

ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІДГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ ПЕГ-ФІЛСТИМ

Ключові слова: гістологічне дослідження, нейтропенія, підгостра токсичність, ПЕГ-Філстим

V. L. KARBOVSKYY¹, I. A. SHEVCHUK¹, O. V. KURKINA¹, T. Ye. MAKOVSKA²

¹LLC «Pharmaceutical plant "Biopharma"», Bila Tserkva

²Main Military Clinical Hospital, Kyiv

HISTOLOGICAL STUDY OF THE DRUG PEG-FILSTIM SUB-ACUTE TOXICITY

Key words: histological study, neutropenia, sub-acute toxicity, PEG-Filstim

Відомо, що цитостатичне ушкодження кровотворних клітин кісткового мозку внаслідок застосування хіміотерапії за онкологічних захворювань призводить до зниження кількості лейкоцитів, тромбоцитів та еритроцитів [1]. При цьому найбільшою небезпекою для хворого є розвиток фебрильної нейтропенії, оскільки нейтрофіли є одним із головних компонентів природного захисту організму проти інфекційних агентів. Ступінь і тривалість нейтропенії, що розвивається після хіміотерапії, значною мірою визначає кількість життєво небезпечних інфекційних ускладнень [2]. Тромбоцитопенія також є клінічною проблемою, що зумовлює геморагічні ускладнення, особливо за наявності супутньої інфекції, а анемія може викликати значне погіршення якості життя і переносимості лікування за рахунок тканинної гіпоксії. До того ж, трансфузії еритроцитарної маси, що застосовують для корекції анемії, мають небезпеку передачі багатьох вірусів, зокрема гепатиту та імунодефіциту людини. Тому не викликає сумніву необхідність профілактики фебрильної нейтропенії та скорочення її тривалості у пацієнтів із високим ризиком виникнення цього ускладнення.

Єдиними препаратами, які мають ефективну профілактичну дію і скорочують тривалість нейтропенії, є колоніестимулювальні фактори – глікопротеїди, що стимулюють проліферацію клітин-попередників мієлопоєзу в кістковому мозку, їхнє дозрівання і диференціювання в клітини крові. Гранулоцитарні колоніестимулювальні фактори (Г-КСФ) стимулюють диференціювання нейтрофілів, і при цьому функціональна активність і тривалість життя зрілих нейтрофілів не відрізняються від таких, що отримані у фізіологічних умовах [3].

Кілька метааналізів і системних оглядів підтвердили, що використання Г-КСФ як первинної профілактики знижує ризик розвитку інфекцій, дає змогу підтримувати застосування хіміотерапії в повноцінних дозах і використовувати дозоінтенсивні режими лікування [4, 5]. Першим із препаратів Г-КСФ, доступним для клінічного застосування, став філграстим (Нейпоген, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія), отриманий у культурах *Escherichia coli* з використанням рекомбінантної технології. Проте короткий період напіввиведення філграстиму потребує його щоденного введення і проведення неодноразового моніторингу ефективності – клінічного аналізу крові з підрахунком лейкоцитарної формули. У зв'язку з цим створення препарату Г-КСФ із подовженим періодом лікувальної дії в результаті приєднання до молекули філграстиму поліетиленгліколю (ПЕГ), який різко уповільнює кліренс препарату, не

