

## СТРУКТУРНІ ЗМІНИ НИРОК ПРИ ЗАСТОСУВАННІ МЕЛФАЛАНУ, ПРЕПАРАТІВ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА ТА ЕНТЕРОСОРБЦІЇ

О.О. Шевчук, Т.В. Дацко, А.С. Вольська, О.З. Яремчук, А.І. Довгалюк, Х.І. Курило

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

**Ключові слова:**  
мелфалан, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, ентеросорбція, структура нирок.

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №4 (70). С.97-103.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.298

E-mail: shevchukoo@tdmu.edu.ua

**Ключевые слова:**  
мелфалан, гранулоцитарный колонієстимулирующий фактор, ентеросорбция, структура почек.

Клиническая и экспериментальная патология Т.18, №4 (70). С.97-103.

**Key words:**  
melphalan, granulocyte colony stimulating factor, enterosorption, kidney structure.

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №4 (70). P.97-103.

**Мета роботи** - дослідити структурні зміни нирок на тлі введення мелфалану та препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) і ентеросорбції.

**Матеріали і методи.** В експерименті на 60 статевозрілих білих щурах проведено гістологічне дослідження структурної реорганізації ниркової тканини за умов застосування цитостатика мелфалану, філграстиму і рГ-КСФ та ентеросорбції з сорбентом С2 (питома вага 0,18 г/см<sup>3</sup>, розмір гранул 0,15-0,25 мм, S<sub>ВЕТ</sub>=2162 м<sup>2</sup>/г).

**Результати.** Встановлено, що при лише поєднанні гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора та курсу ентеральної сорбційної терапії спостерігалось максимальне відновлення гістоструктури нирок, яка порушується на тлі введення цитостатика мелфалану.

**Висновки.** Отримані нами результати нефропротекторного ефекту слугують основою для подальшого вивчення можливостей комбінованого застосування ентеросорбції та препаратів гемостимулюючих цитокінів при проведенні протипухлинної хіміотерапії.

## СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕЛФАЛАНА, ПРЕПАРАТОВ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА И ЭНТЕРОСОРБЦИИ

О.О. Шевчук, Т.В. Дацко, А.С. Вольская, О.З. Яремчук, А.И. Довгалюк, К.И. Курыло

**Цель работы** - изучить структурные изменения почек при применении мелфалана, гранулоцитарного колонієстимулирующего фактора (Г-КСФ) и ентеросорбции.

**Материал и методы.** В эксперименте на 60 половозрелых белых крысах проведено гистологическое исследование структурной реорганизации тканей почек при применении мелфалана, филграстима, рГ-КСФ и ентеросорбции с сорбентом С2 (удельный вес 0,18 г/см<sup>3</sup>, размер гранул 0,15-0,25 мм, S<sub>ВЕТ</sub>=2162 м<sup>2</sup>/г).

**Результаты.** Установлено, что только при комбинировании гранулоцитарного колонієстимулирующего фактора и курса энтеральной сорбционной терапии наблюдалось максимальное восстановление гистоструктуры почек, которая нарушается при введении цитостатика мелфалана.

**Выводы.** Полученные нами результаты нефропротекторного эффекта служат основой для дальнейшего исследования возможностей использования изучаемой комбинации препаратов гранулоцитарного колонієстимулирующего фактора (Г-КСФ) и ентеросорбции при проведении противоопухолевой химиотерапии.

## KIDNEY STRUCTURE CHANGES IN MELPHALAN, GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR AND ENTEROSORPTION USE

О.О. Shevchuk, T.V. Datsko, A.S. Volska, O.Z. Yaremchuk, A.I. Dovgalyuk, Kh.I. Kurylo

**Objective** - to study structural changes of kidneys tissues against a background of melphalan, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) biosimilars and enterosorption introduction.

**Material and methods.** Histological examination of the kidneys' tissue was carried out when using melphalan, granulocyte colony stimulating factor and enterosorption on 60 sexually mature white rats in experiment.

**Results.** It has been established that only combination of granulocyte colony stimulating factor and enteral sorption therapy was the most efficient to improve the kidneys structure, disrupted because of melphalan injection.

**Conclusions.** The results of nephroprotection effect, obtained by us, are the ground for further investigation of therapeutic capability of combination of granulocyte colony stimulating factor and enterosorption in anti-cancer chemotherapy.

