

**І.М. Тодор<sup>1</sup>, Н.Ю. Лук'янова<sup>1</sup>,  
Н.К. Родіонова<sup>1</sup>, О.О. Шевчук<sup>2</sup>, В.Г. Ніколаєв<sup>1</sup>, В.Ф. Чехун<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

<sup>2</sup> ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет» ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль

## **ДОСЛІДЖЕННЯ МІЄЛОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО РЕКОМБІНАНТНОГО КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА ГРАНУЛОЦИТІВ (Р-КСФГ) ТА ЕНТЕРОСОРБЕНТА С2 У ЩУРІВ ЗІ ЗЛОЯКІСНОЮ КАРЦИНОМОЮ ГЕРЕНА**



*Мета дослідження — вивчення мієлопротекторної дії новітніх ентеросорбентів окремо та в поєднанні з двома рекомбінантними препаратами гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора: Нейпоген (Швейцарія) та р-КСФГ (Україна).*

*Доведено, що вітчизняна версія рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору р-КСФГ за своєю експериментально-лікувальною дією не поступається офіційному препарату Нейпоген (Швейцарія), а комбіноване застосування р-КСФГ з ентеросорбентом С2 суттєво покращує мієлопротекторну дію обох версій КСФГ.*

*Ключові слова: пухлина, мієлосупресія, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, ентеросорбція.*

Сучасна поліхіміотерапія з використанням високих доз протипухлинних препаратів забезпечила значний прогрес у лікуванні багатьох онкологічних захворювань. Однак висока токсичність антинеопластичних препаратів є одним із лімітуючих факторів ефективного лікування [1–3]. Зменшення частоти розвитку побічної дії цитостатиків без послаблення їх протипухлинної активності — актуальне завдання сучасної онкології, вирішення якого дозволить значно покращити якість життя хворих.

Застосування у практиці лікування онкологічних захворювань масивної хіміо- та променевої терапії призводить до пригнічення кровотворної функції кісткового мозку. Особливо

небезпечним ускладненням є розвиток лейкопенії та фебрильної нейтропенії. Незважаючи на інтенсивні наукові пошуки, можливості сучасних привентивних стратегій та тактики попередження і лікування побічної дії протипухлинних препаратів залишаються, на жаль, обмеженими. Патогенетично обґрунтованим методом лікування цитостатичної мієлосупресії є застосування гемоцитокінів, зокрема гранулоцитарного та гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючих факторів росту (КСФГ та ГМ-КСФ) [4–6].

З урахуванням вираженого інтоксикаційного синдрому при розвитку злоякісного процесу та побічного ефекту при проведенні лікувальних заходів (пригнічення кровотворної функції кісткового мозку, ураження епітелію слизових ШКТ, волосяних фолікулів, пригні-

чення репродуктивної функції, прояви гепатита нефротоксичності тощо) надзвичайно перспективним при лікуванні онкологічних захворювань вважається метод сорбційної детоксикації. У літературі зустрічаються дані щодо ефективності використання гемосорбції, аплікаційно-сорбційних методів лікування ран після променевої терапії та можливості використання ентеросорбції у терапії супроводу онкологічних хворих [7–9]. Однак недостатньо інформації про використання ентеросорбентів для мієлопротекції при проведенні курсів поліхіміотерапії. Також немає даних щодо можливостей поєднання ентеральної сорбційної терапії та гемопоетичних факторів росту для профілактики та лікування побічної дії ліків при поліхіміотерапії онкозахворювань.

