

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИЗУЧЕНИИ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ВИНКРИСТИНА-РОНЦ И ВИНКРИСТИНА ФИРМЫ TEVA

Т.В. Абрамова, И.Б. Меркулова, Н.Ю. Кульбачевская, О.И. Коняева,
Н.П. Ермакова, В.А. Чалей, В.М. Бухман

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Татьяна Владимировна Абрамова togorodnikova@mail.ru

Введение. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в соответствии с российской федеральной программой по импортозамещению зарубежных лекарственных препаратов качественными российскими препаратами был воспроизведен винкристин-РОНЦ (ВК-РОНЦ), который проходил доклинические фармакологические и токсикологические испытания в сравнении с винкристином фирмы Teva производства Израиля (ВК-Teva).

Цель исследования — сравнительная патоморфологическая оценка влияния ВК-РОНЦ и ВК-Teva на внутренние органы крыс. **Материалы и методы.** Использовано 50 неинбредных беспородных крыс-самцов, по 10 крыс в группе. Крысам вводили ВК-РОНЦ и ВК-Teva внутривенно ежедневно (в течение 3 дней) в эквитоксических суммарных дозах, соответствующих максимально переносимым дозам (МПД) и 1/2 МПД. Контрольным крысам в том же режиме внутривенно вводили 0,9 % раствор хлористого натрия. Крыс выводили из опыта на 3-и и 30-е сутки после окончания введений препаратов. Проводили макроскопическое и гистологическое исследование внутренних органов по общепринятым методикам, включавшим фиксацию материала в 10 % формалине и окраску срезов гематоксилином и эозином. Микропрепараты внутренних органов анализировали и фотографировали на световом микроскопе при увеличениях 100, 400, 1000.

Результаты. ВК-РОНЦ и ВК-Teva в суммарных дозах 0,5 и 0,25 мг/кг на 3-и сутки после окончания введений вызывают во внутренних органах крыс сходные несильно выраженные морфологические изменения: гипоплазию в костном мозге и селезенке, деструктивные изменения в семенниках, очаговые дистрофические изменения в почках и печени отдельных крыс. На 30-е сутки после окончания применения обоих препаратов у некоторых крыс независимо от дозы имели место сходные остаточные морфологические изменения в костном мозге, семенниках, почках и печени.

Заключение. На основании полученных результатов макроскопического и гистологического исследований сделан вывод о сходстве влияния ВК-РОНЦ и ВК-Teva на внутренние органы крыс.

Ключевые слова: винкристин-РОНЦ, винкристин-Teva, крысы, морфологические изменения, костный мозг

DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-76-82

THE COMPARATIVE PATHOMORPHOLOGIC RESEARCH OF THE INNER ORGANS OF RATS ON THE PRECLINICAL STUDY OF VINCRIStINE-RONC AND VINCRIStINE-TEVA

T. V. Abramova, I. B. Merkulova, N. Yu. Kulbachevskaya, O. I. Konyayeva, N. P. Ermakova, V. A. Chaley, V. M. Bukhman

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Introduction. In accordance with Russian Federal program of import substitution of foreign medicines quality of Russian drugs in the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, played vincristine-RONC (VC-RONC), which as a drug — the generic's passed preclinical pharmacological and toxicological testing in comparison with foreign firms vincristine Teva of Israel (VC-Teva).

The aim. The aim of present study was the comparative pathomorphological evaluation of the effect of VC-RONC and VC-Teva on the internal organs of rats.

Materials and methods. Used 50 weinbrenner male rats, at 10 rats per group. VC-RONC and VC-Teva rats were administered intravenously 3 times daily at aquatotoxicity total dose corresponding to the MTD and 1/2 MTD. Control rats in the same regime intravenously administered of 0,9 % sodium chloride solution. Rats were deduced from the experience of 3 and 30 days after the end of administration of the drugs. Conducted macroscopic and histological examination of internal organs by conventional methods, including fixation of the material in 10 % formalin and coloring sections with hematoxylin and eosin. The micropreparations of the internal organs was analyzed under light microscope at magnifications of 100, 400, 1000.

Results. VC-RONC, as VC-Teva in cumulative doses of 0,5 and 0,25 mg/kg in 3 days after the end of introductions in the internal organs of rats cause similar slightly pronounced morphological changes: hypoplasia in the bone marrow and spleen, destructive changes

in the testes, focal degenerative changes in the kidney and liver of individual rats. On the 30th day after the application of both drugs, some rats regardless of the dose occurred similar symptoms residual morphological changes in the bone marrow, testes, kidneys and liver.

Conclusion. *Based on the results of macroscopic and histological examination the conclusion about the similarity of the influence of VC-RONC and VC-Teva on the internal organs of rats was made.*

Key words: vincristine-RONC, vincristine-Teva, rats, morphological changes, bone marrow

Введение

Винкристин (ВК) — это препарат растительного происхождения из группы винкаалкалоидов, который обладает противоопухолевой активностью в эксперименте на лейкозных штаммах и некоторых солидных опухолях [1, 2]. ВК применяется в онкологической практике в различных схемах химиотерапии при лечении ряда злокачественных новообразований (острый лимфобластный лейкоз, лимфогранулематоз, нелимфоидные лейкозы, неходжкинские лимфомы, лимфосаркомы, нейробластомы, рак молочной железы и др.) [3, 4].

