

## Hematological profile of rats in experimental diclofenac-induced hepatitis

V.A. Gryshchenko

*National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine*

*Heroyiv Oborony St. 15, Kyiv 03041, Ukraine*

*E-mail: [viktoriya\\_004@ukr.net](mailto:viktoriya_004@ukr.net)*

*Submitted: 08.05.2017. Accepted: 18.07.2017*

Sodium diclofenac belongs to a group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which is indicated for inflammatory, degenerative and traumatic lesions system of the skeleton, muscles and connectives tissues. The features of changes in hematological (above all, morphological) indices in Wistar line rats for experimental reproduction of toxic hepatitis at oral introduction of diclofenac sodium in a dose of 12.5 mg / kg of body weight (once a day, within 14 days) were investigated. This rats demonstrated the development of chronic inflammatory process in liver that was characterized by reactive leukocytosis (an increase in the number of leukocytes by a factor of 3), neutrophil right shift, monocytopenia (a decrease in the number of monocytes by a factor of 2.6) together with compensatory lymphocytosis, high values of ESR (by a factor of 5.5), and thymol test (by a factor of 2.9). However, erythrocytopenia (a decrease in the number of erythrocytes by 44 %) – which is a sign of anemia development – was revealed in animals under the experimental toxic hepatitis. Besides it, the hemoglobin content was in the range of normal values that was an evidence of a compensatory role of red bone marrow in the maintaining homeostasis of the respiratory function of blood. There were no changes in blood rheology that was indicated by definite stability of the hematocrit value in sick animals. We registered the development of chronic inflammatory process and anemia in rats caused by experimental reproduction of toxic liver damage by oral introduction of sodium diclofenac.

**Key words:** leukocyte formula, ESR, hemoglobin, blood, laboratory rats, experimental toxic hepatitis, sodium diclofenac.

---

## Гематологічний профіль у щурів при експериментальному диклофенак-індукованому гепатиті

В.А. Грищенко

*Національний університет біоресурсів і природокористування України*

*вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ, 03041, Україна*

*E-mail: [viktoriya\\_004@ukr.net](mailto:viktoriya_004@ukr.net)*

Диклофенак натрію відноситься до групи нестероїдних протизапальних препаратів, який показаний при запальних, дегенеративних і травматичних ушкодженнях опорно-рухового апарату та м'яких тканин. Виявляє протизапальну, анальгезуючу та жарознижувальну активність. При тривалому застосуванні диклофенаку, зафіксовано випадки його гепато- і нефротоксичності. У роботі досліджено особливості змін гематологічних (насамперед, морфологічних) показників у щурів лінії *Wistar* за експериментального відтворення токсичного гепатиту шляхом перорального введення в організм натрію диклофенаку в дозі 12,5 мг/кг маси тіла, один раз на добу, впродовж 14 діб. У таких щурів відмічається розвиток хронічного запального процесу в печінці, що характеризується реактивним лейкоцитозом (зростання кількості лейкоцитів у 3 рази) із зрушенням ядра нейтрофілів праворуч, моноцитопенією (зменшення кількості моноцитів у 2,6 рази) на тлі компенсаторного прояву лімфоцитозу, а також підвищенням величини ШОЕ (в 5,5 рази) і тимолової проби (у 2,9 рази). Разом із тим, у тварин із експериментальним токсичним гепатитом встановлена еритроцитопенія (зменшення кількості еритроцитів на 44 %), котра є ознакою розвитку анемії. При цьому вміст гемоглобіну в крові відповідає межах норми, що свідчить про компенсаторну роль червоного кісткового мозку в підтримуванні сталості дихальної функції крові. Без змін залишаються реологічні властивості крові, на що вказує

стабільність величини гематокриту в цих тварин. Таким чином, в результаті проведення гематологічних досліджень при експериментальному відтворенні токсичного ураження печінки на тлі перорального введення щурам натрію диклофенаку встановлено розвиток хронічного запального процесу і анемії.

**Ключові слова:** лейкограма, ШОЕ, гемоглобін, кров, лабораторні щури, експериментальний токсичний гепатит, натрію диклофенак.

