

**Національна академія наук України
Міністерство охорони здоров'я України**

**ДОКЛІНІЧНА ОЦІНКА ВУГЛЕЦЕВОГО ЕНТЕРОСОРБЕНТУ У
ЗАПОБІГАННІ ЦИТОСТАТИЧНІЙ МІЄЛОСУПРЕСІЇ**

(методичні рекомендації)

Київ – 2025

**Національна академія наук України
Міністерство охорони здоров'я України**

«УЗГОДЖЕНО»

**ДОКЛІНІЧНА ОЦІНКА ВУГЛЕЦЕВОГО ЕНТЕРОСОРБЕНТУ У
ЗАПОБІГАННІ ЦИТОСТАТИЧНІЙ МІЄЛОСУПРЕСІЇ**

(методичні рекомендації)

Київ – 2025

Установа-розробник:

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Укладачі:

Геращенко Богдан Іванович, д. біол. н.	(044) 257-90-55
Сарнацька Вероніка В'ячеславівна, д. біол. н., ст. н. с.	(044) 257-90-55
Бардахівська Квітослава Ігорівна, к. біол. н.	(044) 257-90-55
Сидоренко Олексій Сергійович, к. тех. н.	(044) 257-90-55

Рецензент:

Кирик Віталій Михайлович, д. мед. н., ст. н. с.,
завідувач відділу клітинних та тканинних технологій
Інституту генетичної та регенеративної медицини
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології,
клінічної та регенеративної медицини імені академіка
М.Д. Стражеска НАМН України»

Рекомендовано:

Вченою радою Інституту експериментальної патології, онкології і
радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (протокол № 16 від
24 грудня 2025 року)

ЗМІСТ

стор.

Перелік умовних скорочень	5
Вступ	6
Підготовка до експерименту, його проведення та аналіз.....	9
<i>Ентеросорбент (гранулярний вуглецевий сорбент)</i>	9
<i>Хіміопрепарат (доксорубіцин)</i>	10
<i>Проведення експерименту</i>	10
<i>Відбір зразків кісткового мозку та підготовка їх для аналізу</i>	11
<i>Аналіз зразків кісткового мозку</i>	12
Оцінка результатів аналізу.....	14
Висновки.....	17
Посилання на літературу.....	19

Перелік умовних скорочень

- АО – акридиновий оранжевий
- ГВС – гранулярний вуглецевий сорбент
- ІК – інтактний контроль
- КМ – кістковий мозок
- НХЕ – нормохромні еритроцити
- ПХЕ – поліхроматофільні еритроцити
- ФБ – фосфатний буфер
- ЯК – ядерні клітини

Вступ

Кістковий мозок (КМ) є критично важливим кровотворним органом, функція якого легко порушується внаслідок дії різноманітних хіміотерапевтичних препаратів, які застосовують в сучасній онкологічній практиці. Деякі препарати безпосередньо впливають на гемопоетичні стовбурові клітини та їхні попередники, тоді як інші впливають на них опосередковано, тобто через мікрооточення КМ та молекулярні регулятори гемопоезу [1]. Водночас, злоякісні новоутворення, проти яких застосовують ті чи інші препарати, також можуть спричиняти мієлотоксичність, порушуючи гемопоез. З іншого боку, ефективність терапевтичної дії хіміопрепаратів певною мірою може залежати від індукованого ними пригнічення КМ (мієлосупресії), адже надмірна мієлосупресія негативно впливає на кровотворення та імунітет. Мієлосупресія залишається однією з основних причин захворюваності та смертності під час лікування раку. Пацієнти з тяжкою мієлосупресією, мають підвищений ризик виникнення таких проявів, як втома, запаморочення, задишка, та навіть кровотеча або небезпечна для життя інфекція, що призводить до фебрильної нейтропенії та сепсису [2]. Всі ці прояви ускладнюють або унеможливають виконання рутинних повсякденних дій, тим самим впливаючи на якість життя. Серед найчисельніших клітинних популяцій КМ мієлоїдний (гранулоцитарний) ряд в першу чергу піддається впливу переважної більшості хіміопрепаратів, однак, після хіміотерапії еритроїдний ряд відновлюється значно повільніше (місяць і більше) ніж мієлоїдний ряд (зазвичай 1–3 тижні). Відповідно, з метою профілактики і лікування мієлосупресії зазвичай призначають колонієстимулюючі фактори, еритропоетини, препарати заліза, вітаміни B₉ і B₁₂ [3].

