

©О. О. Шевчук¹, І. М.Тодор², К. А. Посохова¹, Є. О. Снежкова², В. Г. Ніколаєв²
 ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”¹
 Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології
 імені Р. Є. Кавецького НАН України, м. Київ²

ДОСЛІДЖЕННЯ МІЕЛОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ДВОХ ПРЕПАРАТІВ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА НА МОДЕЛІ ЦИТОСТАТИЧНОЇ МІЕЛОСУПРЕСІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Резюме. Міелосупресія, що розвивається на фоні інтенсивної цитостатичної поліхіміотерапії, часто стає причиною переривання лікування та зростання смертності пацієнтів. Ефективним засобом для попередження та лікування нейтропенії, є застосування препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ).

Мета дослідження – стало порівняння мієлопротекторної активності оригінального вітчизняного препарату, рекомбінантного Г-КСФ (рГ-КСФ), розробленого співробітниками ІЕПОР НАНУ, та офіційного препарату “Філгратим”.

Матеріали і методи. Експерименти проводили на білих нелійних щурах-самцях масою (200±20) г. Для моделювання цитостатичної мієлодепресії застосовували мелфалан (L-PAM, Алкеран, GlaxoSmithKline) внутрішньовенно одноразово 4 мг/кг. У якості референс-препарату було використано “Філгратим” (Нейпоген, Hoffman-La Roche Ltd, Switzerland). Доза нейпогену та рГ-КСФ складала 50 мкг/кг. Піддослідних здорових тварин поділили на такі групи: перша – інтактні щури; друга – тварини, яким вводили мелфалан (L-PAM); третя та четверта – щури, які окрім L-PAM отримували нейпоген (L-PAM + філгратим) та рГ-КСФ (L-PAM + рГ-КСФ) відповідно. Цитокін вводили підшкірно, починаючи з наступного дня після введення мелфалану впродовж 4 днів один раз на добу. Отриманий цифровий матеріал було оброблено у програмі StatSoft STATISTICA 10.

Результати досліджень та їх обговорення. Введення мелфалану призводило до розвитку мієлосупресії та тромбоцитопенії: вміст лейкоцитів знижувався на 75,6 %, еритроцитів – на 10,3 %, тромбоцитів – на 59,9 %, рівень гемоглобіну не змінювався. При аналізі лейкоформули в абсолютних числах спостерігалось зниження абсолютної кількості нейтрофілів на 53,8 %, а лімфоцитів – на 86,8 %. Застосування препаратів Г-КСФ призводило до зростання показників лейкоцитів на 57,0 % (філгратим) та на 53,9 % (рГ-КСФ). Аналізуючи лейкоформулу в абсолютних цифрах, встановлено, що філгратим та рГ-КСФ сприяли зростанню абсолютного числа нейтрофілів на 67,0 та 61,1 %, і не мали впливу на інші ростки кровотворення.

Висновки. Дані, отримані нами, показують, що обидва препарати рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора мають виражений мієлопротекторний ефект, а засіб вітчизняної розробки не поступається за своєю активністю референс-препарату. Отримані результати підтверджують доцільність його подальшого вивчення та впровадження у клінічну практику.

Ключові слова: міелосупресія; мелфалан; гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор.

ВСТУП Протягом останніх десятиліть безумовно досягнуто успіхів у лікуванні, ранньому виявленні та показниках 5-річної виживаності пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. Однак незважаючи на застосування новітніх схем інтенсивної поліхіміотерапії, використання радіоактивних методів лікування та прогресивні хірургічні втручання, за рівнем захворюваності та смертності ця патологія й надалі займає лідируючі позиції [1, 2]. В Україні щороку реєструють більше 130 000 нових випадків раку, а показники смертності складають 186,1±7,6 серед чоловіків та 120,4±4,4 на 100 тис. населення серед жінок [3]. Світова статистика летальності у гендерному розрізі представлена на рисунках 1,2.

