

DOI: 10.26693/jmbs03.01.014

УДК 612.1:57.084.1-615.227.3-275.2

Бардер Е. Г.

ДИНАМІКА ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ЦИТОТОКСИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ОКСАЛІПЛАТИН ТА ЦИТОПРОТЕКТОРА «ЛІОЛІВ»

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

elmirabarder@ukr.net

У статті проведено оцінку результатів гематологічного дослідження експериментальних щурів під час застосування оксаліплатину та ліоліву на різних термінах спостереження. Всього було досліджено кров 40 щурів. Щурам контрольних груп (2 групи по 5 щурів) вводили фізіологічний розчин, щурам I групи – оксаліплатин, II групи – спочатку ліолів, потім оксаліплатин, III групи – спочатку оксаліплатин, потім ліолів. Введення препаратів проводили 5 разів кожен 3 день експерименту. Тривалість експерименту – 21 доба. У першій групі тварин кількість тромбоцитів на 15 добу експерименту була знижена у 3,4 рази, у II групі – у 1,9 рази, у III групі – у 2 рази. Кількість лейкоцитів була зниженою у I та III групах тварин у 2,8 та 1,7 рази відповідно. Проте у II групі щурів кількість лейкоцитів залишалася незмінною порівняно з контрольною групою. На 21 добу експерименту кількість тромбоцитів була знижена у групах тварин наступним чином: в першій – у 2,5 рази, другій – у 1,5, в третій – у 1,9 рази порівняно з контрольною групою. Кількість лейкоцитів була знижена в I та III групах відповідно у 2,1 та 1,6 рази, решта гематологічних показників залишалася незмінною порівняно з контрольною групою тварин. Динаміка вмісту тромбоцитів у крові щурів вказує на збільшення їх кількості у крові щурів на 21 добу порівняно з 15 добою експерименту. Найнижчий вміст тромбоцитів на 21 добу експерименту спостерігався у першій групі тварин, найвищий – у другій групі тварин, і був збільшений у 1,12 рази порівняно з показником на 15 добу. Динаміку збільшення кількості лейкоцитів з 15 до 21 доби експерименту було встановлено у першій групі тварин, проте це збільшення не було суттєвим, оскільки показник не збільшився до рівня контрольної групи. У третій групі щурів кількість лейкоцитів в крові на 15 та 21 добу експерименту була нижче, ніж у контрольній групі. Найвищий вміст лейкоцитів серед дослідних груп щурів був у другій групі – їх кількість не відрізнялось від контрольної групи як на 15, так і на 21 добу експерименту. Динаміка вмісту тромбоцитів в крові тварин

вказує на збільшення їх кількості на 21 добу порівняно з 15 добою експерименту. Низький вміст тромбоцитів на 21 добу експерименту спостерігалися в I групі тварин, найвищий рівень – у II групі тварин, і були збільшені в 1,12 рази в порівнянні з показником на 15 добу. Таким чином, у щурів під час застосування цитостатичного препарату Оксаліплатину і гепатопротектору на ліпосомальній основі «Ліолів» в периферійній крові тварин першої і третьої груп спостерігаються зміни кількості лейкоцитів і тромбоцитів, що є реакцією організму тварин на введення цитостатику і, як наслідок, часто супроводжується пригніченням лейкоцито- і тромбоцитопоезу. У другій групі тварин, які отримували препарат «Ліолів» перед введенням цитостатику, кількість лейкоцитів у периферійній крові не знижувалась на 15 та 21 добу експерименту порівняно з контрольною групою.

Ключові слова: щури, експеримент, гематологія, лейкоцити, тромбоцити, оксаліплатин, ліолів

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках наукової теми кафедри онкології та дитячої онкології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Нанотехнології у хіміотерапії злоякісних пухлин у дорослих та дітей», № державної реєстрації 0113U000972.