Механизм действия ВК обусловлен остановкой деления клеток в метафазе вследствие связывания ВК с белком тубулином микротрубочек митотического веретена [3, 5]. В эксперименте в дозах, близких к максимально переносимой дозе (МПД), ВК обладает умеренным токсическим действием на кроветворение у крыс [6]. Побочные эффекты ВК в клинике зависят от дозы и длительности применения. Наиболее выраженными из них являются алопеция и периферические нейропатии; кроме того, могут наблюдаться диарея и запоры, лейко- и тромбоцитопения, нефро- и гепатопатии и др. [3–5].

В онкологической практике используется ВК производства различных фармацевтических компаний, в частности Pharmacia & Upjohn, Pierre Fabre (Франция), Gedeon Richter (Венгерская Республика), Teva (Израиль). Также существуют аналоги ВК: винбластин, велбин, винельбин, винкатера, винкарельбин, винорелбин, маверекс, навельбин, навелек, розевин, жавлор, цитувин.

В соответствии с федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу», направленной также на стимулирование разработки аналогов импортируемых воспроизведенных и инновационных лекарственных препаратов [7], в Научно-производственном филиале «Наукопрофи» (руководитель С.В. Копачевская) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России воспроизведена лекарственная форма ВК-РОНЦ. В лаборатории фармакологии и токсикологии (руководитель Н.Ю. Кульбачевская) проведено доклиническое токсикологическое изучение ВК-РОНЦ по сравнению с ВК-Teva [6]. На основании результатов данного исследования установлено,

что ВК-РОНЦ и ВК-Teva по показателям как острой, так и субхронической токсичности практически идентичны [6]. Патоморфологическое исследование внутренних органов крыс при изучении субхронической токсичности ВК-РОНЦ является конечным этапом доклинического исследования и проводилось в сравнении с применяемым в клинике препаратом ВК-Teva [10]. Исследование проведено в соответствии с требованиями по доклиническому изучению новых противоопухолевых препаратов и в соответствии с требованиями по доклиническому изучению воспроизведенных препаратов [8].

Материалы и методы

Для патоморфологического исследования использовано 50 неинбредных крыс-самцов, которых поделили на 5 групп (по 10 крыс в каждой). В первые 2 группы включили крыс, которым ежедневно в течение 3 дней внутривенно (в/в) вводили ВК-РОНЦ в разовых дозах 0,17 и 0,08 мг/кг и в суммарных дозах 0,5 и 0,25 мг/кг соответственно. В 3-й и 4-й группах крысам ежедневно в течение 3 дней в/в вводили ВК-Teva в тех же разовых и суммарных дозах. В качестве растворителя для ВК использовался 0,9 % раствор хлористого натрия. Контрольной, 5-й группе ежедневно в течение 3 дней в/в вводили только 0,9 % раствор хлористого натрия. На 3-и и 30-е сутки по 5 крыс из каждой группы выводили из опыта методом усыпления диэтиловым эфиром. На вскрытии проводили наружный осмотр и макроскопическое исследование внутренних органов. Для гистологического исследования у крыс из каждой группы были взяты участки головного мозга, сердца, легких, печени, желудка, поджелудочной железы, тонкого и толстого кишечника, почек, мочевого пузыря, тимуса, селезенки, лимфатических узлов брыжейки, семенников, надпочечников, щитовидной железы, гипофиза. Материал подвергали общепринятой гистологической обработке, включавшей фиксацию участков органов в 10 % нейтральном формалине, промывку в проточной воде, обезживание в спиртовых растворах, пропитку в хлороформе и парафине, заливку в парапласт, резку парафиновых блоков на микротоме. Срезы толщиной 5 мкм после депарафинирования окрашивали гематоксилином и эозином, заключали в канадский бальзам. Гистологические препараты анализировали и фотографировали при увеличениях

100, 400, 1000, используя микроскоп фирмы Leica DM1000 (Германия) со специализированным программным обеспечением регистрации изображения цифровой камерой Leica.

Результаты

Патоморфологическое исследование внутренних органов крыс на 3-и и 30-е сутки после окончания в/в введения 0,9 % раствора хлористого натрия. При наружном осмотре и макроскопическом исследовании внутренних органов крыс контрольной группы на 3-и и 30-е сутки после окончания введений 0,9 % раствора хлористого натрия видимые изменения не обнаружены; макроскопическая картина внутренних органов не отличалась от макроскопической картины, обычно наблюдаемой у интактных лабораторных крыс.

При гистологическом исследовании морфологических особенностей внутренних органов крыс контрольной группы на 3-и и 30-е сутки после окончания введений 0,9 % хлористого натрия патологические изменения не выявлены, обнаруживались некоторые индивидуальные морфологические особенности, не выходявшие за рамки особенностей, обычно наблюдаемых у интактных крыс, которые учитывались при гистологическом анализе внутренних органов крыс, получавших ВК-РОНЦ и ВК-Teva.