**Вступ**

Сучасна полікомпонентна протипухлинна хіміотерапія із застосуванням кількох препаратів у високих дозах безумовно є значним навантаженням для систем біотрансформації та детоксикації. Нефротоксичність - типова побічна реакція протипухлинних лікарських засобів [1]. Порушення функції нирок на тлі агресивного лікування та його наслідки: хронічна патологія нирок, розвиток ниркової недостатності, потреба у хронічному діалізі та трансплантації можуть призводити до відстрочення курсів лікування та зниження його ефективності [2-4]. Пацієнти з онкопатологією часто отримують нефротоксичні лікарські засоби (аміноглікозиди, ванкомицин, амотерицин Б, нестероїдні протизапальні, алопуринол тощо), які можуть потенціювати ушкоджувальний вплив на нирки [5].

Ентеросорбція є відомим ефективним засобом зниження токсичних впливів при тривалому застосуванні хіміотерапевтичних лікарських засобів [6, 7]. Її ефективність доведена як на експериментальних моделях на тваринах, так і при клінічних дослідженнях. У щурів з перевивною карциномою Герена після лікування циклофосфамідом та метотрексатом досягнуто вираженого мієлопротекторного ефекту усіх клітинних елементів кісткового мозку [8]. У щурів з перевивним еритромієлозом Швеця рівень мієлокаріоцитів був вдвічі та втричі нижчим порівняно з групами щурів, які додатково отримували ентеросорбенти та антибіотикотерапію відповідно [8]. Успішно ентеральна сорбційна терапія застосовувалася у післяопераційному періоді у пацієнтів з пухлинами молочної залози та товстого кишечника [9]. Двотижневе призначення вуглецево-мінерального ентеросорбента СУМС-1 з іммобілізованим метронідазолом з наступного дня після завершення курсу хіміотерапії запобігло розвитку вираженої лейкопенії і тромбоцитопенії, підвищенню рівня сечовини та білірубину та зростанню активності аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази і зменшувало інтенсивність нудоти та блювання.

Препарати гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) на сьогодні стали невід'ємною частиною профілактики та лікування гранулоцитопенії різного походження. При ризику розвитку фебрильної нейтропенії >20% на тлі протипухлинної хіміотерапії філграстим (препарат Г-КСФ) та сарграмостин (препарат гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора) показані для профілактичного застосування [10, 11].

**Мета роботи**

Вивчення структурних змін тканини нирок при застосуванні мелфалану та препаратів Г-КСФ і ентеросорбції.

**Матеріал і методи дослідження**

Робота виконана в рамках НДР 0116U004148 "Фармакологічні та фармакогенетичні аспекти протекторного впливу імунобіологічних препаратів, ентеросорбентів, речовин природного та синтетичного походження за різних патологічних станів".

Дослідження проводили на нелійних щурах-самцях масою (200±20) г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. З цитостатиків використано фенілаланінове похідне азотистого іприту - мелфалан (L-PAM, Алкеран, GlaxoSmithKline). Також вводили препарати гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ): розробку ІЕПОР - біосиміляр Г-КСФ рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (pГ-КСФ) та філграстим (Нейпоген, Hoffman-La Roche Ltd, Switzerland) як офіційний референс-препарат. Для проведення ентеросорбції використано вуглецевий гранульований ентеросорбент С2 - прототип гемосорбента ГСГД з насипною вагою 0,18 г/см<sup>3</sup>, розмір гранул 0,15-0,25 мм, питома площа поверхні  $S_{\text{ВЕТ}}=2162 \text{ м}^2/\text{г}$ . Щурів розподілили у такий спосіб (n=10): перша група - контрольна; друга - щури, яким вводили мелфалан (L-PAM); третя - тварини, які на тлі застосування цитостатика отримали ентеральну сорбційну терапію (L-PAM + С2); четверта - щури, які, окрім L-PAM, отримували філграстим (L-PAM + філграстим); п'ята група щурів отримували L-PAM та рекомбінантний Г-КСФ (L-PAM + pГ-КСФ); шоста група - філграстим та вуглецевий гранульований ентеросорбент С2. Мелфалан вводили одноразово внутрішньовенно у хвостову вену з розрахунку 4 мг/кг. Доза нейпогену та pГ-КСФ складала 50 мкг/кг. Цитокіни вводили підшкірно, починаючи з наступного дня після введення мелфалану впродовж 4 днів один раз на добу. Інтактні тварини отримували еквівалентну кількість фізіологічного розчину. Сорбент вводили внутрішньощлунково у вигляді зависі у дистильованій воді за допомогою зонда протягом трьох днів до введення мелфалану та сім днів після цього з розрахунку 5 мл на 1000 г маси щура, що становило 900 мкг/кг сухої ваги.

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.

