



УДК:577.1:612.015

М. І. Харів, Б. В. Гутий, В. І. Буцяк, І. І. Харів

**ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ ЗА УМОВ
ОКСИДАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА ЗА ДІЇ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ***Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С. З. Гжицького, вул. Пекарська, 50, Львів 79010, Україна, bvh@ukr.net*

У статті наведено результати досліджень впливу розробленого комплексного ліпосомального препарату на динаміку гематологічних показників організму щурів за умов змодельованого оксидативного стресу, викликаного застосуванням тетрахлорметану. Внутрішньом'язове введення щурам 50% тетрахлоретану у дозі 0,25 мл на 100 г маси тіла тварини, спричиняє антигенне навантаження на організм і призводить до порушення фізіологічного рівня гематологічних показників організму дослідних тварин. Про це вказує зменшення кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну, концентрації гемоглобіну в еритроциті, збільшення кількості лейкоцитів, маси гемоглобіну в еритроциті та збільшенням кольорового показника.

Для нормалізації гематологічних показників організму щурів за розвитку оксидативного стресу доцільно застосовувати ліпосомальний препарат, який у своєму складі містить бутафосфан, інтерферон, розторопшу плямисту та вітаміни. При застосуванні ліпосомального препарату щурам, за умов оксидативного стресу, у крові настає нормалізація гематологічних показників, а саме на 14 добу в межах фізіологічних величин були показники кількості еритроцитів вмісту гемоглобіну, кількості лейкоцитів та індекси червоної крові порівняно з контролем, що вказує на відновлення гемопоетичної функції кісткового мозку

Ключові слова: тетрахлорметан, печінка; бутафосфан; інтерферон; розторопша плямиста; вітаміни, кров.

M. Khariv, B. Gutyj, V. Butsyak, I. Khariv

**HEMATOLOGICAL INDICES OF RAT ORGANISMS UNDER CONDITIONS OF
OXIDATIVE STRESS AND LIPOSOMAL PREPARATION ACTION***¹Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies**named after S. Z. Gzhytskyj,**50, Pekarska St., Lviv, 79010, Ukraine, bvh@ukr.net*

The article deals with the results of search of the influence of developed complex liposomal drug on dynamics of hematological parameters of rat organisms under conditions of simulated oxidative stress caused by the use of carbon tetrachloride. Intramuscular injection of 50% tetrachloromethane to rats at a dose of 0.25 ml per 100 g of body weight causes antigenic load on the body and leads to disruption of physiologic level of hematological indices of experimental animal organisms. This indicates the number reduce of red blood cells, hemoglobin content, hemoglobin concentration in erythrocyte, increasing the number of leukocytes, mass of hemoglobin in erythrocyte and increased of color index.

To normalize the hematological indices of rat organisms for the development of oxidative stress it is advisable to apply the liposomal drug that incorporates contains butafosfan, interferon, milk thistle and vitamins. When using liposomal drug to rats, under conditions of oxidative stress, the normalization of hematological indices comes in blood, namely on 14th day within physiological variables were indicators of the number of erythrocytes of hemoglobin content, white blood cell count and indices of red blood cells compared to controls, indicating a recovery of hematopoietic function of marrow.

Key words: carbon tetrachloride, liver; butafosfan; interferon; milk thistle; vitamins, blood.

ВСТУП

Оксидаційний стрес був вперше визначений як порушення рівноваги між прооксидантами і антиоксидантами на користь перших. Протягом останніх десяти років дослідники визначили роль оксидативного стресу при різних токсичних ураженнях печінки (Vishnevskaya, 2012). Із літературних джерел відомо, що надлишкове накопичення продуктів ПОЛ викликає набряк мітохондрій, роз'єднання процесів дихання та окисного фосфорилування, ушкодження сульфгідрильних груп тіолових ферментів. Фактори, що викликають оксидативний стрес - порушення окисно-відновної рівноваги в бік окиснення і утворення вторинних вільних радикалів. До патологічних порушень гомеостазу, які призводять до оксидативного стресу, зокрема, відносять: зміна гомеостазу у результаті дії патологічних чинників; зміна гомеостазу у результаті порушення генетичної інформації; дефект регулюючої системи або органу-мішені (Fira, 2003). За дії патологічного чинника проходить зміна інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, накопичення в крові концентрації продуктів вільнорадикального окиснення та активних форм кисню, зниження буферної ємності крові відносно підтримування оптимальних параметрів інтенсивності вільнорадикальних реакцій