Патоморфологическое исследование внутренних органов крыс на 3-и и 30-е сутки после окончания в/в введения препаратов ВК-РОНЦ и ВК-Teva в суммарных дозах 0,5 и 0,25 мг/кг. При наружном осмотре крыс на 3-и сутки после окончания введения ВК-РОНЦ и ВК-Teva в суммарных дозах 0,5 и 0,25 мг/кг видимые изменения не обнаружены. При макроскопическом исследовании внутренних органов крыс отмечали, что у одной крысы из каждой группы была сильно уменьшена селезенка. Кроме того, у всех крыс, получивших оба препарата в суммарной дозе 0,5 мг/кг, отмечали участки вздутия в тонкой и толстой кишках.

На 3-и сутки после окончания введений ВК-РОНЦ и ВК-Teva в дозах 0,5 и 0,25 мг/кг в отдельных или в нескольких органах у каждой крысы в группе обнаружены умеренно выраженные морфологические изменения в костном мозге, селезенке и семенниках, при этом характер и глубина изменений в данных органах существенно не зависели от величины суммарной дозы. Так, в костном мозге у 2 крыс, получивших ВК-РОНЦ в суммарной дозе 0,5 мг/кг, и у 2 крыс, получивших ВК-Teva в той же суммарной дозе, отмечали снижение количества рыхло расположенных гемопоэтических клеток — островки ядро-содержащих клеток располагались среди тонкостенных капилляров и скоплений эритроцитов (рис. 1а—в). В костном мозге у 2 крыс, получавших ВК-РОНЦ

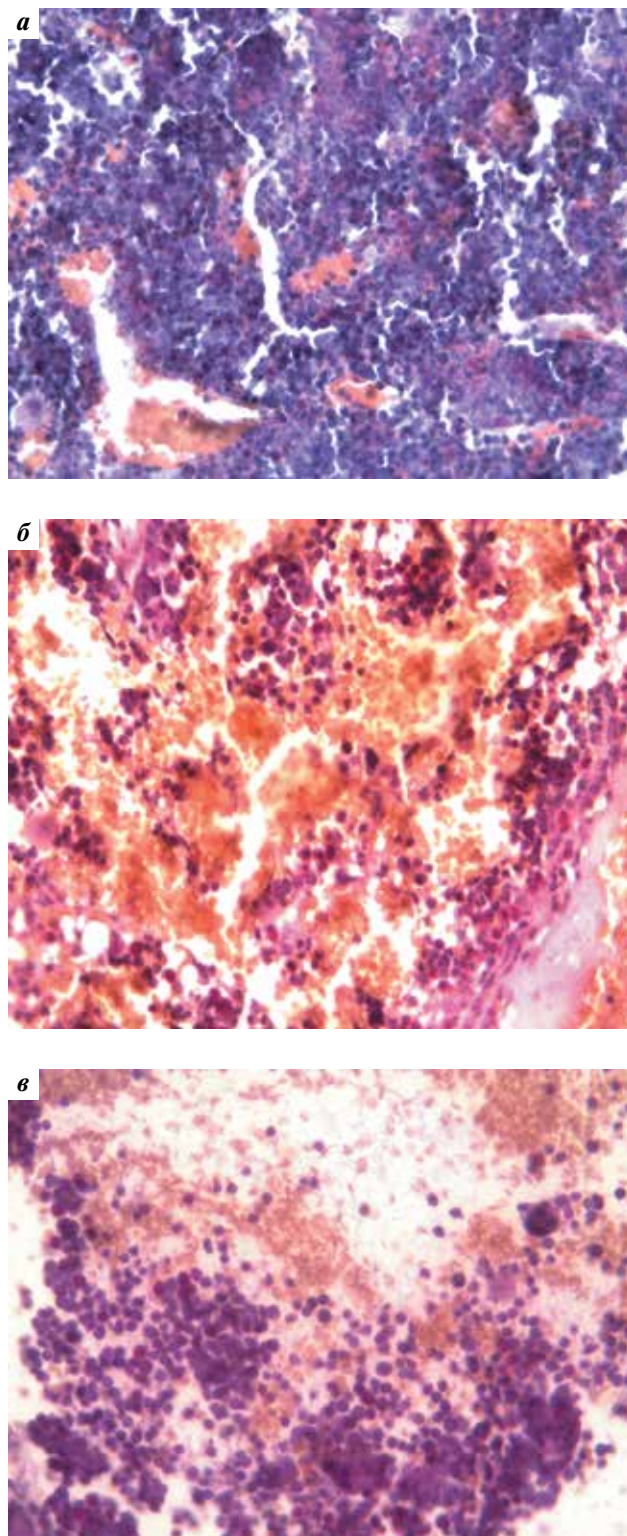


Рис. 1. Морфологические изменения в костном мозге крыс на 3-и сутки после применения ВК-РОНЦ и ВК-Teva в суммарной дозе 0,5 мг/кг: а — после применения 0,9 % раствора хлористого натрия (контроль); б — после применения ВК-РОНЦ: уменьшенное содержание рыхло расположенных кроветворных клеток среди крови; в — после применения ВК-Teva: уменьшенное содержание рыхло расположенных кроветворных клеток среди крови. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

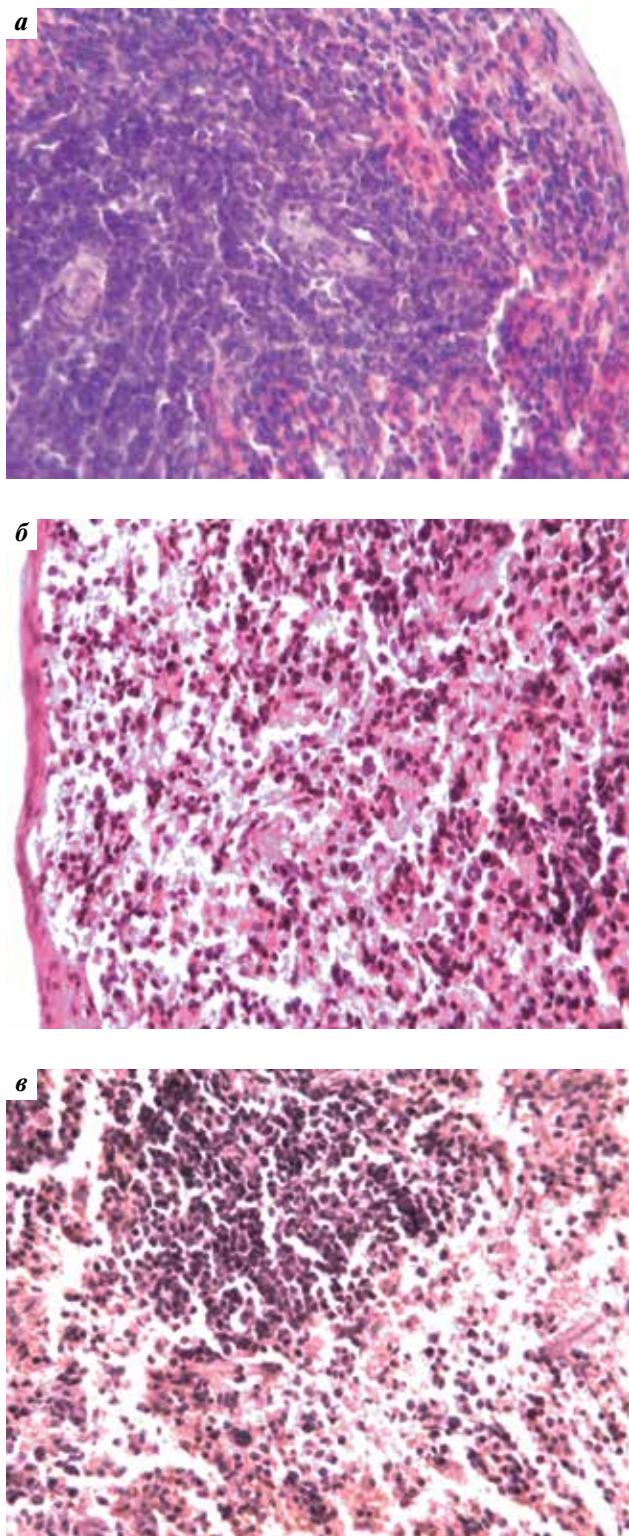


Рис. 2. Морфологические изменения в селезенке крыс на 3-и сутки после применения ВК-РОНЦ и ВК-Teva в суммарной дозе 0,5 мг/кг: а — после применения 0,9 % раствора хлористого натрия (контроль); б — после применения ВК-РОНЦ: уменьшенное содержание ядросодержащих клеток в красной пульпе; в — после применения ВК-Teva: уменьшенное содержание ядросодержащих клеток в красной пульпе и лимфоцитов в лимфатическом фолликуле. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

и ВК-Teva в суммарной дозе 0,25 мг/кг, также отмечалось уменьшение содержания рыхло расположенных гемопоэтических клеток.

В селезенке у 1 крысы после применения ВК-РОНЦ в суммарной дозе 0,5 мг/кг и у 1 крысы из группы сравнения произошли изменения площади красной пульпы и количества ядросодержащих клеток крови. Некоторое снижение ядросодержащих клеток крови в красной пульпе и содержания лимфоцитов в лимфоидных фолликулах белой пульпы отмечено также у 1 крысы после применения ВК-РОНЦ в дозе 0,25 мг/кг и у 1 крысы после применения ВК-Teva в той же дозе (рис. 2а–в).

При суммарной дозе 0,5 мг/кг ВК-РОНЦ и ВК-Teva у 2 крыс из каждой группы сравнения в срезах семенных канальцев наряду с неповрежденным сперматогенным эпителием, клетки которого находятся на разных стадиях сперматогенеза, выявлены очаги деструкции и уменьшения числа клеток сперматогенного эпителия; во многих срезах отсутствуют поздние стадии сперматогенеза (рис. 3а–в). Сходная морфологическая картина отмечена при суммарной дозе 0,25 мг/кг ВК-РОНЦ и ВК-Teva.