## Вступ

В останні роки патології печінки та біліарної системи займають перші позиції за частотою виникнення серед хвороб інших внутрішніх органів (Rahmani et al., 2016). Розвиток гепатопатології в організмі тварин можливий за дії на організм ссавців численних екопатогенних чинників антропогенного походження: важких металів, іонізуючої радіації, пестицидів, гербіцидів, діоксинів, миючих та косметичних засобів, харчових добавок та інших ксенобіотиків (Chang and Schiano, 2007; Gariani et al., 2017). При цьому все більшої актуальності у виникненні патології найбільшої травної залози організму набувають лікувальні препарати хімічного походження (Teschke et al., 2013; Donnelly et al., 2017). Одним із перших проявів її токсичного ураження є розвиток запальної реакції і жирова дистрофія різного ступеня вираженості (Rykalov, 2014; Okudo and Anusim, 2016). Небезпечність і важкі наслідки для здоров'я людей і тварин захворювань печінки токсичної етіології визначають необхідність поглибленого вивчення їх патогенезу та розробки ефективних, патогенетично обґрунтованих методів фармакопрофілактики і терапії.

Серед лікарських препаратів, що викликають токсичне ураження печінки, слід відзначити нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), а саме натрію диклофенак (натрієва сіль 2-(2,6-дихлорфеніл)-амінофенілоцтової кислоти), який продовжують широко застосовувати в терапії запальних, дегенеративних та травматичних уражень органів опорно-рухового апарату та м'яких тканин (Scharif et al., 1986; Tomić et al., 2008; Gan, 2010). Цей препарат виявляє протизапальну, анальгезуючу та жарознижувальну активність та приймається місяцями і, навіть, роками. В літературі описані випадки його гепато- і нефротоксичності (Syed et al., 2012; El-Maddawy Zeynab and El-Ashmawy Ibrahim, 2013; Hariforoosh, 2013).

За механізмом токсичного ураження печінки натрію диклофенак відносять до групи препаратів із прямою токсичною дією на гепатоцити за змішаним цитолітично-холестатичним варіантом розвитку гепатотоксичної реакції та відповідними клінічними симптомами, ступінь вираженості яких визначається дозою препарату (Ragbetli et al., 2009). До диклофенак-індукованих гепатопатологій відносять випадки виникнення некрозу печінки, жовтяниці, блискавичного гепатиту (Hariforoosh, 2013). За статистикою, підвищення активності амінотрансферах вище верхньої межі норми визначають приблизно у 15% хворих, які отримували цей препарат (Abd Elazem and Seham, 2015; Orinya et al., 2016). Нині рекомендовано здійснювати контроль активності аланінамінотрансферази (АлАТ) для моніторингу ступеня тяжкості ураження печінки. Підвищення втричі активності АлАТ або аспартатамінотрансферази (АсАТ) відмічається приблизно у 2% пацієнтів протягом перших 2 міс лікування. В осіб, які протягом тривалого часу одержують терапію диклофенаком, активність цих ензимів слід періодично вимірювати упродовж 4-8 тиж від початку лікування. Ймовірні позитивні результати тесту на визначення антинуклеарних антитіл (Basavraj et al., 2012; Ahmad et al., 2013).

Нестероїдні протизапальні препарати добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті та надходять до печінки, де біотрансформуються в основному під дією різних ізоензимів цитохрому P450, 2E1 та 1A2 з утворенням N-ацетилбензохіноніміну (NAPQI) (Fabbrini and Magkos, 2015; Cole et al., 2016). Відомо, що при збільшенні дози диклофенаку зростає рівень NAPQI. При цьому виникає дефіцит глутатіону, а NAPQI з'єднується з нуклеофільними групами протеїнів гепатоцитів, що призводить до некрозу клітин печінки. Тому специфічним проявом диклофенак-індукованого ураження печінки поряд із збереженістю дольової структури органу є дифузний некроз гепатоцитів із моноцитарною та еозинофільною інфільтрацією.

Крім того, за токсичного ураження печінки натрію диклофенаком у мітохондріальній і ендоплазматичній мембранах гепатоцитів зростає вміст загального і вільного холестеролу та знижується – фосфоліпідів, що вказує на інтенсифікацію пероксидного окиснення ліпідів (Tomov and Velichkova-Markova, 1983; Lucena et al., 2008; Calderon et al., 2010). При цьому порушується детоксикаційна, протеїнсинтезувальна функції печінки, пошкоджуються клітинні та субклітинні мембрани, що також призводить до руйнування цілісності клітин печінки (Gariani et al., 2017).