порушуючи при цьому його активних терапевтичних властивостей, дає змогу забезпечити тривалу концентрацію препарату в крові за одну ін'єкцію [6, 7]. Отже, застосування в клінічній практиці пегільованого філграстиму – пегфілграстиму – дає змогу вирішити проблему профілактики нейтропенії та її ускладнень у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Одним із найважливіших етапів розроблення безпечних, ефективних та конкурентоспроможних лікарських засобів на стадії доклінічних випробувань є їх токсикологічні дослідження. Тому **метою** нашої роботи було дослідити токсичну дію препарату ПЕГ-Філстим на внутрішні органи та тканини експериментальних тварин за умов щоденного введення впродовж 28 діб.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження токсикологічних характеристик препарату ПЕГ-Філстим (ТОВ «Фармацевтичний завод "Біофарма"», Україна, м. Біла Церква, розчин для ін'єкцій, який містить пегфілграстим у дозі 10 мг/мл) виконано згідно з Наказом МОЗ України № 944 від 14. 12. 2009 р. «Про погодження матеріалів Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [8]. Дослідних тварин утримували у віварії згідно зі стандартними санітарними нормами, на необхідному харчовому раціоні [9]. Усі дослідження виконано згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних й інших наукових цілях» [10].

Вивчення токсичності препарату ПЕГ-Філстим здійснено на 50 білих нелінійних щурах обох статей масою 170–230 г за умов щоденного підшкірного введення впродовж 28 днів [11]. Тварин було розподілено на 4 групи: 1 група – інтактний контроль (тварини, яким підшкірно вводили 0,9% розчин NaCl в об'ємі, який дорівнює об'єму введеного в максимальній дозі ПЕГ-Філстиму; $n = 20$); 2 група – тварини, яким підшкірно вводили препарат ПЕГ-Філстим у дозі 0,5 мг/кг (умовно терапевтична, яка не спричинює будь-яких ознак токсичної дії, $n = 10$); 3 група – тварини, яким підшкірно вводили препарат ПЕГ-Філстим у дозі 1 мг/кг (доза, яка вдвічі перевищує умовно терапевтичну, $n = 10$); 4 група – тварини, яким підшкірно вводили препарат ПЕГ-Філстим у дозі 2 мг/кг (доза, яка в чотири рази перевищує умовно терапевтичну, $n = 10$). Дані дози відповідають максимальним, які використовували для підшкірного введення в дослідженні підгострої токсичності пегфілграстиму (Неуластим, виробництва Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцарія) на щурах [12].

Після закінчення експерименту (29-та доба) тварин наркотизували діетиловим ефіром та виводили з досліду шляхом цервікальної дислокації шийних хребців, після чого виконували повне патоморфологічне дослідження. Здійснювали візуальну оцінку стану головного мозку, аорти, легень, серця, печінки, селезінки, стравоходу, підшлункової залози, шлунка, дванадцятипалої кишки, прямої кишки, нирок, наднирників, матки, молочних залоз, простати, яєчників, яєчок із придатками, лімфовузлів і гіпофізу. Головний мозок, легені, серце, печінку, нирки і селезінку зважували і розраховували масові коефіцієнти внутрішніх органів. Для гістологічних досліджень забір матеріалу (головний мозок, легені, серце, печінка, нирка, селезінка, тіло шлунка) робили за загальноприйнятою методикою [13, 14]. Фрагменти органів фіксували в 10%-му нейтральному формаліні, далі піддавали зневодненню в спиртах зростаючої концентрації, після чого заливали в парафін. Послідовні гістологічні зрізи товщиною 8–10 мкм фарбували гематоксилином й еозином. Світлооптичний перегляд забарвлених препаратів та мікрофотографування здійснювали на мікроскопі Цитопан.

Для визначення вихідного рівня функціонального стану тварин використовували 10 щурів групи інтактного контролю.

Статистичне оброблення результатів здійснювали за допомогою пакету прикладних програм STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA), використовуючи t-критерій Стьюдента та U-критерій Манна-Уїтні [15]. Значущими вважали відмінності між контролем і дослідом за $p < 0,05$.

Дослідження було виконано на базі кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармакоеконіміки ДЗ «Дніпропетровська медична академія» (база доклінічних досліджень Державного Експертного Центру МОЗ України, посвідчення № 22 від 30. 04. 2009 р.) у рамках розроблення ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»» лікарського засобу ПЕГ-Філістим.