Кроме вышеописанных морфологических изменений у единичных крыс на 3-и сутки после применения ВК-РОНЦ и ВК-Teva в суммарных дозах 0,5 и 0,25 мг/кг отмечали несильно выраженные изменения в тимусе, почках, печени.

В тимусе у 1 крысы после применения ВК-РОНЦ в суммарной дозе 0,5 мг/кг и у 1 крысы после применения ВК-Teva в суммарной дозе 0,25 мг/кг отмечено некоторое уменьшение плотности расположения лимфоидных клеток в корковой зоне.

В почках у 1 крысы после применения ВК-РОНЦ в суммарной дозе 0,25 мг/кг и у 1 крысы после применения ВК-Teva в той же дозе в корковом веществе вблизи мозгового вещества обнаружены участки дистальных канальцев с признаками вакуолизации и некоторой деструкции эпителиальных клеток (рис. 4а–в).

В печени морфологические изменения в этот срок были обнаружены у 2 крыс после применения ВК-Teva в суммарной дозе 0,5 мг/кг и имели вид очагов гепатоцитов с мелкокапельной вакуолизированной цитоплазмой (вакуольная дистрофия). В остальных исследованных внутренних органах крыс изменения не выражены, морфологическая картина соответствовала контролю.

При наружном осмотре и макроскопическом исследовании внутренних органов крыс на 30-е сутки после окончания введения ВК-РОНЦ и ВК-Teva в суммарных дозах 0,5 и 0,25 мг/кг видимые изменения не обнаружены.

На 30-е сутки после введения ВК-РОНЦ и ВК-Teva в суммарных дозах 0,5 и 0,25 мг/кг в отдельных

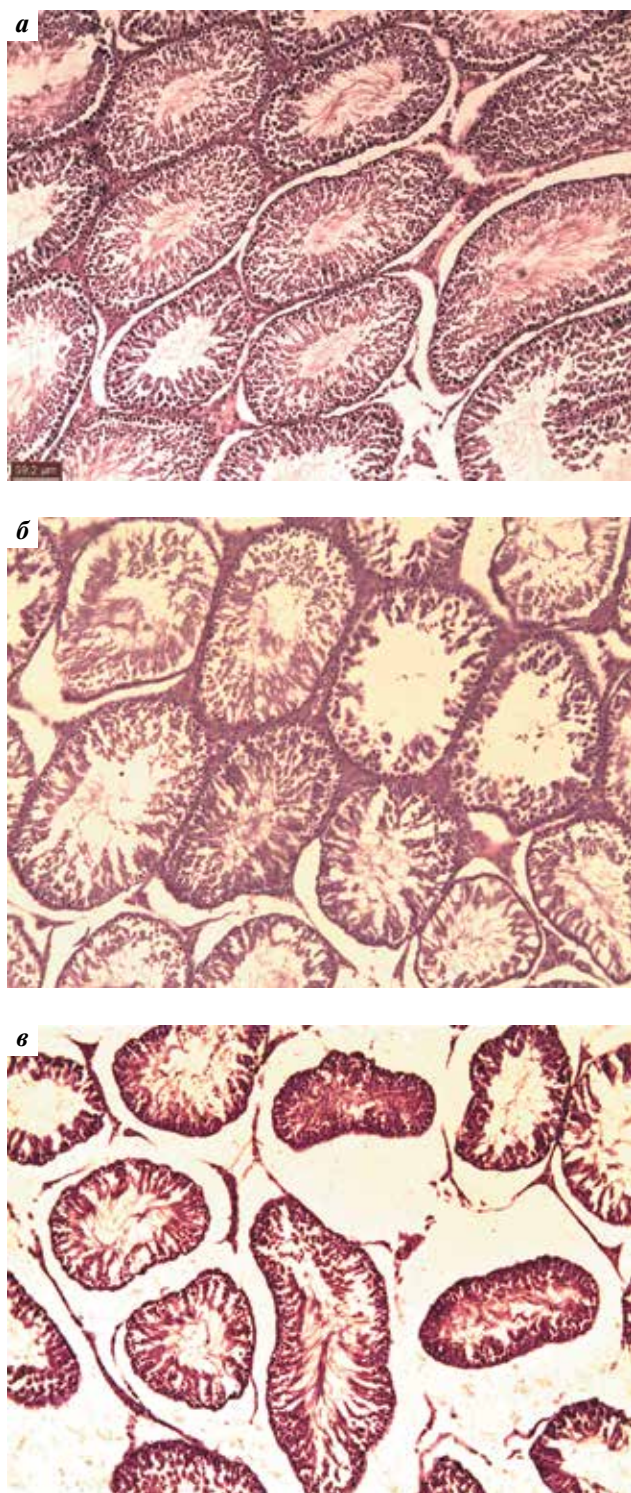


Рис. 3. Морфологические изменения в семенниках крыс на 3-и сутки после применения ВК-РОНЦ и ВК-Тева в суммарных дозах 0,25 и 0,5 мг/кг: а — после применения 0,9 % раствора хлористого натрия (контроль): в срезах семенных канальцев клетки сперматогенного эпителия на разных стадиях сперматогенеза; б — после применения ВК-РОНЦ в суммарной дозе 0,25 мг/кг: деструкция и гибель клеток сперматогенного эпителия в отдельных срезах семенных канальцев; в — после применения ВК-Тева в суммарной дозе 0,5 мг/кг: отек стромы, деструкция и гибель клеток сперматогенного эпителия в срезах семенных канальцев. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

