

# Применение гликозилированного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в лечении онкологических заболеваний: обзор клинических исследований

**Нейтропения – тяжелое осложнение химиотерапии, приводящее к ограничению возможностей применения последней, снижению эффективности лечения, увеличению частоты инфекционных осложнений и связанной с этим смертности. О современных возможностях предотвращения и лечения нейтропении и пойдет речь в данной статье.**

Онкологические заболевания представляют важную социальную проблему [1]. Несмотря на активное развитие таргетной терапии, химиотерапия по-прежнему сохраняет ведущую роль в лечении солидных опухолей, лимфом и лейкозов. Одним из основных факторов, ограничивающих ее применение, является миелосупрессия. Риск угнетения кроветворения зависит от схемы лечения, дозы химиотерапевтических препаратов и особенностей организма пациента. Количество эритроцитов и тромбоцитов может быть восстановлено путем переливания эритроцитарной или тромбоцитарной массы. Что касается лейкоцитов, то период их жизни слишком короткий, поэтому восполнение их дефицита с помощью данного метода невозможно.

Нейтропения, выраженность и продолжительность которой коррелируют с риском развития инфекционных осложнений, ставит под угрозу полноценное лечение больных с онкологическими заболеваниями. Несмотря на госпитализацию и широкий спектр применяемых антибиотиков, смертность вследствие нейтропении в целом составляет около 3% среди пациентов с солидными опухолями. Фебрильная нейтропения – причина смертности 10% пациентов с онкологическими заболеваниями. Скорость развития патологических изменений не позволяет проводить длительную дифференциальную диагностику или дожидаться результатов бактериологических исследований. Кроме того, госпитализация и системная антибиотикотерапия значительно увеличивают затраты на лечение.

Риск развития фебрильной нейтропении и, как следствие, опасных для жизни пациента инфекционных осложнений заставляет врачей снижать дозы препаратов или увеличивать интервалы между циклами химиотерапии, что значительно снижает эффективность лечения. По данным A. Lopez и соавт. (2006), у 73% больных с неходжкинскими лимфомами очередное введение цитостатиков откладывали на 7 дней и более в связи с развитием нейтропении. Результаты популяционного исследования применения адьювантной химиотерапии у пациенток с раком молочной железы в США и Европе свидетельствуют о том, что практически каждая третья пациентка получает химиотерапию в дозе менее 85% от запланированной в связи с развитием нейтропении, что значительно снижает эффективность лечения и повышает риск рецидива. В еще большей степени подобные ситуации характерны для лечения пожилых пациентов со злокачественными новообразованиями.

Долгое время борьба с миелодепрессией после назначения цитостатиков носила симптоматический характер и включала назначение антибиотиков с профилактической или лечебной целью, а также трансфузии тромбоцитарной и эритроцитарной массы при тромбоцитопении и анемии соответственно. После открытия и получения в рекомбинантной форме

гемоцитокинов – специфических стимуляторов определенных ростков кроветворения – преодоление миелодепрессии приобрело более целенаправленный характер.

Главным регулятором продукции нейтрофилов у человека является гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [2]. Действуя на специфические рецепторы предшественников гранулоцитов в костном мозге, он стимулирует их пролиферацию, ускоряет созревание нейтрофилов, а также сокращает период времени до выхода зрелых гранулоцитов в кровь из депо костного мозга. Клиническое применение Г-КСФ стало возможным после создания его рекомбинантных форм. Одной из них является ленограстим (Граноцит®34) – эквивалент человеческого Г-КСФ. Он продуцируется клетками млекопитающих, имеет аминокислотную последовательность, эквивалентную природному Г-КСФ, а также содержит молекулы гликозидов. В исследованиях *in vitro* была подтверждена эквивалентная человеческому Г-КСФ биологическая активность ленограстима, а также показана важность гликозилирования для обеспечения его стабильности.

В клинических исследованиях была показана эффективность Г-КСФ в снижении риска развития нейтропении и связанных с ней инфекционных осложнений среди пациентов, получающих химиотерапию. Ленограстим (Граноцит®34) – рекомбинантный человеческий гликозилированный Г-КСФ, созданный в 1993 г. В настоящее время применяется в онкологической практике, рекомендован для первичной и вторичной профилактики фебрильной нейтропении и связанных с ней осложнений у пациентов с немиелоидными новообразованиями, которые получают химиотерапию. Ленограстим также применяется с целью мобилизации аутологических стволовых клеток предшественников в периферической крови.

Рекомендованная доза ленограстима составляет 5 мкг/кг/сут (или 150 мкг/м<sup>2</sup>/сут). Согласно руководству по применению Г-КСФ [3], они должны вводиться в течение 24–72 ч после начала химиотерапии или в течение 24–120 ч при высокодозовой терапии и применяться до достижения абсолютного количества нейтрофилов  $3 \times 10^9$ /л.

Применение Г-КСФ в клинической онкологии привело к значительному прогрессу поддерживающей терапии пациентов со злокачественными новообразованиями. Рекомендации по применению Г-КСФ постоянно обновляются и публикуются Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) [3] и Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) [4]. В клинических исследованиях были получены важные данные об эффективности Г-КСФ, что развеяло сомнения в целесообразности применения Г-КСФ.

## Граноцит®34: фармакокинетика и фармакодинамика

Граноцит®34 – гликозилированная форма рекомбинантного человеческого Г-КСФ, состоит из 174 аминокислот и гликозилирован в участке TR 133. Препарат относится к группе цитокинов, которые оказывают стимулирующее влияние на клетки-предшественники лейкопоэза. Ленограстим производят с применением технологии рекомбинантной ДНК. Было показано, что гликозилирование ленограстима придает ему большую стабильность [5–7].

Граноцит®34 способствует значительному увеличению количества нейтрофилов в периферической крови, которое является дозозависимым в диапазоне доз от 1 до 10 мкг/кг/сут. Повторное введение препарата в рекомендованных дозах усиливает этот эффект. Нейтрофилы, которые образуются под воздействием ленограстима, обладают фагоцитирующими свойствами и принимают участие в хемотаксисе. Применение препарата как самостоятельно, так и после химиотерапии приводит к мобилизации в периферической крови аутологических стволовых клеток предшественников, которые могут быть собраны и введены пациенту после химиотерапии как заместительная или дополняющая пересадку костного мозга терапия.

При повторном введении максимальная концентрация препарата в плазме в момент окончания инфузии прямо пропорциональна введенной дозе. В рекомендованных дозах биодоступность ленограстима составляет 30%, объем распределения – около 1 л/кг массы тела. Период полувыведения соответствует 3–4 ч, а при достижении равновесной концентрации в плазме при повторных внутривенных введениях он сокращается до 1–1,5 ч. С мочой выводится лишь незначительное количество препарата (<1%) в неизменном виде; считается, что *in vivo* ленограстим распадается до пептидов.

## Граноцит®34: обзор клинических исследований

Ленограстим широко применяют для вторичной профилактики фебрильной нейтропении, особенно у больных, у которых снижение дозы химиопрепаратов крайне нежелательно. Кроме того, недавно ленограстим был рекомендован для первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов с высоким риском ее развития при применении стандартных схем химиотерапии [4]. Распределение высокого риска зависит от нескольких факторов [3, 4], среди которых наличие метастазов, высокая скорость прогрессирования заболевания, возраст больного, наличие сопутствующих заболеваний, эпизоды фебрильной нейтропении в анамнезе; миелотоксичность химиотерапии, ее режим и дозы препаратов; количество плановых циклов и проведение лучевой терапии. Первичная профилактика рекомендуется для химиотерапевтических схем, ассоциированных с риском развития фебрильной нейтропении  $\geq 20\%$  [4].

В клинических исследованиях было показано, что применение ленограстима способствует сокращению продолжительности и частоты возникновения нейтропении и позволяет применять химиотерапию в соответствии с первоначальным планом, что крайне важно для лечения злокачественных новообразований.

Применение ленограстима для профилактики фебрильной нейтропении у пациенток с раком молочной железы, получавших интенсивную химиотерапию [12, 13], ассоциировалось со снижением частоты возникновения фебрильной нейтропении, инфекционных осложнений, уменьшением продолжительности госпитализации по поводу инфекционных осложнений, а также сокращением продолжительности курса антибиотикотерапии. Так, в исследовании B. Chevallier и соавт. (1995) пациентки с отечно-инфильтративной формой рака молочной железы получали в качестве неадьювантной химиотерапии курсы FEC-HD (5-фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup>, эпирубицин 140 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup>). Половина из 120 больных получали с 6-го по 15-й день ленограстим 5 мкг/кг, а вторая половина – плацебо. В группе применения ленограстима значительно снизилось количество микробиологически доказанной инфекции, длительность госпитализации в связи с инфекционными осложнениями (3,7 и 8,3 дня;  $p=0,003$ ) и антибиотикотерапии (8,7 и 15,4 дня;  $p=0,003$ ).

Польза от применения ленограстима также была показана при гематоонкологических заболеваниях. Назначение препарата способствовало более быстрому восстановлению пула нейтрофилов, снижению продолжительности антибиотикотерапии у пациентов с множественной миеломой [10] и острым миелобластным лейкозом [14, 15].

В рандомизированное исследование, проведенное Gisselbrech и соавт. (1997), были включены 162 пациента с неходжкинскими лимфомами, получивших химиотерапию по схеме VAPEC-B. Пациентам первой группы ( $n=82$ ) с 6-го по 13-й день каждого курса назначали ленограстим в дозе 5 мкг/кг/сут подкожно; больные второй группы ( $n=80$ ) получали плацебо. Частота возникновения нейтропении 4 ст. отмечалась значительно реже у пациентов, получавших ленограстим (52 и 75% соответственно;  $p<0,001$ ). Это привело к сокращению частоты развития документированной инфекции (18,5 против 34%;  $p<0,05$ ), тяжелой инфекции (25 против 49%;  $p<0,001$ ), длительности госпитализаций (5,3 против 10 дней;  $p<0,05$ ) и антибиотикотерапии (6 против 11,8 дня;  $p<0,002$ ) [22].

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что применение ленограстима позволяет обеспечить проведение полного курса необходимой химиотерапии [12], уменьшить интервалы между циклами [16], а также применять максимальные дозы химиотерапевтических препаратов [17], в том числе у больных с высоким риском развития фебрильной нейтропении – при наличии метастазов [16] и в пожилом возрасте [17].

В исследовании P.J. Woll и соавт. (1995) [18], изучавшем возможности интенсификации курса химиотерапии за счет применения ленограстима у пациентов с мелкоклеточным раком легких, медиана 2-летней выживаемости у пациентов, получавших ленограстим, была выше по сравнению с больными, которые не получали этот препарат. В другом исследовании (T. Takagi et al., 2001) скорость ответа на лечение больных множественной миеломой была выше в группе ленограстима по сравнению с плацебо за счет возможности применения более интенсивных схем химиотерапии [10].

Продолжение на стр. 4.

# Применение гликозилированного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в лечении онкологических заболеваний: обзор клинических исследований

Продолжение. Начало на стр. 3.

Данные о влиянии применения ленограстима на качество жизни пациентов также являются обнадеживающими. Этот аспект изучался в работе N. Thatcher и соавт. (2000) [19], результаты которой свидетельствуют об отсутствии ухудшения состояния больных при интенсифицированной химиотерапии на фоне применения ленограстима по сравнению с традиционной химиотерапией. Интересно, что большинство пациентов, получавших ленограстим, сообщили, что инъекции Г-КСФ не оказывали влияния на их ежедневную активность.

Качество жизни, связанное с побочными эффектами химиотерапии, также может быть улучшено путем применения Г-КСФ. В исследовании M. Martin и соавт. (2006) [13] было показано, что частота побочных эффектов химиотерапии со стороны придатков кожи (в частности ногтей) и развития стоматита была существенно ниже у пациентов с раком молочной железы, получавших химиотерапию на фоне назначения ленограстима.

Несколько исследований показали, что риск нейтропении повышается с возрастом. Например, адьювантная химиотерапия рака молочной железы и легких связана с более значимым снижением количества нейтрофилов у пациентов старшего возраста. Кроме того, ряд проспективных исследований у лиц пожилого возраста с лимфомой продемонстрировал повышенный риск развития у данной категории больных нейтропении и связанных с ней инфекционных осложнений. Учитывая это, EORTC и Международное общество гериатрической онкологии (International Society of Geriatric Oncology, SIOG) рекомендуют профилактическое применение Г-КСФ у пожилых пациентов, получающих интенсивные схемы химиотерапии. Аналогичные рекомендации были изданы Национальной всеобщей онкологической сетью (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и ASCO [11].

Ленограстим также применяют для мобилизации периферических клеток-предшественников крови, применяемых для аутологической трансплантации. Рекомендованная доза ленограстима при этом составляет 5–10 мкг/кг/сут [3]. Лечение должно быть начато по крайней мере за 4 дня до первого лейкофореза и продолжаться до последнего лейкофореза. Кроме того, у пациентов, перенесших трансплантацию аутологичных периферических клеток-предшественников крови, применение ленограстима позволяет сократить продолжительность нейтропении и госпитализации [3]. В таких случаях ленограстим следует вводить в течение 24 ч после трансплантации в среднем на протяжении 14–28 дней. Это позволяет ускорить приживление нейтрофилов после трансплантации и снизить частоту инфекционных осложнений, применения антибиотикотерапии и время пребывания в стационаре [21].

