

**ДОСЛІДЖЕННЯ ПІДГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ  
ХОНДРОЇТИНПРОТЕКТОРА «ДРАСТОП»  
ЗА ПОКАЗНИКАМИ ЗАГАЛЬНОГО АНАЛІЗУ  
ТА ЛЕЙКОЦИТАРНОЇ ФОРМУЛИ КРОВІ У ЩУРІВ  
Навчально-науковий центр «Інститут біології»**

**Київського національного університету імені Тараса Шевченка (м. Київ)**

**korotky@ukr.net**

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка «Доклиническое исследование токсичности и эффективности препарата «Драстоп» (раствор для инъекций)» № державної реєстрації 0114U003826.

**Вступ.** Захворювання кістково-м'язової системи в Україні мають невтішну динаміку до зростання, про що свідчать дані Держкомстату України [1]. Патології кістково-м'язової системи займають четверте місце після хвороб системи кровообігу, дихання і травлення [4]. Остеоартроз (ОА) значно погіршує життя хворих і є серйозною соціально-економічною проблемою [13]. У популяції населення старше 40 років ОА є однією з найчастіших причин інвалідизації та болю [7]. В Європі у 25% осіб до 70 років діагностовано ОА [5]. Клініцисти вважають, що головними причинами такої статистики є невчасні постановка діагнозу та лікування, а також неефективна реабілітація [1]. Разом з тим недостатньо вивчений патогенез ОА також зумовлює відсутність значних успіхів його лікування і привертає увагу вчених до даного питання.

Тривалий час вважалося, що ОА виникає внаслідок вікового зношування хряща. На сьогодні доведено, що головними ланками патогенезу ОА є дегенеративні процеси у хрящовій тканині, розвиток запалення в синовіальній оболонці та патологічні процеси в субхондральній кістці. За цих умов змінюється нормальний метаболізм хрящової тканини, катаболічні процеси починають переважати над анаболічними [9].

Одним із найважливіших компонентів матриксу хряща є протеоглікан (макромолекули, в яких стержневий білок зв'язаний з однією або кількома ланками глікозаміногліканів – ГАГ). ГАГ діляться на 2 групи: нессульфатовані (гіалуронова кислота, хондроїтин) та сульфатовані (хондроїтину сульфат і кератану сульфат). Разом з колагеновими волокнами ГАГ забезпечують стійкість хряща до зовнішньої дії.

Препарати, які використовуються для лікування ОА, діляться на 2 основні групи: симптомомодифікуючі і структурно-модифікуючі. До першої належать нестероїдні протизапальні препарати, анальгетики, міорелаксанти, а також кортикостероїди. Що ж сто-

сується структурно-модифікуючих (базисних, хондропротекторних, хондромодуючих) засобів, то вони здатні контролювати перебіг захворювання, стабілізувати або навіть привести до зворотного розвитку змін в тканинах суглоба шляхом корекції порушеного метаболізму гіалінового хряща [6]. Огляд хондропротекторів трьох поколінь за рекомендаціями до застосування, механізмами дії, побічними ефектами і протипоказаннями наведено в журналі «Провизор» [10]. До структурно-модифікуючих хондропротекторів, які зменшують інтенсивність болю, поліпшують функцію суглобів та сповільнюють прогресування ОА, належать хондроїтинсульфат (ХС) та глюкозамін – природні компоненти хряща, що входять до складу протеогліканів та глікозаміногліканів хрящової тканини.

Зважаючи на те, що хондроїтин сульфат є нерозгалуженим полісахаридом без фіксованої довжини, а значить і молекулярної маси [9], поява нового хондропротектора на основі хондроїтину сульфату потребує всебічного дослідження як його ефективності, так і токсичності, адже за різної молекулярної маси може змінюватися біодоступність, кумулятивні властивості, виведення та ін.

**Метою дослідження** було оцінити підгостру токсичність хондроїтину сульфату натрію (ХСН), діючої субстанції препарату «Драстоп», за показниками загального аналізу та лейкоцитарної формули у щурів.