Вступ. Відомо, що протипухлинна хіміотерапія викликає ряд побічних реакцій, пов'язаних з токсичною дією цитостатичних препаратів на клітини організму, що активно оновлюються. Практично всі протипухлинні препарати мають значну гематологічну токсичність [1]. Ця особливість протипухлинної терапії диктує необхідність пошуку нових режимів хіміотерапії в поєднанні з методами імунологічного та антиоксидантного супроводу, що вимагає, в свою чергу, проведення досліджень з вивчення впливу комбінацій хіміопрепаратів як на саму пухлину, так і на нормальні тканини [2]. Важливе значення має вивчення впливу хіміопрепаратів на клітини крові, перш за все, для з'ясування

механізму терапевтичної дії використовуваних препаратів, а також для уточнення патогенезу формування токсичних реакцій, пошуку критеріїв ефективності лікування і для своєчасної розробки заходів профілактики розвитку побічних реакцій [3]. Разом з тим, останнім часом все частіше в онкології піднімається питання застосування ліпосомальних препаратів в схемах хіміотерапії, що дозволяє підвищувати ефективність лікування пухлинних захворювань [4, 5]. Тому можна вважати актуальним дослідження щодо впливу цитостатиків та ліпосомальних препаратів на гематологічні показники експериментальних тварин для подальшого застосування одержаних результатів в клінічній онкології.

Мета дослідження – визначити гематологічні показники у щурів в експерименті після застосування препаратів оксаліплатин та ліолів на різних термінах спостереження.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводились на базі кафедри онкології та дитячої онкології Харківської медичної академії післядипломної освіти, експериментально-біологічної клініки та відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» (свідоцтво про атестацію № 100–287/2015 від 20.11.2015 р.). Дослідження було виконано на білих щурах ($n = 40$), стать – самиці, вік – 2,5–3 місяці, маса тіла – 220–250 г. Було сформовано три дослідних групи щурів (в кожній – по 10 тварин), контрольні групи – дві по 5 щурів. Щурам контрольних груп вводили фізіологічний розчин, щурам I групи – Оксаліплатин, II групи – спочатку Ліолів, потім

Оксаліплатин, III групи – спочатку Оксаліплатин, потім Ліолів. Введення щурам Оксаліплатину в дозі 2,5 мг/кг проводили внутрішньочеревно, Ліоліву – 0,3 мл на щура внутрішньовенно, фізіологічного розчину – по 0,3 мл внутрішньовенно. Введення препаратів проводили 5 разів кожен 3 день експерименту. Тривалість експерименту – 21 доба. Через 15 та 21 добу тварини було виведені з експерименту шляхом декапітації під наркозом, після чого було відібрано кров для дослідження. Всі дослідження у роботі виконано із дотриманням вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986), а також Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). Під час проведення гематологічних досліджень визначали кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів – у камері з сіткою Горяєва; гемоглобіну – геміглобінціанідним методом, лейкограму – у мазках, зафарбованих за Романовським – Гімзою [6]. Інтегральні показники лейкограми було розраховано за наступними формулами: лейкоцитарний індекс (ЛІ) = лімфоцити / сегментоядерні нейтрофіли; лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) = (паличкоядерні нейтрофіли + сегментоядерні нейтрофіли) / (лімфоцити + моноцити + еозинофіли) [7]. Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп пацієнтів проводилося за параметричним критерієм Стьюдента із визначенням середнього та його похибки ($M \pm m$) та непараметричним критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів (%25 – %75), $p < 0,05$ [8].

Таблиця 1 – Гематологічні показники у щурів під час застосування оксаліплатину та ліоліву на 15 добу експерименту ($M \pm m$)

