

УДК 616-006-085.277.3:612.119:615.015.35

DOI: 10.24959/ubphj.17.110

В. Л. КАРБОВСЬКИЙ¹, І. А. ШЕВЧУК¹, О. В. КУРКІНА¹, Т. Є. МАКОВСЬКА²¹ ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»»² Головний військовий медичний госпіталь

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ ПЕГ-ФІЛСТИМ

Актуальність. Нейтропенія – найчастіше гематологічне ускладнення хіміотерапії в онкологічних хворих, обумовлене ураженням гранулоцитарного паростка. Тому розробка і впровадження в клінічну практику пегільованих форм філграстиму є важливим кроком у вирішенні проблеми профілактики нейтропенії та її ускладнень.

Мета роботи. Дослідити гостру токсичність препарату ПЕГ-Філстим.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на 20 білих статевозрілих щурах обох статей масою 170-230 г і 20 білих статевозрілих мишах обох статей масою 17-23 г при одноразовому підшкірному введенні ПЕГ-Філстиму в дозі 10 мг/кг. Оцінку впливу досліджуваного препарату проводили за наступними показниками: а) летальність; б) оцінка проявів токсичності; в) динаміка зміни маси тіла; г) макроскопія внутрішніх органів, масові коефіцієнти внутрішніх органів у щурів (14 доба).

Результати та їх обговорення. Встановлено, що одноразове підшкірне введення препарату ПЕГ-Філстим не призводить до загибелі щурів і мишей, не впливає на приріст маси тіла, інтегративні показники функціонального стану лабораторних тварин, а також відносну масу внутрішніх органів, що свідчить про відсутність значущої токсичної дії цього лікарського засобу.

Висновки. Таким чином, результати проведених досліджень вказують на те, що LD_{50} для препарату ПЕГ-Філстим при підшкірному застосуванні щурам і мишам знаходиться за межами 10 мг/кг. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин препарат ПЕГ-Філстим відноситься до II класу токсичності – високотоксичні речовини.

Ключові слова: філграстим; пегфілграстим; нейтропенія; гостра токсичність; ПЕГ-Філстим

V. Karbovskyi, I. Shevchuk, O. Kurkina, T. Makovska

Study of PEG-Filstim acute toxicity

Topicality. Neutropenia is the most common hematological complication of chemotherapy in oncology patients. Thus, the development and implementation of pegylated forms of filgrastim into clinical practice is an important step in addressing the issue of neutropenia prevention and its complications.

Aim. To study PEG-Filstim acute toxicity.

Materials and methods. Experiments were determined in 20 white mature adult rats of both sexes with a weight of 170-230 g and 20 white mature adult mice of both sexes with a weight of 17-23 g in a single subcutaneous administration of PEG-Filstim at a dose of 10 mg/kg. The drug impact evaluation was carried out according to the following parameters: a) lethality; b) toxicity manifestations evaluation; c) changes in body weight; d) macroscopy of internal organs, weight coefficients of internal organs for rats (Day 14).

Results and discussion. Single subcutaneous administration of PEG-Filstim causes no deaths of rats or mice, doesn't impact on body weight gain, integrative rates of functional state of laboratory animals and relative weight of internal organs, thus, there is no significant toxicity of this drug.

Conclusions. Therefore, the results of the conducted studies show, that LD_{50} for PEG-Filstim in subcutaneous administration in rats and mice is in beyond the dose of 10 mg/kg. According to toxicology classification of substances, PEG-Filstim falls into Class II of toxicity – highly toxic substances.

Key words: filgrastim; pegfilgrastim; neutropenia; acute toxicity; PEG-Filstim

В. Л. Карбовский, И. А. Шевчук, О. В. Куркина, Т. Е. Маковская

Исследование острой токсичности препарата ПЭГ-Филстим

Актуальность. Нейтропения – наиболее частое гематологическое осложнение химиотерапии у онкологических больных, вызванное поражением гранулоцитарного ростка. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику пегилированных форм филграсTIMа является важным шагом в решении проблемы профилактики нейтропении и ее осложнений.

Цель работы. Исследовать острую токсичность препарата ПЭГ-Филстим.

Материалы и методы. Исследования проводились на 20 белых половозрелых крысах обоего пола массой 170-230 г и 20 белых половозрелых мышках обоего пола массой 17-23 г при однократном подкожном введении ПЭГ-Филстима в дозе 10 мг/кг. Оценку влияния исследуемого препарата проводили по следующим показателям: а) летальность; б) оценка проявлений токсичности; в) динамика изменения массы тела; г) макроскопия внутренних органов, массовые коэффициенты внутренних органов у крыс (14 сутки).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что однократное подкожное введение препарата ПЭГ-Филстим не приводит к гибели крыс и мышей, не влияет на прирост массы тела, интегративные показатели функционального состояния лабораторных животных, а также относительную массу внутренних органов, что свидетельствует об отсутствии значимого токсического действия этого лекарственного средства.

Выводы. Таким образом, результаты проведенных исследований указывают на то, что LD_{50} для препарата ПЭГ-Филстим при подкожном применении крысам и мышам находится за пределами 10 мг/кг. Согласно токсикологической классификации веществ препарат ПЭГ-Филстим относится ко II-му классу токсичности – высокотоксичные вещества.

Ключевые слова: филграстим; пегфилграстим; нейтропения; острая токсичность; ПЭГ-Филстим

ВСТУП

Хіміотерапія в сучасній онкології поряд з променевим впливом і оперативним втручанням є одним з найважливіших компонентів лікування. Її вдосконалення здійснюється шляхом як підвищення ефективності, так і зниження токсичності. Останнє найчастіше відіграє ключову роль у поліпшенні якості життя пацієнтів з новоутвореннями. Найбільш поширеними побічними ефектами застосування цитостатиків є кардіотоксичність, мукозити, алопеція, а також мієлотоксичність (шкідлива дія на кістковий мозок). Нейтропенія – найчастіше гематологічне ускладнення після хіміотерапії в онкологічних хворих, обумовлене ураженням гранулоцитарного паростка, пов'язане з високим ризиком бактеріальної інфекції та розвитком так званої «фебрильної нейтропенії» [1]. Цей стан становить загрозу для життя пацієнтів, оскільки при неправильному лікуванні може призвести до септичного шоку і смерті.

Єдиними препаратами, які чинять ефективну профілактичну дію і скорочують тривалість нейтропенії, є колонієстимулюючі фактори (КСФ) – гранулоцитарні (Г-КСФ) і гранулоцитарно-макрофагальні (ГМ-КСФ). Однак використання ГМ-КСФ (молграмостим, сарграмостим) через їх меншу клінічну ефективність і головним чином через більш виражені побічні ефекти практично повністю припинено. Здатність Г-КСФ надійно запобігати глибокій нейтропенії, зменшувати її тривалість і послаблювати пов'язані з нею ускладнення доведено в багатьох дослідженнях [2, 3]. Першим з препаратів Г-КСФ, доступним для клінічного застосування, став філграстим (Неуластим, Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд), отриманий в культурах *Escherichia coli* з використанням рекомбінантної технології. Однак короткий період напіввиведення філграстиму вимагає його щоденного введення і проведення неодноразового моніторингу ефективності – клінічного аналізу крові з підрахунком лейкоцитарної формули. Створення препарату Г-КСФ з продовженим періодом лікувальної дії в результаті приєднання до активного фармацевтичного інгредієнта молекули поліетиленгліколю (ПЕГ), який різко уповільнює кліренс препарату, не порушуючи при цьому його активних терапевтичних властивостей, дозволяє вирішити проблему повторних ін'єкцій.

