтактній слизовій, що свідчить про їхній взаємозв'язок.

Через 4–5 тижнів після завершення курсу НХПТ експресія Вах у слизовій оболонці ПК на віддалі 3 см від краю пухлини характеризувалась такими ж особливостями розподілу, як і до лікування з незначним невірогідним підвищенням сумарного імуносигналу до  $38,08 \pm 3,71$  ум.од. У резидуальній пухлинній паренхімі після лікування експресія Вах характеризувалась різким локальним підвищенням. Для розподілу маркера притаманна нерівномірність як по колу ракових комплексів, так і в базально-апикальному напрямі. Відзначимо, що для хворих I групи властиве превалювання експресії в базальних відділах залозоподібних комплексів із гранулярним характером розподілу маркера, який досліджували. У зразках пухлин II групи хворих домінував апікальний характер розподілу Вах у межах ракових комплексів. Незважаючи на значне збільшення інтенсивності експресії Вах у ракових епітеліоцитах, у межах ракової стромі експресія Вах залишалась низькою, як і до лікування. Сумарні показники експресії Вах після НХПТ у I і II групах хворих становили  $52,65 \pm 3,42$  ум.од. та  $61,65 \pm 3,04$  ум.од. відповідно, рівень імуносигналу Вах у тканині РПК на тлі застосування Тівортіну вірогідно перевищував такий у хворих I групи ( $p < 0,001$ ).

При аналізі сумарної інтенсивності імуносигналу Вах у випадкових полях зору у зрізах РПК значне її зростання у порівнянні з вихідним рівнем фіксували у випадках патоморфозу I і II ступенів як шляхом підвищення рівня експресії маркера, так і завдяки відносно великій кількості в полі зору резидуальних ракових комплексів без

виражених деструктивних змін. За умови лікувального патоморфозу III та, передусім, IV ступенів, на тлі зростання інтенсивності дистрофічно-некротичних процесів ракових клітин сумарний рівень експресії Вах і кількість Вах-позитивних клітин ракової паренхіми в полях зору характеризувались відносним зниженням, що, очевидно, пов'язано з великим відсотком нежиттєздатних і зруйнованих клітин і переважанням стромальних елементів. В осередках резидуальної пухлинної паренхіми експресія Вах залишалась високою в порівнянні як із дегенеративно зміненими епітеліоцитами та навколишньою стромою, так і з раковими комплексами при I–II ступенях патоморфозу. У межах стромі (як і при патоморфозі I–II ступенів) експресія Вах була низькою.

Динаміка Вах у клітинах ракових залоз під впливом НХПТ показує внесок активації механізмів апоптозу щодо збільшення обсягів пошкодження пухлинних клітин. Очевидно, що процес загибелі онкоцитів є результатом не тільки безпосередньої пошкоджувальної дії іонізуючої радіації та хіміопрепаратів, але і наслідком дії внутрішньоклітинних чинників апоптозу. Зокрема, надмірна експресія Вах індукує каспазо-незалежний механізм загибелі клітин. Важливо, що вторинні проапоптозні стимули на тлі агресивної дії НХПТ генеруються пухлинним мікрооточенням, в якому виникає надлишок проапоптозних молекул, у тому числі супероксидних радикалів та їхніх метаболітів, оксиду азоту, фактора росту фібробластів тощо. Ініціальними факторами можуть бути навколишні клітини, медіатори та компоненти позаклітинного матриксу [5]. У цьому аспекті слід відзначити, що для РПК притаманний прозапальний фенотип. Крім того, як показали результати патогістологічних досліджень, різні види НХПТ характеризуються вираженою імуногенністю щодо РПК, що супроводжується формуванням широких інтратуморозних клітинних інфільтратів із переважанням у їхньому складі макрофагів і Т-клітин. Гіперекспресія макрофагами колоніестимулюючого фактора у відповідь на променеве пошкодження сприяє їх поширенню у фокусі ураження, при цьому, синтезуючи цитокіни, вони виконують функцію клітинних ефекторів хронічного запалення. Висока концентрація цитокінів і профіброгічних молекул, серед яких інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , ендотелін, TGF- $\beta$  у ділянках інфільтрації зумовлює фіброзоутворення, що є одним з індукторів апоптозу [6]. Так, колаген I і фібронектин, які є компонентами фіброзного матеріалу склеротично змінених ділянок РПК, площа котрих через місяць після НХПТ становить понад 40% площі зрізів пухлини, поряд з окисними модифікаціями компонентів ремодельованого фіброзного матриксу протягом тривалого часу після завершення курсу НХПТ є потужними індукторами сигнальних шляхів апоптозу [6].