Метою даної роботи було визначення мієлопротекторної дії комбінованого застосування вітчизняного рекомбінантного колонієстимулюючого фактора гранулоцитів (p-КСФГ) та ентеросорбента С2 [10] у щурів зі злоякісною карциномою Герена. Колонієстимулюючий фактор p-КСФГ був розроблений в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України в рамках проекту «Розроблення технології отримання рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора людини та лікарського засобу на його основі», за договором №ДЗ/487-2011 від 29.09.2011 р., що фінансувався за державним замовленням. При цьому, дуже вагомою частиною проведених досліджень було також вивчення впливу цих агентів на динаміку росту пухлини.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження були проведені на щурах-самцях лінії Wistar розведення віварію ІЕПОР НАН України. Тваринам під шкіру на спині перещеплювали карциному Герена по 0,4 мл 23 % суспензії пухлинної тканини. Щурів після перещеплення пухлини розподіляли на 6 груп (по 7 тварин у кожній): I – пухлинний контроль; II – L-РАМ; III – L-РАМ+нейпоген; IV –

L-РАМ+С2; V – L-РАМ + Нейпоген + С2; VI – L-РАМ + p-КСФГ + С2.

Через 10 діб після перещеплення карциноми Герена тваринам II–VI груп одноразово внутрішньовенно ввели Мелфалан (L-РАМ) у дозі 5,5 мг/кг. Через 1 добу після введення L-РАМ почали підшкірно вводити Нейпоген або p-КСФГ у дозі 300 мкг на щура масою 120–125 г. Вводили колонієстимулюючі фактори щоденно протягом 4 днів. Ентеросорбент С2 вводили *per os* 3 дні підряд до введення L-РАМ та 6 раз щоденно після введення цитостатика. Досліджували динаміку росту пухлини, загибель тварин у групах, загальні показники крові. Протипухлинний ефект визначали через 17 діб після перещеплення карциноми Герена. Загальні показники крові визначали на гемоаналізаторі «Particle Counter E-210» («Erma Inc», Японія). Також проводили морфологічні дослідження кісткового мозку за Паппенгеймом. При статистичній обробці даних використовували коефіцієнт Стьюдента *t*.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень оцінювали терміни життя експериментальних тварин у групах після проведених курсів терапії. Результати відображені у табл. 1.

Як видно з таблиці, через 17 діб після перещеплення пухлини в I групі всі 7 щурів були живими, в II групі із 7 вижило 3, в III групі – 6, в IV групі – 5, в V групі – 6, в VI групі – 6.

Таблиця 1

Смертність тварин у I–VI групах

Група	Кількість загиблих тварин
I, Пухлинний контроль	0/7
II, L-РАМ (Мелфалан)	4/7
III, L-РАМ + Нейпоген	1/7
IV, L-РАМ + С2	2/7
V, L-РАМ + Нейпоген + С2	1/7
VI, L-РАМ + p-КСФГ + С2	1/7

Також були отримані дані стосовно показників лімфоцитарного ряду периферичної крові щурів. Результати досліджень показали, що одноразове внутрішньовенне введення L-РАМ у дозі 5,5 мг/кг маси призводить до дуже вираженого зниження лейкоцитів у крові (див. табл. 2).

При цьому процент гранулоцитів був дуже низьким, а моноцити взагалі були відсутні. Проте у III групі (L-РАМ + Нейпоген) вже загальна кількість лейкоцитів збільшувалась в 2,3 рази. Але найкраще підвищення цього показника та, особливо, практична нормалізація рівня гранулоцитів фіксувалася в V групі (L-РАМ + Нейпоген + C2) та VI групі (L-РАМ +

p-КСФГ + C2). L-РАМ також призводив до вираженого (у 6,6 рази) зниження кількості тромбоцитів у периферичній крові (табл. 3).

На дуже низькому рівні цей показник спостерігався також у III (L-РАМ + Нейпоген) та IV (L-РАМ + C2) групах. Проте, знову ж таки, у V та VI групах кількість тромбоцитів прямувала до значень у контрольній групі (див. табл. 3). Слід зазначити, що кількість еритроцитів у периферичній крові, а відповідно, і рівень гемоглобіну тварин усіх піддослідних груп були практично однаковими.

