

О. О. Шевчук

## Вплив вуглецевого ентеросорбенту та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз, порушений на тлі застосування алкілуєчого цитостатику мелфалану

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
Міністерства охорони здоров'я України»*

*Ключові слова: прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз, мелфалан, ентеросорбція, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор*

Протипухлинна поліхіміотерапія (включно з її різновидами, як гормональна, таргентна, інші), променеве лікування, хірургічне втручання та їхня комбінація є основними методами терапії злоякісних новоутворів сьогодні [1]. Сучасні інтенсивні схеми лікування включають комбінацію антинеопластичних препаратів кількох фармакологічних груп, що часто супроводжується розвитком численних побічних ефектів: пригніченням кровотворної функції кісткового мозку, розвитком нудоти, блювання, пригніченням імунітету, пошкодженням епітелію шлунково-кишкового тракту тощо [2]. Вони часто стають вагомим лімітуючим фактором, що значно знижує ефективність лікування, подовжує його тривалість і призводить до суттєвого зниження якості життя онкологічних хворих. Тому в клінічній онкології важливе значення сьогодні має супровідна підтримуюча терапія, яка дозволяє попередити та пом'якшити побічну дію агресивної протипухлинної терапії [3, 4].

Одним з механізмів розвитку побічних ефектів поліхіміотерапії є утворення вільних радикалів та розвиток оксидативного стресу, який посилює прояви ендогенної інтоксикації та токсичного пошкодження клітин [5]. Окрім цього, розвиток неопластичних процесів в організмі, як правило, супроводжується

неспецифічними змінами окисного метаболізму, а саме: системним виснаженням компонентів антиоксидантного захисту [6]. Застосування субстанцій та лікарських засобів, які впливають на вільнорадикальні процеси в організмі, може покращити результати лікування [7], однак ці дані неоднозначні [8].

Слід зауважити, що надмірна ліпопероксидація є одним з механізмів реалізації як терапевтичних ефектів, так і побічних ефектів протипухлинних лікарських засобів, у тому числі мелфалану.

Одним з вагомих факторів, що погіршує ефективність лікування, є розвиток мієлосупресії внаслідок пригнічення кістково-мозкового кровотворення [9]. Саме тому пошук нових методів ефективного пом'якшення побічної дії антинеопластичних лікарських засобів, які б зменшували прояви оксидативного стресу та покращували показники лейкопоезу, не стимулюючи при цьому пухлинний ріст та метастазування, є актуальною проблемою сучасної онкології.

Як показали попередньо проведені нами дослідження на моделі індукованої цитостатиком мелфаланом лейкопенії, застосування сучасного вуглецевого ентеросорбенту С2 та препарату гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора – філграстиму має виражену мієлопротекторну активність, максимальну в разі введення комбінації цих засобів [10]. Також доведено, що така комбінація не стимулює ріст первинної карциноми Герена та не зменшує ефективності протипухлинної терапії [11].

*Мета дослідження* – експериментальне вивчення впливу вуглецевого гранульованого ентеросорбенту нового покоління С2 і препарату гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора – філграстиму на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз, порушений алкілуючим цитостатиком мелфаланом (L-PAM).

**Матеріали та методи.** Експерименти проводили на білих нелійних щурах-самцях масою ( $200 \pm 20$ ) г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Піддослідних тварин було розподілено наступним чином ( $n = 10$ ): 1 група – інтактні тварини; 2 – L-PAM, контрольна патологія (тварини, що отримували мелфалан); 3 – L-PAM + С2 (тварини, яким окрім цитостатика вводили вуглецевий ентеросорбент С2); 4 – L-PAM + філграстим (тварини, які отримували філграстим); 5 – L-PAM + С2 + філграстим (тварини, які отримували обидва засоби корекції).