**Об'єкт і методи дослідження.** Експерименти проведені з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [12], у відповідності до Закону України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [8] та згідно з етичними нормами і правилами роботи з лабораторними тваринами (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press, Washington DC, 1996) [11].

Дослідження виконані на 80 білих лабораторних щурах лінії Wistar масою 180-260 г. Дослідження були спрямовані на одержання даних щодо токсичної дії препарату за умови обмеженої тривалості його введення, яка складала 14 днів. Збір крові здійснювали

на 15-й день після початку введення. Досліджувані дози визначали виходячи з результатів, отриманих при вивченні гострої токсичності ХСН. Згідно цих результатів, ХСН відноситься до класу практично нетоксичних речовин, так як в дозі 1000 мг/кг він не викликав летальних випадків як в групі мишей, так і в групі щурів. Отже, дозу 1000 мг/кг ми вважаємо максимально переносимою при одноразовому введенні ( $LD_{01}$ ). Тому для проведення досліджень підгострої токсичності ми обрали 3 дози хондропротектора «Драстоп», який вводили внутрішньочеревинно: максимально переносима доза при одноразовому введенні (1000 мг/кг),  $3/5 LD_{01}$  (600 мг/кг) і  $1/5 LD_{01}$  (200 мг/кг). Щурам контрольної групи вводили внутрішньочеревинно 0,2 мл води для ін'єкцій.

Рівень гемоглобіну в крові визначали за методом Салі, кольоровий показник – розрахунковим методом [2]. Швидкість осідання еритроцитів визначали за методом Панченкова, гематокрит визначали центрифужним методом. Мазки крові забарвлювали за Папенгеймом та в камері Горяєва визначали склад лейкоцитарної формули [3].

Порівняння різниці між контрольними і дослідними показниками проводили за допомогою t-критерія Стьюдента для незалежних вибірок.

**Результати досліджень та їх обговорення.** В результаті досліджень підгострої токсичності ХСН було встановлено, що в дозах 200, 600 і 1000 мг/кг він не впливав на концентрацію гемоглобіну в крові щурів, кольоровий показник і гематокрит (табл. 1).

В дозах 200 і 600 мг/кг ХСН не змінював кількість еритроцитів в одиниці об'єму (табл. 1). В максимальній досліджуваній дозі 1000 мг/кг ХСН не впливав на кількість еритроцитів в одиниці об'єму

у самок та на 3,5% ( $p \leq 0,05$ ) зменшував даний показник у самців.

Що стосується кількості лейкоцитів в одиниці об'єму, то вона змінювалася лише у самців при введенні їм препарату в дозі 1000 мг/кг і при цьому збільшувалася на 17,7% ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). В менших дозах ХСН не змінював кількість лейкоцитів в крові ні у самців, ні у самок.

Показовою була швидкість осідання еритроцитів, яка не змінювалася при введенні препарату в дозах 200 і 600 мг/кг та зростала при 1000 мг/кг у самців і самок на 18,9% ( $p < 0,05$ ) та 18,6% ( $p < 0,05$ ), відповідно, у порівнянні з контрольною групою щурів (табл. 1). Одержані дані можуть свідчити про розвиток запальних процесів в організмі щурів при підгострому введенні ХСН в дозі 1000 мг/кг.

Таким чином, в результаті дослідження загального аналізу крові не було виявлено суттєвих змін в гематологічних параметрах при введенні препарату в дозах 200 і 600 мг/кг. Проте, були виявлені незначні статистично значущі відмінності від контролю в групі щурів, яким вводили препарат в дозі 1000 мг/кг.

Аналіз лейкоцитарної формули крові щурів показав, що ХСН в дозах 200 і 600 мг/кг не змінював лейкограму крові (табл. 2).