Попри широке застосування вищезазначених препаратів для протидії мієлосупресії, пошук ефективних стратегій зменшення токсичності хіміопрепаратів є надзвичайно важливим і своєчасним. Особливу увагу

заслуговує ентеросорбція, як один з основних методів еферентної терапії, який полягає в пероральному прийомі значних доз спеціально підібраних поглиначів (ентеросорбентів). Особливістю ентеросорбентів, як фармакологічної групи лікарських засобів, є відсутність власної фармакокінетики, оскільки вони нерозчинні та не всмоктуються із шлунково-кишкового тракту. Вуглецеві ентеросорбенти, які є ефективними в профілактиці еметогенності (нудота та блювання внаслідок хіміотерапії) та в лікуванні різних екзогенних та ендогенних інтоксикацій [4, 5], також привернули увагу вчених своєю здатністю сприяти регенеративним процесам в деяких органах і тканинах, в тому числі КМ [6]. Співробітники відділу під керівництвом проф. Ніколаєва В.Г. досліджували на тваринних моделях гранульований вуглецевий сорбент (ГВС), виготовлений з продукту піролізу азотовмісної синтетичної полімерної смоли, з точки зору його можливого використання для запобігання цитостатичній мієлосупресії. Результати цих досліджень показали очевидні покращення у кількісному складі клітин КМ і периферичної крові [7–9]. Мієлопротекторну властивість вуглецевого ентеросорбенту зазначали щодо таких хіміопрепаратів, як циклофосфамід [7], метотрексат [7], мелфалан [8–10], доксорубіцин [11] і цисплатин. Отже, незалежно від групи, до якої хіміопрепарат належить, вуглецеві ентеросорбенти можуть бути ефективними у запобіганні мієлосупресії. Ці ентеросорбенти не мають доведеного прямого анти-мієлотоксичного ефекту, хоча здатні опосередковано полегшувати перебіг інтоксикаційних станів, що супроводжують хіміотерапію, і таким чином створювати сприятливіші умови для відновлення гемопоезу [12].

Враховуючи потенційну ефективність вуглецевих ентеросорбентів у запобіганні мієлосупресії, проведено доклінічну оцінку їхньої мієлопротекторної властивості у досліджах *in vivo*, беручи за приклад оцінку високоактивованого ГВС. Відповідно до цієї мети, застосування швидких і надійних методів аналізу має велике значення. Хоча стан гемопоезу опосередковано можна визначити завдяки підрахунку клітин периферичної

крові, аналіз КМ надає більш об'єктивну інформацію, оскільки саме в КМ відбуваються первинні події. Для аналізу КМ застосовано метод цитофлуориметрії, який дозволяє безпосередньо оцінити в ньому цитотоксичний ефект та відновлення, зокрема в еритропоетичних клітинах з використанням флуоресцентного барвника – акридинового оранжевого (АО).

Методичні рекомендації розроблено за результатами наукових досліджень, виконаних у межах відомчої тематики НАН України «Медичні сорбенти та наноматеріали в експериментальній терапії системних проявів цитостатичної хвороби» (№ держреєстрації 0121U113839, 2022–2025 рр.).

Представлені рекомендації, які видаються в Україні вперше, насамперед розраховані на фармакологів, токсикологів, хіміотерапевтів і розробників ентеросорбентів. Цей матеріал може бути застосований як навчальний курс у підготовці молодих науковців та аспірантів, а також як практичний інструмент для проведення доклінічних досліджень засобів сорбційної терапії. Попри велику кількість експериментальних і клінічних робіт з ентеросорбції, дотепер, на жаль, відсутнє усталене уявлення про методи доклінічної оцінки досліджуваних ентеросорбентів у запобіганні цитостатичній мієлосупресії, що особливо важливо для розробки нових препаратів цього класу.

Підготовка до експерименту, його проведення та аналіз

Ентеросорбент (гранулярний вуглецевий сорбент)

Для експерименту в якості прикладу обрано ГВС, виготовлений з продукту піролізу азотовмісної синтетичної смоли (4-вінілпіридин-стирол-дивінілбензол кополімер). Цей сорбент, розроблений та впроваджений в практику співробітниками відділу під керівництвом проф. В.Г. Ніколаєва, представляє собою сферичні гранули діаметром 150–250 мкм [13, 14]. Перед застосуванням сорбент піддавали процедурі додаткової активації, а саме активації паром в киплячому шарі при 800–950 °С протягом 1–2 год, що призвело до збільшення площі поверхні в 1,5–2,0 рази (до 4490 м²/г) та зниження насипної щільності (до 0,095 г/см³). Після додаткової активації сорбент також мав надзвичайно великий загальний об'єм пор (5,29 см³/г) із середнім діаметром 4,71 нм. Вищенаведені параметри визначали шляхом вимірювання адсорбції азоту при –196 °С методом Брунауера–Еммета–Теллера, застосовуючи газоадсорбційний аналізатор Autosorb 6 фірми Quantachrome Instruments (США) [11].