Результати дослідження та обговорення

Результати наших попередніх досліджень свідчили, що повторні підшкірні введення препарату ПЕГ-Філістим упродовж 28 діб не мають негативного впливу на загальний стан, динаміку маси тіла, зовнішній вигляд та поведінку щурів.

Патоморфологічні дослідження показали, що тверда мозкова оболонка головного мозку не напружена, звичайного кольору. Кровоносні судини м'якої мозкової оболонки помірно повнокровні. Тканина мозку волога, пружна, нормальної консистенції, на розрізі співвідношення сірої і білої речовини не порушено. Мозкові шлуночки не розширені, звичайної конфігурації. У навколосерцевій сумці і черевній порожнині не спостерігали підвищеного вмісту серозної рідини, ознаки запальної реакції відсутні. Очеревина в місці введення звичайного кольору, без ознак запалення, крововиливів та інших патологічних проявів. Анатомічно органи грудної та черевної порожнини, а також малого тазу розташовані правильно, рухливі, звичайної консистенції і кольору. Частки печінки добре визначаються, капсула не напружена, краї гострі, поверхня гладка, без утворень, паренхіма на розрізі рівномірного червоно-коричневого кольору. Макроскопічно слизова оболонка шлунка блідо-рожевого кольору з характерним рельєфом складок, без геморагій, набряку, ерозивних ушкоджень. Селезінка пружна, червонувато-коричневого кольору, на розрізі дрібнозерниста. Нирки на розрізі темно-червоні, щільні, зі збереженням малюнком шарів, капсула знімається легко. Наднирники невеликі, округлі жовто-білого кольору, розташовані в позаочеревинному просторі. Кишечник і органи малого тазу без видимих змін. Внутрішні статеві органи звичайні.

Розрахунки масових коефіцієнтів внутрішніх органів свідчать, що підшкірне введення досліджуваного препарату ПЕГ-Філістим в дозах 0,5, 1,0 та 2,0 мг/кг протягом 28 діб призводить до збільшення відносної маси селезінки на 71,4% ($p < 0,05$), 197,0% ($p < 0,05$) і 282,5% ($p < 0,05$) відповідно (таблиця).

Т а б л и ц я

Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів після 28-денного застосування препарату ПЕГ-Філістим ($M \pm m$)

Орган	Групи тварин				
	інтактний контроль	ПЕГ-Філістим			
		0,5 мг/кг	1 мг/кг	2 мг/кг	
Головний мозок	0,71 ± 0,013	0,74 ± 0,019	0,74 ± 0,018	0,72 ± 0,015	
Серце	0,33 ± 0,011	0,35 ± 0,020	0,36 ± 0,022	0,36 ± 0,013	
Легені	0,74 ± 0,013	0,71 ± 0,020	0,79 ± 0,061	0,77 ± 0,026	
Печінка	3,51 ± 0,099	3,35 ± 0,050	3,30 ± 0,144	3,49 ± 0,183	
Селезінка	0,42 ± 0,019	0,72 ± 0,030*	1,25 ± 0,136*	1,61 ± 0,108*	
Нирки	права	0,36 ± 0,007	0,37 ± 0,010	0,37 ± 0,017	0,38 ± 0,009
	ліва	0,36 ± 0,006	0,37 ± 0,01	0,38 ± 0,016	0,38 ± 0,011

П р и м і т к а: * – $p < 0,05$ щодо контролю.

Показники коефіцієнтів маси інших внутрішніх органів дослідних тварин, а також тварин контрольної груп (табл. 1) перебували в межах фізіологічних значень.

Морфологічні дослідження структури внутрішніх органів щурів свідчать, що препарат ПЕГ-Філстим у дозах 0,5, 1,0 і 2,0 мг/кг за повторних підшкірних введень упродовж 28 днів не спричинює специфічних змін у серці, нирках і слизовій оболонці шлунка лабораторних щурів. У цих органах не виявлено ознак будь-яких патологічних реакцій – дистрофічних, гіпертрофічних, запальних та інших.