Розробка методів інтегральної корекції оксидативного стану в організмі тварин за дії різних чинників ризику є важливим фактором у процесі створення біобезпечних та високоефективних препаратів парентерального та перорального призначення (Skry`pny`k, 2007; Vyshtakaliuk et al., 2015). Для підвищення адаптаційної здатності й імунобіологічної реактивності організму, посилення протеїнсинтезувальної та ензимної функції тварин в останні роки з успіхом використовують нові комплексні препарати (Batakov, 2001; Liu and Finley, 2005; Rababah et al., 2005; Cherkashina and Petrenko, 2006). Окремими авторами встановлено стимулювальний вплив бутафосфану, розторопші, вітамінів на активність захисних систем організму та гепатопротекторної дії у тварин (Batakov, 2001; Yatsenko et al., 2004; Khariv, 2013). Однак метаболічна дія цих препаратів на функцію печінки та гематологічні показники на даний час у науковій літературі висвітлена недостатньо.

Наведене вище обґрунтовує доцільність дослідження впливу комплексного ліпосомального препарату в склад якого входять бутафосфан, інтерферон,



розторопша та вітаміни на формування імунітету та забезпечення високої природної резистентності у тварин, їхнього впливу на функцію печінки, позитивного впливу на обмін речовин в їхньому організмі, підвищення росту і збереженості поголів'я.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводили на молодих білих лабораторних щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 180-200 г, які утримувалися у стандартних умовах інститутського віварію державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок. Протягом усього експерименту щурів утримували на збалансованому раціоні, що містив усі необхідні компоненти, питну воду тварини отримували без обмежень із скляних поїлок об'ємом 0,2 літра.

Було сформовано три групи щурів по 20 тварин у кожній. Щурам першої і другої дослідних груп групи для отримання оксидативного стресу на першу і третю добу досліджень вводили внутрішньом'язово 50 % тетрахлорметан у дозі 0,25 мл на 100 г маси тіла тварини, яку визначали їх щоденним зважуванням, що дозволило чітко дотримуватися досліджуваної дози препарату протягом усього експерименту. Тварини контрольної групи отримували аналогічний об'єм води для ін'єкцій. Теоретично можливий вплив води на аналізовані геметологічні і біохімічні показники був однаковим як на дослідні, так і на контрольну групу тварин. Другій дослідній групі тварин на першу і третю доби досліджень за годину після введення тетрахлоретану додатково вводили ліпосомальний препарат 2 мл на тварину. В склад даного препарату входять наступні речовини: бутафосфан, інтерферон, розторопша ін'єкційна та вітаміни А, Е і Д₃. Кров для біохімічних та гематологічних досліджень забирали під ефірним наркозом з яремної вени на другу, п'яту, десятю та п'ятнадцяту доби експерименту.

Утримання, годівлю, догляд та усі маніпуляції з тваринами здійснювали згідно з Європейською конвенцією «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Експерименти проводили з дотриманням принципів гуманності, викладених у директиві Європейської Спільноти (Directive..., 2010).

Кількість еритроцитів і лейкоцитів підраховували на сітці Горяєва лічильної камери за загальновизнаною методикою. Рівень гемоглобіну крові визначали ціангемоглобіновим методом з використанням ФЕК-М за методом Г.В. Дервіза і А.Г. Воробйова. Величину гематокриту визначали центрифугуванням крові у мікропіпетках за 3000 об/хв. За величинами показників кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну крові і величини

гематокриту, за відповідними формулами, шляхом математичних розрахунків, вираховували такі величини індексів червоної крові: середній об'єм одного еритроцита (MCV), середня маса гемоглобіну в еритроциті (MCH), середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC), колірний показник (КП) (Vlizlo et al., 2012).

