

ТОКСИКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

О МИЕЛОТОКСИЧНОСТИ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНОКСИДА

Г. В. Карпова, Е. В. Абрамова, Т. Ю. Ламзина, Е. А. Тимина, Т. В. Ветошкина¹

Исследовали влияние субстанции высокомолекулярного полиэтиленоксида — ВМПЭО (мол. масса $3 - 6 \cdot 10^6$ дальтон) в токсических дозах при однократном введении внутривенно и внутрибрюшинно и препарата полиэтокс (быстрорастворимая в воде лиофилизированная форма полимера, пригодная для внутривенного введения) в терапевтической дозе и в 3 и 10 раз выше при многократном (30 дней) введении внутрибрюшинно на показатели периферической крови и костного мозга крыс. При однократном внутривенном и внутрибрюшинном введении ВМПЭО в максимально переносимой дозе развивается дозозависимая обратимая гемолитическая анемия средней степени тяжести, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения и тромбоцитопения. Введение полиэтокса внутрибрюшинно многократно в дозе в 10 раз выше терапевтической вызывает гемолиз эритроцитов и приводит к развитию обратимой регенераторной анемии.

Ключевые слова: высокомолекулярный полиэтиленоксид, токсичность, периферическая кровь, костный мозг

ВВЕДЕНИЕ

Показано, что высокомолекулярный линейный полимер — полиэтиленоксид $\text{H}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n\text{OH}$, где $n = (0,7 - 1,4) \cdot 10^5$ молекулярная масса $3 - 6 \cdot 10^6$ Да (ВМПЭО) обладает способностью снижать гидродинамическое сопротивление крови, ослаблять турбулентные явления, модифицировать потоки крови и является перспективным средством для коррекции нарушений гемодинамики и гемореологии [4, 5, 8, 14, 15]. На основе ВМПЭО создан новый препарат (полиэтокс) для лечения нарушений гемодинамики при шоке [12]. Известно, что ВМПЭО при внутривенном введении в токсических дозах лабораторным животным способен вызывать нарушения микроциркуляции и развитие гемолиза эритроцитов [6, 13]. Данные о токсическом влиянии ВМПЭО на морфологию клеток системы крови малочисленны и касаются, в основном, функциональных свойств эритроцитов и тромбоцитов периферической крови [4, 11, 13].

В работе представлены результаты изучения влияния высокомолекулярного полиэтиленоксида на морфофункциональное состояние клеток периферической крови, костного мозга, тимуса и селезенки крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 100 неинбредных крысах-самцах, массой 200 – 300 г (питомник “Рассвет”, Томск). Животных содержали в соответствии с прави-

лами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986).

В работе применялась субстанция ВМПЭО (молекулярная масса $3 - 6 \cdot 10^6$ дальтон) и лекарственная форма препарата полиэтокс (быстрорастворимая в воде лиофилизированная форма полимера, пригодная для внутривенного введения). Навеску субстанции в физиологическом растворе оставляли на сутки для набухания полимера, затем встряхивали и вводили крысам однократно внутривенно в дозе 0,4 мг/кг (I серия) и внутрибрюшинно в дозах 0,6, 1, 1,5 и 2 мг/кг (II серия). Полиэтокс вводили крысам (самцам и самкам) в течение 30 дней ежедневно внутрибрюшинно в дозах 0,15, 0,45 и 1,5 мг/кг (III серия). Контрольную группу составили животные, которым вводили в эквиваленте растворитель (физиологический раствор). У крыс I и II серий опыта через 5 ч, на 2, 5, 7 и 9 сут после введения, у животных III серии на 30 сут введения и через две недели после отмены курса (по 5 животных на точку) исследовали показатели периферической крови (гематокритное число, содержание эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов) [10]. Уровень гемолиза эритроцитов оценивали, исследуя спонтанный гемолиз или гемолитическую резистентность эритроцитов (ГРЭ, усл. ед.) [2, 13], определяли содержание общего билирубина в сыворотке крови по Йендрашику, Клеггорну, Грофу [7], используя диагностические наборы фирмы “Cormay” (Польша), а после эфтаназии (декапитация) — показатели костного мозга (общее количество клеток — ОКК, миелограмма),

¹ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, Томск, 634028, пр. Ленина, 3.

Таблица 1. Показатели периферической крови у крыс после внутривенного введения высокомолекулярного полиэтиленоксида в дозе 0,4 мг/кг

Показатель	Сроки опыта					
	Контроль	5 ч	2-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	9-е сутки
Гемоглобин, г/л	137,4 ± 3,4	130,5 ± 3,6	117,5 ± 3,4*	121,3 ± 2,6*	123,3 ± 3,4*	126,0 ± 4,1
Эритроциты, тыс./л	7,50 ± 0,13	7,47 ± 0,12	7,08 ± 0,36	7,57 ± 0,19	7,86 ± 0,28	8,06 ± 0,12
Гематокрит, %	45,4 ± 0,8	39,5 ± 1,7*	38,0 ± 2,0*	40,8 ± 1,1*	41,8 ± 1,8	42,0 ± 1,7
Ретикулоциты, ‰	52,7 ± 2,4	59,5 ± 9,5	61,3 ± 7,2	84,3 ± 2,9*	71,8 ± 2,9*	72,5 ± 5,0*
ГРЭ, усл.ед.	0,69 ± 0,07	0,75 ± 0,07	1,03 ± 0,06*	0,59 ± 0,09	0,45 ± 0,05	0,84 ± 0,12
Тромбоциты, г/л	834 ± 117	589 ± 49	535 ± 43*	703 ± 38	787 ± 37	639 ± 0,41
Лейкоциты, г/л	13,2 ± 1,4	18,0 ± 2,2	17,9 ± 4,3	17,0 ± 3,1	19,9 ± 3,5	23,3 ± 5,7
Незрелые нейтрофилы, г/л	0,1 ± 0,04	0,24 ± 0,03*	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1
Зрелые нейтрофилы, г/л	2,4 ± 0,4	12,3 ± 1,5*	6,8 ± 2,0	7,8 ± 2,0*	7,7 ± 0,7*	9,7 ± 2,7*
Эозинофилы, г/л	0,1 ± 0,04	0,03 ± 0,03	0 ± 0	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0 ± 0
Базофилы, г/л	0,1 ± 0,04	0,03 ± 0,03	0,1 ± 0,04	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1
Моноциты, г/л	1,1 ± 0,2	2,7 ± 0,9	2,7 ± 1,0	2,0 ± 0,6	2,4 ± 0,8	2,4 ± 0,4*
Лимфоциты, г/л	9,4 ± 0,9	2,7 ± 0,5*	8,0 ± 1,3	6,8 ± 0,6*	9,3 ± 2,4	10,8 ± 3,0

Примечание: * — здесь и в табл. 2 – 4 различия достоверны по отношению к контролю.

Таблица 2. Показатели эритрона у крыс после внутрибрюшинного введения высокомолекулярного полиэтиленоксида

Доза, мг/кг	Сроки опыта					
	Контроль	5 ч	2-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	9-е сутки
			<i>Гемоглобин, г/л</i>			
0,6	137,4 ± 3,4	139,8 ± 6,3	117,5 ± 2,0*	115,8 ± 4,3*	131,3 ± 2,3	144,3 ± 1,7
1,0	137,4 ± 3,4	124,8 ± 3,0*	119,5 ± 2,3*	115,8 ± 4,8*	124,3 ± 2,3*	127,8 ± 3,2
1,5	137,4 ± 3,4	126,2 ± 1,6*	109,6 ± 10,1*	108,8 ± 0,7*	131,0 ± 3,2	130,0 ± 3,5
2,0	137,4 ± 3,4	–	119,3 ± 8,2	123,7 ± 4,2*	–	–
			<i>Эритроциты, тыс./л</i>			
0,6	7,50 ± 0,13	8,38 ± 0,34	7,04 ± 0,15	7,45 ± 0,13	7,54 ± 0,06	8,17 ± 0,04*
1,0	7,50 ± 0,13	7,19 ± 0,24	6,89 ± 0,24*	7,10 ± 0,37	7,00 ± 0,34	6,98 ± 0,21*
1,5	7,50 ± 0,13	5,73 ± 0,15*	4,93 ± 0,42*	4,69 ± 0,02*	5,33 ± 0,21*	5,48 ± 0,07*
2,0	7,50 ± 0,13	–	5,73 ± 0,49*	6,58 ± 0,60	–	–
			<i>Гематокрит, %</i>			
0,6	45,4 ± 0,8	45,0 ± 2,3	37,5 ± 1,0*	38,3 ± 0,8*	42,5 ± 1,4	46,0 ± 1,9
1,0	45,4 ± 0,8	41,5 ± 1,2*	37,3 ± 1,1*	39,3 ± 1,1*	43,3 ± 3,6	43,0 ± 1,1
1,5	45,4 ± 0,8	44,2 ± 1,5	33,8 ± 2,6*	37,4 ± 0,8*	42,2 ± 1,9	46,5 ± 0,6
2,0	45,4 ± 0,8	–	37,7 ± 3,7*	39,0 ± 4,2	–	–
			<i>Ретикулоциты, ‰</i>			
0,6	52,7 ± 2,4	61,3 ± 7,8	59,50 ± 3,9	92,7 ± 3,3*	80,2 ± 3,9*	60,7 ± 5,6
1,0	52,7 ± 2,4	44,5 ± 4,6	51,50 ± 2,6	59,3 ± 2,1*	78,6 ± 6,6*	78,7 ± 4,3*
1,5	52,7 ± 2,4	54,2 ± 4,5	81,6 ± 8,0*	135,8 ± 13,3	100,3 ± 14,1*	82,3 ± 3,1*
2,0	52,7 ± 2,4	–	78,7 ± 11,5*	108,0 ± 19,9*	–	–
			<i>Гемолитическая резистентность эритроцитов, усл.ед.</i>			
1,5	0,67 ± 0,15	1,82 ± 0,27*	2,20 ± 0,22*	1,99 ± 0,28*	1,42 ± 0,24*	1,13 ± 0,29
			<i>Общий билирубин, мкмоль/л</i>			
1,5	7,5 ± 0,7	57,4 ± 10,3*	13,4 ± 2,4*	4,9 ± 0,4*	7,8 ± 0,6	4,4 ± 1,3
			<i>Содержание эритронормобластов в костном мозге, %</i>			
1,5	30,3 ± 1,2	35,5 ± 1,8*	42,3 ± 1,6*	38,4 ± 1,7*	35,7 ± 1,8*	40,0 ± 2,0*

Таблица 3. Показатели тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови у крыс после внутрибрюшинного введения высокомолекулярного полиэтиленоксида