Грунтуючись на результатах нашого дослідження, вважаємо, що додаткове введення хворим на РПК під час НХПТ препарату L-аргініну, який є субстратом для синтезу NO, здатне потенціювати протипухлинний ефект терапії шляхом індукування апоптозу. В умовах *in vivo* та *in vitro* доведено, що активовані макрофаги, які входять до складу перитуморозних запальних інфільтратів та експресують iNOS, здатні забезпечити радіосенсибілізацію пухлини внаслідок синтезу NO і непрямим шляхом

– через секрецію цитокінів та стимуляцію ними iNOS у пухлинних клітинах [7,8]. Оскільки NO пухлинними макрофагами синтезується безпосередньо в зоні його прикладання, виявилось, що досягти аналогічного радіосенсибілізуючого ефекту в порівнянні із застосуванням екзогенних донаторів оксиду азоту, які вводили системно, вдається при екстрацелюлярній концентрації NO в 10–30 разів нижчій [7]. При вивченні механізмів синергічної дії променевої терапії та NO на пухлину в умовах *in vivo* та *in vitro* ряд дослідників одержали результати, що свідчать про важливе значення механізму S-нітрозилування транскрипційних факторів (p53, NFjB, YY1) чи білків-регуляторів апоптозу. Крім того, відомо, що висока експресія iNOS у лінії клітин колоректального раку людини посилює променево-індукований апоптоз через каспазо-залежний механізм [8–10].

### Висновки

1. Дослідження експресії Вах у хворих на РПК у пере-

важній більшості зразків тканин на етапі до лікування показали низький його рівень як у пухлині, так і у стінці інтактної кишки.

2. Через 4–5 тижнів після завершення НХПТ хворих на РПК експресія Вах у локусах резидуальної пухлинної паренхіми різко підвищилась у порівнянні з показниками до лікування та корелювала зі ступенем лікувального патоморфозу.

3. Одним із можливих механізмів антибластомної дії НХПТ із застосуванням антиметаболітів є активація внутрішнього мітохондріального сигнального шляху апоптозу, ефектором якого є проапоптозний фактор Вах.

4. Обґрунтували доцільність розробки терапевтичних радіомодифікуючих впливів із застосуванням попередників біологічного синтезу NO, що мають здатність у синергізмі з факторами запалення і фіброзу безпосередньо та опосередковано корегувати апоптоз, ініціюючи індукцію його внутрішніх механізмів і у такий спосіб підвищувати ушкоджувальний ефект НХПТ на пухлинну паренхіму.

### Список літератури

1. Impact of proapoptotic proteins Bax and Bak in tumor progression and response to treatment / P.F. Cartron, P. Juin, L. Oliver et al. // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2003. – Vol. 3. – №4. – P. 563–570.
2. Hector S. Apoptosis signaling proteins as prognostic biomarkers in colorectal cancer: a review / S. Hector, J.H. Prehn // *Biochim Biophys Acta.* – 2009. – Vol. 1795. – №2. – P. 117–129.
3. Bax protein may influence the invasion of colorectal cancer / A. Pryczynicz, M. Gryko, K. Niewiarowska et al. // *World Journal of Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 20. – №5. – P. 1305–1310.
4. Филъченков А.А. Визуализация и оценка апоптоза, вызванного противоопухолевой терапией: клинические перспективы / А.А. Филъченков // *Онкология.* – 2011. – Т. 13. – №4. – С. 266–277.
5. Brunelle J.K. Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family / J.K. Brunelle, A. Letai // *J Cell Sci.* – 2009. – Vol. 122. – P. 437–441.
6. Effects of chemokines on proliferation and apoptosis of human mesangial cells / M. Wornle, H. Schmid, M. Merkle et al. // *BMC Nephrol.* – 2004. – Vol. 5. – P. 8.
7. Hypoxic tumor cell radiosensitization: role of the iNOS/NO pathway / M. De Ridder, G. Van Esch, B. Engels et al. // *Bull Cancer.* – 2008. – Vol. 95. – №3. – P. 282–291.
8. Yasuda H. Solid tumor physiology and hypoxia-induced chemo/radio-resistance: Novel strategy for cancer therapy: Nitric oxide donor as a therapeutic enhancer / H. Yasuda // *Nitric Oxide.* – 2008. – Vol. 19. – №2. – P. 205–216.
9. Singh S. Mini review nitric oxide: role in tumour biology and iNOS/NO-based anticancer therapies / S. Singh, A.K. Gupta // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2011. – Vol. 67. – №6. – P. 1211–1224.
10. Therapeutic potential of nitric oxide-modified drugs in colon cancer cells / M. Mojic, S. Mijatovic, D. Maksimovic-Ivanic et al. // *Mol Pharmacol.* – 2012. – Vol. 82. – №4. – P. 700–710.