Гематологічні показники	Контрольна група, $n=5$	Дослідні групи		
		I група	II група	III група
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,42 \pm 0,10	4,16 \pm 0,30	4,12 \pm 0,14	4,40 \pm 0,08
Гемоглобін, г/л	142,2 \pm 3,88	130,2 \pm 12,34	128,0 \pm 4,84	136,8 \pm 3,83
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	598,0 \pm 46,84	176,0 \pm 34,15**	322,0 \pm 20,83**	296,0 \pm 19,65**
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	9,48 \pm 0,78	3,34 \pm 0,62**	8,18 \pm 0,52	5,66 \pm 0,43*
Еозинофіли, %	4,0 \pm 0,66	8,0 \pm 1,32	3,0 \pm 0,74	6,0 \pm 1,41
Нейтрофіли, %:	–	–	–	–
Юні	0	0	0	0
Паличкоядерні	5,0 \pm 0,51	5,0 \pm 0,66	5,0 \pm 0,58	4,0 \pm 3,37
Сегментоядерні	33,0 \pm 2,06	35,0 \pm 3,16	37,0 \pm 4,97	34,0 \pm 3,29
Лімфоцити, %	54,0 \pm 1,57	48,0 \pm 1,74	51,0 \pm 4,30	52,0 \pm 3,47
Моноцити, %	4,0 \pm 0,93	4,0 \pm 0,80	4,0 \pm 0,49	4,0 \pm 0,63
Лейкоцитарний індекс	1,67 \pm 0,16	1,44 \pm 0,18	1,58 \pm 0,39	1,63 \pm 0,28
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	0,62 \pm 0,04	0,68 \pm 0,08	0,78 \pm 0,15	0,64 \pm 0,08

Примітки: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$ порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2 – Гематологічні показники у щурів під час застосування оксаліплатину та ліоліву на 21 добу експерименту (M±m)

Гематологічні показники	Контрольна група, n=5	Дослідні групи		
		I група	II група	III група
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,40±0,03	4,40±0,08	4,36±0,23	4,30±0,14
Гемоглобін, г/л	140,2±2,13	141,0±3,73	143,6±8,64	138,0±4,16
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	555,0±17,18	226,0±9,27***	378,0±13,56**	288,0±3,74***
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	9,92±0,45	4,66±0,15***	8,76±0,32	6,28±0,35**
Еозинофіли, %	3,0±1,32	4,0±0,84	6,0±1,18	4,0±0,84
Нейтрофіли, %:	–	–	–	–
Юні	0	0	0	0
Паличкоядерні	3,0±0,49	3,0±0,55	4,0±0,60	4,0±0,25
Сегментоядерні	39,0±3,06	38,0±4,51	39,0±3,70	34,0±2,60
Лімфоцити, %	52,0±2,02	51,0±3,90	48,0±4,59	57,0±1,97
Моноцити, %	4,0±0,51	4,0±0,49	3,0±0,37	2,0±0,25
Лейкоцитарний індекс	1,37±0,18	1,44±0,23	1,34±0,31	1,77±0,22
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	0,75±0,09	0,75±0,16	0,80±0,12	0,60±0,06

Примітки: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; * – $p \leq 0,001$ порівняно з контрольною групою.

Результати досліджень та їх обговорення.

Під час аналізу результатів гематологічного дослідження було встановлено зміни вмісту кількості загальних лейкоцитів і тромбоцитів. Одержані дані у дослідних групах в різному ступені відрізнялися від контрольної групи. Кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну та інтегральні показники лейкограми не відрізнялися у всіх групах тварин (**табл. 1**).

Таблиця 3 – Динаміка змін кількості тромбоцитів і лейкоцитів у крові щурів під час застосування оксаліплатину та ліоліву (Me, %25–%75, $p < 0,05$)

Групи тварин	14 доба	21 доба
Тромбоцити		
I група, n=5	210,0 * 95,0 – 240,0	230,0 * 205,0 – 245,0
II група, n=5	340,0 * 285,0 – 350,0	380,0 * \diamond 350,0 – 405,0
III група, n=5	280,0 * 260,0 – 340,0	290,0 * 280,0 – 295,0
Контрольна група, n=5	598,0 505,0 – 690,0	550,0 525,0 – 587,5
Лейкоцити		
I група, n=5	4,00 * 2,10 – 4,25	4,80 * \diamond 4,30 – 4,95
II група, n=5	8,50 7,00 – 9,20	8,90 8,05 – 9,40
III група, n=5	5,90 * 4,95 – 6,25	6,50 * 5,45 – 7,00
Контрольна група, n=5	9,90 8,05 – 10,7	9,60 9,15 – 10,85

Примітки: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показником контрольної групи; \diamond – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показником на 15 добу.