Мелфалан (4-[біс(2-хлоретил)аміно]-L-фенілаланін або L-PAM) – похідне азотистого іприту, яке належить до біфункціональних алкілуючих сполук з циклонеспецифічною дією, та використовується в схемах лікування множинної мієломи, меланом, сарком м'яких тканин для підготовки до трансплантації аутологічного кісткового мозку тощо. Препарат вводили одноразово внутрішньовенно з розрахунку 4 мг/кг. Вуглецевий гранульований ентеросорбент С2 (прототип гемосорбенту ГСГД, насипна вага  $0,18 \text{ г/см}^3$ , розмір гранул  $0,15\text{--}0,25 \text{ мм}$ ) вводили внутрішньошлунково у вигляді завису в дистильованій воді за допомогою зонда протягом 3 днів до введення мелфалану та 7 днів після цього з розрахунку 5 мл на 1000 г маси щура, що складало 900 мг/кг сухої ваги. Інтактні тварини отримували еквівалентну кількість дистильованої води. Філграстим – офіційний препарат гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, який вводили підшкірно з розрахунку 50 мкг/кг починаючи з наступного дня після введення мелфалану впродовж 4 днів один раз на добу.

На 8 добу після ін'єкції L-PAM у піддослідних тварин після евтаназії (під кетаміновим знеболенням) для дослідження було взято тканини печінки та

кров. Усі маніпуляції проводили з дотриманням принципів біоетики відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

У гомогенатах тканини печінки та сироватці крові піддослідних тварин проводили визначення первинних та вторинних продуктів вільно-радикального окиснення: гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [12], ТБК-активних продуктів (ТБП) [13]; показників антиоксидантного захисту: активності супероксиддисмутази (СОД) [14], каталази [15], вмісту відновленого глутатіону (G-SH) [16] та церулоплазміну (ЦП) [17].

Отриманий цифровий матеріал був оброблений методом варіаційної статистики з використанням критерію Манна-Уїтні та однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). 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 таблиці рівень значимості вказували тільки для достовірних результатів. Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Microsoft Excel XP (USA) та Origin 7.5 (Origin Lab Corporation, USA).

**Результати та їх обговорення.** Внутрішньовенне введення L-PAM з розрахунку 4 мг/кг викликає дисбаланс прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу з надмірною активацією процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) (таблиця). Спостерігається зростання вмісту первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації. Так у печінці рівень ГПЛ та ТБП був вищим на 131,2 та 85,1 % відповідно, ТБП у сироватці крові – на 64,3 %. Також спостерігали виснаження резервів ендогенного антиоксидантного захисту: активність СОД та каталази у тканині печінки знижувалась на 59,3 та 23,6 % відповідно, а каталази крові – на 34,2 %. Також рівень G-SH та ЦП був нижчим на 17,7 та 13,8 % відповідно порівняно з інтактними тваринами.

**Показники прооксидантно-антиоксидантної системи за умов застосування мелфалану та засобів фармакологічної корекції,  $M \pm m$ ,  $n = 10$**

Показник	Група тварин				
	інтактні тварини	L-PAM	L-PAM + C2	L-PAM + філграстим	L-PAM + C2 + філграстим
ГПЛ, у. о./кг	2,19 ± 0,05	5,06 ± 0,64*	3,12 ± 0,28**	4,54 ± 0,41	3,15 ± 0,19 **, ****
ТБП (печінка), мкмоль/кг	7,04 ± 0,16	13,02 ± 0,82*	7,87 ± 0,75**	10,24 ± 0,72**	7,06 ± 0,77 **, ****
ТБП (кров), мкмоль/л	0,36 ± 0,04	0,59 ± 0,05*	0,39 ± 0,03**	0,70 ± 0,08	0,36 ± 0,03 **, ****
СОД (печінка), у. о./кг	75,96 ± 1,94	30,89 ± 2,93*	58,55 ± 0,25**	46,27 ± 5,76**	82,87 ± 5,61 **, ***, ****
Каталази (печінка), кат/кг	65,43 ± 1,27	49,98 ± 4,40*	62,82 ± 2,30**	54,71 ± 2,68	77,26 ± 4,05 **, ***, ****
Каталази (кров), кат/л	6,13 ± 0,33	4,03 ± 0,26*	5,04 ± 0,24**	4,66 ± 0,25	5,30 ± 0,36**
G-SH, ммоль/кг	2,03 ± 0,05	1,67 ± 0,04*	2,40 ± 0,04**	1,90 ± 0,05**	2,57 ± 0,04 **, ****
ЦП, мг/л	322,88 ± 11,62	277,90 ± 4,13*	338,32 ± 19,22 **	288,13 ± 14,83	358,65 ± 9,67 **, ****