Як уже зазначалося вище, дуже важливою частиною досліджень було вивчення впливу цих агентів на динаміку росту пухлини. Резу-

Таблиця 2

Показники лімфоцитарного ряду периферичної крові щурів з карциномою Герена після проведеного курсу терапії

Група	Загальна кількість лейкоцитів, $\times 10^6/\text{мл}$	% лімфоцитів	% моноцитів	% гранулоцитів
I, Пухлинний контроль ( $n = 7$ )	13,9 $\pm$ 1,9	75,6 $\pm$ 1,7**	8,3 $\pm$ 1,1	16,1 $\pm$ 1,4
II, L-РАМ ( $n = 3$ )	0,6 $\pm$ 0,1*	95,8 $\pm$ 5,1	0	4,2 $\pm$ 4,0*
III, L-РАМ+Нейпоген ( $n = 6$ )	1,4 $\pm$ 0,2* **	93,5 $\pm$ 3,2	0	6,5 $\pm$ 3,2*
IV, L-РАМ+C2 ( $n = 5$ )	0,9 $\pm$ 0,05*	95,4 $\pm$ 3,4	0	4,6 $\pm$ 3,4*
V, L-РАМ+Нейпоген+ C2 ( $n = 6$ )	1,7 $\pm$ 0,2* **	85,1 $\pm$ 3,2	0	14,9 $\pm$ 3,2**
VI, L-РАМ+p-КСФГ + C2 ( $n = 6$ )	1,6 $\pm$ 0,3* **	86,8 $\pm$ 2,0	1,0 $\pm$ 0,7	12,5 $\pm$ 2,0**

Примітка: \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем (I група); \*\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з L-РАМ (II група).

Таблиця 3

Кількість еритроцитів, тромбоцитів та рівень гемоглобіну у периферичній крові щурів з карциномою Герена після проведеного курсу терапії

Група	Загальна кількість еритроцитів, $\times 10^9/\text{мл}$	Загальна кількість тромбоцитів, $\times 10^6/\text{мл}$	Рівень гемоглобіну, г/л
I, Пухлинний контроль ( $n = 7$ )	7,73 $\pm$ 0,51	325,6 $\pm$ 35,9**	15,2 $\pm$ 0,8
II, L-РАМ ( $n = 3$ )	8,70 $\pm$ 2,65	49,0 $\pm$ 11,9*	13,0 $\pm$ 3,0
III, L-РАМ + Нейпоген ( $n = 6$ )	10,57 $\pm$ 1,19	74,0 $\pm$ 9,5*	21,1 $\pm$ 2,5
IV, L-РАМ + C2 ( $n = 5$ )	8,06 $\pm$ 0,68	60,0 $\pm$ 8,6*	15,3 $\pm$ 1,5
V, L-РАМ+Нейпоген + C2 ( $n = 6$ )	10,21 $\pm$ 1,00	205,6 $\pm$ 86,2**	18,8 $\pm$ 1,8
VI, L-РАМ+p-КСФГ + C2 ( $n = 6$ )	7,91 $\pm$ 0,81	146,0 $\pm$ 36,8* **	14,6 $\pm$ 1,7

Примітка: \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем (I група); \*\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з L-РАМ (II група).

льгати оцінки росту карциноми Герена за зміною її об'єму наведені в табл. 4. Як видно з таблиці, через 13 діб після перещеплення пухлини в «терапевтичних» групах уже спостерігалося гальмування пухлинного росту ( $p < 0,05$ ): в II – на 25 %, в III – на 25 %, в IV – на 26 %, в V – на 26 %, в VI – на 25 %.

Через 17 діб після перещеплення пухлини показники гальмування росту злоякісної карциноми Герена були такими: в II групі – на 42 %, в III – на 43%, в IV – на 46%, в V – на 47 % та в VI – на 47%.