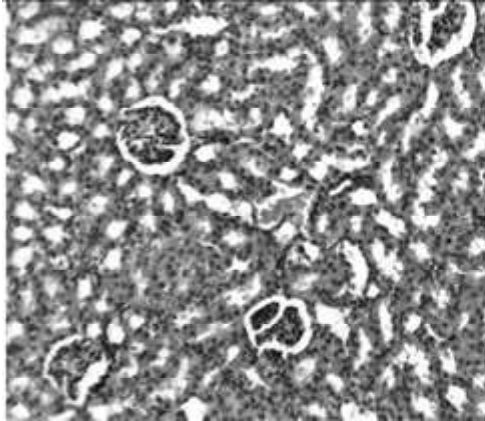
На 8-му добу після ін'єкції L-PAM, дотримуючись правил біоетики щодо поводження з піддослідними тваринами, за умов евтаназії під кетаміновим знеболюванням для гістологічного дослідження взято тканини нирки. Кусочки органів фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну та фіксаторі Ліллі, з подальшою заливкою в парафін. Отримані на санному мікромомі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином за загальноприйнятою методикою [12]. Послідовність розвитку патологічного процесу документували за допомогою мікроскопа Delta Optical та системи виведення зображень гістологічних препаратів SCAMOS Digital Camera і програмного забезпечення Tour View за різного збільшення.

**Результати та їх обговорення**

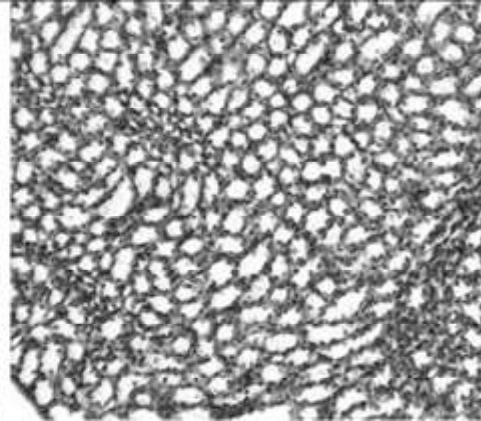
Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №4 (70)

При гістологічному дослідженні структурних компонентів нирки тварин контрольної групи (рис. 1А та 1Б) виявлено, що будова клубочків типова. Епітелій ниркових каналців збережений, його структура однорідна. Просвіти каналців вільні від клітинних елементів та ексудату.

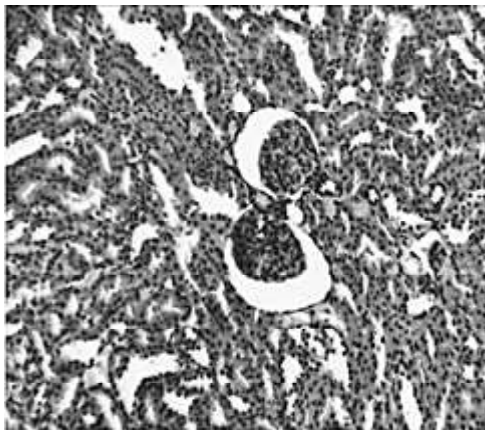
За умов введення мелфалану в дозі 4 мг/кг (рис. 2А



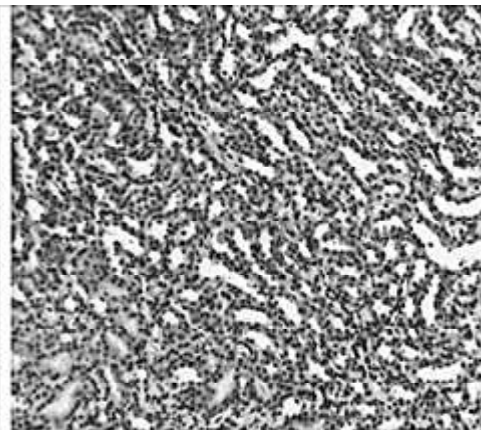
**Рисунок 1А.** Структура кіркового шару нирки тварини контрольної групи. Забарвлення гематокси-ліном та еозином x 100



**Рисунок 1Б.** Структура мозкового шару нирки тварини контрольної групи. Забарвлення гематокси-ліном та еозином x 100



**Рисунок 2А.** Структура кіркового шару нирки тварин, яким вводили L-PAM. Забарвлення гематок-силіном та еозином x 100



**Рисунок 2Б.** Структура мозкового шару нирки тварин, яким вводили L-PAM. Забарвлення гематок-силіном та еозином x 100

них петель із помірним кровонаповненням.