Використання цитостатичної хіміотерапії (ХТ) часто супроводжується розвитком побічних ефектів, що може стати причиною переривання курсу лікування або зниження кумулятивної дози препаратів. Ретроспективний аналіз чотирьох великих рандомізованих досліджень, які вивчали віддалені результати ад'ювантної ХТ у пацієнтів з операбельним раком молочної залози (медіана спостережень 25–28 років), показав, що виживаність пацієнтів, які отримали близько 85 % від запланованої дози, складала 40 %. Якщо ж отримана доза була в межах 65–85 %, цей показник складав лише 21 %; а у пацієнтів, які отримали менше 65 % запланованої дози ХТ, безрецидивна та загальна

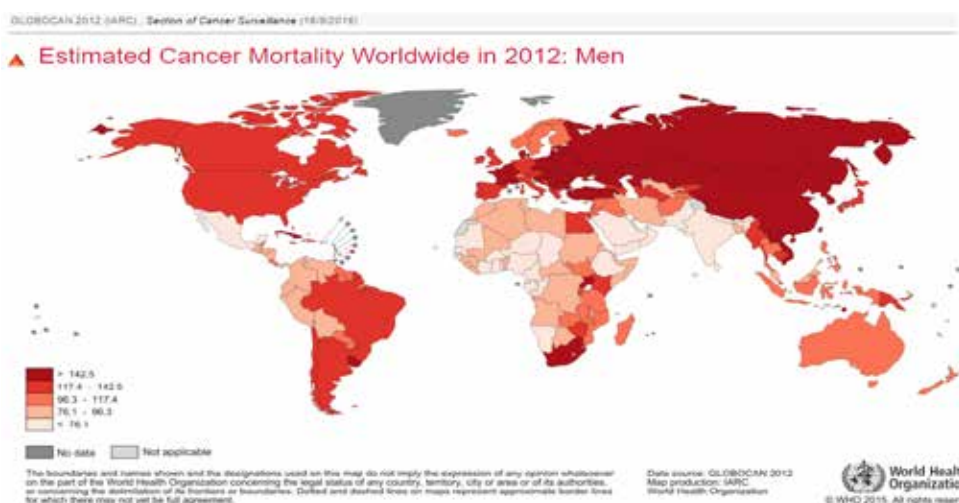


Рис. 1. Летальність унаслідок онкологічних захворювань серед чоловіків станом на 2012 р. за даними GLOBOCAN (IARC).

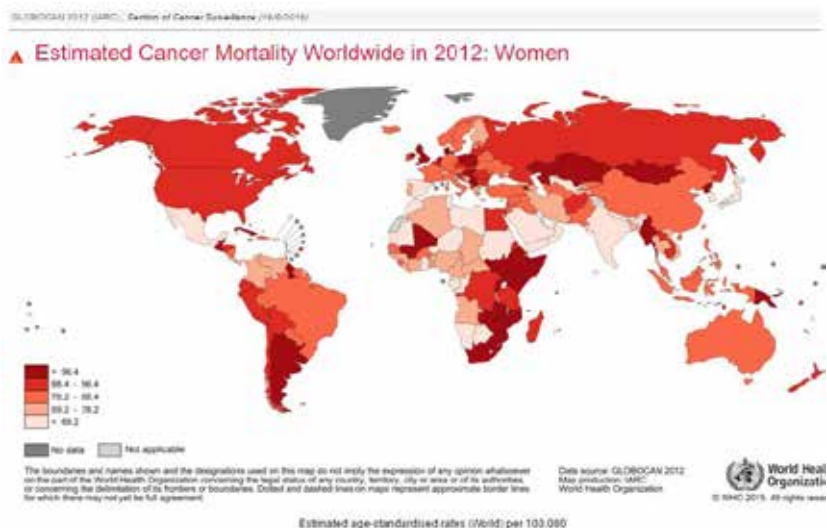


Рис. 2. Летальність унаслідок онкологічних захворювань серед жінок станом на 2012 р. за даними GLOBOCAN (IARC).

виживаність не відрізнялась від групи нелікованих хворих [4]. Дослідження, проведені на більш ніж 16 000 пацієнтах з шістьма різними видами злоякісних новоутворень, показали, що найбільш часто розвиваються ускладнення з боку системи кровотворення, що супроводжуються розвитком нейтропенії, фебрильної нейтропенії та агранулоцитозу [5]. Саме вони є основним лімітуючим фактором, що вимагає зниження доз хіміопрепаратів та/або відміни курсу лікування. Летальність такої категорії пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями внаслідок розвитку фебрильної нейтропенії коливається від 5 до 11 % серед дорослих та від 2 до 6 % серед дітей [6].