Залишаються недостатньо вивченими молекулярні механізми розвитку медикаментозних уражень печінки та їх особливості за токсичного впливу натрію диклофенаку. Дослідження гематологічних показників за експериментального моделювання токсичного гепатиту на тлі застосування натрію диклофенаку сприятимуть визначенню патогенетичних особливостей відповідних уражень печінки і визначенню їх тригерних механізмів. Це дозволить теоретично обґрунтовано підійти до розробки принципів фармакологічної корекції, які базуються на можливості модуляції клітинного метаболізму. Тому мета нашої роботи полягала у визначенні особливостей змін гематологічного профілю щурів при експериментальному відтворенні диклофенак-індукованого токсичного гепатиту.

## Матеріали та методи досліджень

В експерименті використовували щурів (самців) лінії *Wistar* з середньою масою тіла 200–220 г. Тварин поділяли на дві групи (дослідну і контрольну) за принципом аналогів по 12 тварин у кожній. Перед початком експерименту їх витримували на карантині з клінічним обстеженням упродовж двох тижнів. У щурів був вільний доступ до води та корму. Проводили моніторинг зміни маси тіла та спожитого корму дослідними тваринами.

Під час проведення експериментальних досліджень дотримувалися вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей» (Страсбург, 1986), закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447 від 21.02.2006 р.

У тварин дослідної групи моделювали медикаментозну форму токсичного гепатиту (враховували результати клінічних, біохімічних, патолого-анатомічних і гістологічних досліджень) шляхом перорального застосування 5 % розчину препарату диклофенак (виробляється у таблетках ВАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків) в дозі 12,5 мг/кг маси тіла (перевищує терапевтичну в 10 разів), один раз на добу, на протязі двох тижнів (Serdyukov, 2008; Melnychuk and Gryshchenko, 2016). У контрольній групі знаходились інтактні тварини, яким перорально вводили еквівалентний об'єм дистильованої води. Період досліджу становив 14 діб.

Клінічний прояв медикаментозної форми токсичного гепатиту в щурів визначали за наступними показниками: поведінкою, апетитом, масою тіла, станом шкіри та шерстного покриву, а також проводили огляд і пальпацію черевної стінки, характеризували калові маси. Стійкі та виражені клінічні ознаки захворювання починали проявлятися у дослідних тварин вже на шосту-сьому добу введення натрію диклофенаку та характеризувалися загальним пригніченням і малорухомістю, порушенням апетиту, постійним зменшенням середньої маси тіла по групі на 15–20 г, тьмяним шерстним покривом, зниженням еластичності шкіри, підвищенням чутливості черевної стінки, рідкими, неприємного запаху каловими масами, з рештками неперетравленого корму та домішками слизу.

Експериментально відтворене токсичне ураження печінки характеризується зниженням метаболічної та функціональної активності гепатоцитів, що проявляється гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією, гіпоглікемією, гіполіпідемією, гіпохолестеролемією та підтверджується високими значеннями тимолової проби, що описано у попередній роботі (Gryshchenko, 2017). Водночас у цих тварин діагностовано розлади пігментної функції печінки, розвиток гепатоцелюлярної недостатності, цитолітичного синдрому і біліарної обструкції, що підтверджується гіперензимемією АЛТ, АсАТ, лужної фосфатази і  $\gamma$ -глутамілтранспептидази.

У разі патолого-анатомічного розтину щурів за диклофенакової інтоксикації встановлено темно-вишневий колір, в'ялу консистенцію та кровонаповнення печінки, відмічаються ознаки її дистрофії, а у інтактних тварин вона відрізнялася рівномірним червоно-бурим кольором, пружною консистенцією. При гістологічному дослідженні зрізів печінки хворих щурів відмічається розширення кровоносних судин та переповнення їх кров'ю, окремі клітини в стані жирової дистрофії (ядра зміщені на периферію клітини, цитоплазма прозора, клітини мають перснеподібну форму), виражений набряк просторів Діссе, спостерігається дисконкомплексация печінкових балок і лімфоцитарна інфільтрація сполучної тканини. Останнє свідчить про розвиток запальної реакції при введенні в організм щурів дослідної групи натрію диклофенаку. Процес дисконкомплексации охоплює окремі ділянки печінкових часточок, гепатоцити розташовані невпорядковано, на малому збільшенні утворюють коміркові структури.

Отже, встановлені макроскопічні і гістологічні зміни печінки у тварин дослідної групи характеризують розвиток неспецифічного реактивного гепатиту. Домінуючим явищем у гісто-морфологічних змінах паренхіми печінки є жирова і зерниста дистрофія, втрата радіальної орієнтації пластинок гепатоцитів та розширення просторів Діссе, повнокрів'я судин.

Кров у щурів відбирали з черевного відділу аорти в пробірки з гепарином, потім центрифугували при 1500 об/хв упродовж 15 хв. Далі проводили дослідження фізичних (гематокриту, швидкості осідання еритроцитів, ШОЕ) і морфологічних (кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, лейкограму) показників, які обчислювалися і вимірювалися за методом Каултера на ветеринарному гематологічному аналізаторі «Mindray BC 2800 Vet» (Китай) (Vlzllo, 2012). Вміст гемоглобіну в крові та величину тимолової проби визначали на біохімічному аналізаторі «BioSystem A15» (Іспанія) за загальноприйнятими методами, описаними у роботі (Gryshchenko and Tomchuk, 2016) із використанням реактивів цієї ж фірми.

Експериментальні дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Розраховували значення середніх арифметичних величин ( $M$ ) і похибку середньостатистичного значення ( $m$ ), що представлено в таблицях у вигляді ( $M \pm m$ ). Для визначення достовірних відмінностей між середніми величинами використовували критерій Ст'юдента ( $t$ ). Зміни показників вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Результати дослідження гематологічних показників у щурів дослідної групи (табл. 1, 2) характеризують розвиток реактивного лейкоцитозу на тлі нейтрофілії із зрушенням ядра праворуч (збільшення кількості лейкоцитів у 3,0 рази за рахунок зростання частки сегментоядерних нейтрофілів – на 4,9 %,  $p < 0,05$ ), що поряд із підвищенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) в 5,5 рази відповідає стану хронічного запального процесу в печінці, спричиненого цитотоксичною дією натрію диклофенаку.

Зростання ШОЕ у хворих тварин, ймовірно, обумовлено підвищенням у плазмі крові вмісту великодисперсних протеїнів – глобулінів, передусім імуноглобулінів (фракція  $\gamma$ -глобулінів), що підтверджується високими значеннями величини тимолової проби (у 2,9 раза) порівняно з контролем (див. табл. 1).

**Таблиця 1.** Вплив диклофенаку на фізичні, біохімічні та морфологічні показники крові в дослідних щурів (n = 12)

Показник	Контроль	Дослід
Гематокрит, %	42,0±2,3	42,2±2,5
ШОЕ, мм/год	2,0±0,1	11,0±0,5*
Гемоглобін, г/л	113,0±3,8	109,6±3,7
Тимолова проба, S-H	0,60±0,04	1,72±0,08*
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	6,9±0,2	3,9±0,1*
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	7,7±0,2	25,3±0,8*
Тромбоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	596,0±18,0	766,0±26,6

Примітка. \* -  $p < 0,05$ , результати достовірні порівняно зі значеннями у контрольній групі щурів.

Адсорбція глобулінів на поверхні клітинних мембран еритроцитів зменшує їх негативний заряд, що зумовлює агрегацію цих клітин. Внаслідок цього у хворих на токсичний гепатит тварин відмічається різке зменшення кількості еритроцитів (у 1,8 раза) і прогресує розвиток анемії. Остання також виступає одним із чинників, що викликають збільшення ШОЕ у щурів дослідної групи.

**Таблиця 2.** Диклофенак-індуковані зміни лейкограми крові в дослідних щурів, % (n = 12)

Показник	Контроль	Дослід
Нейтрофіли палочкоядерні	2,4±0,1	1,0±0,1
Нейтрофіли сегментоядерні	30,9±0,8	34,9±1,0*
Лімфоцити	50,9±1,4	56,5±1,0*
Моноцити	9,3±0,3	3,6±0,1*
Еозинофіли	6,5±0,3	4,0±0,2

Примітка. \* -  $p < 0,05$ , результати достовірні порівняно зі значеннями у контрольній групі щурів.