### References

1. Cartron, P. F., Juin, P., Oliver, L., Meflah, K., & Vallette, F.M. (2003) Impact of proapoptotic proteins Bax and Bak in tumor

- progression and response to treatment. *Expert Rev Anticancer Ther.* 3(4), 563–570. doi:10.1586/14737140.3.4.563.
2. Hector, S., & Prehn, J. H. (2009). Apoptosis signaling proteins as prognostic biomarkers in colorectal cancer: a review. *Biochim Biophys Acta.* 1795(2), 117–129. doi: 10.1016/j.bbcan.2008.12.002.
3. Pryczynicz, A., Gryko, M., Niewiarowska, K., Cepowicz, D., Ustymowicz, M., Kemon, A., & Guzińska-Ustymowicz, K. (2014). Bax protein may influence the invasion of colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology.* 20(5), 1305–1310. doi: 10.3748/wjg.v20.i5.1305.
4. Fil'chenkov, A. A. (2005). Vizualizaciya i ocenka apoptoza, vyzvannogo protivopukholevoj terapijej: klinicheskie perspektivy [Visualization and evaluation of apoptosis induced by anti-tumor therapy: clinical perspectives]. *Oncology.* 13(4), 266–277. [in Ukrainian].
5. Brunelle, J.K., & Letai, A. (2009). Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family. *J Cell Sci.* 122, 437–441. doi: 10.1242/jcs.031682.
6. Wörnle, M., Schmid, H., Merkle, M., & Banas, B. (2004). Effects of chemokines on proliferation and apoptosis of human mesangial cells. *BMC Nephrol.* 5, 8. doi: 10.1186/1471-2369-5-8.
7. De Ridder, M., Van Esch, G., Engels, B., Verovski, V., & Storme, G. (2008). Hypoxic tumor cell radiosensitization: role of the iNOS/NO pathway. *Bull Cancer.* 95(3), 282–291. doi: 10.1684/bdc.2008.0592.
8. Yasuda, H. (2008). Solid tumor physiology and hypoxia-induced chemo/radio-resistance: Novel strategy for cancer therapy: Nitric oxide donor as a therapeutic enhancer. *Nitric Oxide.* 19(2), 205–216. doi: 10.1016/j.niox.2008.04.026.
9. Singh, S., Gupta, A. K. (2011). Mini review nitric oxide: role in tumour biology and iNOS/NO-based anticancer therapies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 67(6), 1211–1224. doi: 10.1007/s00280-011-1654-4.
10. Mojic, M., Mijatovic, S., Maksimovic-Ivanic, D., Miljkovic, D., Stosic-Grujicic, S., Stankovic, M., et al. (2012). Therapeutic potential of nitric oxide-modified drugs in colon cancer cells. *Mol Pharmacol.* 82(4), 700–710.

### Відомості про автора:

Голотюк В.В., к. мед. н, доцент курсу онкології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», E-mail: golotiuk@rambler.ru.

### Сведения об авторе:

Голотюк В.В., к. мед. н, доцент курса онкологии, ГВУУ «Івано-Франковский национальный медицинский университет»,

E-mail: golotiuk@rambler.ru.

### Information about author:

Golotyuk V.V., MD, PhD, Associate Professor of Oncology Course of SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University»,

E-mail: golotiuk@rambler.ru.

Надійшла в редакцію 02.03.2015 р.