Часто виникає питання стосовно доцільності внутрішньочеревного застосування ентеросорбентів для зниження хіміотерапевтичної мієлотоксичності у досліджах *in vivo*. Теоретично така ідея може бути науково обґрунтованою, але потребує дуже обережної оцінки, оскільки йдеться про нетиповий шлях введення та недостатньо відомий профіль безпеки. Проте, для порівняння ефектів цей шлях може бути застосований попри певні застереження. Відповідно, перед застосуванням, ГВС, додатково активований у зазначених вище умовах, піддавали мікронізації шляхом механічної обробки на багатоканальному подрібнювачу МКМ-300Н (ТОВ «МІЛЛКОМ», Харків, Україна) при кутовій частоті сепаратора 60 Гц протягом 20 хв [15]. За даними, отриманими методом динамічного світлорозсіяння, у водній суспензії гідродинамічні діаметри частинок

подрібненого сорбенту коливалися від 0,35 до 4,9 мкм із середнім значенням 1,13 мкм.

Хіміопрепарат (доксорубіцин)

Для експерименту в якості прикладу обрано доксорубіцин, хіміопрепарат, який належить до класу антибіотиків антрациклінового ряду. Мієлотоксичність доксорубіцину зумовлена безпосереднім ушкодженням швидкопроліферуючих клітин КМ. Окрім пригнічення синтезу ДНК шляхом інтеркаляції в її молекулу, доксорубіцин втручається в активність топоізомерази II, важливої для процесів реплікації, транскрипції та поділу клітин, та сприяє утворенню вільних радикалів у кількостях, здатних пошкоджувати клітини [16].

Проведення експерименту

Оскільки експеримент передбачає використання лабораторних тварин, його проведення повинне відповідати сучасним біотичним вимогам, що ґрунтуються на міжнародних принципах (3R), Європейської конвенції про захист хребетних тварин, а також на національних етичних нормах. Протоколи досліджень з тваринами повинні бути схвалені локальним етичним комітетом.

В дослідженні використовували дорослих щурів Wistar вагою 200–220 г (самки). Доксорубіцин під комерційною назвою Doxorubicin Ebewe (EBEWE Pharma Ges.m.b.H.Nfg.KG, Austria) вводили внутрішньочеревно двічі на тиждень одиночними дозами 3,25 мг на 1 кг маси тіла щура впродовж 4-х тижнів. ГВС в об'ємі 2 см³ змішували з 5,5 см³ свіжоприготовлених вівсяних пластівців і давали щурам вранці натщесерце наступні два дні після введення доксорубіцину з добовою дозою 1 г вугілля на 1 кг маси тіла щура. Для іншої групи щурів готували суспензію мікронізованого вуглецевого сорбенту на ізотонічному розчині, яку вводили внутрішньочеревно одиночними дозами 12,5 мг на 1 кг маси тіла щура на

наступний день після введення доксорубіцину. Одна з контрольних груп включала щурі, яким вводили доксорубіцин без застосування ентеросорбції, а інша – щурів, що отримували плацебо відповідно до фармакологічних норм.

Відбір зразків кісткового мозку та підготовка їх для аналізу

Клітини КМ виділяли із стегнових кісток наркотизованих щурів. Після видалення епіфізів за допомогою ножиць, клітини ретельно вимивали з порожнини стегнових кісток поживним середовищем RPMI 1640 (4 мл), застосовуючи шприц з голкою. Відібрані клітини КМ можуть зберігатися в холодильнику (+4–6 °C) принаймні 1,5–2 год перед проведенням подальших процедур. Їх осаджували центрифугуванням при 300 g протягом 5 хв. Супернатант видаляли, а до осаджених клітин додавали 5 мл фосфатного буферу (ФБ) при рН 7,2–7,4, обережно суспендуючи їх. Клітини знову осаджували центрифугуванням при 300 g перед тим як їх ре-суспендували у 2 мл ФБ. Для запобігання можливого утворення клітинних агрегатів суспензію клітин кілька разів пропускали крізь голку шприца з номінальним внутрішнім діаметром 0,6–0,7 мм. В режимі ретельного перемішування 0,2 мл суспензії клітин додавали в 5 мл фіксуючого розчину (1% глутаровий альдегід, розведений у ФБ з 30 мкг/мл додецилсульфата натрію). Клітини фіксували протягом 5 хв та осаджували центрифугуванням при 300 g. Супернатант видаляли, а осаджені клітини суспендували в 0,5 мл ФБ.