Анемія може бути наслідком не лише загальної інтоксикації організму, але й результатом змін структурно-функціонального стану мембран еритроцитів, що на тлі перебігу хронічного патологічного процесу в печінці прискорює їх руйнування та призводить до зменшення тривалості перебування у периферичному кров'яному руслі. Водночас вміст гемоглобіну залишається в межах норми, що вказує на компенсаторну роль червоного кісткового мозку в підтриманні сталості дихальної функції крові. Без змін залишаються реологічні властивості крові, про що свідчить стабільність величини гематокриту в тварин дослідної групи.

За диклофенак-індукованого гепатиту в щурів відмічається компенсаторне зростання в крові кількості лімфоцитів – на 5,6 % (див. табл. 2). Вони є факторами клітинної і гуморальної ланок імунної відповіді організму. Лімфоцити зв'язують в крові антитіла, транспортують їх до вогнищ запалення, нейтралізують токсини різного походження, а тому виявляють антитоксичну функцію, беруть участь в метаболізмі ліпідів та індукують гуморальні фактори, які стимулюють регенерацію (Kostyuk, 2014).

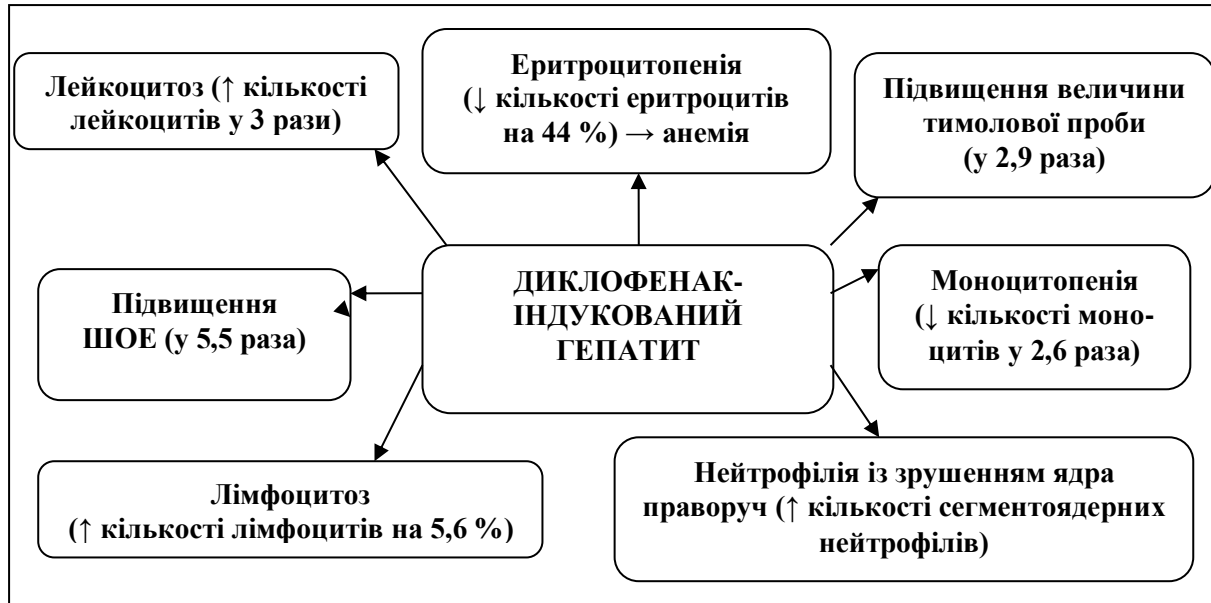
Водночас у тварин дослідної групи за ураження печінки диклофенаком розвивається моноцитопенія (зменшення кількості моноцитів у крові в 2,6 раза) порівняно з контролем. Зазначені клітини крові виступають джерелом тканинних макрофагів і є центральною ланкою системи мононуклеарних фагоцитів. До однієї з ознак запального процесу в організмі ссавців відносять посилене утворення та подальше кількісне зростання в крові моноцитів. Вони знищують мікроорганізми, продукти розпаду клітин, поглинають та нейтралізують ендотоксини, які походять із осередків запалення, змінені форми еритроцитів, розчинні фібрин-мономерні комплекси та інші протеїни (Kostyuk, 2014). Ці клітини задіяні також в синтезі антитіл: абсорбують антигени та забезпечують утворення їх високоімуногенного типу, який сприяє його взаємодії з Т- і В-лімфоцитами. Антиген, захоплений макрофагами і поверхнево розміщений на плазмолемі, набагато ефективніший в активації продукції імуноглобулінів. Тому, моноцитопенія, яку встановлено у тварин дослідної групи, вказує на виснаження захисного потенціалу організму і пригнічення його резистентного стану.