Аналіз результатів досліджень проводили за допомогою пакету програм Statistica 6.0. Вірогідність різниць оцінювали за t-критерієм Стюдента. Результати вважали вірогідними при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Важливість клініко-діагностичного дослідження крові в тому, що через тканинну рідину вона забезпечує безпосередній зв'язок між органами і тканинами і відображає внутрішні процеси і зміни в організмі а, за патологічних станів, сама змінюється якісно і кількісно. Результати досліджень гематологічних показників організму щурів за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату наведені у табл. 1. Встановлено, що після розвитку оксидативного стресу у щурів, викликаного введенням тетрахлорметану (дослідна група 1), дані показники відрізнялися за показники контрольної групи тварин. Це зумовлено негативним впливом тетрахлорметану на еритропоетичну функцію кісткового мозку.

Нами встановлено на 2-у добу досліду у першої дослідної групи тварин (Д₁), яким вводили внутрішньом'язово тетрахлорметан, зменшення кількості еритроцитів до $4,35 \pm 0,12$ Т/л проти $6,45 \pm 0,15$ Т/л у клінічно здорових, що на 48,3 % менше ($P < 0,001$). Рівень гемоглобіну крові із $149,65 \pm 1,58$ г/л знизився до $119,36 \pm 2,25$ г/л, що на 25,4 % менше ($p < 0,025$) ніж у клінічно здорових тварин. Відомо, що рівень гемоглобіну знаходиться в прямій залежності від кількості еритроцитів. Проте, як видно з даних таблиці, за оксидативного стресу, у щурів кількість еритроцитів зменшилася на 48,3 %, а рівень гемоглобіну крові знизився на 25,4 %. Це зумовлено гемолизом еритроцитів під дією тетрахлорметану. Зменшення кількості еритроцитів і гемоглобіну у крові щурів за оксидативного стресу вказує на пригнічення гемопоетичної функції кісткового мозку внаслідок дії тетрахлорметану.

Непропорційне зменшення кількості еритроцитів і зниження рівня гемоглобіну крові пояснюється тим, що в зв'язку із зменшенням загальної кількості еритроцитів у кров'яне русло проникають молоді еритроцити, що мають великий об'єм, а тому і більшу масу гемоглобіну, у порівнянні із старими еритроцитами з меншим об'ємом. Проте, концентрація гемоглобіну в молодих еритроцитах менша, ніж у старих. На основі показників кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну крові і величини гематокриту не можна об'єктивно оцінити гемопоетичну функцію кісткового мозку. Для цього визначають величини індексів червоної крові: середній об'єм одного еритроцита (MCV), збільшення величини якого (макроцитоз) є показником



помірного еритроцитозу. Середня маса гемоглобіну в еритроциті (MCH), буває високою за гемолітичної і мієлотоксичної анемії. Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC) зростає після гіперхромної анемії та зменшується за виникнення залізодефіцитної анемії. Збільшення його величини вказує на наявність у крові «молодих» еритроцитів із високим вмістом гемоглобіну, а зменшується - на наявність «старих» еритроцитів із низьким вмістом гемоглобіну.

Встановлено, що за оксидативного стресу в одному еритроциті середня маса гемоглобіну на 20,8 % більша, а його середня концентрація на 25 % менша, порівняно з клінічно здоровими тваринами. Така невідповідність між масою і концентрацією гемоглобіну в одному еритроциті зумовлена тим, що в крові наявні молоді еритроцити середній об'єм яких більший за нормальні величини. Зокрема, у клінічно здорових тварин середній об'єм одного еритроцита становив $43,7 \pm 1,16 \text{ мкм}^3$, а у хворих за оксидативного стресу $75,4 \pm 1,23 \text{ мкм}^3$, що на 72 % більше.

Наявність у хворих щурів молодих формених елементів крові з великою масою гемоглобіну, спричинило зміни величини колірного показника. У клінічно здорових тварин він складав $0,69 \pm 0,04$ од, а за оксидативного стресу $0,96 \pm 0,05$ од ($p < 0,025$). Досить високою на другу добу досліджень за оксидативного стресу була кількість лейкоцитів крові щурів першої дослідної групи і становила $15,88 \pm 0,82$ проти $9,38 \pm 0,85$ ($p < 0,025$), що вказує на наявність запальних процесів в організмі тварин. Збільшення величини гематокриту з $28,2 \pm 0,76$ об/% до $32,8 \pm 0,06$ об/% ($p < 0,05$), очевидно пов'язане з зневодненням організму і згущенням крові внаслідок негативної дії тетрахлорметану на організм щурів.