## Заключение

Таким образом, согласно данным многочисленных контролируемых исследований ленограстим (Граноцит®34) продемонстрировал высокую эффективность в профилактике и лечении нейтропении и связанных с ней инфекционных осложнений у пациентов, получающих химиотерапию. Ряд клинических исследований показал, что применение ленограстима позволяло снизить частоту инфекционных осложнений, сократить длительность госпитализации и антибиотикотерапии.

Назначение препарата Граноцит®34 позволяет соблюдать схемы химиотерапии, продолжительность курсов лечения и интервалов между циклами, что создает предпосылки для повышения эффективности лечения.

## Литература

1. Stewart B.W., Kleihaus P. World Cancer Report 2003. IARC Press, Lyon, France; 2003.
2. Welte K., Gabrilove J., Bronchud M.H. et al. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. Blood 1996; 88: 1907-1929.
3. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006; 24: 3187-3205.
4. Aapro M.S., Cameron D.A., Pettengell R. et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006; 42: 2433-2453.
5. Nissen C. Glycosylation of recombinant human granulocyte colony stimulating factor: implications for stability and potency. Eur J Cancer 1994; 30A (Suppl 3): S12-4.
6. Oheda M., Hasegawa M., Hattori K. et al. O-linked sugar chain of human granulocyte colony-stimulating factor protects it against polymerization and denaturation allowing it to retain its biological activity. J Biol Chem 1990; 265: 11432-11435.
7. Wang C., Eufemi M., Turano C. et al. Influence of the carbohydrate moiety on the stability of glycoproteins. Biochemistry 1996; 35: 7299-7307.
8. Nohynek G.J., Plard J.P., Wells M.Y. et al. Comparison of the potency of glycosylated and nonglycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factors in neutropenic and nonneutropenic CD rats. Cancer Chemother Pharmacol 1997; 39: 259-266.
9. Bonig H., Silbermann S., Weller S. et al. Glycosylated vs non-glycosylated granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) – results of a prospective randomised monocentre study. Bone Marrow Transplant 2001; 28: 259-264.
10. Takagi T., Sawamura M., Sezaki T. et al. Clinical benefits of lenograstim in patients with neutropenia due to chemotherapy for multiple myeloma (MM). Support Care Cancer 2001; 9: 397-399.
11. Lyman G.H. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. J Natl Compr Canc Netw 2005; 3: 557-571.
12. Chevallier B., Chollet P., Merrouche Y. et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 1564-1571.
13. Martin M., Lluch A., Segui M.A. et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary raphylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. Ann Oncol 2006; 17: 1205-1212.
14. Amadori S., Suci S., Jehn U. et al. Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-13, a randomized phase-3 study. Blood 2005; 106: 27-34.
15. Bradstock K., Matthews J., Young G. et al. Effects of glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor after high-dose cytarabine-based induction chemotherapy for adult acute myeloid leukaemia. Leukemia 2001; 15: 1331-1338.
16. Culine S., Romieu G., Fabbro M. et al. Reducing the time interval between cycles using standard doses of docetaxel and lenograstim support: a feasibility study. Cancer 2004; 101: 178-182.
17. Ardizzone A., Favaretto A., Boni L. et al. Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter Phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis – a Forza Operativa nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study. J Clin Oncol 2005; 23: 569-75.
18. Woll P.J., Hodgetts J., Lomax L. et al. Can cytotoxic dose-intensity be increased by using granulocyte colony-stimulating factor? A randomized controlled trial of lenograstim in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 652-659.
19. Thatcher N., Girling D.J., Hopwood P. et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte. J Clin Oncol 2000; 18 (2): 395.
20. Lyman G.H., Kuderer N.M., Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. Am J Med 2002; 112: 406-411.
21. Schmitz N., Ljungman P., Cordonnier C. et al. Lenograstim after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: results of a double-blind, randomized trial. Bone Marrow Transplant 2004; 34: 955-962.
22. Gisselbrecht C., Haioun C. et al. Placebo-controlled phase III study of Lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma factor influencing chemotherapy administration. Leuk Lymphoma. 1997, Apr; 25 (3-4): 289-300.

Підготував **Дмитрий Демьяненко**  
UA.LEN.11.01.01.

## «Медична газета «Здоров'я України – XXI сторіччя»®

### Редакционная коллегия

- Е.Н. Амосова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой внутренней медицины № 2 НМУ им. А.А. Богомольца
- О.Я. Бабак**, д.м.н., профессор, директор Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины и РАМН, директор Института генетической и регенеративной медицины НАМН Украины
- Б.М. Венцовский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца
- А.П. Викторов**, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии с лабораторией функциональной диагностики ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- Ю.В. Вороненко**, профессор, член-корреспондент НАМН Украины, ректор НМАПО им. П.Л. Шупика
- Д.Ф. Глузман**, д.м.н., профессор, заведующий отделом иммуноцитохимии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
- И.И. Горпинченко**, д.м.н., профессор, директор Украинского института сексологии и андрологии
- Ю.И. Губский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой паллиативной и хосписной медицины НМАПО им. П.Л. Шупика
- Д.И. Заболотный**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор Института отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины
- Д.Д. Иванов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии НМАПО им. П.Л. Шупика
- В.Н. Коваленко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, главный кардиолог МЗ Украины
- В.В. Корпачев**, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии и фармакотерапии эндокринных заболеваний Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины
- В.Г. Майданник**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 НМУ им. А.А. Богомольца
- Б.Н. Маньковский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика
- В.Ф. Москаленко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, вице-президент НАМН Украины, ректор НМУ им. А.А. Богомольца
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова
- В.И. Паньків**, д.м.н., профессор, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины
- А.Н. Пархоменко**, д.м.н., профессор, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- Н.В. Пасечникова**, д.м.н., профессор, директор Института глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заместитель директора Института отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины
- И.М. Трахтенберг**, д.м.н., профессор, академик НАМН, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом токсикологии Института медицины труда НАМН Украины
- Н.Д. Тронько**, д.м.н., профессор, академик НАМН, член-корреспондент НАН Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины
- Ю.И. Фещенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины, главный пульмонолог и фтизиатр МЗ Украины
- Н.В. Харченко**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика
- В.И. Цымбалюк**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заместитель директора Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины
- В.П. Черных**, д.ф.н., д.х.н., профессор, член-корреспондент НАН Украины, ректор Национального фармацевтического университета
- В.Ф. Чехун**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор Института экспериментальной патологии, онкологии и радиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

### Учредитель – Иванченко Игорь Дмитриевич

ИЗДАТЕЛЬ – ООО «ЗДОРОВЬЕ УКРАИНЫ»

### «Медична газета «Здоров'я України – XXI сторіччя»®

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	<b>Людмила Жданова</b>
ГЛАВНИЙ РЕДАКТОР	<b>Эльвира Сабодаш</b>
ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР	<b>Светлана Сай</b>
МЕДИЦИНСКИЙ ДИРЕКТОР	<b>Алексей Терещенко</b>
МЕДИЦИНСКИЙ РЕДАКТОР	<b>Ольга Радучич</b>
ЛИТЕРАТУРНЫЕ РЕДАКТОРЫ / КОРРЕКТОРЫ	<b>Оксана Петренко</b> <b>Галина Теркун</b> <b>Алина Паслен</b>
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА ВЕРСТКИ И ДИЗАЙНА	<b>Андрей Почтаренко</b>
ОТДЕЛ ВЕРСТКИ И ДИЗАЙНА	<b>Тамара Музыка</b> <b>Сергей Чепур</b> <b>Елена Дудко</b>
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА РЕКЛАМЫ	<b>Наталья Семенова</b>
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРЫ	<b>Инна Головки</b> <b>Юлия Башкирова</b> <b>Владимир Жданов</b>
АССИСТЕНТЫ ОТДЕЛА МАРКЕТИНГА	<b>Зоя Федирко</b> <b>Анна Покровская</b>
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА ПРОИЗВОДСТВА	<b>Ивалин Крайчев</b>
ТЕХНИЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР	<b>Николай Дятленко</b>

Свідоцтво KB №15650-4122PP від 03.09.2009р.

Индекс издания: 35272

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель.

— — материалы, публикуемые на правах рекламы.

— — авторские материалы.

Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

### Адрес для писем:

03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 1.

E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контактные телефоны:

Редакция ..... **391-54-71, 391-54-77**

Отдел рекламы ..... **391-54-72, 391-54-73(74)**

Отдел подписки и распространения ..... **391-54-76**

Газета отпечатана в ООО «Рема-Принт», Киев, ул. Червола 2 оф. 1.

Подписана в печать 26.04.2011 г.  
Заказ № 26/0411 Тираж **15 000** экз.

Юридически подтвержденный тираж.