Молекула пегфілграстиму представляє собою філграстим, в якому до N-кінцевої групи метіоніну ковалентно приєднана молекула поліетиленгліколю з молекулярною масою 20 kD [4]. Дослідження на лабораторних моделях показали, що пегфілграстим має ідентичні з нативним філграстимом властивості щодо зв'язування з рецептором Г-КСФ, індукції проліферації і диференціювання попередників гранулоцитопоезу, а також стимуляції функції зрілих нейтрофілів [5]. Відмінності клінічних властивостей філграстиму і пегфілграстиму зумовлені тим, що ПЕГ різко

уповільнює нирковий кліренс філграстиму, який домінує в стані нейтропенії, не порушуючи при цьому виведення філграстиму нейтрофілами, які експресують рецептор до Г-КСФ з високою щільністю [6, 7]. Повноцінне збереження рецепторного кліренсу надає пегфілграстиму ще одну важливу властивість – саморегуляцію періоду активної дії. Тобто препарат циркулює в крові і тканинній рідині саме до того моменту, поки не буде досягнуто його бажаного ефекту (підвищення рівня нейтрофілів). Після чого він швидко виводиться з циркуляції. Таким чином, розробка і впровадження в клінічну практику пегфілграстиму є важливим кроком у вирішенні проблеми профілактики нейтропенії та її ускладнень у пацієнтів, які страждають на онкологічні захворювання. Головними перевагами препарату є зручність його застосування як для пацієнта, так і для лікаря, а також передбачувано висока ефективність.

Одним з найважливіших етапів розробки безпечних ефективних та конкурентоспроможних лікарських засобів на стадії доклінічних випробувань є їх токсикологічні дослідження. Тому метою нашої роботи було з'ясувати безпечність застосування препарату ПЕГ-Філстим в експериментах на тваринах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

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) проведені згідно з «Наказом МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [8].

Гостру токсичність препарату ПЕГ-Філстим визначали на 20 білих статевозрілих щурах обох статей масою 170-230 г і 20 білих статевозрілих мишах обох статей масою 17-23 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію. Усі дослідження виконані згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних і інших наукових цілях» [9]. Оскільки раніше проведені дослідження гострої токсичності оригінального препарату Неуластим (виробництва Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцарія) на щурах (у дозах до 10000 мкг/кг) не виявили ознак токсичної дії пегфілграстиму і не призводили до загибелі лабораторних тварин [10] у даному дослідженні введення препарату, що розробляється, проводили в максимальній дозі 10 мг/кг.

Після попереднього 10-ти денного карантину експериментальних щурів та мишей методом рандомізації розподіляли на такі групи:

- перша – щури та миші, яким одноразово підшкірно вводили ПЕГ-Філстим у дозі 10 мг/кг (n = 20, по 10 тварин кожного виду);

Таблиця 1

ПОКАЗНИКИ ЛЕТАЛЬНОСТІ ТВАРИН (НА 14 ДОБУ) ПІСЛЯ ОДНОРАЗОВОГО ПІДШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПЕГ-ФІЛСТИМ

Умови досліджу	Доза речовини, мг/кг,	Кількість загинув тварин/загальна кількість тварин у групі	
		щурів	мишей
ПЕГ-Філістим	10	0/10	0/10
Контроль	-	0/10	0/10

- друга – контроль, тварини, яким одноразово підшкірно вводили відповідні об'єми 0,9 % розчину натрію хлориду (n = 20, по 10 тварин кожного виду).

Впродовж 14 днів після введення речовин проводили щоденні спостереження за тваринами для реєстрації наявності клінічних ознак токсичності і загибелі. Оцінку дії досліджуваного препарату проводили за наступними показниками: а) летальність (терміни загибелі тварин у кожній групі, щодня); б) оцінка проявів токсичності (щодня), включаючи оцінку зовнішнього вигляду області нанесення (наявність подразнення, гіперемії, набряку); в) динаміка зміни маси тіла (у вихідному стані на 4, 7 і 14 добу після нанесення); г) макроскопія внутрішніх органів, масові коефіцієнти внутрішніх органів у щурів (14 доба) [11].