Примітка. Достовірність  $p < 0,05$  відносно: \*інтактних тварин; \*\*групи тварин, які отримували мелфалан; \*\*\*відносно тварин, які окрім мелфалану отримували сорбент С2; \*\*\*\*відносно тварин, які окрім мелфалану отримували філграстим.

Ентеросорбент С2 сприяв послабленню проявів оксидативного стресу: рівень ГПЛ та ТБП у печінці знижувався на 38,3 та 39,5 % відповідно, ТБП крові – на 34,4 %. Також спостерігали нормалізацію показників ферментативної та неферментативної ланок захисту клітин від надмірних процесів ПОЛ у мембранах клітин, які були на рівні показників інтактних тварин: активність СОД та каталази печінки зростала на 89,6 та 25,7 % відповідно, каталаза сироватки крові – на 24,7 %. Рівні відновленого глутатіону та церулоплазміну навіть були дещо вищими – на 43,8 та 21,7 % відповідно порівняно з контрольною патологією.

Філграстим сприяв зменшенню рівня ТБП у печінці на 21,3 % та зростанню активності СОД на 49,0 % і рівня G-SH – на 13,9 %.

При застосуванні комбінації філграстиму з ентеросорбентом С2 спостерігали максимально виражений вплив на всі показники, які вивчали. Спостерігали зниження рівня продуктів ліпоне-

роксидації. Показники були нижчі: ГПЛ – на 37,7 %, ТБП у сироватці крові та печінці – на 38,7 та 45,8 % відповідно порівняно з контрольною патологією. Активність СОД та каталази в печінці зростала на 168,3 та 54,6 %, каталази крові – на 31,2 %. Водночас рівні G-SH та ЦП були вищими на 53,6 та 29,1 % відповідно.

У групі тварин, які отримували комбінацію препаратів, рівні ГПЛ та ТБП печінки були нижчими на 30,6 та 31,1 % відповідно, ТБП крові – на 48,1 %; активність СОД та каталази печінки зростала на 79,0 і 41,2 % відповідно, рівень G-SH та ЦП – на 34,9 та 24,5 % порівняно з застосуванням самого лише філграстиму. Активність СОД та каталази була вищою на 41,5 та 23,0 % відповідно в групі L-PAM + C2 + філграстим порівняно з групою L-PAM + C2.

Збільшення швидкості процесів вільнорадикального окиснення – універсальний механізм розвитку багатьох патологічних процесів.

Накопичення продуктів ПОЛ також викликає інактивацію ферментів ендogenous антиоксидантного захисту. Ферменти СОД та каталаза – перша лінія захисту ДНК, мембран, білків, клітинного метаболізму [18], тому відновлення та навіть активація цих ланок ендogenous захисту надзвичайно важлива. Відомо, що біологічні ефекти впливу іонізуючого випромінювання та засобів радіоміметичної дії (до яких належить мелфалан) подібні та супроводжуються розвитком вираженого оксидативного стресу, що підтверджують результати проведеного дослідження.

Сорбційна детоксикаційна терапія, за даними літератури, має значну ефективність як супровідна терапія у хворих з онкопатологією [19, 20]. Як показують отримані нами результати, поєднання ентеросорбції з гемостимулюючими цитокінами, крім мієлопротекторного ефекту, має виражену здатність зменшувати прояви оксидативного стресу, викликаного алкілюючим цитостатиком, та нормалізує прооксидантно-антиоксидантний баланс.

## Висновки

1. Алкілюючий цитостатик мелфалан у дозі 4 мг/кг викликає розвиток оксидативного стресу, про що свідчить надмірне накопичення первинних та

вторинних продуктів переокиснення ліпідів з одночасним зниженням показників ендogenous антиоксидантного захисту.