В дозі 1000 мг/кг ХСН спричиняв збільшення відсотку паличкоядерних нейтрофілів у самців і самок на 84,6% ( $p < 0,05$ ) та 87,5% ( $p < 0,05$ ), відповідно, що може бути проявом розвитку інтоксикації в організмі щурів і/або розвитку печінкової та ниркової недостатності. Також зареєстровано зростання відсотку базофілів: у самців він зростав на 300% ( $p < 0,05$ ), а самок – на 85,7% ( $p < 0,05$ ), відповідно, що може вказувати на розвиток алергічної реакції за умови 14-денного введення максимально переносимої дози ХСН.

Таблиця 1.

**Показники загального аналізу крові у щурів при вивченні підгострої токсичності хондроїтину сульфату натрію**

Показники крові	стать	Значення даних аналізу крові в залежності від дози препарату, $M \pm m$			
		Контроль $n = 10$ в групі самців, $n = 10$ в групі самок	200 мг/кг $n = 10$ в групі самців, $n = 10$ в групі самок	600 мг/кг $n = 8$ в групі самців, $n = 10$ в групі самок	1000 мг/кг $n = 5$ в групі самців, $n = 4$ в групі самок
Гемоглобін, г/л	♂	148,2 $\pm$ 4,1	146,7 $\pm$ 3,6	150,1 $\pm$ 2,9	143,4 $\pm$ 3,1
	♀	142,0 $\pm$ 2,5	142,1 $\pm$ 2,2	139,6 $\pm$ 2,3 <sup>▲</sup>	143,5 $\pm$ 2,2
Кількість еритроцитів, $10^{12}/л$	♂	5,16 $\pm$ 0,09	5,20 $\pm$ 0,15	5,18 $\pm$ 0,11	4,98 $\pm$ 0,07*#
	♀	4,87 $\pm$ 0,14 <sup>▲</sup>	4,82 $\pm$ 0,13 <sup>▲</sup>	4,70 $\pm$ 0,14 <sup>▲</sup>	4,67 $\pm$ 0,19 <sup>▲</sup>
Кольоровий показник	♂	0,86 $\pm$ 0,02	0,89 $\pm$ 0,01	0,90 $\pm$ 0,01	0,87 $\pm$ 0,02
	♀	0,87 $\pm$ 0,02	0,85 $\pm$ 0,01	0,91 $\pm$ 0,02	0,88 $\pm$ 0,02
Гематокрит, %	♂	47,3 $\pm$ 1,3	49,1 $\pm$ 1,6	48,5 $\pm$ 1,3	45,6 $\pm$ 1,3
	♀	45,8 $\pm$ 1,1	45,4 $\pm$ 0,7 <sup>▲</sup>	46,0 $\pm$ 0,9	41,5 $\pm$ 0,8 <sup>▲</sup>
Кількість лейкоцитів, $10^9/л$	♂	9,2 $\pm$ 0,6	10,0 $\pm$ 0,4	9,1 $\pm$ 0,7	10,8 $\pm$ 0,5*
	♀	9,3 $\pm$ 0,6	8,7 $\pm$ 0,5 <sup>▲</sup>	9,2 $\pm$ 0,6	10,2 $\pm$ 0,4
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год.	♂	3,9 $\pm$ 0,3	4,2 $\pm$ 0,3	3,8 $\pm$ 0,4	4,7 $\pm$ 0,3*#
	♀	6,8 $\pm$ 0,3 <sup>▲</sup>	6,4 $\pm$ 0,3 <sup>▲</sup>	7,1 $\pm$ 0,3 <sup>▲</sup>	8,1 $\pm$ 0,4*# <sup>▲</sup>

**Примітка:** n – кількість тварин в групі; \* –  $p \leq 0,05$  – відносно контролю; # –  $p \leq 0,05$  відносно тварин, яким вводили хондроїтину сульфат натрію в дозі 200 мг/кг; ▲ –  $p < 0,05$  – різниця між самками і самцями.

Таблиця 2.

**Лейкоцитарна формула крові щурів  
при дослідженні підгострої токсичності хондроїтину сульфату натрію**

Показники лейкоцитарної формули	стать	Значення даних лейкограми крові в залежності від дози препарату, $M \pm m$			
		Контроль $n = 10$ в групі самців, $n = 10$ в групі самок	200 мг/кг $n = 10$ в групі самців, $n = 10$ в групі самок	600 мг/кг $n = 8$ в групі самців, $n = 10$ в групі самок	1000 мг/кг $n = 5$ в групі самців, $n = 4$ в групі самок
Нейтрофіли паличкоядерні, %	♂	$1,3 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,3^*/\#$
	♀	$1,6 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,3^*/\#$
Нейтрофіли сегментоядерні, %	♂	$22,4 \pm 2,8$	$23,8 \pm 3,7$	$23,5 \pm 2,5$	$28,4 \pm 3,5$
	♀	$23,9 \pm 3,4$	$24,6 \pm 3,9$	$20,0 \pm 3,4$	$28,5 \pm 3,6$
Еозинофіли, %	♂	$0,8 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3\#$
	♀	$1,2 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4^{\Delta}$	$1,5 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,3$
Базофіли, %	♂	$0,3 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3^*/\#$
	♀	$0,7 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2^*/\#$
Моноцити, %	♂	$4,8 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,6$
	♀	$5,2 \pm 1,0$	$5,9 \pm 1,0$	$4,8 \pm 1,0$	$5,5 \pm 0,6$
Лімфоцити, %	♂	$70,4 \pm 2,5$	$67,6 \pm 3,6$	$66,9 \pm 2,6$	$61,4 \pm 3,1^*$
	♀	$67,4 \pm 3,0$	$66,3 \pm 3,9$	$71,4 \pm 2,9$	$60,0 \pm 2,5^*$

**Примітка:**  $n$  – кількість тварин в групі; \* –  $p \leq 0,05$  – відносно контролю; # –  $p \leq 0,05$  відносно тварин, яким вводили хондроїтину сульфат натрію в дозі 200 мг/кг;  $\Delta$  –  $p < 0,05$  – різниця між самками і самцями.

Виявлені зміни супроводжувались зменшенням відсотку лімфоцитів у самців – на 12,8% ( $p < 0,05$ ), а у самок – 11% ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про розвиток інтоксикації та пригнічення лімфопоезу.

**Висновки.** В результаті дослідження загального аналізу крові не було виявлено суттєвих змін в параметрах загального аналізу крові та у формулі крові при введенні ХСН в дозах 200 і 600 мг/кг. Проте, були виявлені статистично значущі відмінності від контролю в групі щурів, яким вводили препарат в дозі 1000 мг/кг: зменшення кількості еритроцитів та збільшення кількості лейкоцитів у самців, зростання швидкості осідання еритроцитів у самців і самок, збільшення відсотку паличкоядерних нейтрофілів

у самців і самок, зростання відсотку базофілів у самців і самок, зменшення відсотку лімфоцитів у самців і самок. Одержані дані свідчать про розвиток інтоксикації з проявами алергії та запальних процесів в організмі щурів при підгострому введенні ХСН в дозі 1000 мг/кг.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження підгострої токсичності хондроїтину сульфату натрію будуть спрямовані на вивчення біохімічних показників крові щурів, які характеризують функціональний стан печінки, нирок, підшлункової залози і серця за умов 14-ти добового введення хондроїтину сульфату натрію в дозах 200, 600 і 1000 мг/кг.

## Література

- Андрійчук О. Я. Аналіз стану захворюваності та поширеності хвороб кістково-м'язової системи в Україні та Волинській області / О. Я. Андрійчук, І. М. Григус // Проблеми фізичного виховання і спорту. – 2010. – № 4. – С. 3-7.
- Гарбузова В. Ю. Фізіологія крові / В. Ю. Гарбузова. – Суми: Вид-во Сум. ДУ, 2007, С. 26-48, 104-111.
- Данилова Л. А. Справочник по лабораторным методам исследования / Л. А. Данилова. – СПб.: Питер, 2003. – 736 с.
- Іванова К. А. Клініко-інструментальний аналіз перебігу та лікування коморбідності остеоартрозу та дисліпідемії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.12 «Ревматологія» / К. А. Іванова. – К., 2015. – 16 с.
- Коваленко В. М. Коморбідність і шляхи раціональної фармакотерапії в ревматології: думка спеціаліста / В. М. Коваленко // Укр. ревматол. журнал. – 2014. – № 2 (56). – С. 12-13.
- Куприненко Н. Современные хондропротекторы: от клинической фармакологии до практической медицины [Електронний ресурс] / Н. Куприненко // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 19 (227). – Режим доступу до журн.: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4045>.
- Остеоартрит у кардіологического больного: как это происходит / А. В. Наумов, О. Ю. Шевцова, А. Л. Верткин [та ін.] // Cardiology. – 2014. – № 1 (8). – С. 121-131.
- «Про захист тварин від жорстокого поводження» // Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – С. 230.
- Проценко Г. О. Алгоритм діагностики та лікування хворих на остеоартроз / Г. О. Проценко // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 3 (37). – С. 91-95.
- Хондропротекторы [Електронний ресурс] // Провизор. – 2013. – Вып. 03. – Режим доступу до журн.: [http://www.provisor.com.ua/archive/2013/N03/osteoartroz-4Hondroprotektory.php?part\\_code=155&art\\_code=8181](http://www.provisor.com.ua/archive/2013/N03/osteoartroz-4Hondroprotektory.php?part_code=155&art_code=8181).
- Life Sciences C.I. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals // Laboratory Animals. – 1996. – Vol. 66, № 4. – 248 p.
- Rozemond H. Laboratory animal protection: the European Convention and the Dutch Act. / H. Rozemond // Vet. Q. – 1986. – Vol. 8. – P. 346-349.
- Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis / N. Volpi // Curr Med Chem. – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 221-234.

УДК 615.9+616.12+616.72-002

**ДОСЛІДЖЕННЯ ПІДГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ХОНДРОЇТИНПРОТЕКТОРА «ДРАСТОП» ЗА ПОКАЗНИКАМИ ЗАГАЛЬНОГО АНАЛІЗУ ТА ЛЕЙКОЦИТАРНОЇ ФОРМУЛИ КРОВІ У ЩУРІВ**

**Короткий О. Г., Воейков А. І., Фалалєєва Т. М., Берегова Т. В., Остапченко Л. І.**

**Резюме.** Хондроїтину сульфату натрію (ХСН), активна субстанція препарату «Драстоп», в дозах 200 і 600 мг/кг при 14-ти денному введенні не змінював показники загального аналізу і лейкоцитарної формули крові у щурів. В дозі 1000 мг/кг ХСН у самців зменшував кількість еритроцитів і збільшував кількість лейкоцитів; у самок він збільшував швидкість осідання еритроцитів, відсоток паличкоядерних нейтрофілів і базофілів, а відсоток лімфоцитів зменшував.

**Ключові слова:** підгостра токсичність, хондроїтину сульфату натрію, загальний аналіз крові, лейкоцитарна формула.

УДК 615.9+616.12+616.72-002

**ИЗУЧЕНИЕ ПОДОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ХОНДРОИТИНПРОТЕКТОРА «ДРАСТОП» ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ОБЩЕГО АНАЛИЗА И ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ КРОВИ У У КРЫС**

**Короткий А. Г., Воейков А. И., Фалалеева Т. М., Береговая Т. В., Остапченко Л. И.**

**Резюме.** Хондроитина сульфата натрия (ХСН), активная субстанция препарата «Драстоп», в дозах 200 и 600 мг/кг при 14-ти дневном введении не изменял показатели общего анализа и лейкоцитарной формулы крови у крыс. В дозе 1000 мг/кг ХСН у самцов уменьшал количество эритроцитов и увеличивал количество лейкоцитов; у самок он увеличивал скорость оседания эритроцитов, процент палочкоядерных нейтрофилов и базофилов, а процент лимфоцитов уменьшал.

**Ключевые слова:** подострая токсичность, хондроитина сульфата натрия, общий анализ крови, лейкоцитарная формула.

UDC 615.9+616.12+616.72-002

**SUBACUTE TOXICITY STUDY OF CHONDROITIN SULFATE SOLUTION IN TERMS OF THE OVERALL ANALYSIS AND BLOOD LEUKOCYTE COUNTS IN RATS**

**Korotkiy O. G., Voyeykov A. I., Falalyeyeva T. M., Beregova T. V., Ostapchenko L. I.**

**Abstract. Introduction.** Chondroitin sulfate, the active substance of chondroprotectors, is no fixed length polysaccharide, and hence the molecular weight. So the emergence of a new chondroprotectors from chondroitin sulfate requires thorough research as its effectiveness and toxicity, because in different molecular weight can vary bioavailability, cumulative properties, output and others.

**Objective.** The aim of the study was to evaluate the subacute toxicity of chondroitin sulfate sodium (CHSS), the active substance of new chondroprotector «Drastop», on indicators of global blood analysis and leukocyte formula in rats.

**Methods.** Experiments conducted in accordance with international principles of the European Convention for the Protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, according to the Law of Ukraine of 21.02.2006 № 3447-IV «On protection of animals from cruelty».

The studies were performed on 80 white laboratory Wistar rats weighing 180-260 g. Research has focused on obtaining data on the toxicity of CHSS for a limited duration of its administration, which was 14 days. Fence bio-material performed on the 15th day after the start of CHSS administration. The studied doses were determined based on the results obtained in the study of acute toxicity CHSS. According to these results, CHSS belongs to the class of practically non-toxic substances, as well as CHSS in dose of 1000 mg/kg didn't cause deaths in groups of mice and rats. Thus, we believe that the dose of 1000 mg/kg is the maximum tolerated for a single injection ( $LD_{50}$ ). Therefore, for subacute toxicity studies we chose three doses, the maximum tolerated dose for single injection ( $LD_{50}$ ) – 1000 mg/kg,  $3/5 LD_{50}$  (600mg/kg) and  $1/5 LD_{50}$  (200mg/kg). The level of hemoglobin in the blood was determined by Sali, color index – by calculation method. Erythrocyte sedimentation rate was determined by Panchenkov, hematocrit was determined by centrifugation method. Blood smears were stained by Papenheym, and in Goryayev camera we determined the composition of leukocyte formula.

Comparing the difference between control and experimental parameters was performed using Student t-test for independent samples.

**Results.** CHSS in the doses of 200 and 600 mg/kg did not influence on parameters of global analysis of blood. But in dose 1000 mg/kg CHSS caused slight but statistically significant reduction in the number of erythrocytes and the increase in the number of leukocytes in males. Also it increased erythrocyte sedimentation rate in males and females. CHSS in the doses of 200 and 600 mg/kg did not change leukocyte blood formula. At a dose of 1000 mg/kg CHSS caused the increase of percentage of banded neutrophils in males and females by 84,6% ( $p<0,05$ ) and 87,5% ( $p<0,05$ ), respectively. Also it was registered the increase in the percentage of basophils, in males it grew by 300% ( $p<0,05$ ) and in females – by 85,7% ( $p<0,05$ ), respectively. The percentage of lymphocytes decreased in males – by 12,8% ( $p<0,05$ ), and females – 11% ( $p<0,05$ ), respectively.

**Conclusions.** As a result of research of global analysis of blood it was not discovered substantial changes in haematological parameters at introduction of CHSS in doses 200 and 600 mg/kg. However, it was found the development of intoxication and inflammation in the group of rats which were treated by CHSS in a dose 1000 mg/kg.

**Keywords:** subacute toxicity, chondroitin sulfate sodium, global blood analysis, leukocyte formula.

*Рецензент – проф. Дубінін С. І.*

*Стаття надійшла 21.01.2016 року*