У цих же тварин було досліджено особливості відновлення кровотворення за дії гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (препарати Нейпоген та Філграстим) в поєднанні з сорбційною терапією у щурів з карциномою Герена при мієлосупресії, що була викликана протипухлинним препаратом Мелфалан. Дослідження проведені через 17 діб після перещеплення пухлини.

У кістковому мозку тварин пухлиноносіїв (група I) преваюють клітини гранулоцитарного ряду кровотворення. При цьому, на відміну від нормального кровотворення, в кістковому мозку значно знижена кількість зрілих клітин – паличко- та сегментоядерних нейтрофілів, що обумовлено їх прискореним виходом в периферичне кров'яне русло. Більшість клітин – це молоді диференціюючі гранулоцити (пром'єлоцити, мієлоцити, та метамієло-

цити). Кількість клітин еритроїдного ряду знижена. Присутні в більшій кількості плазматичні та ретикулярні клітини. Мегакаріоцити зустрічаються в звичайній кількості.

Після введення Мелфалану (група II) в кістковому мозку щурів-пухлиноносіїв виявлені гіпо- та апластичні зміни з вкрай низькою клітинністю та жировими включеннями. У препаратах (мазках-відбитках) кісткового мозку відмічено ділянки зруйнованих клітин. Клітини гранулоцитарного ряду поодинокі з ознаками деструктивних змін: вакуолізація, кариорексис, кариоліз, цитоліз. Зустрічалися гіпербазофільні мононуклеари, плазматичні клітини, острівці плазматичних та ретикулярних клітин. Клітини еритроїдного ряду теж малочисельні, але не мають деструктивних ознак. Мегакаріоцитів в препаратах не виявлено. Вказані дані свідчать, що введена доза Мелфалану (L-PAM) має виражену мієлосупресивну дію.

У сучасних схемах лікування мієлосупресії найбільш перспективним вважається застосування колонієстимулюючих факторів, що діють на рівні клітин-попередників кістковомозкового кровотворення та призводять до швидкого і стабільного збільшення вмісту лейкоцитів в периферичній крові. В експериментальних та клінічних дослідженнях показана ефективність дії р-КСФГ.

У даному досліді для зниження пригнічуючого впливу Мелфалану на кровотворення та

Таблиця 4

**Динаміка росту карциноми Герена в I–VI групах (за об'ємом, см<sup>3</sup>, n = 7)**

Група	Кількість діб після перещеплення пухлини			
	7 діб	10 діб	13 діб	17 діб
I, Пухлинний контроль	0,9 ± 0,1	3,7 ± 0,2	7,7 ± 0,2	11,3 ± 0,2
II, L-PAM	0,9 ± 0,1	3,8 ± 0,3	5,8 ± 0,2 *	6,6 ± 0,2 *
III, L-PAM+Нейпоген	0,8 ± 0,2	3,7 ± 0,2	5,8 ± 0,3 *	6,4 ± 0,3 *
IV, L-PAM +C2	1,0 ± 0,1	3,5 ± 0,2	5,7 ± 0,3 *	6,1 ± 0,2 *
V, L-PAM+Нейпоген+C2	1,0 ± 0,1	3,8 ± 0,3	5,7 ± 0,3 *	6,0 ± 0,4 *
VI, L-PAM+p-КСФГ+C2	1,0 ± 0,1	3,7 ± 0,4	5,8 ± 0,2 *	6,0 ± 0,3 *

Примітка: \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем (I група).

прискорення процесів регенерації було застосовано офіційний препарат Нейпоген (група III), що містить рекомбінантний КСФГ (Філграстим). Завдяки дії Нейпогену в кістковому мозку на фоні гіпопластичного стану спостерігається наявність острівців кровотворення, які містять як молоді гранулоцитарні елементи (мієлобласти, мієлоцити та промієлоцити), так і зрілі гранулоцити (паличко- та сегментоядерні нейтрофіли та еозинофіли). Крім того, в препаратах відносно багато лімфоцитів, плазматичних та ретикулярних клітин, фіксується збільшений вміст базофілів. У кістковому мозку крім клітин гранулоцитарного ряду збільшується і вміст клітин еритроїдного ряду.