Доза, мг/кг	Сроки опыта					
	Контроль	5 ч	2-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	9-е сутки
	<i>Тромбоциты, г/л</i>					
0,6	834 ± 117	632 ± 25	424 ± 33*	425 ± 35*	646 ± 35	574 ± 22
1,0	834 ± 117	553 ± 41*	461 ± 32*	688 ± 107	866 ± 96	745 ± 59
1,5	834 ± 117	385 ± 52*	425 ± 59*	483 ± 22*	498 ± 20*	516 ± 39*
2,0	834 ± 117	—	359 ± 134*	669 ± 38	—	—
	<i>Общее число лейкоцитов, г/л</i>					
0,6	13,2 ± 1,4	15,8 ± 2,3	13,5 ± 1,2	13,8 ± 0,9	16,9 ± 3,0	12,8 ± 1,2
1,0	13,2 ± 1,4	18,7 ± 2,7	22,5 ± 4,1*	21,5 ± 3,1*	19,9 ± 3,5	19,3 ± 5,0
1,5	13,2 ± 1,4	36,6 ± 5,1*	15,8 ± 1,1	18,1 ± 1,7*	14,9 ± 2,1	11,0 ± 1,3
2,0	13,2 ± 1,4	—	15,1 ± 2,5	15,3 ± 1,3	—	—
	<i>Зрелые нейтрофилы</i>					
0,6	2,5 ± 0,4	5,9 ± 1,7	5,1 ± 1,3	3,6 ± 0,3*	4,1 ± 0,6*	2,5 ± 0,3
1,0	2,5 ± 0,4	11,1 ± 2,6*	10,2 ± 3,0*	8,4 ± 1,6*	9,6 ± 2,1*	7,4 ± 3,1
1,5	2,5 ± 0,4	26,0 ± 4,2*	7,0 ± 1,2*	6,1 ± 0,8*	3,5 ± 0,5	2,0 ± 0,3
2,0	2,5 ± 0,4	—	5,7 ± 2,1	4,5 ± 1,9	—	—
	<i>Моноциты</i>					
0,6	1,1 ± 0,2	1,9 ± 0,5	1,3 ± 0,2	0,9 ± 0,1	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,1
1,0	1,1 ± 0,2	2,6 ± 0,6*	2,6 ± 0,8	3,4 ± 0,4*	1,8 ± 0,5	2,6 ± 0,9
1,5	1,1 ± 0,2	3,0 ± 0,7*	1,6 ± 0,3	2,0 ± 0,2*	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,3
2,0	1,1 ± 0,2	—	0,9 ± 0,2	2,1 ± 0,2*	—	—
	<i>Лимфоциты</i>					
0,6	9,4 ± 0,9	7,8 ± 0,3	7,0 ± 0,6*	9,1 ± 1,1	11,1 ± 2,3	9,0 ± 1,4
1,0	9,4 ± 0,9	4,9 ± 0,9*	9,4 ± 2,5	9,8 ± 1,9	8,3 ± 1,6	9,2 ± 1,2
1,5	9,4 ± 0,9	3,9 ± 1,2*	6,9 ± 0,7*	9,9 ± 1,3	9,5 ± 1,5	7,7 ± 1,0
2,0	9,4 ± 0,9	—	8,3 ± 0,4	8,3 ± 0,4	—	—

массу (в мг) и цитограмму (в %) тимуса и селезенки [10].

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В периферической крови крыс после однократного внутривенного введения ВМПЭО (субстанция) в дозе 0,4 мг/кг выявлено (табл. 1) снижение содержания гемоглобина, эритроцитов и гематокрита уже в первые сутки наблюдения, минимальные значения определялись на 2 – 5-е сутки. Число ретикулоцитов возрастало, максимально на 5-е сутки опыта, увеличивался уровень гемолиза эритроцитов (2-е сутки). Отмечалось кратковременное снижение содержания тромбоцитов (2-е сутки). Средние величины общего числа лейкоцитов возрастали за счет развития нейтрофилии со сдвигом влево, развивалась лимфопения (максимально в первые часы наблюдения). При введении ВМПЭО однократно внутрибрюшинно в дозах 0,6, 1, 1,5 и 2 мг/кг в виде 0,03 % раствора наблюдалось дозозависимое развитие анемии (снижение содержания

гемоглобина, эритроцитов, гематокрита) регенераторного характера (увеличение числа ретикулоцитов и в костном мозге содержания эритронормобластов) с максимальными изменениями на 2 – 5-е сутки опыта. Наиболее выраженной анемия была после введения полимера в дозе 1,5 мг/кг. При введении ВМПЭО в дозе 2 мг/кг наблюдался высокий процент гибели животных (более 60 %) в первые сутки опыта. При введении ВМПЭО в дозе 1,5 мг/кг возрастал уровень гемолиза эритроцитов и повышался общий билирубин в сыворотке крови, что подтверждает гемолитический характер развивающейся анемии (табл. 2). При исследовании показателей лимфоидных органов у этих животных выявлено снижение массы тимуса через 5 ч опыта (320 ± 19 мг, в контроле — 410 ± 25 мг, $p < 0,05$), увеличение клеточных форм с признаками апоптоза (пикноз клеток, фрагментоз ядер, апоптотные тела и др.) и процента макрофагов. Возрастала масса селезенки, за счет увеличения содержания клеток гемопоэза, в основном эритронормобластов. После внутрибрюшинного введения полимера отмечено дозозависимое снижение тромбоцитов, развитие лейкоцитоза за счет увеличения содержания нейтрофиль-

Таблица 4. Показатели эритрона у крыс через 30 дней введения полиэтокса (числитель) и через две недели после его отмены (знаменатель)

Группа, дозы, мг/кг	Периферическая кровь								Костный мозг	
	Гемоглобин, г/л		Эритроциты, тыс./л		Ретикулоциты, ‰		ГРЭ, усл.ед.		Эритронобласты, 10 ⁶ /бедро	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
I. 0,5	179,8±1,0*	180,8±0,6	7,42±0,50	6,89±0,32	77,8±5,4	61,8±0,3	3,2±0,3	3,4±0,5	55,1±2,9	49,2±4,7*
	179,2±2,5	182,5±1,0*	8,65±0,40	7,43±0,20	57,6±5,6	61,0±11,7	3,2±0,5	3,7±0,6	58,3±1,9	41,4±5,5
II. 0,45	176,8±4,8	183,8±0,4	6,78±0,37*	6,49±0,15	99,6±14,8	80,4±17,1	3,1±0,2	3,2±0,3	52,4±5,1	34,0±2,1
	158,0±4,7*	176,8±4,9	5,92±0,53*	6,86±0,43	81,0±15,7	52,6±5,2	4,0±0,8	3,6±0,7	55,3±6,9	41,5±8,5
III. 1,5	145,4±3,3*	157,2±6,3*	4,83±0,35*	5,58±0,22*	213±70*	328±36*	4,8±0,3*	5,1±1,0*	74,5±7,0*	56,3±4,5*
	159,0±3,2*	156,6±3,9*	7,30±0,39*	7,31±0,41	56,2±7,9	93,4±5,3*	3,0±0,3	3,5±0,4	61,5±5,8	48,7±5,7
Конт- роль	187,1±0,3	181,1±3,2	7,91±0,30	6,78±0,26	68,6±2,4	63,6±4,4	3,0±0,3	2,8±0,4	46,8±6,0	33,5±4,9
	176,6±7,2	174,3±2,8	8,83±0,48	7,37±0,67	52,0±7,4	45,5±3,2	3,9±1,0	3,8±0,7	49,0±4,1	41,2±0,6

ных гранулоцитов и моноцитов, число лимфоцитов снижалось (табл. 3). Нарушения со стороны лейкоцитов максимальными были через 5 ч после введения ВМПЭО крысам, по срокам и характеру развития они соответствовали морфофункциональным изменениям в системе крови при стрессе в первые 48 – 72 ч [3].

После 30-дневного введения полиэтокса в дозе в 10 раз большей терапевтической (1,5 мг/кг) у крыс (самок и самцов) развивалась регенераторная анемия гемолитического характера (в периферической крови снижение гемоглобина, эритроцитов, увеличение числа ретикулоцитов, уровня гемолиза и в костном мозге гиперплазия эритроидного ростка), степень выраженности которой значительно снижалась через две недели после окончания курса введения препарата (табл. 4). Содержание тромбоцитов и лейкоцитов у крыс после многократного введения полиэтокса не изменялось.

Таким образом, однократное введение крысам ВМПЭО как в сосудистое русло так и внутрибрюшинно в максимально переносимых дозах, а также многократное введение внутрибрюшинно полиэтокса в дозе в 10 раз больше терапевтической вызывает гемолиз эритроцитов и развитие обратимой гемолитической анемии, а после однократного введения субстанции развитие нейтрофильного лейкоцитоза, лимфоцитопении и тромбоцитопении с максимумом изменений на 2 – 5-е сутки опыта. Характер изменений со стороны показателей периферической крови (нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения), костного мозга (усиление пролиферативных процессов), тимуса (снижение массы органа, индукция апоптоза), наблюдаемый у крыс после однократного введения ВМПЭО в первые сутки после воздействия (5 ч, 2-е сутки), соответствует раннему периоду реакции стресс [3]. Изменения со стороны эритрона (гемолиз эритроцитов), развитие тромбоцитопении, скорее всего, обусловлены способностью полимера в токсических дозах активировать

процессы агрегационной функции эритроцитов и тромбоцитов, вызывать гиперкоагуляционный эффект, повышение вязкости крови, нарушения микроциркуляции [13]. Эти процессы можно рассматривать как компенсаторные на действие ВМПЭО, а повышение эритродиереза, как стереотипную реакцию системы крови на специфический стрессор [9].

ВЫВОДЫ

1. Введение высокомолекулярного полиэтиленоксида крысам однократно внутривенно или внутрибрюшинно в токсических дозах вызывает развитие обратимой гемолитической анемии средней степени тяжести.
2. Введение полиэтокса внутрибрюшинно многократно (30 дней) в максимальной дозе вызывает гемолиз эритроцитов и приводит к развитию обратимой регенераторной анемии.
3. Введение высокомолекулярного полиэтиленоксида однократно внутривенно или внутрибрюшинно в токсических дозах вызывает развитие раннего нейтрофильного лейкоцитоза, лимфопении и тромбоцитопении.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. М. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Ленинград (1963).
2. М. В. Голованов, *Гематол. и трансфузиол.*, № 7, 39 – 40 (1991).
3. П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусова, М. И. Федотова, *Стресс и система крови*, Москва (1983).
4. С. С. Григорян, И. В. Ганнушкина, М. В. Каменева и др., *Механика биологических сплошных сред*, Москва (1986), сс. 76 – 88.
5. С. С. Григорян, М. В. Каменева, О. Д. Мещерякова и др., *Докл. АН СССР*, **241**(2), 316 – 317 (1978).
6. С. С. Григорян, М. В. Каменева, А. А. Шахназаров, *ДАН СССР*, **231**(5), 1070 – 1073 (1976).
7. В. Г. Колб, В. С. Камышников, *Справочник по клинической химии*, Минск (1982).

8. И. Л. Конорова, С. Э. Акопов, Э. С. Габриелян, И. В. Ганнушкина, *Пат. физиол.*, № 4, 7 – 9(1991).
9. Г. И. Козинец, *Исследования системы крови в клинической практике*, Москва (1997).
10. В. В. Меньшиков, *Лабораторные методы исследования в клинике*, Москва (1987).
11. М. Б. Плотников, М. С. Невзоров, Г. А. Чернышева, А. С. Саратиков, *Гематол. и трансфузиол.*, № 1, 21 – 23 (1999).
12. М. Б. Плотников, Г. А. Чернышева, А. Д. Авдошин, Т. И. Смольякова, *Гематол. и трансфузиол.*, № 1, 20 – 23 (1996).
13. Г. А. Чернышева, М. Б. Плотников, В. И. Смольякова, Т. И. Фомина, *Бюл. эксперим. биол.*, № 1, 31 – 34 (2002).
14. P. I. Polimeni and V. T. Ottenbreit, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **14**(3), 374 – 380 (1989).
15. P. D. Stein, E. D. Parsons, and E. F. Blick, *Med. Res. Eng.*, **11**(5), 6 – 10 (1972).

Поступила 28.04.03.

MYELOTOKICITY OF HIGH-MOLECULAR-WEIGHT POLY(ETHYLENE OXIDE)

G. V. Karpova, E. V. Abramova, T. Yu. Lamzina, E. A. Timina, and T. V. Vetoshkina

Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences,
pr. Lenina 3, Tomsk, 634028 Russia

The effects of administration of the parent substance of high-molecular-weight poly(ethylene oxide)(HMWPEO) with a molecular mass of $3 - 6 \cdot 10^6$ D and the related drug polyetox (representing a water-soluble lyophilized form of HMWPEO suitable for intravenous injection) on the characteristics of peripheral blood and bone marrow were studied in rats. HMWPEO was injected intravenously and intraperitoneally in a single toxic dose. Polyetox was injected intraperitoneally in a therapeutic dose and in 3- and 10-fold doses over a period of 30 days. Single i.v. and i.p. injections of HMWPEO in the maximum tolerable dose leads to a dose-dependent reversible hemolytic anemia of medium degree, neutrophilic leukocytosis, lymphopenia, and thrombocytopenia. The chronic i.p. administration of polyetox in a 10-fold therapeutic dose caused red blood cell lysis and led to the development of reversible regenerative anemia.