Основні фактори ризику розвитку даного ускладнення ХТ: старший вік, низька маса, застосування високих доз антинеопластичних засобів, велика кількість запланованих курсів хіміотерапії, супутні захворювання судин, нижня межа рівня лейкоцитів крові та верхня межа рівня загального білірубіну [7].

Агранулоцитоз – це клініко-гематологічний синдром, котрий є найтяжчим проявом нейтропенії, і характеризується зниженням кількості абсолютного числа нейтрофілів у периферичній крові менше $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Під впливом променевої терапії або лікування цитостатичними препаратами розвивається мієлотоксичний тип агранулоцитозу, внаслідок

пригнічення поділу клітин-попередників у кістковому мозку. Нейтрофіли, основна частина гранулоцитів відповідають за захист організму від інфекційних агентів і, оскільки є короткоживучими клітинами, їх кількість швидко скорочується при проведенні курсів лікування онкологічних хворих [8]. Зростання інтенсифікації ХТ призвело до того, що розвиток інфекції та септичних ускладнень стали частою причиною летальності. До прикладу, у Великобританії, як показують статистичні дані, летальність унаслідок сепсису на фоні нейтропенії зростає удвічі протягом останніх 10 років (рис. 3). Відомо, що між глибиною та тривалістю гранулоцитопенії і розвитком інфекційних ускладнень, некротичної ентеропатії та септицемії існує прямий зв'язок [9].

Можливості патогенетичного лікування агресивної мієлодепресії значно розширились із появою принципово нових фармакологічних агентів – гемопоетичних факторів росту з класу цитокінів – поліпептидних медіаторів міжклітинної взаємодії, які ініціюють проліферацію та диференціювання гемопоетичних клітин-попередниць у кістковому мозку, починаючи від стовбурових та закінчуючи специфічними клітинними елементами. З цією метою сьогодні найчастіше використовують біосиміляри рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (Г-КСФ), такі, як філграстим, ленограстим та

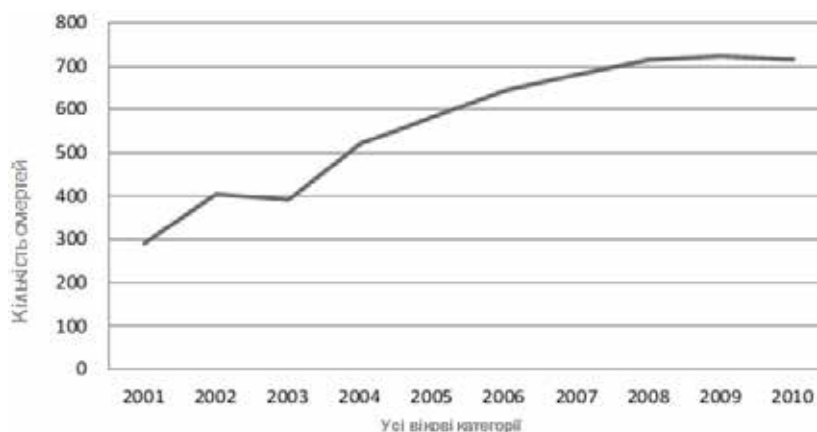


Рис. 3. Загальна кількість смертей унаслідок розвитку нейтропенічного сепсису серед онкохворих, які проходили поліхіміотерапію (Великобританія, 2001–2010 рр.).

пегфілграстим [10]. Аналіз клінічних досліджень останніх років показує, що їх застосування в якості первинної, вторинної або підтримувальної профілактики нейтропенічних ускладнень у пацієнтів з ятрогенною мієлосупресією є економічно обґрунтованим та ефективним методом [11].

Отже, враховуючи те, що для пацієнтів, які отримали менше 65 % запланованої дози протипухлинних хіміопрепаратів, наслідки лікування такі ж, як і серед тих, котрі не лікувалися зовсім, пошук ефективних та фармакоекономічно обґрунтованих методів лікування та попередження мієлосупресії є надзвичайно актуальним.