Після закінчення дослідження на 14 добу експерименту тварини піддавалися евтаназії методом цервікальної дислокації.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету прикладних програм STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA), використовуючи t-критерій Стьюдента [12]. Значущими вважали відмінності між контролем і дослідом при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень показали, що після підшкірного введення препарату ПЕГ-Філістим ознак інтоксикації у щурів обох статей виявлено не було: тварини були охайними, активними, реагували на світлові та звукові подразники, процеси сечовиділення та дефекації були в нормі, порушення ди-

хання та судом не спостерігалось, рефлекторну збудливість було збережено. Споживання води та їжі у дослідній групі не відрізнялося від такого у контрольній. Загибелі тварин протягом всього періоду спостереження не зареєстровано (табл. 1).

З метою оцінки токсичної дії препарату ПЕГ-Філістим на організм тварин досліджували зміни маси тіла. Результати показали, що як у контрольних, так і у дослідних щурів та мишей маса тіла збільшувалась щодо вихідного рівня і знаходилась у межах фізіологічної норми (табл. 2). Тобто у препараті ПЕГ-Філістим відсутні токсичні властивості, що можуть різко вплинути на загальнотрофічні процеси в організмі.

При проведенні патоморфологічних досліджень встановлено: тварини дослідної та контрольної груп нормальної вгодованості, шерсть охайна, блискуча, щільно прилягає до тіла, без слідів розчісування, виразок, ділянок облісіння. Регіонарні лімфатичні вузли на дотик не збільшені. З очей, носа та інших природних отворів виділень не виявлено, шерсть і шкіра в області ануса і піхви чиста без ознак подразнення. Слизова ротової порожнини блискуча, чиста, без виразок і нальоту, язик не обкладений. При розтині не виявлено патологічних змін внутрішніх органів грудної та черевної порожнин, а також головного мозку і його оболонки. Органи мали правильне розташування, звичайний колір і консистенцію. Також не відзначено ознак запалення, порушень кровообігу і трофіки в паренхіматозних органах. У тварин спостерігалось повнокрів'я судин очеревини; селезінка повнокровна, пружна; печінка повнокровна, паренхіма червоно-коричневого кольору, капсула не напружена, краї печінки заокруглені. Слизові оболонки шлунка та кишечника на момент огляду були звичайного кольору з властивою рельєфністю без ознак запалення, ерозій та виразок немає. Нирки темно-червоні, щільні, наднирники без змін. У грудній порожнині всі органи розташовані анатомічно правильно. Серце звичайних розмірів, м'язові стінки щільні та пружні. Легені насичені повітрям, еластичні, займають усю плевральну порожнину, стінки бронхів не потовщені. Головний мозок без видимих змін, судини мозочка та стовбура мозку розширені, повнокровні. Тимус коноподібний, м'який, сіро-рожевий.

Таблиця 2

ДИНАМІКА МАСИ ТІЛА ТВАРИН (Г) ПІСЛЯ ОДНОРАЗОВОГО ПІДШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПЕГ-ФІЛСТИМ (M ± m)

Умови досліджу	Термін спостереження			
	1 доба	4 доба	7 доба	14 доба
	Щури			
ПЕГ-Філістим	193,0 ± 4,10	197,0 ± 3,59	200,5 ± 3,53	206,5 ± 2,69
Контроль	191,5 ± 3,50	194,5 ± 2,83	199,0 ± 2,45	203,0 ± 1,70
	Миші			
ПЕГ-Філістим	20,1 ± 0,60	20,5 ± 0,45	21,3 ± 0,45	21,6 ± 0,43
Контроль	20,4 ± 0,62	20,7 ± 0,47	21,2 ± 0,49	21,9 ± 0,35

Таблиця 3

МАСОВІ КОЕФІЦІЄНТИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ (Г/100 Г МАСИ ТІЛА; М ± m) ПІСЛЯ ОДНОКРАТНОГО ПІДШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПЕГ-ФІЛСТИМ

Орган	Умови досліджу	
	Контроль	ПЕГ-Філстим
Печінка	3,64 ± 0,057	3,47 ± 0,101
Нирки	Права	0,39 ± 0,006
	Ліва	0,39 ± 0,007
Серце	0,38 ± 0,014	0,39 ± 0,016
Селезінка	0,52 ± 0,041	0,61 ± 0,032
Головний мозок	0,77 ± 0,014	0,79 ± 0,014
Легені	0,72 ± 0,026	0,73 ± 0,037

Відносна маса внутрішніх органів щурів, яким вводили ПЕГ-Філстим і фізіологічний розчин, статистично не відрізнялася за показниками між гру-

пами (табл. 3). Слід зазначити, що у щурів дослідної групи було відзначено тенденцію до збільшення відносної маси селезінки (на 18,7 %; $p \geq 0,05$), проте статистично значущими ці зміни не були.

Таким чином, одноразове підшкірне введення препарату ПЕГ-Філстим в дозі 10 мг/кг не призводить до загибелі лабораторних тварин, не впливає на приріст маси тіла, інтегративні показники функціонального стану щурів, а також відносну масу внутрішніх органів.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень вказують на те, що LD_{50} для препарату ПЕГ-Філстим при підшкірному введенні щурам знаходиться за межами 10 мг/кг. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин препарат ПЕГ-Філстим належить до II класу токсичності – високотоксичні речовини.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Klastersky, J. Current Attitudes for Therapy of Febrile Neutropenia with Consideration to Cost-Effectiveness / J. Klastersky // *Curr. Opin. in Oncol.* – 1998. – Vol. 10, Issue 4. – P. 284–290. doi: 10.1097/00001622-199807000-00002
- A randomized, double-blind trial of pegfilgrastim versus filgrastim for the management of neutropenia during CHASE(R) chemotherapy for malignant lymphoma / K. Kubo, Y. Miyazaki, T. Murayama et al. // *Br. J. Haematol.* – 2016. – Vol. 174, Issue 4. – P. 563–570. doi: 10.1111/bjh.14088
- A randomized multicenter phase III study of single administration of mecapegfilgrastim (HHPG-19K), a pegfilgrastim biosimilar, for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) / C. Zhou, Y. Huang, D. Wang et al. // *Clin. Lung. Cancer.* – 2016. – Vol. 17, Issue 2. – P. 119–127. doi: 10.1016/j.clcc.2015.12.002
- Mono-N-terminal poly(ethylene glycol)-protein conjugates / O. Kinstler, G. Molineux, M. Treuheit et al. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2002. – Vol. 54, Issue 4. – P. 477–485. doi: 10.1016/s0169-409x(02)00023-6
- Lord, B. I. 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) / B. I. Lord, L. B. Woolford, G. Molineux // *Clin. Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7. – P. 2085–2090.
- Evidence for a novel in vivo control mechanism of granulopoiesis: mature cell-related control of a regulatory growth factor / J. E. Layton, H. Hockman, W. P. Sheridan et al. // *Blood.* – 1989. – Vol. 74. – P. 1303–1307.
- Polyethylene glycol modification of filgrastim results in decreased renal clearance of the protein in rats / B. V. Yang, P. K. Lum, M. M. Hayashi et al. // *J. Pharm. Sci.* – 2004. – Vol. 93, Issue 5. – P. 1367–1373. doi: 10.1002/jps.20024
- Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів : наказ МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р.
- 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.
- 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.
- Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.
- Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

REFERENCES

- Klastersky, J. (1998). Current attitudes for therapy of febrile neutropenia with consideration to cost-effectiveness. *Current Opinion in Oncology*, 10 (4), 284–290. doi: 10.1097/00001622-199807000-00002
- Kubo, K., Miyazaki, Y., Murayama, T., Shimazaki, R., Usui, N., Urabe, A., Tamura, K. (2016). A randomized, double-blind trial of pegfilgrastim versus filgrastim for the management of neutropenia during CHASE(R) chemotherapy for malignant lymphoma. *British Journal of Haematology*, 174 (4), 563–570. doi: 10.1111/bjh.14088
- Zhou, C., Huang, Y., Wang, D., An, C., Zhou, F., Li, Y., Xia, J. (2016). A Randomized Multicenter Phase III Study of Single Administration of Mecapegfilgrastim (HHPG-19K), a Pegfilgrastim Biosimilar, for Prophylaxis of Chemotherapy-Induced Neutropenia in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Clinical Lung Cancer*, 17 (2), 119–127. doi: 10.1016/j.clcc.2015.12.002
- Kinstler, O., Molineux, G., Treuheit, M., Ladd, D., Gegg, C. (2002). Mono-N-terminal poly(ethylene glycol)-protein conjugates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54 (4), 477–485. doi: 10.1016/s0169-409x(02)00023-6
- Lord, B. I., Woolford, L. B., Molineux, G. (2001). 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.*, 7, 2085–2090.
- Layton, J. E., Hockman, H., Sheridan, W. P. et al. (1989). Evidence for a novel in vivo control mechanism of granulopoiesis: mature cell-related control of a regulatory growth factor. *Blood*, 74, 303–1307.
- Yang, B.-B., Lum, P. K., Hayashi, M. M., Roskos, L. K. (2004). Polyethylene Glycol Modification of Filgrastim Results in Decreased Renal Clearance of the Protein in Rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93 (5), 1367–1373. doi: 10.1002/jps.20024
- Nakaz MOZ Ukraini № 944 vid 14.12.2009. Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe (1986). Strasbourg, 52.

10. Product Monograph. Neulasta® (pegfilgrastim). Sterile Solution for Injection (Subcutaneous Use Only) 6 mg (10 mg/mL). (2012). *Amgen Canada Inc.*, 26.
11. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskyh zasobiv*. Kyiv: Avicena, 528.
12. Rebrova, O. Yu. (2006). *Statisticheskii analiz meditsinskikh danykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA*. Moscow, Media-Sphere, 312.

Відомості про авторів:

Карбовський В. Л., канд. біол. наук, заступник директора з науки та технологій ТОВ «Фармацевтичний завод «БІОФАРМА»».

E-mail: publication@biofarma.ua

Шевчук І. А., канд. біол. наук, керівник Департаменту наукових досліджень та розробок ТОВ «Фармацевтичний завод «БІОФАРМА»».

E-mail: publication@biofarma.ua

Куркіна О. В., канд. біол. наук, уповноважена особа з якості ТОВ «БІОФАРМА-ПЛАЗМА». E-mail: publication@biofarma.ua

Маковська Т. Є., лікар-кардіолог НВМКЦ «ГВКГ». E-mail: Tribo-tribo@mail.ru

Information about authors:

Karbovsky V. L., PhD, Deputy Director for Science and Technology, LLC "PP "BIOFARMA". E-mail: publication@biofarma.ua

Shevchuk I. A., PhD, Head of R&D Department, LLC "PP "BIOFARMA". E-mail: publication@biofarma.ua

Kurkina O. V., PhD, Authorized Person of Quality LLC "BIOFARMA PLASMA". E-mail: publication@biofarma.ua

Maikovska T. Ye., cardiologist, Main Military Medical Hospital. E-mail: publication@biofarma.ua

Сведения об авторах:

Карбовский В. Л., канд. биол. наук, заместитель директора по науке и технологиям ООО «Фармацевтический завод «БИОФАРМА»».

E-mail: publication@biofarma.ua

Шевчук И. А., канд. биол. наук, руководитель Департамента научных исследований и разработок ООО «Фармацевтический завод «БИОФАРМА»». E-mail: publication@biofarma.ua

Куркина О. В., канд. биол. наук, уполномоченная персона по качеству ООО «БИОФАРМА-ПЛАЗМА». E-mail: publication@biofarma.ua

Маковская Т. Е., врач-кардиолог НВМКЦ «ГВКГ». E-mail: publication@biofarma.ua

Рекомендовано д. біол. н., професором В. М. Кравченко

Надійшла до редакції 10.05.2017 р.