Слід зазначити, що на п'яту і десятю добу досліджень гематологічні показники крові щурів у першої дослідної групи яким вводили тетрахлорметан незначно змінювались і залишались високими від показників контрольної групи тварин.

На 14-у добу наших досліджень у першій дослідній групі щурів кількість еритроцитів становила $4,32 \pm 0,095$ Т/л проти $6,45 \pm 0,152$ Т/л, що на 49 % менше від показників контрольної групи тварин ($p < 0,001$). А рівень гемоглобіну на даний період у щурів за умов оксидативного стресу становив $137,97 \pm 1,445$ Г/л проти $149,65 \pm 1,580$, що на 9 % вище контрольних показників ($p < 0,025$). Досить високими на 14-у добу досліджень у першій дослідній групі залишались показники, а саме кількість лейкоцитів була вищою на 67 %, величина гематокриту на 18,4 %, об'єм еритроцита на 67,1 %, маса гемоглобіну на 37,6 %, колірний показник на 37,6 %, проте, концентрація гемоглобіну була нижчою на 32,3 % від показників контрольної групи тварин, що вказує на пригнічення еритропоетичної функції кісткового мозку на даний період досліджень

Таблиця 1. Морфологічні показники крові щурів за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату ($M \pm m$; $n = 5$)

Показник	Дослідна група	Доба досліджень			
		2	5	10	14
Еритроцити, Т/л	К		6,45±0,152		
	Д ₁	4,35±0,120 ***	4,38±0,095 ***	4,29±0,057	4,32±0,095
	Д ₂	5,44±0,106 ***	5,51±0,129 ***	***	***
				5,59±0,124 **	6,21±0,195
Гемоглобін, Г/л	К		149,65±1,580		
	Д ₁	122,36±2,252	139,17±2,114	140,83±0,848	137,97±1,445
	Д ₂	**	**	**	**
		138,11±1,543**	141,49±1,806*	147,26±1,600	151,31±1,728
Лейкоцити, Г/л	К		9,38±0,851		
	Д ₁	15,88±0,826 **	20,75±1,561	20,00±1,443	15,67±1,922
	Д ₂	16,88±1,972 **	***	***	*
			14,88±1,59**	12,00±1,620	9,86±1,510
Величина гематокриту, об%	К		28,2±0,76		
	Д ₁	32,8±1,38	32,4±1,68	32,6±1,43	33,4±1,58
	Д ₂	31,8±1,28	29,4±1,03	28,6±0,97	28,4±1,05
	Об'єм еритроцита, мкм ³		43,7±1,16		
Маса гемоглобіну в еритроциті, пг	К		23,20±1,55		
	Д ₁	28,03±1,35 **	31,74±1,34 **	32,82±1,36 **	31,93±1,40 **
	Д ₂	27,23±1,39	28,53±1,50 *	26,34±1,50	25,73±1,50
Концентрація гемоглобіну в еритроциті, %	К		53,10±1,35		
	Д ₁	42,48±1,41***	42,95±1,37***	43,19±1,35***	41,30±1,40***
	Д ₂	43,43±1,39**	51,52±1,39	51,49±1,36	53,27±1,38
Колірний показник	К		0,69±0,04		
	Д ₁	0,84±0,05 **	0,95±0,04 **	0,98±0,05 **	0,95±0,05 **
	Д ₂	0,81±0,04**	0,79±0,04 *	0,78±0,04 *	0,77±0,04

* $p < 0,05$; ** $p < 0,025$; *** $p < 0,001$

Як встановлено в наших дослідках і у дослідках інших авторів, еритроцити мали значно більшу масу гемоглобіну внаслідок збільшення середнього об'єму одного еритроцита. Проте, середня концентрація гемоглобіну в такому еритроциті була менша за нормальну, що призводить до гіпохромії. Це компенсаторна реакція організму, що настає внаслідок розвитку гіпоксії тканин, яка спричинена зменшенням загальної кількості еритроцитів. Вона



спрямована на встановлення оптимального рівня гемоглобіну для повного використання його функціональних можливостей. Відомо, що за меншої концентрації гемоглобіну в еритроциті його здатність зв'язувати кисень відносно вища, що відіграє позитивну роль в забезпеченні транспортування до тканин оксигену.

За умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату у щурів другої дослідної групи (D_2) нами встановлено нормалізацію гематологічних показників протягом досліджень. А саме, на п'яту і десятю добу досліджень нами встановлено вірогідне зростання кількості еритроцитів відповідно $5,91 \pm 0,129$ Т/л і $5,59 \pm 0,124$ Т/л, проте даний показник на даний період досліджень був ще низьким відповідно на 17,1% і 14,3 % порівняно з цим показником контрольної групи тварин. На п'яту і десятю добу досліджень нами було встановлено і зростання рівня гемоглобіну відповідно $151,49 \pm 1,81$ Г/л і $147,26 \pm 1,60$ Г/л, слід зазначити, що на десятю добу досліджень показник рівня гемоглобіну був уже в межах контрольних величин, що вказує на поступову нормалізацію гемопоетичної функції кісткового мозку за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату.

Відновлення гемопоетичної функції кісткового мозку у щурів при застосуванні ліпосомального препарату пояснюється тим, що до складу препарату входить розторопша плямиста. А з джерел літератури відомо, що плоди містять високий рівень вітамінів А і К, та мікроелементів – Кобальту, Купруму, Феруму, що беруть безпосередню участь у процесах гемопоезу. По-друге, плоди розторопші містять флаволігнан «Силімарин». Його гепатопротекторна дія та підвищення дезінтоксикаційної функції печінки зменшує, або унеможлиблює подразнювальну дію токсинів, які надходять в організм тварин.

Слід зазначити, що на п'яту і десятю добу наших досліджень за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату настає відновлення і кількості лейкоцитів до показників контрольної групи тварин. Проте даний показник був ще досить високим, а саме на п'яту добу на 58,5 %, десятю добу на 27,9 % вище від показників контрольної групи тварин.

На десятю добу досліджень за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату гемопоетична функція кісткового мозку відновилася не повністю. Хоча на даний період часу в межах фізіологічних величин були показники: величина гематокриту, маса гемоглобіну, концентрація гемоглобіну. Проте великий середній об'єм одного еритроцита $51,20 \pm 1,19$ мкм³ проти $43,7 \pm 1,16$ мкм³ вказує на неповне відновлення гемопоетична функція кісткового мозку.

На чотирнадцяту добу досліджень за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату у щурів другої дослідної групи спостерігаємо

нормалізацію показників кількості еритроцитів, лейкоцитів і вмісту гемоглобіну. В межах нормальних величин були величини індексів червоної крові. Це вказує на те, що гемопоетична функція кісткового мозку повністю відновлюється на 14 добу досліджень.

Отже, на основі наших досліджень встановлено позитивну дію ліпосомального препарату на організм щурів, які були інтоксиковані тетрахлорметаном, що проявляється нормалізацією гематологічних показників у щурів.

Ряд авторів (Calabrese et al., 1999; Chen et al., 2000; Weber et al., 2003; Lee et al., 2004; Usha et al., 2007; Saba et al., 2010) зазначають, що токсична дія тетрахлорметану на печінку також супроводжується порушенням гемопоетичної функції кісткового мозку, що характеризується зміною морфологічних показників крові. Згідно літературних даних зміна морфологічних показників крові тісно пов'язана із порушенням еритропоетичної функції кісткового мозку (Wolf, 1999; Sato et al., 1999; Longo et al., 2007; Morita et al., 2009; Kumarappan et al., 2011). У проведених дослідках встановлено, що у тварин, за інтоксикації тетрахлорметаном, настає пригнічення кровотворної функції кісткового мозку. На це вказує зменшення кількості еритроцитів та зниження вмісту гемоглобіну крові. Після зменшення кількості еритроцитів і зниженні рівня гемоглобіну крові настає тканинна гіпоксія внаслідок чого сповільнюються оксигенувально-відновні процеси і погіршується обмін речовин у тканинах організму.