Метою дослідження стало порівняння мієлопротекторної активності оригінального вітчизняного препарату рекомбінантного Г-КСФ (rГ-КСФ), розробленого співробітниками ІЕПОР НАНУ у рамках НДР "Розробка та оптимізація технології захисту кісткового мозку від цитостатичної мієлодепресії на основі комплексного застосування мас-фрактальних вуглецевих ентеросорбентів та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора" науково-технічних проектів НАН України (2013), та офіційального препарату "Філграстим".

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти проводили на білих нелійних щурах-самцях масою (200±20) г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Для моделювання цитостатичної мієлодепресії використали алкілюючий біфункціональний цитостатик мелфалан (L-PAM), фенілаланінове похідне азотистого іприту (Алкеран, GlaxoSmithKline). Для вивчення мієлопротекторної активності rГ-КСФ у якості референс-препарату було використано філграстим (Нейпоген, Hoffman-La Roche Ltd, Switzerland).

Піддослідних здорових тварин поділили на такі групи: перша (n=25) інтактні щури; друга (n=10) тварини, яким вводили мелфалан (L-PAM); третя (n=10) щури, які окрім L-PAM отримували нейпоген (L-PAM + філграстим); та четверта (n=10) група щурів, які отримували L-PAM та рекомбінантний Г-КСФ (L-PAM + rГ-КСФ). Для моделювання мієлосупресії мелфалан вводили одноразово внутрішньовенно у хвостову вену з розрахунку 4 мг/кг. Доза нейпогену та rГ-КСФ складала 50 мг/кг. Цитокін вводили підшкірно, починаючи з наступного дня після введення мелфалану впродовж 4 днів один раз на добу. Інтактні тварини отримували еквівалентну кількість фізіологічного розчину.

Усі маніпуляції проводили з дотриманням принципів біоетики відповідно до положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes) (Страсбург, 1986), Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" (№ 1759-VI від 15.12.2009) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

На 8-му добу після ін'єкції L-PAM, дотримуючись правил біоетики щодо поводження з піддослідними тваринами, за умов евтаназії під кетаміновим знеболюванням для дослідження було взято кров для аналізу основних показників на гематологічному аналізаторі BC-3000Plus Mindray, зроблено мазки периферичної крові, фарбування яких проводили за рутинним методом Паппенгейма.

Отриманий цифровий матеріал обробили методом варіаційної статистики з використанням непараметричних критеріїв та однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Для перевірки нормальності вибірок використовували критерій Шапіро – Уїлка. Розраховували середні арифметичні величини (M), похибки середніх арифметичних (m), коефіцієнти варіації, а також середні квадратичні відхилення. Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$. У рисунках та таблицях рівень значимості вказували тільки для достовірних результатів. Для розрахунків використовували комп'ютерну програму StatSoft STATISTICA 10.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Мелфалан у дозі 4 мг/кг викликав зниження кількості лейкоцитів на 75,6 %, еритроцитів – на 10,3 %, а тромбоцитів – на 59,9 % (рис. 4); вміст гемоглобіну не змінювався.

Під впливом філграстиму вміст лейкоцитів зростав на 57,0 %, а rГ-КСФ – на 53,9 %. На інші гематологічні показники обидва середники не мали достовірного впливу.

Для оцінки впливу препаратів на відсоткове співвідношення клітин крові проводили аналіз лейкоформули (табл. 1). Так, при застосуванні L-PAM у дозі 4 мг/кг спостерігалось зростання відсотка нейтрофілів на 89,0 %, відсоток лімфоцитів знижувався на 46,1 %, а кількість моноцитів зросла в 3 рази (на 200,5 %). Застосування коригуючих чинників не мало впливу на відсоткове спів-

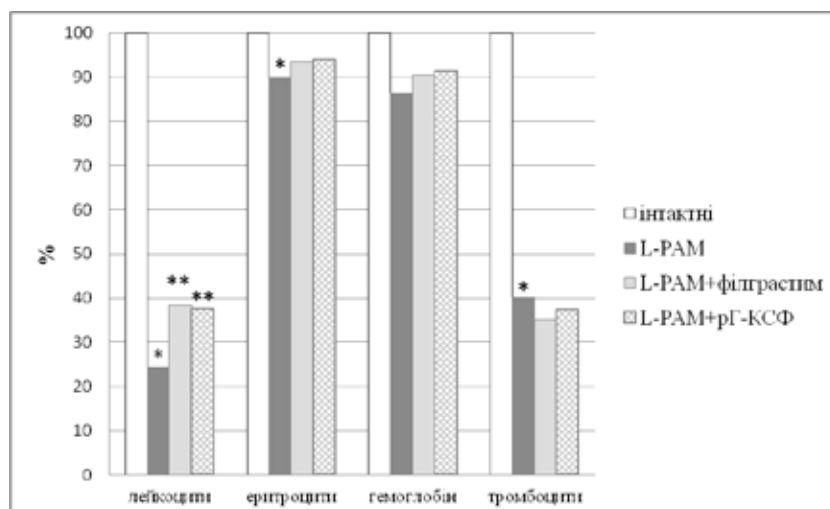


Рис. 4. Відсоток зниження гематологічних показників при застосуванні мелфалану та корекції препаратами Г-КСФ.

Примітки. Достовірність $p < 0,05$ відносно:

1) * – інтактних тварин;

2) ** – групи тварин, які отримували мелфалан.

Таблиця 1. Лейкоформула при застосуванні мелфалану в дозі 4 мг/кг та корекції препаратами Г-КСФ, М±m, %

Показник	Група тварин			
	інтактні тварини	L-PAM	L-PAM + рГ-КСФ	L-PAM+ філграстим
Промієлоцити, %	–	–	–	–
Мієлоцити, %	–	–	0,10±0,10	–
Метамієлоцити, %	–	–	0,40±0,27	0,40±0,27
Нейтрофіли, %	25,90±1,83	49,0±3,76*	52,10±5,86	51,30±5,61
Еозинофіли, %	1,0±0,45	–	–	–
Базофіли, %	–	–	0,10±0,10	0,10±0,10
Лімфоцити, %	68,4±3,10	36,88±4,42*	35,3±4,86	36,0±4,71
Моноцити, %	4,70±0,97	14,12±2,12*	12,0±2,46	12,20±2,45

Примітки. Достовірність $p < 0,05$ відносно:

1) * – інтактних тварин;

2) ** – групи тварин, які отримували мелфалан.

відношення лейкоцитарної формули піддослідних тварин. Разом з тим, ми спостерігаємо появу мієлоцитів у периферичній крові при застосуванні рГ-КСФ.

Враховуючи те, що нейтропенія та агранулоцитоз, як клініко-гематологічні синдроми, оцінюються в абсолютних числах, ми провели відповідний аналіз змін показників крові досліджуваних тварин.

При аналізі лейкоформули в абсолютних числах (табл. 2) спостерігалось зниження кількості нейтрофілів на 53,8 %, а лімфоцитів – на 86,8 %. Філграстим та рГ-КСФ

сприяли зростанню абсолютного числа нейтрофілів на 67,0 та 61,1 % і не мали впливу на інші ростки кровотворення.

Дані, отримані нами, показують, що обидва препарати мають виражений мієлопротекторний ефект та викликають зростання абсолютної кількості нейтрофілів, що різко знижується на тлі одноразового внутрішньовенного введення алкілюючого цитостатика мелфалану. Як відомо, вказані цитокіни не мають впливу на еритроїдний ряд клітин крові та рівень тромбоцитів, що підтверджується отриманими і нами показниками.

Таблиця 2. Лейкоформула при застосуванні мелфалану в дозі 4 мг/кг та корекції препаратами Г-КСФ, М±m, $\times 10^9/\text{л}$

Показник	Група тварин			
	інтактні тварини	L-PAM	L-PAM + рГ-КСФ	L-PAM+ філграстим
Промієлоцити, $\times 10^9/\text{л}$	–	–	–	–
Мієлоцити, $\times 10^9/\text{л}$	–	–	0,003±0,003	–
Метамієлоцити, $\times 10^9/\text{л}$	–	–	0,007±0,005	0,01±0,01
Нейтрофіли, $\times 10^9/\text{л}$	1,37±0,09	0,63±0,05*	1,01±0,11**	1,05±0,12**
Еозинофіли, $\times 10^9/\text{л}$	0,05±0,02	–	–	–
Базофіли, $\times 10^9/\text{л}$	–	–	–	–
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	3,58±0,16	0,47±0,06*	0,71±0,09	0,71±0,10
Моноцити, $\times 10^9/\text{л}$	0,24±0,05	0,18±0,03	0,24±0,05	0,24±0,05

Примітки. Достовірність $p < 0,05$ відносно:

1) * – інтактних тварин;

2) ** – групи тварин, які отримували мелфалан.