Під час гістологічного аналізу структури селезінки у тварин дослідних груп, які отримували препарат у дозах 0,5 і 1,0 мг/кг, не виявлено змін відносно контролю. У тварин, які отримували препарат у дозі 2,0 мг/кг, у тканинах селезінки практично відсутні фолікули (рис. 1). Співвідношення червоної і білої пульпи 8:1. Орган значно збільшений у розмірах. Капсула не потовщена, що свідчить про гіпертрофію органу не за рахунок набряку, а за рахунок гіперпроліферації ретикулярної тканини. Червона пульпа повнокровна. Фрагменти білої пульпи фарбуються слабобазофільно.

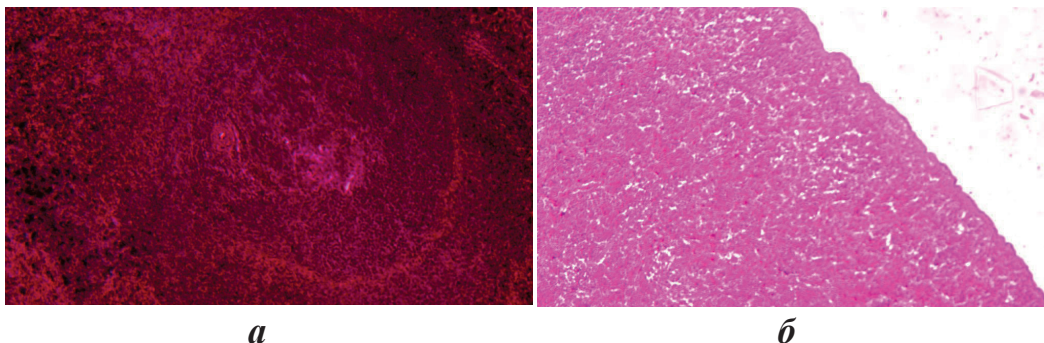


Рис. 1. Тканина селезінки інтактного щура та щура після 28-денного застосування ПЕГ-Філстиму в дозі 2,0 мг/кг:
a – фолікул селезінки інтактного щура; *б* – відсутність фолікулів у тканині селезінки за дії ПЕГ-Філстиму. Забарвлення гематоксиліном й еозином, $\times 400$

Під час аналізу структури печінки в групі щурів, які отримували препарат ПЕГ-Філстим у дозах 0,5 і 1,0 мг/кг, не виявлено змін щодо контролю. У тварин, які отримували ПЕГ-Філстим у дозі 2,0 мг/кг, виявлено значні локальні зміни структури, що характеризуються гіпертрофією гепатоцитів, та їхньою значною вакуолізацією (рис. 2), порушена форма і забарвлення ядра з появою оксифільних ділянок.

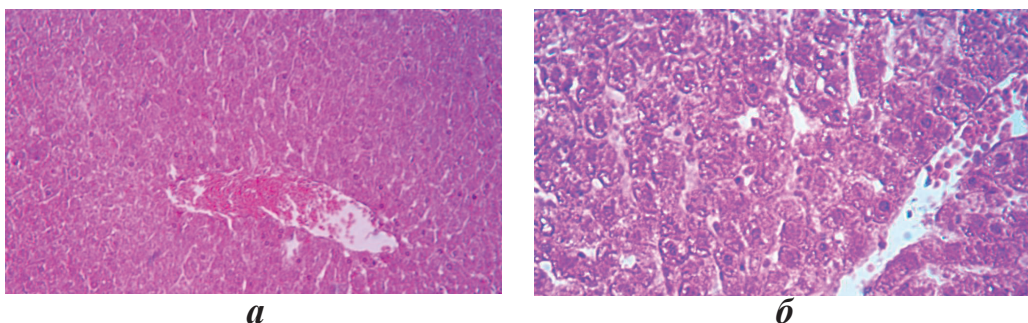


Рис. 2. Тканина печінки інтактного щура та щура після 28-денного застосування ПЕГ-Філстиму в дозі 2,0 мг/кг:
a – тканина печінки інтактного щура (гепатоцити мають наближену до овалу форму, цитоплазма забарвлена оксифільно, місцями неоднорідно), $\times 200$;
б – вакуолізація гепатоцитів за дії ПЕГ-Філстиму, $\times 400$. Забарвлення гематоксиліном й еозином