Цікавими є дані, що були отримані при курсовому застосуванні ентеросорбції з метою зниження мієлосупресивної дії Мелфалану (група IV). Без застосування специфічних мієломодуляторів у кістковому мозку тварин, яким вводили ентеросорбенти, на відміну від окремої дії Мелфалану відмічено збільшення загальної кількості клітин. При цьому більшою мірою це стосувалося вмісту плазматичних, ретикулярних клітин та лімфоцитів. Відмічено наявність незначної кількості клітин різного ступеню диференціювання гранулоцитарного ряду і в більшій мірі — еритроїдних клітин.

При аналізі препаратів кісткового мозку тварин, яким для зниження негативної дії Мелфалану на кровотворення проводили комбіноване лікування із застосуванням Нейпогену і ентеросорбенту С2 (група V), відмічено більшу ефективність цього поєднання порівняно з окремим впливом зазначених засобів. Кістковий мозок ще залишається гіпопластичним, але загальна кількість мієлокариоцитів збільшується, частіше зустрічаються острівці гранулоцитарного і еритроїдного кровотворення. Ці острівці збільшені за розміром, гемопоетичні клітини розташовуються на підкладках з ретикулярних та плазматичних клітин, є багато лімфоцитів, часто зустрічаються базофільні гранулоцити.

Особливістю відновлювальних процесів у кістковому мозку за поєднаної дії р-КСФГ (Філграстим) та ентеросорбції (група VI) була значна активація диференціювання клітин гранулоцитарного ряду в бік базофілів, відмічено збільшення вмісту лімфоцитів та плазматичних клітин. Вміст клітин нейтрофільного та еритроїдного рядів у кістковому мозку був меншим порівняно із застосуванням Нейпогену.

Відомо, що р-КСФГ не впливає безпосередньо на стан еритроїдного ряду кровотворення, але в нашому експерименті як при окремій дії Нейпогену, так і при поєднанні його з ентеросорбцією кількість еритроцитів в периферичній крові збільшилася практично на 20 %. Відносно високим був вміст клітин еритроїдного ряду в кістковому мозку щурів III і V груп —  $16,00 \pm 5,36 \%$  та  $25,80 \pm 8,60 \%$ , відповідно. Поясненням цього ефекту може бути збільшена міграція стовбурових клітин в периферичне русло завдяки дії р-КСФГ з наступним їх осіданням у місцях більш збереженого мікрооточення.

У всіх випадках збільшення кількості плазматичних клітин супроводжувалося паралельним збільшенням вмісту ретикулярних клітин. Ця реакція потребує подальшого дослідження. Можливо, в нашому експерименті була застосована надто висока доза Мелфалану, що супроводжувалося суттєвим порушенням гемопоетичного мікрооточення, а відновлення кровотворення починається саме з цієї ланки.

## **ВИСНОВКИ**

1. Вітчизняна версія рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору р-КСФГ за своєю експериментально-лікувальною дією не поступається офіційному препарату Нейпоген швейцарської фірми «Roche».

2. Комбінація рекомбінантних препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору з ентеросорбентом С2 суттєво покращує мієлопротекторну та системну дію порівняно з дією кожного з агентів окремо та запобігає летальності експериментальних тварин при

передозуванні алкілюючого цитостатика L-РАМ (Мелфалан).

Дослідження підтримано науково-технічним проектом «Розробка та оптимізація технології захисту кісткового мозку від цитостатичної мієлодепресії на основі комплексного застосування мас-фрактальних вуглецевих ентеросорбентів та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору» (договір № 2.2.5.380 від 1 березня 2013р.)