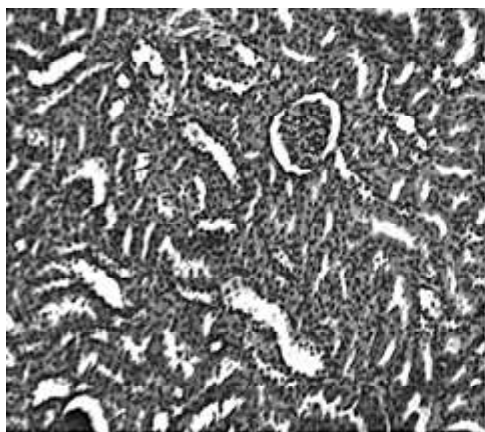
Епітелій ниркових каналців дослідних тварин за умов введення мелфалану в дозі 4 мг/кг (рис. 2Б) збережений, структура його однорідна, в окремих епітеліоцитах спостерігаються ознаки білкової гіаліново-крапельної дистрофії. Просвіти каналців вільні від клітинних елементів та ексудату.

За умов ентеральної сорбційної терапії (рис. 3А та 3Б) виявлено венозно-капілярне повнокрів'я судин переважно мозкової речовини. Мають місце множинні еритростази. Стінки ниркових артерій візуалізуються слабо, проте набряк інтерстицію незначний. Будова клубочків збережена. Судини переважної більшості клубочків добре візуалізуються. Епітелій ниркових каналців збережений, структура його однорідна. Просвіти каналців вільні від клітинних елементів та ексудату, окремі із них дещо розширені.

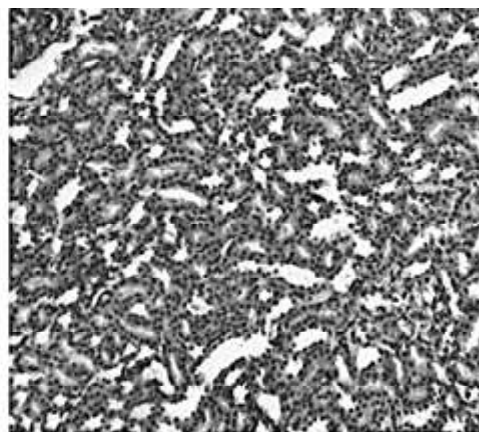
При гістологічному дослідженні структурних компонентів нирки дослідних тварин за умов монозастосу-

вання філграстиму та р-ГКСФ (рис. 4А -4Б та 5А-5Б відповідно) позитивних змін порівняно з групою L-PAM не спостерігалось. Виявлено венозно-капілярне повнокрів'я судин як кіркової, так і мозкової речовини, множинні еритростази, переважно у кірковій речовині. Ви-ражений набряк інтерстицію ниркових артерій. Будова клубочків збережена. Судини переважної більшості клубочків зморщені, капсули їх дещо розширені. У частини клубочків групи капілярних петель із помірним кровонаповненням. Епітелій ниркових каналців збережений, структура його однорідна, в окремих епітеліоцитах спостерігаються ознаки білкової гіаліново-крапельної дистрофії. Просвіти каналців дещо звужені, їх просвіти візуалізуються слабо, або вповнені однорідним рожевим вмістом. Вільні від вмісту каналці розширені.

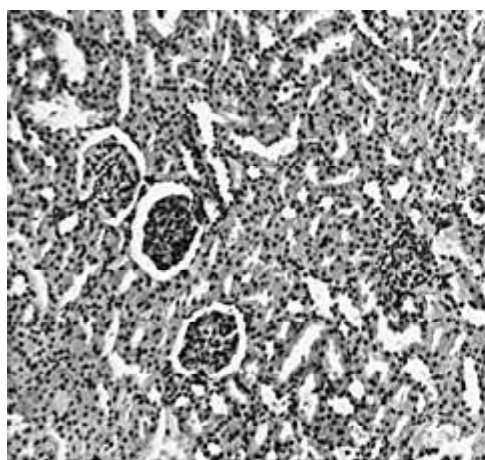
Лише при поєднанні обох коригуючих чинників Г-КСФ і курсу ентеральної сорбційної терапії з використанням ентеросорбенту С2 ми спостерігаємо виражене



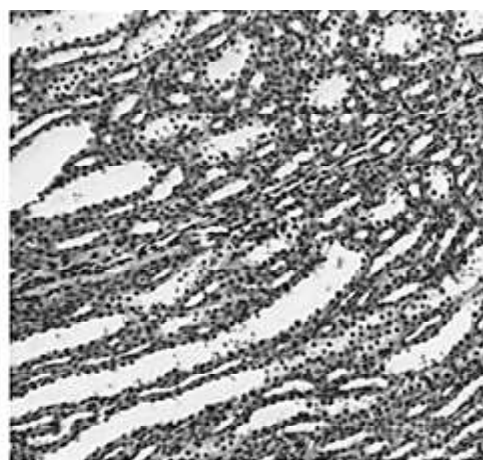
**Рисунок 3А.** Структура кіркового шару нирки дослідної тварини з групи L-PAM+C2. Забарвлення гематоксиліном та еозином x 100