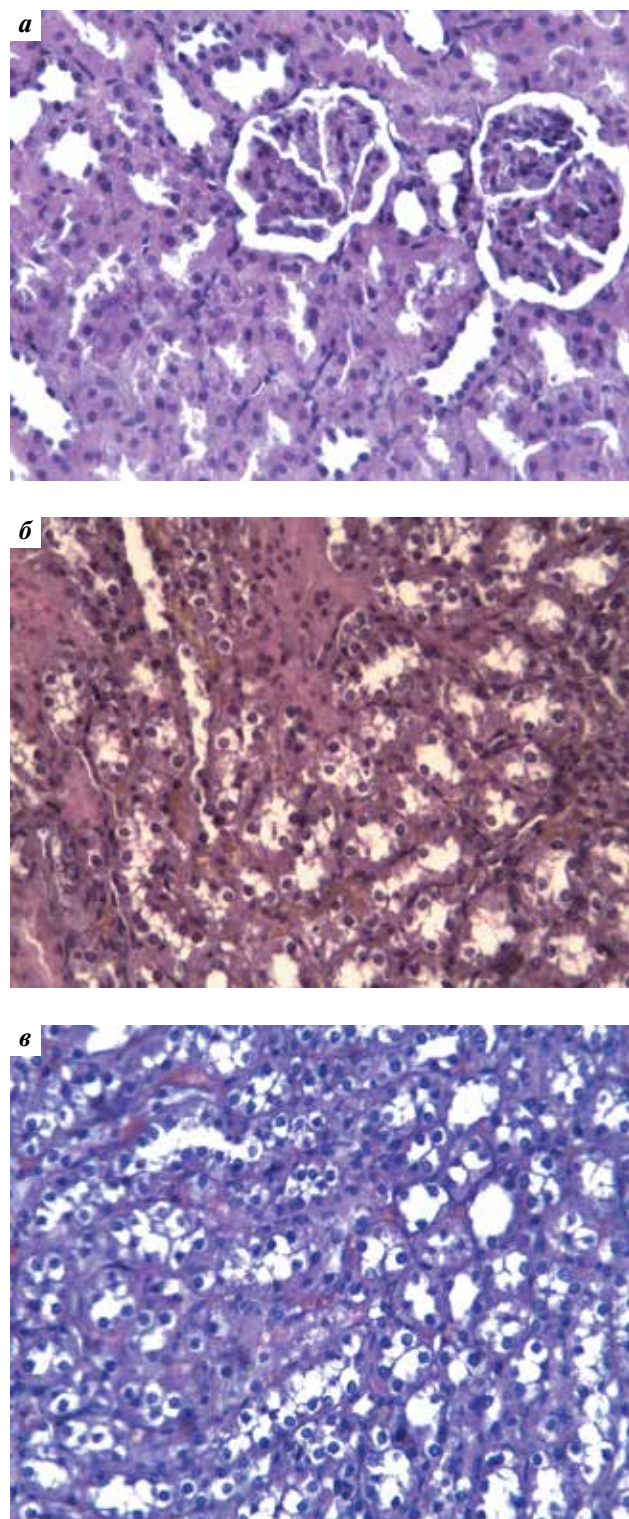


Рис. 4. Морфологические изменения в почках крыс на 3-и сутки после применения ВК-РОНЦ и ВК-Тева в суммарной дозе 0,5 мг/кг: а — после применения 0,9 % раствора хлористого натрия (контроль): извитые и прямые канальцы без изменений; б — после применения ВК-РОНЦ в суммарной дозе 0,5 мг/кг: повреждение (вакуолярная дистрофия) клеток дистальных извитых и прямых канальцев; в — после применения ВК-Тева в суммарной дозе 0,5 мг/кг: повреждение (вакуолярная дистрофия) клеток дистальных извитых и прямых канальцев. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