ВИСНОВКИ

За умов отруєння щурів тетрахлорметаном порушується гемопоетична функція кісткового мозку, що проявляється зменшення кількості еритроцитів на 48,3 %, вмісту гемоглобіну на 25,4 %, збільшенням кількості лейкоцитів на $15,88 \pm 1,97$ Г/л проти $9,38 \pm 0,851$ Г/л, що на 69,3 % вище контрольних показників, збільшенням маси гемоглобіну в еритроциті на 20,8%, зменшенням концентрації гемоглобіну в еритроциті на 25%, збільшенням об'єму еритроцита на $75,4 \pm 1,23$ мкм³ проти $43,7 \pm 1,16$ мкм³, що на 72,5 вище контрольних показників, та збільшенням кольорового показника на 39,1 %.

При застосуванні ліпосомального препарату щурам, за умов оксидативного стресу протягом досліджень, у крові настає нормалізація активності гематологічних показників, а саме на 14 добу в межах фізіологічних величин були показники кількості еритроцитів вмісту гемоглобіну, кількості лейкоцитів та індекси червоної крові порівняно з контролем, що вказує на відновлення гемопоетичної функції кісткового мозку.

Перспективою подальших розвідок є дослідження лейкограми у крові щурів за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Вишнева Т. Я. Анализ гематологических показателей у кроликов в условиях стресса и его иммунокоррекции // Инновационному развитию АПК и аграрному образованию — научное обеспечение: материалы Всероссийской научн.-практ. конф. В 3-х т. Т. 2 / ФГБОУ ВПО Ижевская ГСХА. — Ижевск: ФГБОУ ВПО Ижевская ГСХА, 2012. — С. 10–15.
2. Влізло В. В. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін.; за ред. В. В. Влізла. Львів : Сполом, 2012. - 764 с.
3. Скрипник І. М. Гепатопротекторні засоби в сучасній гепатології//Consilium MedicumUkraina. - 2007. - №1(5). - С. 11-15.
4. Фіра Л. С. Корекція крезацином метаболічних порушень в печінці щурів за умов комбінованої дії на організм тетрахлорметану та нітриту натрію // Наук. вісник Ужгород. нац. універ. Серія: Біологія. – 2003. – № 12. – С. 171 – 173.
5. Харів І. І. Лікування індіків «Ампролінсілом» і бровітакокцидом за еймеріозо-гістомонозної інвазії / І.І. Харів // Збірник наукових праць Луганського національного аграрного університету. Серія «Ветеринарні науки». – 2013. - №49. - С.154-158.
6. Яценко О. Ю. Вплив рибіфлану на функціональний стан печінки щурів при хронічному ураженні тетрахлорметаном / О.Ю. Яценко, О.Л. Малоштан // Вісник фармації. - 2004. - №1 (37). - С. 67-70.
7. Batakov E. A. Effect of Silibum marianum oil and legalon on lipid peroxidation and liver antioxidant systems rats intoxicates with carbon tetrachloride. Eksp. Klin. Farmakol. - 2001. - 64, 53-55.
8. Calabrese E., Leonard D. Zhao Xiaoqiang. Role of tissue repair in carbon tetrachloride hepatotoxicity in male and female Sprague-Dawley and Wistar rats. International Journal of Toxicology. 1999. – 15, 62–69.
9. Cherkashina D. V., Petrenko A. Yu. Hepatoprotective effect of fetal tissue cytosol and its thermostable fraction in rats with carbon tetrachloride-induced hepatitis. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2006. – 141 (4), 544-547.
10. Kumarappan C. Protective and curative effects of polyphenolic extracts from Ichnocarpus frutescense leaves on experimental hepatotoxicity by carbon tetrachloride and tamoxifen / C. Kumarappan, M. Vijayakumar, E. Thilagam [et al.] // Annals of Hepatology. - 2011. - Vol. 10, № 1. - P. 63-72.
11. Lee J.Y The preventive inhibition of chondroitin sulfate against the CCl4-induced oxidative stress of subcellular level /J.Y Lee, J.H. Lee, H.J. Kim [et al.] //Arch.Pharm.Res. - 2004. - Vol. 27, №3. - P.340-345.
12. Li D. Effects of indoleamine 2,3-dioxygenases in carbon tetrachloride-induced hepatitis model of rats / D. Li, H. Cai, M. Hou, D. Fu [et al.] //Cell Biochem Funct. - 2012. - Jan 17. doi: 10.1002/cbf.2803. [Epub ahead of print].