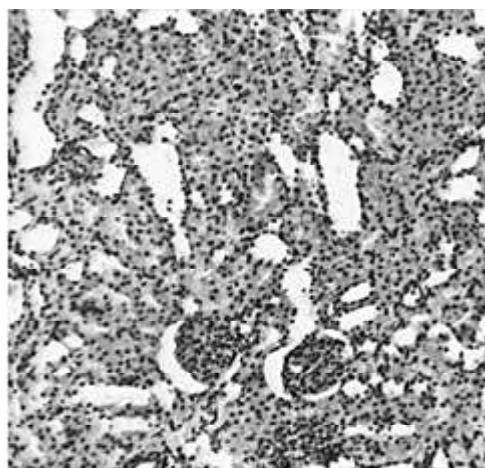
**Рисунок 3Б.** Структура мозкового шару нирки дослідної тварини з групи L-PAM+C2. Забарвлення гематоксиліном та еозином x 100



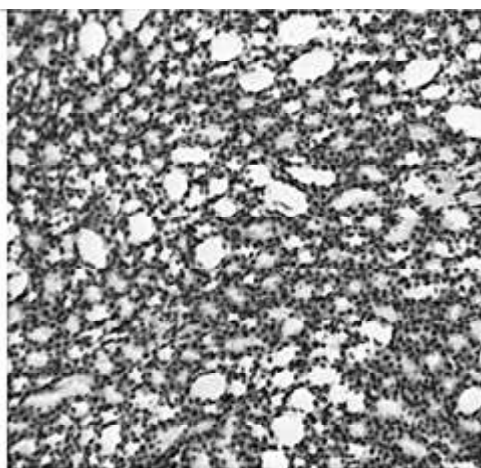
**Рисунок 4А.** Структура кіркового шару нирки дослідної тварини з групи L-PAM+rГ-КСФ. Забарвлення гематоксиліном та еозином x 100



**Рисунок 4Б.** Структура мозкового шару нирки дослідної тварини з групи L-PAM+rГ-КСФ. Забарвлення гематоксиліном та еозином x 100



**Рисунок 5А.** Структура кіркового шару нирки дослідної тварини з групи L-PAM+філграстим. Забарвлення гематоксиліном та еозином x 100

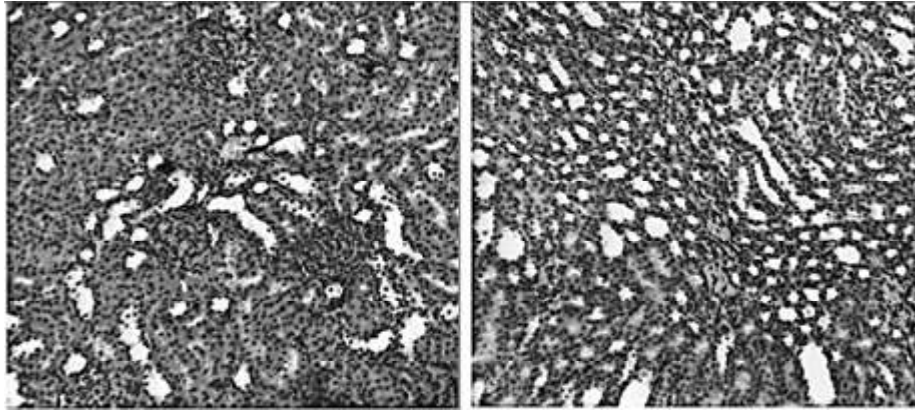


**Рисунок 5Б.** Структура мозкового шару нирки дослідної тварини з групи L-PAM+філграстим. Забарвлення гематоксиліном та еозином x 100

покращення гістологічної структури ниркової тканини дослідних тварин (рис. 6А та 6Б). Виявлено незначне венозно-капілярне повнокрів'я судин, точкові еритроцити, переважно у кірковій речовині. Поряд із тим спостерігається незначний набряк інтерстицію стінки ниркових артерій. Будова клубочків збережена. Судини переважної більшості клубочків звичайної форми випов-

нюють усю величину капсули, просвіти капсул не візуалізуються.

Кровонаповнення судин клубочків рівномірне. Епітелій ниркових каналців збережений, структура його однорідна, просвіти окремих каналців дещо звужені, або виповнені однорідним рожевим вмістом. Вільні від вмісту каналці розширені. Дистрофічні зміни в кліти-



**Рисунок 6А. Структура кіркового шару нирки дослідної тварини з групи L-PAM+філграстим+C2. Забарвлення гематоксиліном та еозином x 100**

**Рисунок 6Б. Структура мозкового шару нирки дослідної тварини з групи L-PAM+філграстим+C2. Забарвлення гематоксиліном та еозином x 100**

нах відсутні.

Сорбційні технології - невід'ємна частина еферентної медицини, науки про лікувальні впливи направлені на видалення з рідких середовищ організму токсичних речовин ендогенного та екзогенного походження та санацію внутрішнього середовища [13, 14]. Усі методи активної детоксикації поділяють на екстракорпоральні та інтракорпоральні. Для перших застосовують певні пристрої: мембранні (гемодіаліз, плазмофільтрація, гемоксигенація), центрифужні (плазма-, лейкоцито-, тромбоцито-, еритроцитозферез), сорбційні (гемо-, плазмо-, лімфо-, лікворсорбція), преципітаційні (кислотна кріопреципітація тощо) та електрохімічні (озонування крові, до прикладу). Інтракорпоральні методи підсилюють власні системи детоксикації шляхом використання ентеросорбентів, форсованого діурезу, апаратного очищення товстого кишківника тощо [15].

Відомо, що мелфалан належить до засобів, які можуть викликати гломерулярну дисфункцію [5, 16, 17]. Типовим побічним ефектом препарату є виражена мієлотоксичність [18]. Отримані нами результати синергічного позитивного впливу на структурні елементи ниркової тканини при застосуванні ентеросорбції та препаратів Г-КСФ на тлі введення цитостатика мелфалану підтверджені і біохімічними показниками, які засвідчили про нормалізацію рівня креатиніну та сечовини [16, 19].

### Висновки

Як показують отримані нами дані, мелфалан при одноразовому доведеному введенні у дозі 4 мг/кг викликає порушення структури нирок. Це проявлялося появою множинних еритростазів, вираженим набряком інтерстицію, зморщенням судини переважною більшістю клубочків та розширенням капсул Шумлянського-Боумена. Ентеросорбція із застосуванням вуглецевого гранульованого ентеросорбента С2 сприяла покращенню. Однак лише при поєднанні препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора та курсу ентеральної сорбційної терапії ми спостерігали практично нормалізацію гістологічної структури ниркової тканини дослідних тварин.

### Перспективи подальших досліджень

Отримані нами результати слугують основою для подальшого вивчення можливостей комбінованого застосування ентеросорбції та препаратів гемостимулюючих цитокінів при проведенні протипухлинної хімотерапії.

### Список літератури:

1. Erkurt MA, Aydogdu I, Kuku I, Kaya T, Ozhan O. Anticancer Drug Induced Glomerular Dysfunction. *World J Med Sci*. 2008;3(1):5-9.
2. Brosnan EM, Weickhardt AJ, Lu X, Maxon DA, Barón AE, Chonchol M, et al. Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. *Cancer*. 2014; 120(5):664-74. doi: 10.1002/cncr.28478
3. Perazella MA, Izzedine H. New drug toxicities in the oncology world. *Kidney Int*. 2015;87(5):909-17. doi: 10.1038/ki.2015.30
4. Izzedine H, Perazella MA. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep*. 2017;2(4):504-14. doi: 10.1016/j.ekir.2017.02.008
5. Sharbat F, Farhangi H, Assadi F. Prevention of chemotherapy-induced nephrotoxicity in children with cancer. *Int J Prev Med [Internet]*. 2017[cited 2019 Nov 24];8:76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651649/> doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_40\_17
6. Посохова КА, Николаев ВГ, Шевчук ОО, Олещук ОМ, Кліщ ІМ, Николаєва ВВ. Вивчення можливостей корекції гепатотоксичної дії антиретровірусних засобів за допомогою ентеросорбенту ентеросгель - паста для перорального застосування. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2010;10(4):121-5.
7. Shevchuk OO, Posokhova KA, Oleshchuk OM, Datsko TV. The influence of antiretroviral and antituberculosis agents on the biochemical and histopathological indices of liver function in rats. *Int J Med Med Res*. 2015;1(1):68-74. doi: <https://doi.org/10.11603/ijmrr.2413-6077.2015.1.2821>
8. Бонацкая ЛВ, Плотников ВМ, Николаев ВГ. Снижение гематотоксичности противоопухолевых препаратов при энтеросорбции. *Экспериментальная онкология*. 1989;23(11):71-3.
9. Бородин ЮИ, Любарский МС, Наров ЮЭ, Морозов ВВ, Фурсов СА. Коррекция эндотоксикоза при некоторых онкологических заболеваниях. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2004; 112: 7-12.
10. Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *J Immunol*. 2015;195(4):1341-9. doi: 10.4049/jimmunol.1500861
11. Hoffman KE, Pugh SL, James JL, Scarantino C, Movsas B, Valicenti RK, et al. The impact of concurrent granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on quality of life in head and neck cancer patients: Results of the randomized, placebo-controlled Radiation Therapy Oncology Group 9901 trial. *Qual Life Res*.