Мембрана гепатоцитів ущільнена, різко базофільна, кордони між клітинами через їхню гіпертрофію не виявляються. Місцями спостерігаються вогнища кровотворення. Портальні судини заповнені кров'ю, в просвіті видно форменні елементи крові, серед яких наявні малодиференційовані одиниці. У деяких ділянках перисудинна тканина густо інфільтрована. Серед інфільтрату спостерігаються гемопоетичні малодиференційовані клітини.

Тканина легенів щурів, які отримували мінімальну (0,5 мг/кг) і середню (1,0 мг/кг) дозу препарату ПЕГ-Філстим, за основними параметрами достовірно не відрізнялась від тканини легенів щурів контрольної групи. У тварин експериментальної групи після отримання максимальної дози (2,0 мг/кг) досліджуваного препарату спостерігали відшарування бронхіального епітелію, потовщення периальвеолярних стінок за рахунок розширення діаметра капілярів внаслідок переповнення їх кров'ю (рис. 3). Місцями спостерігали нечисленні еритроцити в просвіті альвеол. Просвіт судин заповнений форменими елементами крові, серед яких спостерігаються малодиференційовані клітини.

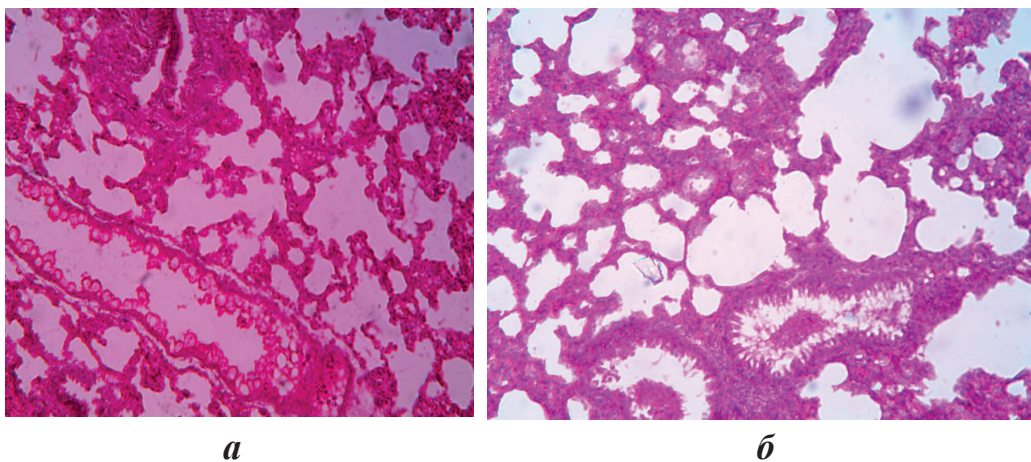


Рис. 3. Тканина легенів інтактного щура та щура після 28-денного застосування ПЕГ-Філстиму в дозі 2,0 мг/кг:

а – тканина легенів інтактного щура; *б* – відшарування бронхіального епітелію за дії ПЕГ-Філстиму. Забарвлення гематоксиліном й еозином, $\times 400$

Порівняльний аналіз характеристик головного мозку щурів, які отримували ПЕГ-Філстим у дозах 0,5 і 1,0 мг/кг, свідчить про відсутність його впливу на орган. Тканина мозку щурів експериментальної групи, які отримували максимальну дозу (2,0 мг/кг) досліджуваного препарату, також характеризувалася наявністю пошарового розташування клітин в корі, пухкою білою речовиною. Поверхневий шар кори містив незначну кількість клітинних елементів, пірамідний і гангліонарний шари виражені у відповідних ділянках кори. Кількість гіперхромних нейронів мінімальна, гіпохромні клітини переважають. Місцями спостерігається зміна форм нейроцитів, а також їхнього фарбування. Виявляються перичелюлярні простори, місцями значні (рис. 4), що свідчить про набряк тканини. Просвіт гемокапілярів, а також більш великих судин повністю заповнений форменими елементами крові. Стінка судинних сплетінь помірно потовщена, просвіт містить еритроцити.

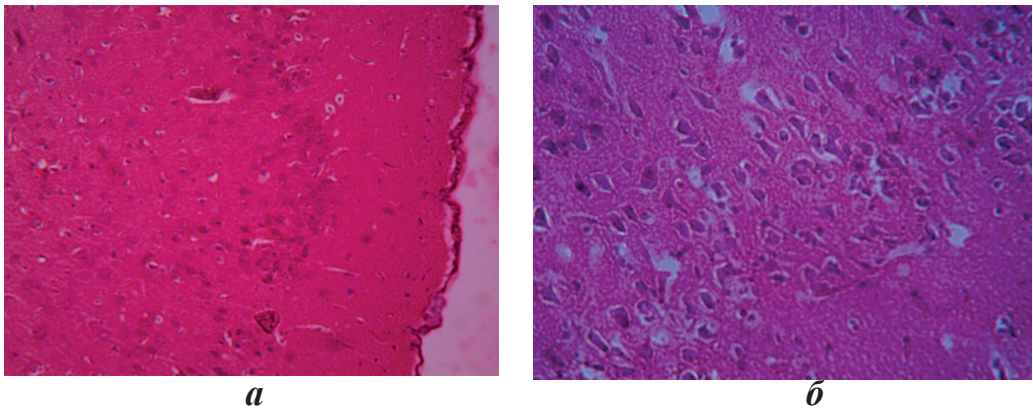


Рис. 4. Кора головного мозку інтактного щура та щура після 28-денного застосування ПЕГ-Філстиму в дозі 2,0 мг/кг:

a – кора головного мозку інтактного щура, $\times 200$; *б* – перичелюлярні простори за дії ПЕГ-Філстиму, $\times 400$. Забарвлення гематоксиліном й еозином

Окрім того, макроскопічними дослідженнями встановлено, що у тварин, яким упродовж 28 діб підшкірно вводили препарат ПЕГ-Філстим у дозах 0,5, 1,0 та 2,0 мг/кг, спостерігається симетричне збільшення дистальних відділів задніх кінцівок унаслідок їхнього вираженого набряку та гіперемії. Ступінь вираженості цих змін має дозозалежний характер. У щурів контрольної групи форма, розміри, забарвлення шкірних покривів задніх кінцівок були нормальними для цього виду тварин.

Під час аналізу тканин, що формують скакальний суглоб, у всіх групах щурів, які отримували досліджуваний препарат ПЕГ-Філстим, було встановлено, що структура хрящової тканини, яка формує суглобову поверхню, не змінена. Під час дослідження епіфізів кісток був виявлений дефект кісткової тканини в області метаепіфізу (рис. 5, *a*). Окрім того, вогнища руйнування кістки спостерігали і в діафізарній області, що, однак, не призводило до утворення перфоруєчих дефектів (рис. 5, *б*), на відміну від метаепіфізарної частини. Структура кісткової тканини при цьому зберігалася. Кісткові пластинки мали правильну архітектуру, остецити розташовувалися групами, паралельно осі кістки. В області діафізу спостерігали кісткомозкову порожнину, в якій локалізувався червоний кістковий мозок. Метаепіфізарний дефект характеризувався повним руйнуванням кісткової тканини з утворенням перфорації, заповненої ретикулярною тканиною (рис. 5, *в*).

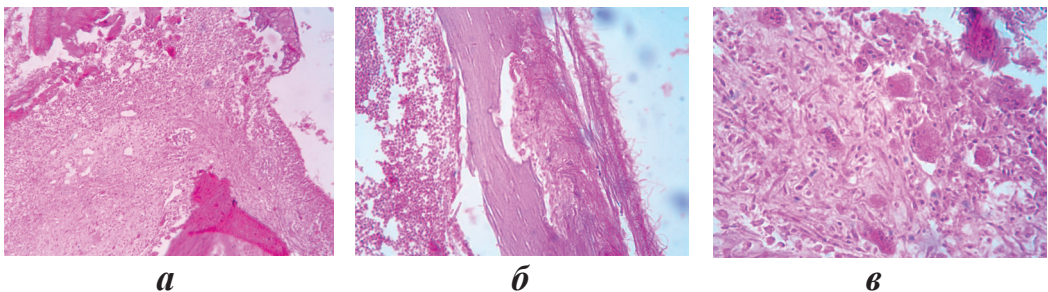


Рис. 5. Тканини скакального суглобу щура після 28-денного застосування ПЕГ-Філстиму в дозі 2,0 мг/кг:

a – дефект в області метаепіфізу, заповнений ретикулярною тканиною;
б – дефект в області діафізу, заповнений ретикулярною тканиною;
в – ретикулярна тканина в області дефекту, видно значну кількість остеокластів.
 Забарвлення гематоксиліном й еозином, $\times 400$

3. Lord B. I., Woolford L. B., Molineux G. Kinetics of neutrophils production in normal and neutropenic animals during the response to filgrastim (r-metHuG-CSF) or filgrastim SD/01 (PEG-r-metHuG-CSF) // Clin. Cancer Res. – 2001. – V. 7. – P. 2085–2090.

4. Cooper K. L., Madan J., Whyte S. et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis // BMC Cancer. – 2011. – N 23 (11). – P. 404.

5. Kubo K., Miyazaki Y., Murayama T. et al. A randomized, double-blind trial of pegfilgrastim versus filgrastim for the management of neutropenia during CHASE(R) chemotherapy for malignant lymphoma // Br. J. Haematol. – 2016. – V. 174 (4). – P. 563–570.

6. Yang B. B., Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. // Clin. Pharmacokinet. – 2011. – V. 50 (5). – P. 295–306.

7. Holmes F. A., Jones S. E., O'Shaughnessy J. et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer // Ann. Oncol. – 2002. – V. 13 (6). – P. 903–909.

8. Наказ МОЗ України № 944 від 14. 12. 2009 р. «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів».

9. Стефанов О., Бухтіарова Т., Коваленко В. та ін. Настанова СТ-НМОЗУ 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне). – К.: Моріон, 2009. – С. 37–68.

10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18. 03. 1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

11. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

12. Product Monograph. Neulasta® (pegfilgrastim). Sterile Solution for Injection (Subcutaneous Use Only) 6 mg (10 mg/mL). – Amgen Canada Inc., Date of Authorization: 21. 06. 2012. – 26 p.

13. Ромейс Б. Микроскопическая техника. – М.: Изд-во иностр. литературы, 1953. – 718 с.

14. Волкова О. В., Елецкий Ю. К. Основы гистологии и гистологической техники. – М.: Медицина, 1971. – С. 201–204.

15. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

Надійшла до редакції 29 травня 2017 року.

В. Л. Карбовский¹, И. А. Шевичук¹, О. В. Куркина¹, Т. Е. Маковская²

¹ ООО «Фармацевтический завод "Биофарма"», г. Белая Церковь

² Главный военный медицинский госпиталь, г. Киев

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА ПЭГ-ФИЛСТИМ

Ключевые слова: гистологическое исследование, нейтропения, подострая токсичность, ПЭГ-Филстим

АННОТАЦИЯ

Одним из важнейших этапов разработки безопасных и эффективных лекарственных средств на стадии доклинических испытаний являются их токсикологические исследования.