2. При застосуванні філгратиму спостерігали поліпшення лише деяких показників у гомогенатах печінки (активності супероксиддисмутази, рівня ТБК-активних продуктів та відновленого глутатіону).
3. Вуглецевий гранульований ентеросорбент С2 має вірогідний позитивний вплив на показники надмірного перекисного окиснення ліпідів та посилює мобілізацію ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантного захисту.
4. Лише при поєднаному застосуванні ентеросорбенту С2 з препаратом гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора – філгратимом спостерігали максимальні позитивні зрушення: показники рівня продуктів переокиснення мембранних ліпідів та активності антиоксидантного захисту клітин були достовірно кращими порівняно з їхнім монозастосуванням.
5. Отримані результати дають підстави рекомендувати сорбційну детоксикувальну терапію ентеросорбентом С2 у поєднанні з гемостимулюючими цитокінами для подальшого вивчення з метою впровадження в клінічну практику.

1. Онкологія. Вибрані лекції для студентів і лікарів / За ред. В. Ф. Чехуна. – Київ : Здоров'я України, 2010. – 770 с.
2. *Викторов А. П.* Современные антинеопластические лекарственные средства: проблемы безопасности / А. П. Викторов, Е. В. Матвеева // Здоров'я України. – 2010. – Тематичний номер. Квітень. – С. 26–28.
3. Применение реамберина для снижения опухолевой интоксикации при циторедуктивной полихимиотерапии рака яичников III–IV стадии / В. Г. Черенков, А. Б. Петров, А. А. Шпенкова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2012. – № 58 (1). – С. 110–114.
4. Изучение влияния препаратов антиоксидантного действия на физиологические реакции животных, получающих противоопухолевую химиотерапию / П. И. Скопин, А. В. Зорькина, М. Т. Кулаев [и др.] // Биомедицина. – 2011. – № 3. – С. 70–75.
5. Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues / Y. Chen, P. Jungsuwadee, M. Vore [et al.] // Mol. Interv. – 2007. – V. 7, № 3. – P. 147–56.
6. Состояние свободнорадикальных процессов в эритроцитах больных саркомой мягких тканей / П. С. Качесова, И. А. Горошинская, Е. А. Андрейко [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 4. – С. 67–70.
7. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, part 1 / С. В. Simone, N. L. Simone, V. Simone [et al.] // Altern. Ther. Health Med. – 2007. – V. 13. – P. 22–28.
8. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice / V. I. Sayin, M. X. Ibrahim, E. Larsson, [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2014. – V. 6. – P. 221ra15
9. Participation of Signaling Cascades in the Regulation of Erythropoiesis under Conditions of Cytostatic Treatment / А. М. Dygai, V. V. Zhdanov, L. A. [et al.] // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2015. – V. 158, № 3. – P. 304–307.

10. Prevention of myelosuppression by combined treatment with enterosorbent and granulocyte colony-stimulating factor / O. O. Shevchuk, K. A. Posokhova, I. N. Todor [et al.] // *Exp Oncol.* – 2015. – V. 37 (2). – P. 135–138.
11. Дослідження мієлопротекторної дії комбінованого застосування вітчизняного рекомбінантного колонієстимулюючого фактора гранулоцитів та ентеросорбенту С2 у щурів зі злоякісною карциною Герена / І. М. Тодор, Н. Ю. Лук'янова, Н. К. Родіонова [та ін.] // *Наука та інновації.* – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 46–52.
12. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лаб. дело.* – 1983. – № 3. – С. 33–35.
13. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекиси липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // *Лаб. дело.* – 1988. – № 11. – С. 41–43.
14. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // *Лаб. дело.* – 1985. – № 11. – С. 678–681.
15. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.
16. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1959. – V. 82. – P. 70–77.
17. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – Москва : МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
18. Мирошниченко О. С. Биогенез, физиологическая роль и свойства каталазы / О. С. Мирошниченко // *Биополимеры и клетка.* – 1992. – Т. 8, № 6. – С. 3–21.
19. Коррекция эндотоксикоза при некоторых онкологических заболеваниях / Ю. И. Бородин, М. С. Любарский, Ю. Э. Наров [и др.] // *Бюллетень СО РАМН.* 2004. – № 2 (112). – С. 7–12.
20. Профілактика за допомогою вуглецевого ентеросорбенту гострої та відстроченої еметогенної токсичності хіміотерапевтичного лікування онкологічних хворих / О. В. Пономарьова, В. М. Півнюк, М. М. Носко [та ін.] // *Онкологія.* – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 370–373.