2014;23(6):1841-58. doi: 10.1007/s11136-014-0628-5

12. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Вид. третє, випр. і допов. Житомир: Полісся; 2015. 286 с.

13. Мазепа ЮС, Терещенко ВП, Піщикова ВА. Щодо організації забезпечення застосування ентеросорбентів у медичній практиці. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2013;2:39-43.

14. Григ НІ. Обґрунтування застосування еферентної терапії у терапевтичній стоматології. Новини стоматології. 2015;4:61-7.

15. Костюченко ЛА, редактор. Эфферентная терапия. Санкт-Петербург: Фолиант; 2003. 432 с.

16. Shevchuk OO, Posokhova KA, Sidorenko AS, Bardakhivskaya KI, Maslenny VM, Yushko LA, 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(2):94-100.

17. Bayraktar UD, Bashir Q, Qazilbash M, Champlin RE, Ciurea SO. Fifty years of melphalan use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(3):344-56. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.08.011

18. Gerashchenko BI, Todor MI, Shevchuk OO, Nikolaev VG. Melphalan-induced cytotoxicity in the bone marrow of rats by flow cytometry measurements. *Int J Med Med Res*. 2018;4(2):72-8. doi: <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2018.2.9836>

19. Shevchuk OO, Bodnar YY, Bardakhivska KI, Datsko TV, Volska AS, Posokhova KA, et al. Enterosorption combined with granulocyte colony stimulating factor decreases melphalan gonadal toxicity. *Exp Oncol*. 2016;38(3):172-5. doi: 10.31768/2312-8852.2016.38(3):172-173

#### References:

1. Er Kurt MA, Aydogdu I, Kuku I, Kaya T, Ozhan O. Anti-cancer Drug Induced Glomerular Dysfunction. *World J Med Sci*. 2008;3(1):5-9.

2. Brosnan EM, Weickhardt AJ, Lu X, Maxon DA, Barón AE, Chonchol M, et al. Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. *Cancer*. 2014;120(5):664-74. doi: 10.1002/cncr.28478

3. Perazella MA, Izzedine H. New drug toxicities in the onconephrology world. *Kidney Int*. 2015;87(5):909-17. doi: 10.1038/ki.2015.30

4. Izzedine H, Perazella MA. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep*. 2017;2(4):504-14. doi: 10.1016/j.ekir.2017.02.008

5. Sharbaf F, Farhangi H, Assadi F. Prevention of chemotherapy-induced nephrotoxicity in children with cancer. *Int J Prev Med [Internet]*. 2017[cited 2019 Nov 24];8:76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651649/> doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_40\_17

6. Posokhova YeA, Nikolayev VG, Shevtchuk OO, Oleschuk AM, Klisch IN, Nikolaeva VV. Vyvchennia mozhlyvostei korektsii hepatotoksichnoi dii antyretrovirusnykh zasobiv za dopomohoiu enterosorbentu [Correction of antiretroviral agents hepatotoxicity by peroral paste enterosorbent]. Aktual'ni problemy suchasnoi medytyny. 2010;10(4):121-5. (in Ukrainian)

#### Відомості про авторів:

Шевчук О.О. - к. мед. н., доцент кафедри фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

Дацко Т.В. - к. мед. н., доцент кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

Вольська А.С. - к. біол. н., доцент кафедри фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, м. Україна.

Яремчук О.З. - к. біол. н., доцент кафедри медичної біохімії, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль.

Довгалюк А.І. - к. біол. н., доцент кафедри гістології та ембріології, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

Курило Х.І. - к. біол. н., асистент кафедри фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

7. Shevchuk OO, Posokhova KA, Oleshchuk OM, Datsko TV. The influence of antiretroviral and antituberculosis agents on the biochemical and histopathological indices of liver function in rats. *Int J Med Med Res*. 2015;1(1):68-74. doi: <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2015.1.2821>

8. Bonatskaya LV, Plotnikov VM, Nikolaev VG. Snizhenie gematotoksichnosti protivopukholevykh preparatov pri enterosorbtsii [Decreased hematotoxicity of anticancer drugs during enterosorption]. *Experimental oncology*. 1989;23(11):71-3. (in Russian)

9. Borodin YuI, S LyubarskiM, Narov YuE, Morozov VV, Fursov SA. Korrektsiya endotoksikoza pri nekotorykh onkologicheskikh zabolevaniyakh [Correction of endotoxemia under some oncological diseases]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2004; 112: 7-12. (in Russian)

10. Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *J Immunol*. 2015;195(4):1341-9. doi: 10.4049/jimmunol.1500861

11. Hoffman KE, Pugh SL, James JL, Scarantino C, Movsas B, Valicenti RK, et al. The impact of concurrent granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on quality of life in head and neck cancer patients: Results of the randomized, placebo-controlled Radiation Therapy Oncology Group 9901 trial. *Qual Life Res*. 2014;23(6):1841-58. doi: 10.1007/s11136-014-0628-5

12. Horal's'kyi LP, Khomych VT, Konon's'kyi OI. Osnovy histolohichnoi tekhniki i morfofunktsional'ni metody doslidzhen' u normi ta pry patolohii [Fundamentals of histological technique and morphofunctional methods of research in normal and pathology]. Vyd. tretie, vypr. i dopov. Zhytomyr: Polissia; 2015. 286 p. (in Ukrainian)

13. Mazepa YuS, Tereshchenko VP, Pischikov VA. Schodo orhanizatsiinoho zabezpechennia zastosuvannia enterosorbentiv u medychnii praktytsi [The system of providing enterosorbents in medical practice]. *Bulletin of social hygiene and health protection organization of Ukrain*. 2013;2:39-43. (in Ukrainian)

14. Hryh NI. Obgruntuvannia zastosuvannia eferentnoi terapii u terapevtichnii stomatolohii [Substantiation of Application of Efferent Therapy in Therapeutic Dentistry ]. *Novyny stomatolohii*. 2015;4:61-7. (in Ukrainian)

15. Kostyuchenko LA, редактор. Efferentnaya terapiya [Efferent therapy]. Sankt-Peterburg: Foliant; 2003. 432 p. (in Russian)

16. Shevchuk OO, Posokhova KA, Sidorenko AS, Bardakhivskaya KI, Maslenny VM, Yushko LA, 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(2):94-100.

17. Bayraktar UD, Bashir Q, Qazilbash M, Champlin RE, Ciurea SO. Fifty years of melphalan use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(3):344-56. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.08.011

18. Gerashchenko BI, Todor MI, Shevchuk OO, Nikolaev VG. Melphalan-induced cytotoxicity in the bone marrow of rats by flow cytometry measurements. *Int J Med Med Res*. 2018;4(2):72-8. doi: <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2018.2.9836>

19. Shevchuk OO, Bodnar YY, Bardakhivska KI, Datsko TV, Volska AS, Posokhova KA, et al. Enterosorption combined with granulocyte colony stimulating factor decreases melphalan gonadal toxicity. *Exp Oncol*. 2016;38(3):172-5. doi: 10.31768/2312-8852.2016.38(3):172-173

**Сведения об авторах:**

Шевчук О.О. - к. мед. н., доцент кафедры фармакологии с клинической фармакологией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Горбачевского МЗ Украины.

Дацко Т.В. - к. мед. н., доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом и судебной медициной, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь.

Вольська А.С. - к. биол. н., доцент кафедры фармакологии с клинической фармакологией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь.

Яремчук О.З. - к. биол. н., доцент кафедры медицинской биохимии, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь.

Довгальюк А.И. - к. биол. н., доцент кафедры гистологии и эмбриологии, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь.

Курыло К.И. - к. биол. н., ассистент кафедры фармакологии с клинической фармакологией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь.

**Information about authors:**

Shevchuk O. O. - MD, Ph.D., associate professor, Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Datsko T.V. - MD, Ph.D., associate professor, Pathologic Anatomy, Autopsy Course and Forensic Pathology Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Volska A.S. - Ph.D., associate professor, Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Yaremchuk O.Z. - Ph.D. associate professor, Medical Biochemistry Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Dovgalyuk A.I. - Ph.D., associate professor, Histology and Embryology Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Kurylo Kh.I. - Ph.D., assistant professor, Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

*Стаття надійшла до редакції 17.10.2019*

*Рецензент – проф. І.І. Заморський*

*© О.О. Шевчук, Т.В. Дацко, А.С. Вольська, О.З. Яремчук, А.І. Довгальюк, К.І. Курыло, 2019*