13. Longo V., Chirulli V., Giovanni Gervasi P., Pellegrini M. Lisosan G, a powder of grain, does not interfere with the drug metabolizing enzymes and has a protective role on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Biotechnology Letters*. - 2007 - 29 (8), 1155-1159.
14. Morita M., Akai S., Hosomi H., Tsuneyama K., Nakajima M., Yokoi T. Drug-induced hepato-toxicity test using gamma-glutamylcysteine synthetase knockdown rat. *Toxicol. Lett.* - 2009. - 189 (2), 159-165.
15. Official Journal of the European Union L276/33, 2010. DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. 86/609/EC. 20.10.2010.
16. Saba A. B., Oyagbemi A. A., Azeez O. I. Amelioration of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and haemotoxicity by aqueous leaf extract of *Cnidioscolus aconitifolius* in rats. *Nig. J. Physiol. Sci.* - 2010 - 25, 139 – 147
17. Sato S., Dai W., Liu X.-L., Asano G. The protective effect of hepatocyte growth-promoting factor (pHGF) against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats: an ultrastructural study. *Medical Electron Microscopy*. - 1999. - 32 (3), 184-192
18. Usha K., Mary Kasturi G., Hemalatha P. Hepatoprotective effect of *Hygrophila spinosa* and *Cassia occidentalis* on carbon tetrachloride induced liver damage in experimental rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. - 2007 - 22 (2), 132-135.
19. Vyshtakaliuk A. B., Nazarov N. G., Porfiriev A. G., Zueva I. V., Minnechanova O. A., Mayatina O. V., Reznik V. S., Zobov V. V., Nicolskyi E. E. The influence of the Xymedon preparation (Hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine) on the rat liver recovery under toxic damage induced by carbon tetrachloride. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. - 2015 - 462 (1), 143-146.
20. Weber L. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model / L. Weber, M. Boll, A. Stampfl // *Crit. Rev. Toxicol.* - 2003. - V.3, №2. - P. 105-136.

REFERENCES

- Batakov, E. A. (2001). Effect of *Silibum marianum* oil and legalon on lipid peroxidation and liver antioxidant systems rats intoxicated with carbon tetrachloride. *Eksp. Klin. Farmakol.* 64, 53-55.
- Calabrese, E., Leonard, D. Zhao Xiaoqiang (1999). Role of tissue repair in carbon tetrachloride hepatotoxicity in male and female Sprague-Dawley and Wistar rats. *International Journal of Toxicology*. 15, 62-69.



- Cherkashina, D. V., Petrenko, A. Yu. (2006). Hepatoprotective effect of fetal tissue cytosol and its thermostable fraction in rats with carbon tetrachloride-induced hepatitis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 141 (4), 544-547.
- Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. (2010). *Official Journal of the European Union*.
- Fira, L.S. (2003). Korekciya krezacy`nom metabolichny`x porushen` v pechini shhuriv za umov kombinovanoyi diyi na organizm tetraxlormetanu ta nitry`tu natriyu. *Nauk. visny`k Uzhgorod. nacz. univer. Seriya: Biologiya*. 12, 171 – 173 (in Ukrainian).
- Khariv, I. I. (2013). Likuvannia indykiv Amprolinsylom i brovitakoktsydom za eimeriozo-histomonoznoi invazii. *Zbirnyk naukovykh prats Luhanskoho natsionalnoho ahrarnoho universytetu. Seriiia Veterynarni nauky*. 49, 154-158. (in Ukrainian).
- Kumarappan, C., Vijayakumar, M., Thilagam, E. (2011). Protective and curative effects of polyphenolic extracts from *Ichnocarpus frutescense* leaves on experimental hepatotoxicity by carbon tretrachloride and tamoxifen. *Annals of Hepatology*. 10 (1), 63-72.