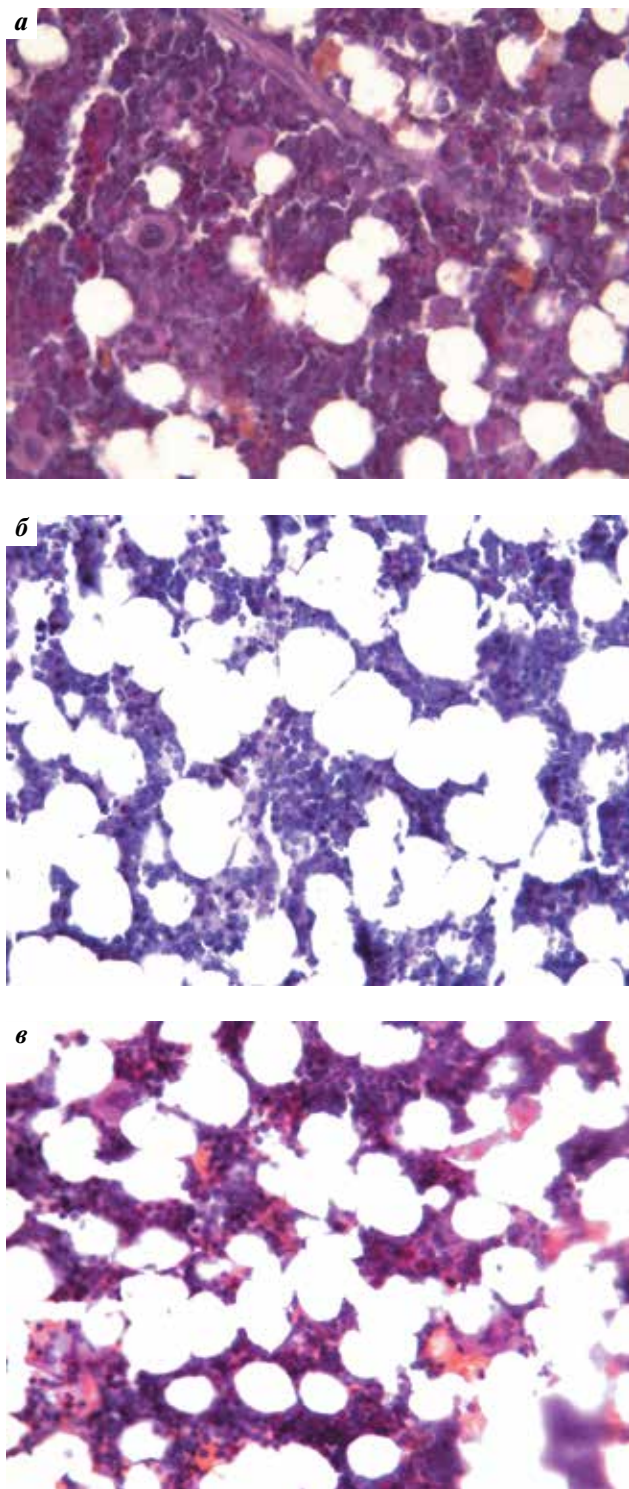


Рис. 5. Морфологические изменения в костном мозге крыс на 30-е сутки после применения ВК-РОНЦ и ВК-Тева в суммарной дозе 0,5 мг/кг: а — после применения 0,9 % раствора хлористого натрия (контроль): среди кроветворных клеток в небольшом числе видны жировые клетки; б — после применения ВК-РОНЦ в суммарной дозе 0,5 мг/кг: среди островков кроветворных клеток, находящихся на разных стадиях гемопоэза, большое число жировых клеток; в — после применения ВК-Тева в суммарной дозе 0,5 мг/кг: среди островков кроветворных клеток, находящихся на разных стадиях гемопоэза, большое число жировых клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

органах некоторых крыс сохранялись признаки остаточных морфологических изменений. Исключение составила селезенка, в которой обнаруженные ранее морфологические изменения после применения сравниваемых препаратов в суммарных дозах 0,5 и 0,25 мг/кг полностью исчезали.

В костном мозге у 2 крыс из каждой группы после введения ВК-РОНЦ и ВК-Тева в суммарной дозе 0,5 мг/кг, а также у 1 крысы из каждой сравниваемой группы после применения ВК-РОНЦ и ВК-Тева в суммарной дозе 0,25 мг/кг отмечали признаки восстановления кроветворения, но среди островков гемопоэтических клеток, находящихся на разных стадиях гемопоэза, обнаруживались участки замещения гемопоэтических клеток жировыми клетками (рис. 5а–в).

В семенниках 2 крыс из каждой группы после применения ВК-РОНЦ и ВК-Тева в суммарной дозе 0,5 мг/кг среди срезов семенных канальцев, находящихся на разных стадиях сперматогенеза, сохранялись отдельные срезы семенных канальцев со сниженным содержанием клеток сперматогенного эпителия или их отсутствием, что может свидетельствовать о неполном восстановлении. Кроме того, отмечено неполное восстановление в семенниках 2 крыс после применения ВК-РОНЦ в суммарной дозе 0,25 мг/кг и у 3 крыс после применения ВК-Тева в той же суммарной дозе в виде очагов деструктивных и атрофических изменений сперматогенного эпителия (рис. 6).

Несмотря на то что изменения в печени крыс после применения ВК-РОНЦ на 3-и сутки не были выражены, на 30-е сутки в печени 1 крысы после применения ВК-РОНЦ в суммарной дозе 0,5 мг/кг и 1 крысы после применения ВК-РОНЦ в суммарной дозе 0,25 мг/кг обнаружены отдельные участки, состоящие из гепатоцитов с вакуолизированной

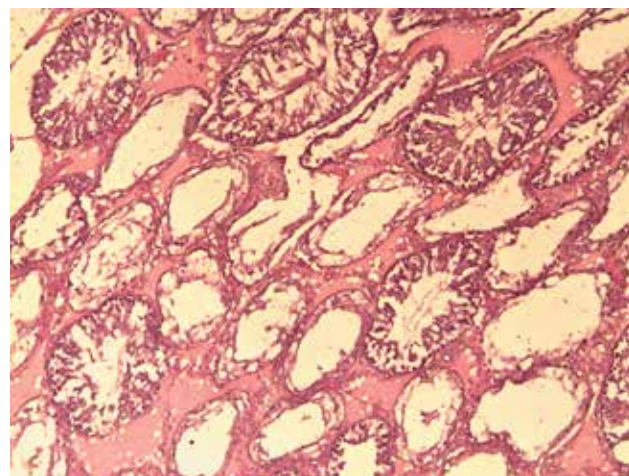


Рис. 6. Семенник крысы на 30-е сутки после применения ВК-Тева в суммарной дозе 0,5 мг/кг: участок атрофии сперматогенного эпителия в срезах семенных канальцев, $\times 400$

мелкокапельной цитоплазмой. Изменений в печени крыс после применения ВК-Teva в этот срок не было. Ранее наблюдавшиеся изменения в почках крыс после применения обоих сравниваемых препаратов в этот срок сохранялись лишь после применения ВК-Teva в суммарной дозе 0,5 мг/кг у 2 крыс и у 1 крысы после этого же препарата в суммарной дозе 0,25 мг/кг в виде небольших очагов дистальных извитых канальцев с признаками вакуольной дистрофии. В остальных исследованных внутренних органах крыс какие-либо морфологические изменения не обнаружены.

Заключение

При макроскопическом исследовании внутренних органов крыс, получивших в/в ВК-РОНЦ и ВК-Teva в суммарных дозах 0,5 и 0,25 мг/кг, обнаружены сходные макроскопические особенности: у некоторых крыс отмечали уменьшенную селезенку и небольшое вздутие тонкого и толстого кишечника, которые исчезали к 30-м суткам. При гистологическом исследовании на 3-и сутки после окончания введений ВК-РОНЦ и ВК-Teva в дозах, соответствующих МПД и 1/2 МПД, умеренные морфологические изменения отмечены в каждой группе у каждой крысы в одном или в нескольких внутренних органах. В целом органы-мишени (костный мозг, селезенка, семенники, тимус, а также печень и почки) для сравниваемых препаратов были аналогичными.

Кроме того, характер и степень морфологических изменений в этих органах также одинаковы. Дозовая зависимость морфологических изменений для ВК-РОНЦ и ВК-Teva оказалась слабой. Морфологические изменения в печени и почках были менее выраженными и очаговыми и выявлялись в разные сроки при применении ВК-РОНЦ и ВК-Teva. Характер обратимости морфологических изменений во внутренних органах крыс для ВК-РОНЦ и ВК-Teva к 30-м суткам также был сходным. Следует отметить, что морфологическое исследование костного мозга и селезенки под влиянием ВК-РОНЦ и ВК-Teva на 3-и сутки коррелирует с показателями периферической крови и средней массы селезенки, которые для сравниваемых препаратов были сходными и выражались в умеренной лейкопении и уменьшении средней массы селезенки [6], что также отражено в отчете лаборатории фармакологии и токсикологии по доклиническому сравнительному изучению острой и субхронической токсичности ВК-РОНЦ.

Макроскопическое и гистологическое исследования показали, что оба препарата — ВК-РОНЦ и ВК-Teva в эквитоксических суммарных дозах, соответствующих МПД и 1/2 МПД, вызывали одинаковые умеренные морфологические изменения во внутренних органах крыс. Результаты патоморфологического исследования свидетельствуют об аналогичном влиянии ВК-РОНЦ и ВК-Teva на внутренние органы крыс.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Armstrong J.G. Vincristine (NSC-67574) symposium — summary and prospectives. *Cancer Chemother Rep* 1968;52(4):527–34.
2. Система создания противоопухолевых препаратов в СССР и США. Предклиническое исследование противоопухолевых препаратов. Новые противоопухолевые лекарственные средства. Под ред. Н.Н. Блохина и Ч.Г. Зуброда. М.: Медицина, 1977. С. 181–201.
3. Лекарственные и диагностические средства, применяемые в онкологической практике. Под ред. В.А. Чернова. М.: Медицина, 1982. С. 76–78.
4. Переводчикова Н.И. Клинико-фармакологическая характеристика противоопухолевых средств. В кн.: Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2011. С. 30–40.
5. Купчан Д.З. Характеристика отдельных противоопухолевых препаратов. В кн.: Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2011. С. 72–119.
6. Кульбачевская Н.Ю., Коняева О.И., Ермакова Н.П. и др. Сравнительное токсикологическое изучение отечественного воспроизведенного винкристина и винкристина фирмы Teva. Материалы XIII конференции «Отечественные противоопухолевые препараты». Москва, 2016 г. Российский биотерапевтический журнал 2016;15(1):56.
7. Денисова М.Н., Пархоменко Д.В. Дженирики и их место в лекарственном обеспечении. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2012;2:94–9.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Методические указания по изучению общетоксического действия противоопухолевых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд. М.: Медицина, 2005. С. 170–204.