## Висновки

У результаті токсичного впливу на печінку щурів лінії *Wistar* препарату диклофенак встановлено розвиток хронічного запального процесу, який проявляється реактивним лейкоцитозом із зрушенням ядра нейтрофілів праворуч, моноцитопенією на тлі компенсаторного прояву лімфоцитозу, суттєвим підвищенням рівня ШОЕ і величини тимолової проби (рис. 1).

Поряд із цим, у тварин при ураженні печінки диклофенаком встановлено еритроцитопенію, яка є ознакою анемії, хоча вміст у крові гемоглобіну на етапі дослідження зберігається в межах контрольного діапазону. Останнє вказує на

компенсаторну реакцію зі сторони червоного кісткового мозку у відповідь на розвиток токсичного ураження печінки. Без змін залишаються реологічні властивості крові, про що свідчить стабільність величини гематокриту в тварин дослідної групи.



**Рис. 1.** Особливості гематологічних показників щурів за експериментального диклофенак-індукованого ураження печінки

Отже, встановлені особливості гематологічного профілю крові у щурів лінії *Wistar* за експериментального гепатиту на тлі застосування препарату диклофенак доводять його гепатотоксичну дію, що супроводжується розвитком хронічного запального процесу, який проявляється реактивним лейкоцитозом та анемією. Це свідчить про необхідність контролю за функціональним станом печінки та відповідного терапевтичного супроводу пацієнтів, які приймають препарат диклофенак, особливо тривалий час.

На перспективу планується продовжити дослідження з питань особливостей протеїнового профілю сироватки крові в комплексі з імуноглобулінами за токсичного ураження печінки тварин натрію диклофенаком та ефективності застосуванню коригувальної терапії на основі фосфоліпідів молока.

## References

- Abd Elazem, M.A., Seham, Y. Abo-Kora (2015). Adverse effects of diclofenac potassium and dexamethason on some hematobiochemical and immunological parameters in Egyptian goat bucks. *Journal of American Science*, 11(7), 92–99. DOI: 10.7537/marsjas110715.11
- Ahmad, I., Quresh, T., Sadique, U., Khan, S.A., Ahmed, S. et al. (2013). Hematological effects of diclofenac sodium in goat. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 23(1), 103–107.
- Basavraj, S.B., Fefar, D.T., Prajapati, K.S., Jivani, B.M., Thakor, K.B. et al. (2012). Haematobiochemical alterations induced by diclofenac sodium toxicity in Swiss albino mice. *Veterinary World*, 5(7), 417–419. DOI: 10.5455/vetworld.2012.417-419
- Calderon, R.M., Cubeddu, L.X., Goldberg, R.B., Schiff, E.R. (2010). Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clinic Proceedings*, 85, 349–356. DOI: 10.4065/mcp.2009.0365.
- Chang, C.Y., Schiano, T.D. (2007). Review article: drug hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 25(10), 1135–1351. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03307.x
- Cole, H.L., Pennycook, S., Hayes, P.C. (2016). The impact of proton pump inhibitor therapy on patients with liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutic*, 44(11–12), 1213–1223. DOI: 10.1111/apt.13827.
- Donnelly, M.C., Davidson, J.S., Martin, K., Baird, A., Hayes, P.C., Simpson, K.J. (2017). Acute liver failure in Scotland: changes in aetiology and outcomes over time (the Scottish Look-Back Study). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 45(6), 833–843. DOI: 10.1111/apt.13943
- El-Maddawy, Z.Kh., El-Ashmawy, I. (2013). Hepato-Renal and Hematological Effects of Diclofenac Sodium in Rats. *Global Journal of Pharmacology*, 7(2), 123–132. DOI: 10.5829/idosi.gjp.2013.7.2.72171
- Fabbrini, E., Magkos, F. (2015). Hepatic steatosis as a marker of metabolic dysfunction. *Nutrients*, 7(6), 4995–5019. DOI: 10.3390/nu7064995
- Gan, T.J. (2010). Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Current Medical Research and Opinion*, 26: 1751–1731. DOI: 10.1185/03007995.2010.486301



- Gariani, K., Ryu, D., Menzies, K. J., Yi, H.-S., Stein, S. et al. (2017). Inhibiting poly ADP-ribosylation increases fatty acid oxidation and protects against fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 66(1), 132–141. DOI: 10.1002/hep.28245
- Gryshchenko, V.A. (2017). Biochemical properties of the plasma of rats with the experimentally induced hepatitis after oral administration of sodium diclofenac, *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 191–196. DOI: 10.15421/021730 (in Ukrainian).
- Gryshchenko, V.A., Tomchuk, V.A. (2016). Methods of functional state of the liver: Guidelines, Kyiv, CB "Komprynt" (in Ukrainian).
- Harirforoosh, S., Asghar, W., Jamali, F. (2013). Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*, 16(5), 821–847. DOI: 10.18433/J3VW2F
- Kostyuk, S.S. (2014). Leucogram blood of white rats under the influence of gamma irradiation on the back-ground of pyridoxine. *Journal of Medical and Biological Problems*, 4(3:115), 56–59 (in Ukrainian).
- Lucena, M.I., Andrade, R.J., Martinez, C., Ulzurrun, E., García-Martín, E. et al. (2008). Glutathione S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 48(2), 588–596.
- Melnychuk, D.O., Gryshchenko, V.A. (2016). Method modeling of toxic hepatitis. Patent UA, 105657 (in Ukrainian).
- Okudo, J., Anusim, N. (2016). Hepatotoxicity due to clindamycin in combination with acetaminophen in a 62-year-old african american female: a case report and review of the literature. *Case Reports in Hepatology*, 1–5. DOI: 10.1155/2016/2724738
- Orinya, O.A., Adenkola, A.Y., Ogbe, R.J. (2016). Haematological and biochemical studies on the effect of diclofenac sodium on Wistar Rattus norvegicus. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 10(5), 2231–2242. DOI: 10.4314/ijbcs.v10i5.23
- Ragbetli, C., Aydinlioglu, A., Kara, M., Ragbetli, M.C., Ilhan, F. (2009). Effects of Diclofenac Sodium on the Rat Liver in Postnatal Period. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8(9), 1761–1764.
- Rahmani, S., Asgary, S., Askari, G., Keshvari, M., Hatamipou, M., Feizi, A., Sahebkar, A. (2016). Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-controlled Trial. *Phytotherapy Research*, 30(9), 1540–1548.
- Rykalo, N.A., Yarovenko, L.A. (2015). Features of reparative regeneration of the liver tissue in rats during experimental tetrachloromethanic and alcoholic hepatitis. *Pathologia*, 1(33), 84–89 (in Ukrainian).
- Schapira, D., Bassan, L., Nahir, A.M., Scharf, Y. (1986). Diclofenac-induced hepatotoxicity. *Postgraduate medical Journal*, 62, 63–65. DOI: 10.1136/pgmj.62.723.63
- Serdyukov, Y.K., Lytvynenko, O.N., Gryshchenko, V.A. (2008). Pathologo anatomical and histological changes are in liver of rats at a medicamentous hepatitis. *Modern Problems of Toxicology*, 2, 63–65. (in Ukrainian).
- Syed, N.I., Zehra, F., Syed, A.A., Karim, S., Khan, F.Z. (2012). Comparing the effects of salts of diclofenac and alminoprofen with aspirin on serum electrolytes, creatinine and urea levels in rabbits. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25(4), 777–782.
- Teschke, R., Schulze, J., Schwarzenboeck, A., Frenzel, C. (2013). Herbal hepatotoxicity: suspected cases assessed for alternative causes. *European J. Gastroenterology & Hepatology*, 25(9), 1093–1098. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283603e89
- Tomic, Z., Milijasevic, B., Sabo, A., Dusan, L., Jakovljevic, V. et al. (2008). Diclofenac and ketoprofen liver toxicity in rat. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 33(4), 253–260. doi:10.1007/BF03190881
- Tomov T., Velichkova-Markova, S. (1983). Effect of Feloran (diclofenac sodium) on the oxidative phosphorylation of rat liver mitochondria. *Acta Physiol Pharmacol Bulg.*, 9(1), 66–72.
- Vlizlo, V.V., Fedoruk, R.S., Ratych, I.B. (2012). Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary. Spolom, Lviv (in Ukrainian).

---

**Citation:**

Gryshchenko, V.A. (2017). Hematological profile of rats in experimental diclofenac-induced hepatitis. *Ukrainian Journal of Ecology*, 7(3), 78–83.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0. License

---