ВИСНОВКИ Препарат рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора вітчизняної розробки не поступається за своєю мієлопротекторною ак-

тивністю референс-препарату “Філграстим”. Результати, отримані нами, підтверджують доцільність його подальшого вивчення та впровадження у клінічну практику.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 / J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2013. – Vol. 49. – P. 1374–1403.
2. Ковальчук А. Ю. Характеристика соціально-демографічної ситуації та соціально значущих захворювань в Україні / А. Ю. Ковальчук // Укр. мед. часопис. – 2014. – Т. 99, № 1. – С. 29–34.
3. Войтенко В. П. Україна в європейському контексті: кластерна модель смертності від головних причин / В. П. Войтенко, А. В. Писарук, Н. М. Кошель // Пробл. старения и долголетия. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 85–95.
4. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study / G. Bonadonna, A. Moliterni, M. Zambetti [et al.] // BMJ. – 2005. – Vol. 330, No. 7485. – P. 217
5. Dose delays, dose reductions, and relative dose intensity in patients with cancer who received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in community oncology practices / N. Denduluri, D. A. Patt, Y. Wang, [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2015. – Vol. 13, No. 11. – P. 1383–1393.
6. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode / M. E. Santolaya, A. M. Alvarez, C. L. Avilés, [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2007. – Vol. 26, No. 9. – P. 794–798.
7. Risk factors for chemotherapy-induced neutropenia occurrence in breast cancer patients: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study / M. Schwenkgenks,

R. Pettengell, C. Jackisch [et al.] // Support. Care Cancer. – 2011. – Vol. 19, No. 4. – P. 483–490.

8. Mócsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond / A. Mócsai // J. Exp. Med. – 2013. – Vol. 210, No. 7. – P. 1283–1299.

9. Szwajcjer D. Assessment and management of febrile neutropenia in emergency departments within a regional health authority – a benchmark analysis / D. Szwajcjer, P. Czaykowski, D. Turner // Curr. Oncol. – 2011. – Vol. 18, No. 6. – P. 280–284.

10. Бруслова К. М. Застосування препарату тевагастим у дітей з гострими лейкеміями / К. М. Бруслова // Онкологія. – 2013. – Т.15, № 1. – С. 51–54.

11. Aapro M. Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia / M. Aapro, P. Cornes, I. Abraham // Journal of Oncology Pharmacy Practice. – 2012. – 18(2). – P. 171–179.

Отримано 07.02.17

©О. О. Шевчук¹, І. М. Тодор², К. А. Посохова¹, Е. А. Снежкова², В. Г. Николаев²

І. Horbachevsky Ternopil State Medical University¹

R. Kavetskyi Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology²

MYELOPROTECTIVE ACTIVITY OF TWO GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTORS ON MODEL OF CYTOSTATIC MYELOSUPPRESSION (LITERATURE REVIEW AND RESULTS OF OUR OWN RESEARCHERS)

Summary. Myelosuppression during intensive chemotherapy frequently is a reason of therapy disruption and rising of patients' lethality. Effective method for prevention and treatment of neutropenia today is granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) drugs.

The aim of the study – a comparison of myeloprotective activity of original preparation of recombinant G-CSF (rG-CSF), developed by IEPOR stuff, and officinal medication Filgrastim.

Materials and Methods. Experiments were performed on healthy inbred white rats, 200 ± 20 g. Melphalan (L-PAM, Alkeran, Glaxo-SmithKline) was used to cause the myelosuppression at dose of 4 mg/kg one time intravenously. Filgrastim (Neupogen, Hoffman-La Roche Ltd, Switzerland) was used as a referent-drug. Dose of G-CSF was 50 mcg/kg. Animals were randomly distributed into 4 groups: 1 – intact group; 2 – rats who got L-PAM (L-PAM); rats of group 3 and group 4 except L-PAM got Filgrastim (L-PAM + filgrastim) and rG-CSF (L-PAM + rG-CSF). Cytokine was injected subcutaneously once a day during 4 days after melphalan injection. All data were analyzed using StatSoft STATISTICA 10 software.

Results and Discussion. Melphalan caused prominent myelosuppression and thrombocytopenia: white blood cells count decreased by 75.6 %, erythrocytes count by 10.3 %, platelets count – by 59.9 %, hemoglobin level was without significant changes. Analysis of the ratio of blood cells showed that absolute count of neutrophils decreased by 53.8 % and lymphocytes – by 86.8 %. Both preparations of G-CSF caused significant rising of white blood cells count by 57.0 % (filgrastim) and by 53.9 % (rG-CSF). Also we observe the increasing of absolute count of neutrophils by 67.0 and 61.1 % at leukocytes formula. There were no changes of the other blood cells sprouts.

Conclusions. Data of our study showed that both preparations of granulocyte colony stimulating factor demonstrated significant myeloprotective effect. Ukrainian domestic preparation has the same efficacy as an officinal drug Figrastim. Such results are the base for further investigation of its efficacy and safety parameters and implementation into clinical practice.

Key words: myelosuppression; melphalan; granulocyte colony stimulating factor.

©О. О. Шевчук¹, І. Н. Тодор², Е. А. Посохова¹, Е. А. Снежкова², В. Г. Николаев²

ГВУЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”¹

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Е. Кавецького НАН України, м. Київ²

ИЗУЧЕНИЕ МИЕЛОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ДВУХ ПРЕПАРАТОВ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА НА МОДЕЛИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ МИЕЛОСУПРЕССИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Резюме. Миелосупрессия, развивающаяся на фоне интенсивной цитостатической полихимиотерапии, часто становится причиной прерывания лечения и роста смертности пациентов. Эффективным методом профилактики и лечения нейтропении является использование препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Цель исследования – сравнительное изучение миелопротекторной активности оригинального отечественного препарата, рекомбинантного Г-КСФ (rГ-КСФ), разработанного ИЭПОР НАНУ, и официального препарата “Филграстим”.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на белых нелинейных крысах-самцах с массой (200±20) г. Для моделирования цитостатической миелодепрессии использован мелфалан (L-PAM, Алкеран, GlaxoSmithKline) в вену однократно 4 мг/кг. В качестве референс-препарата брали “Филграстим” (Нейпоген, Hoffman-La Roche Ltd, Switzerland). Доза нейпогена и филграсти-ма составляла 50 мкг/кг. Исследуемых животных разделено таким образом: первая группа – интактные; вторая – крысы, получавшие мелфалан (L-PAM); третья и четвертая группы – животные, которые кроме L-PAM, получали нейпоген (L-PAM + филграстим) и rГ-КСФ (L-PAM + rГ-КСФ) соответственно. Цитокин вводили подкожно, начиная со следующего дня после введения мелфалана на протяжении 4 дней. Полученные данные обрабатывались программой StatSoft STATISTICA 10.

Результаты исследований и их обсуждение. Введение мелфалана вызвало развитие лейкопении и тромбоцитопении: содержание лейкоцитов падало на 75,6 %, эритроцитов – на 10,3 %, тромбоцитов – на 59,9 %, уровень гемоглобина не менялся. При анализе лейкоформулы в абсолютных числах установлено падение абсолютного количества нейтрофилов на 53,8 %, а лимфоцитов – на 86,8 %. Использование препаратов Г-КСФ приводило к увеличению содержания лейкоцитов на 57,0 % (филграстим) и на 53,8 % (rГ-КСФ). Анализируя лейкоформулу в абсолютных цифрах, установлено, что филграстим и rГ-КСФ обеспечивали увеличение абсолютного числа нейтрофилов на на 67,0 та 61,1 %, и не имели влияния на другие ростки кроветворения.

Выводы. Данные, полученные нами, указывают, что оба препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора имеют выраженный миелопротекторный эффект, а отечественный препарат не уступает по своей активности референс-препарату. Полученные результаты подтверждают целесообразность его дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: миелосупрессия; мелфалан; гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.