**О. О. Шевчук**

### **Вплив вуглецевого ентеросорбенту та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз, порушений на тлі застосування алкілюючого цитостатику мелфалану**

Висока токсичність протипухлинної поліхіміотерапії (нейтропенії, мукозитів тощо), частиною якої є розвиток оксидативного стресу, часто є одним з лімітуючих факторів ефективного лікування. Зменшення частоти побічної дії цитостатиків без ослаблення їхньої активності – актуальне завдання сучасної онкології, що дозволило б значно покращити якість життя онкохворих. У попередньо проведених нами дослідженнях було встановлено високу мієлопротекторну активність комбінації сорбційної ентеральної терапії та гемостимулюючого цитокіну. А також доведено, що таке поєднання не стимулює ріст первинної карциноми Герена. *Мета дослідження* – вивчити стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу на тлі застосування алкілюючого цитостатику мелфалану (L-PAM) та фармакокорекції за допомогою ентеросорбенту і гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (філграстиму).

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах-самцях, яким одноразово доведено було введення L-PAM (4 мг/кг). Для корекції використали вуглецевий гранульований ентеросорбент С2 (протипи гемосорбенту ГСГД, насипна вага 0,18 г/см<sup>3</sup>, розмір гранул 0,15–0,25 мм) та філграстим. Введення цитостатику спричиняло виражений оксидативний стрес зі зростанням вмісту первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації та одночасним зниженням показників антиоксидантного захисту. Ентеросорбція сприяла зниженню інтенсивності вказаних процесів з позитивними змінами всіх досліджуваних показників (спостерігалось достовірне зниження вмісту гідроперекисів ліпідів і ТБК-активних продуктів та нормалізація показників ферментативної та неферментативної ланок захисту клітин – СОД, каталази, відновленого глутатіону). При застосуванні філграстиму зафіксовано зниження вмісту ТБК-активних продуктів та менш виражене зростання активності СОД і каталази. Максимально ефективним було введення обох коригуючих чинників, що перевищувало їхнє монозастосування порівняно з філграстимом за всіма досліджуваними показниками; порівняно з ентеральною сорбційною терапією – за активністю СОД та каталази.

Таким чином, поєднане застосування ентеросорбенту С2 та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора є перспективним способом корекції прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, порушеного алкілюючим цитостатиком.

*Ключові слова:* прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз, мелфалан, ентеросорбція, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор

---

**О. О. Шевчук**

**Влияние углеродного энтеросорбента и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз, нарушенный на фоне применения алкилирующего цитостатика мелфалана**

Высокая токсичность противоопухолевой полихимиотерапии (нейтропении, мукозитов и других), неотъемлемой частью которой является развитие оксидативного стресса, часто выступает одним из лимитирующих факторов эффективного лечения. Уменьшение частоты побочного действия цитостатиков без ослабления их активности – актуальная задача современной онкологии, с целью улучшить качество жизни онкологических больных. В ранее проведенных исследованиях была установлена высокая миелопротективная активность комбинации сорбционной энтеральной терапии и гемостимулирующего цитокина. А также доказано, что такое сочетание не стимулирует рост прививной карциномы Герена. *Цель исследования* – изучить состояние прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза на фоне применения алкилирующего цитостатика мелфалана (L-PAM) и фармакокоррекции с помощью энтеросорбента и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстима).