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Milijašević B., Stefanović D., Lalić-Popović M. et al.* Acute toxic effects of single dose dacarbazine: hematological and histological changes in an animal model // *Biotech. Histochem.* — 2014. — V. 5. — P. 1–8.
2. *Wensing K.U., Ciarimboli G.* Saving ears and kidneys from cisplatin // *Anticancer Res.* — 2013. — V. 33, N 10. — P. 4183–4188.
3. *Qi S., Wu D.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced acute kidney injury in rats by inhibiting cell apoptosis // *Int. J. Mol. Med.* — 2013. — V. 32, N 6. — P. 1262–1272.
4. *Sardi A., Jimenez W., Nieroda C. et al.* Melphalan: a promising agent in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *Ann. Surg. Oncol.* — 2014. — V. 21, N 3. — P. 908–914.
5. *Manko J., Walter-Croneck A., Jawniak D. et al.* A clinical comparison of the efficacy and safety of biosimilar G-CSF and originator G-CSF in haematopoietic stem cell mobilization // *Pharmacol. Rep.* — 2014. — V. 66, N 2. — P. 239–242.
6. *Quirion E.* Filgrastim and pegfilgrastim use in patients with neutropenia // *Clin. J. Oncol. Nurs.* — 2009. — V. 13, N 3. — P. 324–328.
7. *Shevchuk O.O., Posokhova E.A., Sakhno L.A. et al.* Theoretical ground for adsorptive therapy of anthracyclines cardiotoxicity // *Exp. Oncol.* — 2012. — V. 34, N 4. — P. 314–322.
8. *Sarnatskaya V.V., Sidorenko A.S., Klymchuk D.A. et al.* Optimization of physico-chemical properties of carbon enterosorbents and evaluation of their sorption activity for use in the treatment of paraneoplastic syndrome and other endogenous intoxications in cancer patients // *Exp. Oncol.* — 2013. — V. 35, N 2. — P. 83–88.
9. *Sakhno L.A., Yurchenko O.V., Maslenniy V.N. et al.* Enterosorption as a method to decrease the systemic toxicity of cisplatin // *Exp. Oncol.* — 2013. — V. 35, N 1. — P. 45–52.
10. *Shevchuk O.O., Posokhova K.A., Sidorenko A.S. et al.* The influence of enterosorption on some haematological and biochemical indices of the normal rats after single injection of melphalan // *Exp. Oncol.* — 2014. — V. 36, N 2. — P. 1–7.

#### REFERENCES

1. *Milijašević B., Stefanović D., Lalić-Popović M. et al.* Acute toxic effects of single dose dacarbazine: hematological and histological changes in an animal model. *Biotech. Histochem.*, 2014, 5, pp. 1–8 [in English].
2. *Wensing K.U., Ciarimboli G.* Saving ears and kidneys from cisplatin. *Anticancer Res.*, 2013, 33, N 10, pp. 4183–4188 [in English].
3. *Qi S., Wu D.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced acute kidney injury in rats by inhibiting cell apoptosis. *Int. J. Mol. Med.*, 2013, 32, N 6, pp. 1262–1272 [in English].
4. *Sardi A., Jimenez W., Nieroda C. et al.* Melphalan: a promising agent in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.*, 2014, 21, N 3, pp. 908–914 [in English].
5. *Manko J., Walter-Croneck A., Jawniak D. et al.* A clinical comparison of the efficacy and safety of biosimilar G-CSF and originator G-CSF in haematopoietic stem cell mobilization. *Pharmacol. Rep.*, 2014, 66, N 2, pp. 239–242 [in English].
6. *Quirion E.* Filgrastim and pegfilgrastim use in patients with neutropenia. *Clin. J. Oncol. Nurs.*, 2009, 13, N 3, pp. 324–328 [in English].
7. *Shevchuk O.O., Posokhova E.A., Sakhno L.A. et al.* Theoretical ground for adsorptive therapy of anthracyclines cardiotoxicity. *Exp. Oncol.*, 2012, 34, N 4, pp. 314–322 [in English].
8. *Sarnatskaya V.V., Sidorenko A.S., Klymchuk D.A. et al.* Optimization of physico-chemical properties of carbon enterosorbents and evaluation of their sorption activity for use in the treatment of paraneoplastic syndrome and other endogenous intoxications in cancer patients. *Exp. Oncol.*, 2013, 35, N 2, pp. 83–88 [in English].
9. *Sakhno L.A., Yurchenko O.V., Maslenniy V.N. et al.* Enterosorption as a method to decrease the systemic toxicity of cisplatin. *Exp. Oncol.*, 2013, 35, N 1, pp. 45–52 [in English].
10. *Shevchuk O.O., Posokhova K.A., Sidorenko A.S. et al.* The influence of enterosorption on some haematological and biochemical indices of the normal rats after single injection of melphalan. *Exp. Oncol.*, 2014, 36, N 2, pp. 1–7 [in English].