- Lee, J. Y., Lee, J. H., Kim, H. J. (2004). The preventive inhibition of chondroitin sulfate against the CCl₄-induced oxidative stress of subcellular level. Arch.Pharm.Res. 27 (3), 340-345.
- Li, D., Cai, H., Hou, M., Fu, D. (2012). Effects of indoleamine 2,3-dioxygenases in carbon tetrachloride-induced hepatitis model of rats. Cell Biochem Funct. doi: 10.1002/cbf.2803. [Epub ahead of print].
- Longo, V., Chirulli, V., Giovanni Gervasi, P., Pellegrini, M. Lisosan, G. (2007). A powder of grain, does not interfere with the drug metabolizing enzymes and has a protective role on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Biotechnology Letters. 29 (8), 1155-1159.
- Morita, M., Akai, S., Hosomi, H., Tsuneyama, K., Nakajima, M., Yokoi, T. (2009). Drug-induced hepato-toxicity test using gamma-glutamylcysteine synthetase knockdown rat. Toxicol. Lett. 189 (2), 159-165.
- Saba, A. B., Oyagbemi, A. A., Azeez, O. I. (2010). Amelioration of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and haemotoxicity by aqueous leaf extract of *Cnidoscolus aconitifolius* in rats. Nig. J. Physiol. Sci. 25, 139 – 147
- Sato, S., Dai, W., Liu, X.-L., Asano, G. (1999). The protective effect of hepatocyte growth-promoting factor (pHGF) against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats: an ultrastructural study. Medical Electron Microscopy. - 32 (3), 184-192



Skry`pny`k, I.M. (2007). Gepatoprotetorni zasoby` v suchasnij gepatologiyi.

Consilium Medicumllkraina. 1(5), 11-15. (in Ukrainian).

Usha, K., Mary Kasturi, G., Hemalatha, P. (2007). Hepatoprotective effect of

Hygrophila spinosa andCassia occidentalis on carbon tetrachloride induced liver damage in experimental rats. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 22 (2), 132-135.

Vishnevskaya, T.Ya. (2012). Analiz gematologicheskikh pokazateley u krolikov v

usloviyakh stressa i ego immunokorreksii. Proceed. Int. Conf.

Innovatsionnomu razvitiyu APK i agrarnomu obrazovaniyu nauchnoye obespecheniye. Izhevsk (in Russian).

Vlizlo, V.V., Fedoruk, R.S., Ratych, I.B. (2012). Laboratorni metody` doslidzhen` u

biologiyi, tvary`nny`czty ta vetery`narnij medy`cy`ni. L`viv. Spolom (in Ukrainian).

Vyshtakaliuk, A.B., Nazarov, N.G., Porfiriev, A.G., Zueva, I.V., Minnechanova, O.A.,

Mayatina, O.V., Reznik, V.S., Zobov, V.V., Nicolskyi, E.E. (2015). The influence of the Xymedon preparation (Hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine) on the rat liver recovery under toxic damage induced by carbon tetrachloride.

Doklady Biochemistry and Biophysics. 462 (1), 143-146.



Weber, L., Boll, M., Stampfl, A. (2003). Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit. Rev. Toxicol.* 3(2), 105-136.

Yatsenko, O. Iu., Maloshtan, O. L. (2004). Vplyv rybiflanu na funktsionalnyi stan pechinky shuriv pry khronichnomu urazhenni tetrakhlorometanom. *Visnyk farmatsii.* 1(37), 67-70. (in Ukrainian).

Поступила в редакцію 07.02.2016

Как цитировать:

Khariv, M., Gutyj, B., Butsyak, V., Khariv, I. (2016). Hematological indices of rat organisms under conditions of oxidative stress and liposomal preparation action. *Biological Bulletin of Bogdan Chmelnytskyi Melitopol State Pedagogical University.* 6 (1), 276-289. **crossref** <http://dx.doi.org/10.15421/201615>

© Харів, Гутій, Буцяк, Харів, 2016

Users are permitted to copy, use, distribute, transmit, and display the work publicly and to make and distribute derivative works, in any digital medium for any responsible purpose, subject to proper attribution of authorship.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 3.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/)