Исследования проводили на белых нелинейных крысах-самцах, которым одноразово внутривенно вводили L-PAM (4 мг/кг). Для коррекции использовали углеродный гранулированный энтеросорбент С2 (прототип гемосорбента ГСГД, удельный вес 0,18 г/см<sup>3</sup>, размер гранул 0,15–0,25 мм) и филграстим. Введение цитостатика вызывало развитие выраженного оксидативного стресса с увеличением содержания первичных и вторичных продуктов липопероксидации и одновременным снижением показателей антиоксидантной защиты. Энтеросорбция способствовала снижению интенсивности указанных процессов с положительными изменениями всех изучаемых показателей (наблюдалось достоверное снижение содержания гидроперекисей липидов и ТБК-активных продуктов, а также нормализация показателей ферментативного и неферментативного звеньев защиты клеток – СОД, каталазы, восстановленного глутатиона). При применении филграстима зафиксировано снижение содержания ТБК-активных продуктов и некоторое увеличение активности СОД и каталазы. Максимально эффективным было введение обоих корригирующих факторов, что значительно превышало их моноприменение по сравнению с филграстимом по всем показателям; по сравнению с энтеральной сорбционной терапией – по активности СОД и каталазы.

Таким образом, сочетанное применение энтеросорбции и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора является перспективным способом коррекции прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, нарушенного применением алкилирующего цитостатика.

*Ключевые слова:* прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз, мелфалан, энтеросорбция, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

**O. O. Shevchuk**

**The influence of carbonic enterosorbent and granulocyte colony stimulating factor on prooxidant-antioxidant homeostasis impaired by alkylating cytostatic melphalan**

High toxicity of anti-cancer chemotherapy (neutropenia, mucositis etc.), which is accompanied by development of oxidative stress frequently is a limiting factor for effective therapy. Decreasing of severity of cytostatics side effects without amelioration of their activity is an actual goal of modern oncology. It can improve the quality of life of oncological patients. Our previous experiments showed high myeloprotective activity of combination of sorption enteral therapy and hemostimulative cytokine. We observed also that such method does not stimulate the growth of grafted Guerin's carcinoma. *The aim of investigation* is to study the prooxidant-antioxidant homeostasis in case of administration of alkylating cytostatic melphalan and pharmacological correction by carbonic enterosorbent and granulocyte colony stimulating factor (filgrastim).

Experiment was carried out on 65 healthy male inbred albino Wistar rats. Melphalan has been injected intravenously as a single dose 4,0 mg/kg of body weight in tail vein. The carbonic granulated enterosorbent C2 (prototype of HSGD with a bulk density  $\gamma = 0,18$  g/cm<sup>3</sup>, and diameter of granules 0,15–0,25 mm) and filgrastim were used as a correction factors. It was observed that cytostatic caused prominent oxidative stress with increasing of levels of primary and secondary products of lipid peroxidation and simultaneous decreasing of antioxidant defense indices. Enterosorption promoted the decrease of intensity of indicated processes with positive changes of all indices (the significant fall of level of lipid hydroperoxides and thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) and normalization of enzyme and non-enzyme antioxidant defense of cells was seen also – SOD, catalase activity and reduced glutathione level). In case of correction with filgrastim the decreasing of TBARS and not so prominent increasing of SOD and catalase activity were fixed. Combination of both curative factors was the effective maximally and exceeded the mono administration of each one for all studied indices compared with filgrastim; and for SOD and catalase activity, compared with enteral sorption therapy.

So, combination of enterosorption and granulocyte colony stimulating factor is a prospective approach for the correction of prooxidant-antioxidant homeostasis disturbances, induced by alkylating cytostatics.

*Key words:* prooxidant-antioxidant homeostasis, melphalan, enterosorbent, granulocyte colony stimulating factor

---

Надійшла: 25.05.2015 р.

**Контактна особа:** Шевчук Оксана Олегівна, доцент, кафедра фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, буд. 1, майдан Волі, м. Тернопіль, 46001. Тел.: + 38 0 97 900 65 22.  
Електронна пошта: shevchukoo@tdmu.edu.ua