У першій групі тварин, яким не застосовувати гепатопротекторний препарат, кількість тромбоцитів на 15 добу експерименту була знижена у 3,4 рази, у другій групі – у 1,9 рази, у третій – у 2 рази. Кількість лейкоцитів була зниженою у першій і третій групах тварин у 2,8 та 1,7 рази відповідно. Проте у другій групі щурів кількість лейкоцитів залишалася незмінною порівняно з контрольною групою.

На 21 добу експерименту кількість тромбоцитів була знижена у групах тварин наступним чином: в першій – у 2,5 рази, другій – у 1,5, в третій – у 1,9 рази порівняно з контрольною групою. Кількість лейкоцитів була знижена в першій та третій групах відповідно у 2,1 та 1,6 рази, решта гематологічних показників залишалася незмінною порівняно з контрольною групою тварин (**табл. 2**).

Динаміка вмісту тромбоцитів у крові щурів вказує на збільшення їх кількості у крові щурів на 21 добу порівняно з 15 добою експерименту. Найнижчий вміст тромбоцитів на 21 добу експерименту спостерігався у першій групі тварин, найвищий – у другій групі тварин, і був збільшений у 1,12 рази порівняно з показником на 15 добу (**табл. 3**).

Динаміку збільшення кількості лейкоцитів з 15 до 21 доби експерименту було встановлено у першій групі тварин, проте це збільшення не було суттєвим, оскільки показник не збільшився до рівня контрольної групи. У третій групі щурів кількість лейкоцитів в крові на 15 та 21 добу експерименту була нижче, ніж у контрольній групі. Найвищий вміст лейкоцитів серед дослідних груп щурів був у другій групі – їх кількість не відрізнялось від контрольної групи як на 15, так і на 21 добу експерименту.

Висновки

1. У щурів під час застосування цитостатичного препарату Оксалиплатину і гепатопротектору на ліпосомальній основі «Ліолив» в периферійній крові тварин першої і третьої груп спостерігаються зміни кількості лейкоцитів і тромбоцитів, що є реакцією організму тварин на введення цитостатику і, як наслідок, часто супроводжується пригніченням лейкоцито- і тромбоцитопоезу.
2. У другій групі тварин, які отримували в експерименті гепатопротекторний препарат на ліпосо-

мальній основі «Ліолив» перед введенням цитостатику, кількість лейкоцитів у периферійній крові не знижувалась на 15 та 21 добу експерименту порівняно з контрольною, на відміну від першої і третьої груп щурів.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Планується розробка схеми лікування онкологічних пацієнтів з використанням гепатопротекторного препарату «Ліолив» для профілактики ускладнень хіміотерапії.