*І.Н. Тодор<sup>1</sup>, Н.Ю. Лук'янова<sup>1</sup>, Н.К. Родіонова<sup>1</sup>,  
О.О. Шевчук<sup>2</sup>, В.Г. Николаев<sup>1</sup>, В.Ф. Чехун<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Інститут експериментальної патології,  
онкології та радіобіології ім. Р.Е. Кавецького  
НАН України, Київ

<sup>2</sup> ГВУЗ «Тернопільський державний  
медичний університет» ім. І.Я. Горбачевського  
МЗ України, Тернопіль

**ИССЛЕДОВАНИЕ МИЕЛОПРОТЕКТОРНОГО  
ДЕЙСТВИЯ КОМБИНИРОВАННОГО  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО  
РЕКОМБИНАНТНОГО  
КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА  
ГРАНУЛОЦИТОВ (Р-КСФГ) И ЭНТЕРОСОРБЕНТА  
С2 У КРЫС СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ  
КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА**

Цель исследования — изучение миелопротекторного действия новых энтеросорбентов по-отдельности и в комбинации с двумя рекомбинантными препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора: Нейпоген (Швейцария) и р-КСФГ (Украина). Доказано, что отечественная версия рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора р-КСФГ по своему экспериментально-лечебному действию не уступает официальному препарату Нейпоген (Швейцария), а комбинированное применение р-КСФГ с энтеросорбентом С2 существенно улучшает миелопротекторное действие обеих версий КСФГ.

*Ключевые слова:* опухоль, миелосупрессия, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, энтеросорбция.

*I.M. Todor<sup>1</sup>, N.Yu. Lukianova<sup>1</sup>,  
N.K. Rodionova<sup>1</sup>, O.O. Shevchuk<sup>2</sup>, V.G. Nikolaev<sup>1</sup>,  
V.F. Chekhun<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> R.E. Kavetsky Institute of experimental pathology,  
oncology and radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup> I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University,  
MC of Ukraine, Ternopil

**MYELOPROTECTIVE ACTION  
OF COMBINED APPLICATION OF UKRAINIAN  
RECOMBINANT GRANULOCYTE COLONY  
STIMULATING FACTOR (R-GCSF)  
AND ENTEROSORBENT  
C2 IN RATS WITH MALIGNANT GUERIN  
CARCINOMA**

The aim of the study is to analyze myeloprotective effect of novel enterosorbents alone and in combination with two recombinant granulocyte colony stimulating factors: Neupogen (Switzerland) and r-GCSF (Ukraine).

It is proven that Ukrainian version of recombinant granulocyte colony stimulating factor r-GCSF does not concede officinal drug Neupogen (Switzerland) by its experimental therapeutic action and combined use with enterosorbent C2 significantly increases myeloprotective effect of both GCSF versions.

*Keywords:* tumor, myelosuppression, granulocyte colony stimulating factor, enterosorbition.

Стаття надійшла до редакції 01.07.14