Фіксовані клітини забарвлювали барвником АО згідно нижчевикладеного протоколу. Перед забарвленням заздалегідь були приготовані розчини «А» і «Б». Розчин «А» готували, додаючи в 100 мл (фінальний об'єм) дистильованої води наступні компоненти: 0,1 мл Triton X-100, 8 мл 1.0 N HCl і 0,877 г NaCl. Розчин «Б» готували, змішуючи 37 мл 0.1 M лимонної кислоти з 63 мл 0,2 M Na₂HPO₄ (рН 6,0) та додаючи 0,877 г NaCl, 34 мг трилону Б, і 0,6 мл розчину АО (1 мг/мл). Фіксовані клітин у 0,2-мл аліквотах, відібраних з 0,5 мл клітинної суспензії у ФБ, обробляли

охлажденными растворами «А» (0,4 мл) і «Б» (1,2 мл) в 12 × 75-мм поліпропіленових пробірках, призначених для проточної цитофлуориметрії. Клітини забарвлювали при +4–6 °С протягом 30 хв в темному місці, періодично перемішуючи їх. Після забарвлення, клітини центрифугували при 300 g протягом 5 хв, супернатант обережно видаляли, а осаджені клітин суспендували в 1 мл ФБ, які згодом аналізували на проточному цитофлуориметрі.

Аналіз зразків кісткового мозку

Безпосередньо перед аналізом клітинну суспензію ретельно прокачували крізь голку шприца. Зразки КМ аналізували на цитофлуориметрі DxFLEX фірми Beckman Coulter (США) при довжині хвилі 488 нм, застосовуючи відповідний лазер потужністю 50 мВт. Інтенсивність прямого світлорозсіяння, що відповідає розміру клітин, та інтенсивність бічного світлорозсіяння, що відповідає ступеню внутрішньоклітинної зернистості, визначали в режимі лінійного посилення, тоді як інтенсивність зеленої та далеко-червоної флуоресценції від АО визначали в режимі логарифмічного посилення, застосовуючи смугові фільтри 525/40 і 690/50, відповідно. Швидкість аналізу зразків не перевищувала 1000 клітин за секунду, при незмінній установці режиму швидкості потоку. Загальна кількість проаналізованих клітин з кожного зразку становила приблизно $2,5 \times 10^4$. Аналіз зібраних даних проводили за допомогою прикладної комп'ютерної програми CytExpert for DxFLEX (версія 2.0.0.283). Для видалення з аналізу фрагментів дезінтегрованих клітин та клітинних агрегатів застосували спеціальні дискримінаційні вікна (gates). На двовірних профілях флуоресценції (зелена vs. далеко-червона) аналізували популяції ядерних клітин (ЯК) і поліхроматофільних еритроцитів (ПХЕ), які легко виснажуються внаслідок дії цитостатиків. За популяцією ЯК прийнято вважати їх відсотковий склад серед всіх клітин КМ, враховуючи без'ядерні клітини, такі як ПХЕ та нормохромні

еритроцити (НХЕ), тоді як за популяцією ПХЕ прийнято вважати їх відсотковий склад серед всіх еритроцитів, враховуючи НХЕ.

Варто зазначити, що цей метод дозволяє чітко розрізнити вищезазначені клітинні популяції КМ завдяки метахроматичним властивостям АО та специфічному характеру забарвлення, що було продемонстровано в численних експериментах на лабораторних тваринах [17]. Метахромазія АО полягає в тому, що він взаємодіє з ДНК і РНК, створюючи подвійні спектри випромінювання з піками 530 і 640 нм, відповідно, при збудженні барвника світлом довжиною хвилі 488 нм [18].

В аналізі популяцій ЯК і ПХЕ значимість відмінностей між когортами даних оцінювали за t-критерієм Стюдента та одностороннім тестом ANOVA з використанням програмного забезпечення OriginPro (версія 7.5). Ймовірності (P) менше за 0,05 зараховували статистично значущими.

Оцінка результатів аналізу

Незалежно від шляху введення, вуглецевий сорбент призводить до аналогічних змін у перерозподілі клітин КМ на тлі впливу доксорубіцину. До того ж, характер цього перерозподілу був приблизно таким, як в інтактному контролі (ІК), про що свідчать цитофлуориметричні профілі (рис. 1).

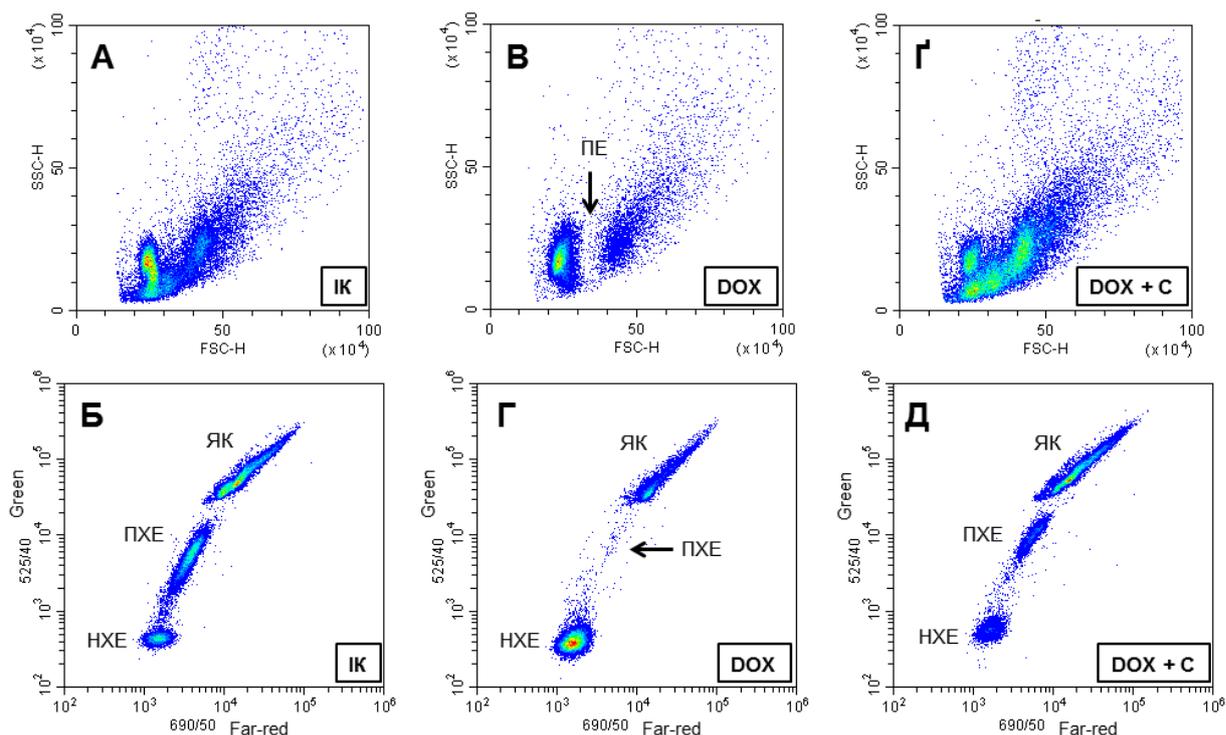


Рисунок 1. Цитофлуориметричні профілі клітин КМ від щурів з інтактного контролю (ІК), від щурів, яким вводили доксорубіцин (DOX), і від щурів, яким вводили доксорубіцин з вуглецевим сорбентом (DOX + C). Верхні профілі (А, В, Г) представляють розподіл клітин за амплітудою сигналів прямого (FSC-H) та бічного світлорозсіяння (SSC-H). Стрілкою позначено виснаження ймовірної популяції попередників еритроцитів (ПЕ) за дії доксорубіцину [11]. Відповідні нижні профілі (Б, Г, Д) представляють розподіл клітин за амплітудою сигналів зеленої та далеко-червоної флуоресценції. Стрілкою позначено відсутність/малочисельність популяції ПХЕ в групі DOX, що відрізняє цю групу від груп ІК і DOX + C.

Результати аналізу відсоткового складу популяції ЯК в КМ різних груп тварин представлені на [рис. 2А](#). Вуглецевий сорбент на тлі впливу доксорубіцину призводить до значного приросту популяції ЯК ($75,6 \pm 2,5$ і

72,6 ± 8,8 % після в/ч і п/о введення, відповідно), тоді як популяція ЯК в контрольних групах DOX та ІК складає 30,1 ± 2,6 і 61,7 ± 2,4 %, відповідно. До того ж, вуглецевий сорбент на тлі впливу доксорубіцину помітно підвищує рівень ПХЕ (рис. 2Б). Популяція ПХЕ після в/ч і п/о введення сорбенту складає 37,3 ± 12,5 і 21,3 ± 10,1 %, відповідно, тоді як ця популяція в групах DOX та ІК складає 0,9 ± 0,3 і 63,7 ± 2,2 %, відповідно. Отже, сорбент впливає на перерозподіл популяцій ЯК і ПХЕ у бік збільшення, що може свідчити про експансію ЯК з прискореним дозріванням та вивільненням еритроцитів з КМ. Окрім вищезазначеного ефекту, сорбент призводить до значного зниження кількості апоптозних/мертвих клітин серед ЯК ($\leq 2,0$ %), тоді як їх кількість за дії доксорубіцину (без сорбенту) становить 32–64 %.

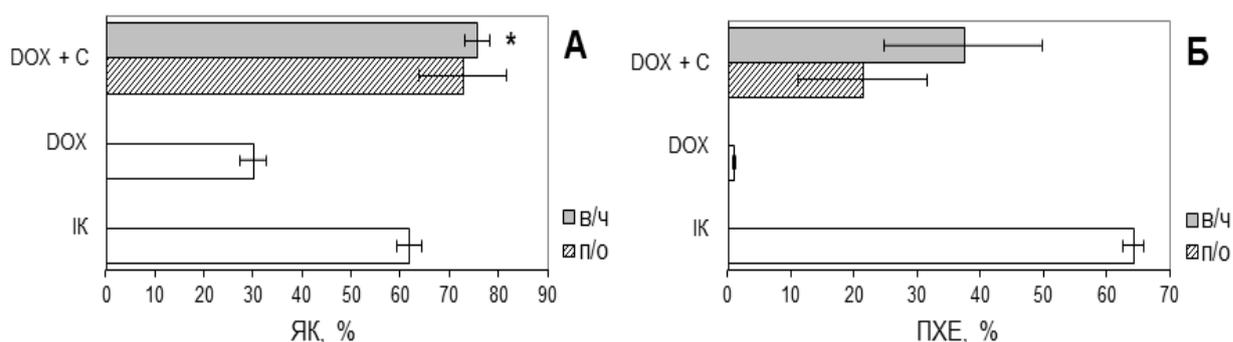


Рисунок 2. Відсотковий склад популяцій ЯК (А) і ПХЕ (Б) в КМ різних груп тварин. Група, в якій застосована ентеросорбція, позначена як «п/о» (*per os*). Група, в якій сорбент вводили внутрішньочеревно, позначена як «в/ч». Зірочкою (*) позначено статистичну значущість у досягненні ефекту в порівнянні з інтактним контролем ($P < 0,05$).

Той факт, що ЯК під впливом сорбенту підтримують життєздатний стан, підтверджується аналізом співвідношень інтенсивностей зеленої флуоресценції до інтенсивностей далеко-червоної флуоресценції в цих клітинах. Оцінюючи усереднені значення таких співвідношень у межах кожної окремої групи, встановлено близьку спорідненість групи DOX + C з групою ІК (табл. 1). До того ж, в ЯК групи DOX + C спостерігали

збільшення інтенсивностей обох флуоресценцій, насамперед зумовленого синтезом ДНК, РНК, та змінами у просторовому стані хроматину – процеси, які неодмінно поєднані з відновленням та активною проліферацією клітин КМ.

Таблиця 1. Усереднені співвідношення інтенсивностей зеленої / далеко-червоної флуоресценції від ЯК кісткового мозку різних груп тварин, розраховані з використанням середніх і медіанних значень розподілів сигналів.

	Середнє	Медіана
ІК	3.56	3.49
DOX	2.70	2.63
DOX + C	3.32	3.35

Висновки

1. Розроблено експериментальний підхід для проведення доклінічної оцінки вуглецевих ентеросорбентів у запобіганні мієлосупресії, спричиненою будь-яким хіміопрепаратом. Завдяки цьому підходу, що забезпечує відтворюваність та аналітичну чутливість оцінки, доведена ефективність високоактивованого ГВС у захисті та відновленні КМ на тлі введення доксорубіцину.
2. Незалежно від шляху введення (п/о або в/ч), ентеросорбент демонструє подібний ефект, що може вказувати на участь спільного механізму в захисті та відновленні КМ. Результати дослідження підтверджують здатність вуглецевих ентеросорбентів впливати на ключові патогенетичні ланки токсичної дії цитостатиків, зокрема потенційно зменшувати рівень ендогенної інтоксикації та коригувати метаболічні порушення, що може бути релевантним для запобігання цитостатичній мієлосупресії.
3. Отримані дані є науковим підґрунтям для планування подальших розширених доклінічних досліджень, включно з уточненням механізмів дії, оптимальних режимів застосування та можливих фармакологічних взаємодій. Подальші етапи досліджень повинні бути спрямовані на поглиблену оцінку ефективності в умовах різних моделей та дозових навантажень.
4. При плануванні майбутніх експериментів з ентеросорбентом на пухлинних моделях варто очікувати зміну ефекту, оскільки додається фактор наявності пухлини під впливом хіміопрепарату.
5. Методи, описані в рекомендаціях, можуть бути використані як стандартна модель для оцінки інших ентеросорбентів, призначених для профілактики або пом'якшення токсичних ускладнень цитостатичної терапії. Уніфікація критеріїв дозволяє забезпечити порівнянність результатів між різними лабораторіями та дослідницькими програмами.

6. Результати подальших досліджень, виконаних на основі цих методичних рекомендацій, можуть сприяти як удосконаленню підходів до покращення якості життя пацієнтів, що проходять хіміотерапію, так і формуванню майбутніх стратегій протиракової терапії.

Посилання на літературу

1. Barreto J.N. Antineoplastic agents and the associated myelosuppressive effects: a review / J.N. Barreto, K.B. McCullough, L.L. Ice, J.A. Smith // *J. Pharm. Pract.* – 2014. – Vol. 25, No. 5. – P. 440–446.
DOI: 10.1177/0897190014546108
2. Crawford J. The impact of myelosuppression on quality of life of patients treated with chemotherapy / J. Crawford, D. Herndon, K. Gmitter, J. Weiss // *Future Oncol.* – 2024. – Vol. 20, No. 21. – P. 1515–1530.
DOI: 10.2217/fon-2023-0513
3. Link H. Hematopoietic growth factors in the management of anemia and febrile neutropenia / H. Link // *Breast Care (Basel)* – 2019. – Vol. 14, No. 2. – P. 93–98.
DOI: 10.1159/000497408
4. Пономарьова О.В. 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.
https://www.oncology.kiev.ua/wp-content/themes/umj/pdf/36/370_373.pdf?upload=
5. Mikhalovsky S.V. Biomedical applications of carbon adsorbents / S.V. Mikhalovsky, S.R. Sandeman, C.A. Howell, et al. // *Novel carbon adsorbents*. Edited by J.M.D. Tascon, Elsevier Ltd – 2012. – P. 639–669.
DOI: 10.1016/B978-0-08-097744-7.00021-1
6. Nikolaev V.G. Sorption therapy with the use of activated carbons: Effects on regeneration of organs and tissues / V.G. Nikolaev // *Hemoperfusion, Plasmaperfusion and other clinical uses of general, biospecific, immune and leukocyte adsorbents*. Edited by T.M.S. Chang et al., World Scientific – 2017. – Vol. 4. – P. 221–243.

DOI: https://doi.org/10.1142/9789814749084_0007

7. Бонацкая Л.Б. Снижение гематотоксичности противоопухолевых препаратов при энтеросорбции / Л.Б. Бонацкая, В.М. Плотников, В.Г. Николаев // Эксперим. Онкология – 1989. – Т. 11, № 1. – С. 71–73.
8. Shevchuk O.O. The influence of enterosorption on some haematological and biochemical indices of the normal rats after single injection of melphalan / O.O. Shevchuk, K.A. Posokhova, A.S. Sidorenko, et al. // Exp. Oncol. – 2014. – Vol. 36, No. 2. – P. 94–100.
https://exp-oncology.com.ua/pdf/2014/36_2/2111.pdf
9. Shevchuk O.O. 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. – Vol. 37, No. 2. – P. 135–138.
https://exp-oncology.com.ua/pdf/2015/37_2/135-138.pdf
10. Shevchuk O. Effect of primary and secondary beads of carbon enterosorbent on haematological parameters and oxidative stress development caused by melphalan in rats / O. Shevchuk, E. Snezhkova, V. Sarnatskaya, et al. // Medicina (Kaunas) – 2019. – Vol. 55, No. 9. – Article 557.
DOI: [10.3390/medicina55090557](https://doi.org/10.3390/medicina55090557)
11. Gerashchenko B.I. Myeloprotection with activated carbon in doxorubicin-treated rats / B.I. Gerashchenko, V.V. Sarnatskaya, K.I. Bardakhivska, et al. // Heliyon – 2023. – Vol. 9, No. 7. – Article e18414.
DOI: [10.1016/j.heliyon.2023.e18414](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18414)
12. Бардахівська К.І. Вплив ентеросорбції на систему взаємодій пухлина–організм і токсичні прояви деяких хіміотерапевтичних засобів / К.І. Бардахівська, В.В. Сарнацька, Б.І. Геращенко, В.Г. Ніколаєв // Онкологія – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 297–301.
DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.04.297>

13. Sarnatskaya V.V. Albumin, bilirubin, and activated carbon: new edges of an old triangle / V.V. Sarnatskaya, W.E. Lindup, P. Walter, et al. // *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* – 2002. – Vol. 30, No. 2. – P. 113–126.
DOI: 10.1081/bio-120003192
14. Nikolaev V.G. Deliganding carbonic adsorbents for simultaneous removal of protein-bound toxins, bacterial toxins and inflammatory cytokines / V.G. Nikolaev, V.V. Sarnatskaya, A.S. Sidorenko, et al. // *Biodefence: advanced materials and methods for health protection*. Edited by S. Mikhalovsky, A. Khajibaev, Springer Science + Business Media B.V. – 2011. – P. 289–305.
DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-0217-2_29
15. Gerashchenko B.I. Densitometry of the optically magnified dried residues representing carbon microparticles as a simple and affordable technique for determining their concentrations in aqueous suspensions / B.I. Gerashchenko, O.S. Sydorenko, E.A. Snezhkova, et al. // *Micron* – 2018. – Vol. 106. – P. 42–47.
DOI: 10.1016/j.micron.2018.01.001
16. Baxter-Holland M. Doxorubicin, mesenchymal stem cell toxicity and antitumour activity: implications for clinical use / M. Baxter-Holland, C.R. Dass // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 70, No. 3. – P. 320–327.
DOI: 10.1111/jphp.12869
17. Criswell K.A. Use of acridine orange in: flow cytometric evaluation of erythropoietic cytotoxicity / K.A. Criswell, G. Krishna, D. Zielinski, et al. // *Mutat. Res.* – 1998. – Vol. 414, No. 1-3. – P. 49–61.
DOI: 10.1016/s1383-5718(98)00041-2
18. Traganos F. Simultaneous staining of ribonucleic and deoxyribonucleic acids in unfixed cells using acridine orange in a cytofluorometric system / F. Traganos, Z. Darzynkiewicz, T. Sharpless, M.R. Melamed // *J. Histochem. Cytochem.* – 1977. – Vol. 25, No. 1. – P. 45–56.
DOI: 10.1177/25.1.64567

РЕЦЕНЗІЯ

на методичні рекомендації

«Доклінічна оцінка вуглецевого ентеросорбенту у запобіганні цитостатичній мієлосупресії»

(автори: Геращенко Б.І., Сарнацька В.В., Бардахівська К.І., Сидоренко О.С.)

Методичні рекомендації присвячені актуальній та науково значущій проблемі – підвищенню безпеки застосування хіміотерапії шляхом використання вуглецевих ентеросорбентів для профілактики цитостатичної мієлосупресії. У сучасних умовах збільшення онкологічної захворюваності та пошуку ефективних стратегій зменшення токсичності хіміопрепаратів тема роботи є надзвичайно важливою і своєчасною.

У рекомендаціях детально викладено методологічні підходи до проведення доклінічної оцінки потенційних протекторних властивостей вуглецевого ентеросорбенту. Матеріал подано логічно, послідовно й відповідно до вимог сучасних доклінічних досліджень. У роботі продемонстровано доцільність вибору моделі дослідження, добре викладено опис методу індукції мієлосупресії, способів введення ентеросорбенту, критеріїв оцінювання мієлотоксичності із статистичним аналізом.

Особливої уваги заслуговує наукова обґрунтованість роботи з аналізом сучасних публікацій щодо механізмів мієлотоксичної дії цитостатиків і можливостей сорбційної терапії, що формує ґрунтовну теоретичну базу дослідження. Викладені методичні рекомендації враховують сучасні вимоги біоетики, забезпечують відтворюваність експериментальних умов і можуть бути використані широким колом наукових працівників, зокрема фармакологами, токсикологами та фахівцями з біомедичних досліджень.

Стиль викладу – чіткий, науково коректний і доступний для цільової аудиторії. Терміни використано грамотно, усі процедури описано повно та однозначно. Матеріал може бути застосований як навчальний курс у підготовці молодих науковців та аспірантів, а також як практичний інструмент для проведення доклінічних досліджень засобів сорбційної терапії.

Зауваження можуть стосуватися лише уточнення окремих експериментальних параметрів або розширення переліку можливих біомаркерів мієлосупресії, однак, це не впливає на загальну високу якість роботи.

Загалом, методичні рекомендації «Доклінічна оцінка вуглецевого ентеросорбенту у запобіганні цитостатичній мієлосупресії» є науково обґрунтованими, сучасними, практично орієнтованими та можуть бути рекомендовані до публікації й широкого використання в науково-дослідній діяльності.

Рецензент

Завідувач відділу клітинних та тканинних технологій
Інституту генетичної та регенеративної медицини
ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини
імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України»,
д-р мед. наук, старш. наук. співроб.

Віталій КИРИК

*Гідний Кирика В.М.
засвідчую.*

В.О. Нагальська В.М.



Н. Катко