References

1. Kryachok IA, Sivak LA, Aleksik EM, i dr. Otsenka gematologicheskoy toksichnosti khimioterapii po skheme FACu bolnykh so zlokachestvennyimi opukholyami grudnoy zhelezy. *Klinicheskaya onkologiya*. 2012; 7 (3): 1–5. [Russian].
2. Khrichkova TYu, Goldberg VE, Zhdanov VV, i dr. Mekhanizmy gematologicheskoy toksichnosti tsisplatina i kselody u usloviyakh kombinirovannoy terapii bolnykh disseminirovannym rakom zheludka. *Byulleten SO RAMN*. 2005; 4 (118): 64–8. [Russian].
3. Nerodo GA, Levchenko NE, Guskova EA, Guskova NK. Strukturnye izmeneniya kletok krovi pod vliyaniem tsitostatikov u bolnykh s retsidivami i metastazami raka sheyki matki (in vitro). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2007; 4 (24): 80–3. [Russian].
4. Shimizu T, Abu Lila AS, Nishio M, Doi Y, Ando H, Ukawa M, Ishima Y, Ishida T. Modulation of antitumor immunity contributes to the enhanced therapeutic efficacy of liposomal oxaliplatin in mouse model. *Cancer Sci*. 2017 Sep; 108 (9): 1864–9. PMID: 28643902. PMCID: PMC5581521. doi:10.1111/cas.13305.
5. Zhang B, Wang T, Yang S, Xiao Y, Song Y, Zhang N, Garg S. Development and evaluation of oxaliplatin and irinotecan co-loaded liposomes for enhanced colorectal cancer therapy. *J Control Release*. 2016 Sep 28; 238: 10–21. PMID: 27432750, doi:10.1016/j.jconrel.2016.07.022.
6. *Laboratorni metodi doslidzhen u biologiyi, tvarinnitvi ta veterinarniy meditsini: dovidnik*. Za red VV Vlizla. Lviv: SPOLOM, 2012. 764 S. [Ukrainian].
7. Leontyeva FS, Morozenko DV, Korzh IV, ta in. Intehralni pokazniki leykohrami v otsintsi imunnoho statusu khvorikh na osteoartroz velikikh suhlobiv. *Problemi bezperervnoi medichnoi osviti ta nauki: nauково-praktichniy zhurnal*. 2012; 4: 79–83. [Ukrainian].
8. Hlants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*: Per s anhl. M: Praktika, 1998. 459 s. [Russian].

УДК 612.1:57.084.1-615.227.3-275.2

**ДИНАМИКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У КРЫС
ПОД ВЛИЯНИЕМ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ОКСАЛИПЛАТИН
И ЦИТОПРОТЕКТОРА «ЛИОЛИВ»**

Бардер Э. Г.

Резюме. В статье проведена оценка результатов гематологического исследования экспериментальных крыс при применении цитостатического препарата оксалиплатин и цитопротекторного препарата «Ліолив» на разных сроках наблюдения. Всего в эксперименте было обследовано 40 крыс. Крысам контрольных групп вводили физиологический раствор, крысам I группы – оксалиплатин, II группы – сначала лиолив, затем оксалиплатин, III группы – сначала оксалиплатин, затем лиолив. Введение препаратов проводили 5 раз каждый 3-й день эксперимента. Продолжительность эксперимента – 21 сутки. В первой группе животных количество тромбоцитов на 15 сутки эксперимента было снижено в 3,4 раза, в II группе – в 1,9 раза, в III группе – в 2 раза. Количество лейкоцитов было пониженной в I и III группах животных в 2,8 и 1,7 раза соответственно. Однако в II группе крыс количество лейкоцитов оставалось неизменной по сравнению с контрольной группой. На 21 сутки эксперимента количество тромбоцитов было снижено в группах животных следующим образом: в первой – в 2,5 раза, второй – в 1,5, в третьей – в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой. Количество лейкоцитов было снижено в I и III группах соответственно в 2,1 и 1,6 раза, остальные гематологические показатели оставались неизменными по сравнению с контрольной группой животных. Динамику увеличения количества лейкоцитов с 15 до 21 суток эксперимента было установлено в I группе животных, однако это увеличение не было существенным, поскольку показатель не увеличился до уровня контрольной группы. В III группе животных количество лейкоцитов в крови на 15-е и 21-е сутки эксперимента было ниже, чем в контрольной группе. Высокое содержание лейкоцитов среди опытных групп животных было во второй группе – их количество не отличалось от

контрольної групи як на 15-е сутки, так і на 21 сутки експеримента. Динаміка содержания тромбоцитів в крові живих тварин вказує на збільшення їх кількості на 21-е сутки порівняно з 15-ми сутками експеримента. Низьке содержание тромбоцитів на 21 сутки експеримента спостерігали в I групі живих тварин, найвищий рівень – во II групі живих тварин, і були збільшені в 1,12 рази порівняно з показателем на 15 сутки. Таким чином, в експерименті при застосуванні цитостатичного препарату оксалиплатин і гепатопротектора на ліпосомальній основі «Ліолів» в периферическій крові живих тварин I і III груп спостерігаються зміни кількості лейкоцитів і тромбоцитів, що є реакцією організму живих тварин на введення цитостатиків і, як наслідок, часто супроводжується угнетенням лейкоцито- і тромбоцитопоеза. Во II групі живих тварин, отримавших препарат «Ліолів» перед введенням цитостатиків, кількість лейкоцитів в периферическій крові не знизилася на 15-е і 21-е сутки експеримента порівняно з контрольною групою.