Поэтому целью нашей работы было изучение токсического действия препарата ПЭГ-Филстим на внутренние органы и ткани экспериментальных животных. Исследо-

вание токсичности препарата ПЭГ-Филстим проведены на 50 белых нелинейных крысах обоего пола массой 170–230 г в условиях ежедневного (28 суток) подкожного введения в дозах 0,5, 1,0 и 2,0 мг/кг. Во всех группах животных после завершения эксперимента проводили полное патоморфологическое и гистологическое исследования.

Показано, что препарат ПЭГ-Филстим в условиях ежедневного подкожного применения в дозах 0,5, 1,0 и 2,0 мг/кг в течение 28 суток не оказывает токсического воздействия на внутренние органы лабораторных крыс и не вызывает специфических изменений в сердце, почках и слизистой оболочке желудка. В максимальной примененной дозе 2,0 мг/кг исследуемый препарат вызывает резкую гиперплазию селезенки, связанную с гиперпролиферацией ретикулярной ткани, приводит к функциональному напряжению печени вследствие появления в ней очагов кроветворения, нарушению целостности респираторного эпителия и застойным явлениям в легких, отеку ткани головного мозга, нарушению структуры серого вещества, а также повышенному кровенаполнению сосудов мозга. Эти явления не зафиксированы у животных, получавших препарат в дозе 0,5 и 1,0 мг/кг. Введение препарата ПЭГ-Филстим (во всех изученных дозах) приводит к увеличению размеров скакательного сустава крыс, связанному с гиперпролиферацией ретикулярной ткани, в результате чего наблюдается формирование дефекта кости в виде перфорации с последующим заполнением ретикулярной тканью надкостницы и формированием на ее территории очагов кроветворения.

V. L. Karbovskyy ¹, I. A. Shevchuk ¹, O. V. Kurkina ¹, T. Ye. Makovska ²

¹ LLC «Pharmaceutical plant "Biopharma"», Bila Tserkva

² Main Military Clinical Hospital, Kyiv

HISTOLOGICAL STUDY OF THE DRUG PEG-FILSTIM SUB-ACUTE TOXICITY

Key words: histological study, neutropenia, sub-acute toxicity, PEG-Filstim

ABSTRACT

One of the critical steps in development of safe and efficient drugs during their pre-clinical trials are toxicity studies.

Therefore, the aim of our work was to study PEG-Filstim toxic effects on animal internal organs and tissues.

Toxicity study of PEG-Filstim was performed in 50 white wild-type rats of both sexes with body weight of 170 to 230 g on daily (28 days) subcutaneous administration in the doses of 0.5, 1.0 and 2.0 mg/kg. In all groups of animals, after completing the experiment careful pathomorphologic and histological examination was performed.

PEG-Filstim has been shown to possess no toxic effects on internal organs of laboratory rats and does not cause specific changes in the heart, kidneys and mucous coat of stomach on daily subcutaneous administration in the doses of 0.5, 1.0, and 2.0 mg/kg within 28 days. In the maximum applied dose of 2.0 mg/kg, the studied drug causes pronounced acute splenic hyperplasia, related to hyper-proliferation of the reticular tissue, leads to functional strain of the liver due to formation of hematopoietic foci in it, as well as impaired integrity of the respiratory epithelium and congestive signs in the lungs, swelling of the brain tissues, abnormalities in the gray matter structure and hyperemia of the brain vessels. These effects were not observed in the animals, to which the drug was administered in the doses of 0.5 and 1.0 mg/kg. Administration of PEG-Filstim (in all studied doses) results in increasing the size of the ankle joint in rats, which is related to hyper-proliferation of the reticular tissue, leading to bone defect formation in the form of perforation with subsequent filling the periosteum with reticular tissue and formation of hematopoietic foci within its boundaries.

Електронна адреса для листування з авторами: publication@biofarma.ua