Ключові слова: криси, експеримент, гематологія, лейкоцити, тромбоцити, оксалиплатин, ліолів.

UDC 612.1: 57.084.1-615.227.3-275.2

Dynamics Of Hematological Parameters In Rats Under The Influence Of The Cytotoxic Preparation Oxaliplatin And Cytoprotector "Lioliv"

Barder E. G.

Abstract. The article evaluates the results of hematological research of experimental rats using oxaliplatin and lichen at different observation time periods.

Materials and methods. A total of 40 rats were examined. контрольных груп вводили фізіологічний розчин, криси I групи – оксалиплатин, II групи – спочатку ліолів, потім оксалиплатин, III групи – спочатку оксалиплатин, потім ліолів. Rats of control groups (2 groups with 5 rats in each group) were injected saline, rats of the 1st group got "Oxaliplatin", the 2nd group rats were first drugged in with "Lioliv" then "Oxaliplatin", and the 3rd group III was first doped with "Oxaliplatin" then "Lioliv". The administration of the drugs was carried out five times every 3rd day of the experiment. The duration of the experiment was 21 days.

Results and Discussion. In the first group of animals, the number of platelets per 15 days of the experiment was reduced by 3.4 times, in the second group – by 1.9 times, in the third group – by 2 times. The number of leukocytes in animals was decreased in groups I and III by 2.8 and 1.7 times, respectively. However, in the second group of rats, the number of leukocytes remained unchanged compared with the control group. At 21 days of the experiment, the number of platelets was reduced in the groups of animals in the following way: in the first one – by 2.5 times, in the second – by 1.5, in the third – by 1.9 times compared with the control group. The number of leukocytes was reduced in the second and third groups in 2.1 and 1.6 times respectively. In the 1st the hematological parameters remained unchanged compared with animals of the control group. The dynamics of platelet counts in rat blood indicates an increase in their number after 21 days compared to 15 days of the experiment. The low platelet count for 21 days of the experiment was observed in the first group of animals, the highest rate was in the second group of animals, and was increased by 1.12 times as compared with the indicator for 15 days. The dynamics of the increase in the number of leukocytes from 15 to 21 days of the experiment was established in the first group of animals, but this increase was not significant, as the index did not increase to the control group. In the third group of rats, the number of leukocytes in the blood at 15 and 21 days of the experiment was lower than in the control group. The high content of leukocytes among the experimental groups of rats was in the second group – their number did not differ from the control group for both 15 and 21 days of the experiment. Dynamics of platelets in the blood of animals indicates an increase in their number on the 21st day compared with the 15th day of the experiment. A low platelet count on the 21st day of the experiment was observed in the 1st group of animals, the highest level in the 2nd group of rats, and was increased 1.12 times compared to the 15th day.

Conclusions. Thus, when using the cytostatic drug "Oxaliplatin" and the hepatoprotector on the liposomal basis "Lioliv" we observed changes in the number of leukocytes and platelets in the peripheral blood of rats in groups I and III. These changes were the reaction of rats' organisms to the administration of cytostatics accompanied, as a consequence, by leukocytosis and thrombocytopoiesis. In the second group of animals receiving "Lioliv" before cytostatic administration, the number of leukocytes in the peripheral blood did not decrease by 15 and 21 days of the experiment compared with the control group, in contrast to the groups I and III.

Keywords: rats, experiment, hematology, leukocytes, platelets, Oxaliplatin, Lioliv.

Стаття надійшла 27.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування