

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ДИКЛОФЕНАК НАТРІЮ В ДОЗІ $DL_{100}$ ТА $DL_{50}$ НА МЕХАНІЗМИ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ КЛІТИН ЕРИТРОЦИТАРНОГО РЯДУ КУЛЬТУРИ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ ЩУРІВ IN VITRO

О. С. Іванов, проф. С. О. Кондратов\*, доц. С. І. Скляр\*, Г. В. Цанко\*\*

Харківська медична академія післядипломної освіти,

\*ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне,

\*\*ЦМЛ ім. Титова, м. Лисичанськ, Луганська область

Система кровотворення складається з широкого спектра клітин, які виконують певні функції в організмі, зокрема підтримання постійності внутрішнього середовища, перенесення кисню, захист від чужорідних білків та антигенів. Препарати нестероїдного протизапального ряду мають багато різновидів на фармацевтичному ринку, але найуживанішим є препарат диклофенак натрію. Використовується він короткими курсами впродовж кількох днів, але деякі захворювання потребують призначення роками. Метою роботи було вивчення впливу препарату диклофенак натрію в дозі  $DL_{100}$  та  $DL_{50}$  на клітини еритроцитарного ряду (ретикулоцитів, еритробластів), індексу дозрівання еритроцитів та лейко-еритроцитарного індексу культур клітин кісткового мозку щурів in vitro коротким курсом протягом 4 днів. Дослідження проводилися in vitro на культурах клітин кісткового мозку білих щурів віком 6 міс. У процесі експерименту встановлено негативний вплив препарату в дозі  $DL_{100}$  та  $DL_{50}$  на досліджувані клітини та їх кількісні показники порівняно з групою зіставлення. Навпаки, кількість еритробластів зростає, що можна пояснити вірогідним гальмуванням процесу диференціювання клітин, що передують еритроцитам. Існує пряма залежність підвищення кількості еритробластів від дози, під дією  $DL_{100}$  кількість клітин була більшою, аніж при використанні  $DL_{50}$ . Вірогідно, таке спостерігається за рахунок блокування чинників, що сприяють дозріванню еритробласта в зрілішу форму. Під час експерименту встановлено негативний вплив препарату диклофенак натрію на досліджувану культуру клітин кісткового мозку щурів in vitro в дозі  $DL_{100}$  та  $DL_{50}$ .

**Ключові слова:** диклофенак натрію, кістковий мозок, токсична дія, еритробласти, ретикулоцити, індекс дозрівання еритроцитів, лейко-еритроцитарне співвідношення.

Фармацевтична промисловість постійно вдосконалює препарати для лікування різноманітних хвороб, але лідерами в цьому списку залишаються нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Одним із перших представників цієї фармацевтичної групи є диклофенак натрію, який набув найширшого розповсюдження у практиці всіх напрямів медицини.

Особливістю препарату є його здатність однаково розчинятися в гідрофільних та гідрофобних середовищах, добре всмоктування в шлунково-кишковому тракті за умови перорального приймання та невеликий період напіввиведення [1].

Найчастіше препарат використовують у хірургічних і терапевтичних спеціалістів. Основним показанням до його застосування є травматичне

пошкодження опорно-рухового апарату чи м'яких тканин, післяопераційне знеболення. Різноманітні запальні процеси в організмі дають змогу призначати препарат у неврологічній, терапевтичній чи акушерсько-гінекологічній практиках, у ревматології тривале приймання НПЗЗ залишається найпопулярнішим та рекомендоване протоколами МОЗ України. За рекомендаціями ВООЗ, диклофенак натрію може бути використаний для знеболення в онкологічних хворих упродовж багатьох років [2]. Останніми роками вченими постійно розробляється новий клас НПЗЗ, що мають високу селективність до циклооксигенази-2 (ЦОГ) і водночас низький токсичний вплив на організм людини порівняно з іншими препаратами цієї групи [3].

Актуальним є питання вивчення системи гомеостазу організму під впливом препаратів групи НПЗЗ і діагностика наслідків їх використання. Мало вивченим досі лишається дослідження кісткового мозку тварин в експерименті в разі приймання диклофенаку натрію, який можна вважати слабкою органічною кислотою. За даними різноманітних джерел, доведено вплив препарату на стан імунної системи організму, наслідком чого є розвиток періоду рефрактерності впродовж 2–3 днів та швидкість регенерації кісткової тканини. Підлягає дискусії питання імуномодуючих властивостей препарату диклофенак натрію, за рахунок чого в короткий термін відбувається пригнічення запалення.

Імунна система й органи кровотворення нерозривно пов'язані між собою, це зумовлює актуальність розв'язання питання впливу диклофенаку натрію на систему кровотворення, а особливо на клітини еритроцитарного ряду як попередників еритроцитів. Також актуальності набуло питання про важливість вивчення системи кровотворення як важливої ланки в підтриманні системи гомеостазу та можливим ризиком виникнення патологічних процесів у разі порушення нормального її функціонування. Швидко поширилися дослідження стану культури клітин кісткового мозку під дією різноманітних хімічних сполук у токсичних або субтоксичних дозах. Відомо, що препарат диклофенак натрію зумовлює появу змінених клітин у кров'яному руслі, особливо це стосується еритроцитів. У майбутньому це спричиняє розвиток нейрогуморальних порушень, зниження природної опірності організму та швидкості імунної відповіді. Препарат добре абсорбується слизовою оболонкою травної системи та з'язується з альбумінами сироватки крові, за рахунок чого токсичність підвищується [3, 4].

За даними різноманітних літературних джерел, під час дослідження периферійної крові встановлено пригнічення кількісного показника гемоглобіну й еритроцитів. За умови тривалого використання кількість еритроцитів значно зменшується за рахунок їх руйнування з подальшим розвитком анемії [2, 6]. За умови тривалого приймання препарату виникає дефіцит ЦОГ-2, що впливає на затримку чи відсутність проліферації клітин крові. У процесі диференціювання та подальшого дозрівання еритроцитів, зокрема еритробласти в зрілішу форму, беруть участь у різних концентраціях продукти розпаду зрілих форм еритроцитів, еритропоетин та інтерлейкін-3.

Останнім часом було висловлено думку про те, що приймання диклофенаку натрію призводить до пригнічення утворення простагландинів у нирках, тим самим викликаючи зниження продукції еритропоетину, який сприяє появі нових еритроцитів у кістковому мозку [7].

За даними проведених останнім часом досліджень встановлено підвищення біологічної активності НПЗЗ на тлі розвитку імунодефіцитних станів у організмі [4, 8, 9, 10]. Та не вивченим залишається питання експериментального обґрунтування токсичної дії диклофенаку натрію на клітини еритроцитарного ряду культури клітин кісткового мозку щурів *in vitro*.

**Мета роботи** — вивчення в умовах експерименту препарату диклофенак натрію в дозуваннях  $DL_{50}$ ,  $DL_{100}$ , функціональних та морфометричних показників диференціювання клітин еритроцитарного ряду (ретикулоцитів, еритробластів), індексу дозрівання еритроцитів та лейкоцитарно-еритроцитарного індексу культур клітин кісткового мозку щурів *in vitro* за умови короткочасного використання.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на культурах клітин статевозрілих щурів у віці 6 міс. в умовах ТОВ «Лікувально-діагностичний центр «Аск Хелс», ліцензія МОЗ України № 376, від 21.04.2016 р., м. Харків, у період із 29.09.2018 р. по 02.10.2018 р. Культури клітин кісткового мозку використовували з резерву Української асоціації біобанку.

Для підготовки клітин до експерименту було використано середовище Маккоя, доповнене 10 % інактивованою фетальною сироваткою теляти, 2 ммоль/л 1-глутаміну та сумішшю пеніцилін/стрептоміцин (100 од./мл), за температури 37 °C та в 5 %  $CO_2$ .

Клітини кісткового мозку ( $1 \times 10^6$  клітин/мл) розділили на три групи та інкубували впродовж 24 год із метою повного усунення впливу ендогенних факторів росту. Потім культуру клітин перших двох груп інкубували впродовж ще 96 год за наявності препарату диклофенак натрію (виробник ПАТ «Лубнифарм», реєстраційне посвідчення № UA/5713/01/01) у токсичній (культура клітин 1 групи) та напівтоксичній (культура клітин 2 групи) в дозі (6 мг/кг та 3 мг/кг, відповідно), препарат додавався двічі на добу; третя група була контрольною (культура клітин 3 групи).

Суспендували взяті з банку досліджувані клітини ( $1 \times 10^6$  кл./мл) у буфері (5 мМ етилендіамінтетраоцтової кислоти, 0,2 мМ

фенілметилсульфонілфториду, 1 мкг/мл пепстину, 0,5 мкг/мл лейпептину та 50 мМ трис(гідроксиметил)амінометан гідрохлориду [Tris-HCl, рН 8,0]).

Культури клітин контрольної групи після попередньої підготовки інкубували за наявності буферного фізіологічного розчину (БФР) рН 7,2 упродовж 72 год.

Для визначення кількісних показників використовували стандартну методику виготовлення та дослідження мазка [5]. Мазки культури клітин висушували, маркували відповідно до експериментальної групи, а потім фарбували згідно з методикою Романовського–Гімзе. Мієлограма становила відсоткове співвідношення всіх кровотворних клітин кісткового мозку з розрахунку на 500 од. Підрахунок проводили в камері Горяєва та доводили до концентрації  $2 \times 10^7$  кл./мл буферним розчином.

Проводили диференційний підрахунок відсоткового складу клітин еритроцитарного ряду (ретiculoцитів, еритробластів) індексу дозрівання еритроцитів і лейкоцитарно-еритроцитарного індексу. Результат виражався у відсотковому співвідношенні.

На першому етапі дослідження було проаналізовано вибірки на наявність нормального розподілу кожної з вибірок. Для цього перевіряли гіпотезу про наявність у вибірки нормального розподілу проти альтернативи, що розподіл не є гаусівським. Для перевірки використовували критерій Шапіро–Уїлка ( $W$  — значення критерію Шапіро–Уїлка,  $\alpha_{розр.}$  — розрахований рівень значущості), який є найпотужнішим критерієм для перевірки гіпотези нормальності [6]. Розрахунки проводили в середовищі програми Statistika 10. Умова прийняття гіпотези: щоб величина розрахованого рівня значущості  $\alpha_{розр.}$  була більше, ніж прийняте значення 0,05.

Для перевірки наявності впливу дозування на середні вибіркові показники вибірок проведено розрахунки за непараметричним ранговим критерієм Краскела–Уолліса. Цей критерій використовується для перевірки гіпотези  $H_0$ : для всіх вибірок серії, що перевіряються, усі медіани  $\mu_j$  є однаковими. Альтернативна гіпотеза: не всі  $\mu_j$  є однаковими [6, 7]. Гіпотеза відсутності зсуву приймається, коли розраховане значення критерію Краскела–Уолліса  $H$  є меншим за критичне значення  $H_{кр.}$  Таким у методі Краскела–Уолліса є значення критерію  $\chi^2$ -квадрат при кількості ступенів свободи  $k-1$  ( $k$  — кількість порівнюваних вибірок). У програмі Statistika 10 відбувається

розрахунок критичного значення  $\alpha_{кр.}$  за якого досягається величина  $H_{кр.} = H_{емп.}$  У цьому випадку умова прийняття гіпотези відсутності зсуву на рівні значущості 0,05 полягає у виконанні нерівності  $\alpha_{кр.} > 0,05$ .

Додаткове дослідження положень проведено за допомогою діаграм розмаху типу «ящик із вусами» [7]. «Ящик із вусами», діаграма розмаху (англ. Box-and-whiskers diagram or plot, box plot) — це графік, який використовується в описовій статистиці, компактно зображує одновимірний розподіл імовірностей. Для побудови використовували програму Statistica 10.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження засвідчило закономірність між використанням препарату диклофенак натрію впродовж 4 днів та показниками культур клітин еритроцитарного ряду кісткового мозку щурів. Під час застосування  $DL_{100}$  в культурах знижувалися показники основної маси культури клітин еритроцитарного ряду кісткового мозку на етапі утворення зрілих еритроцитів. Це потім знижувало кількість зрілих еритроцитів у периферичній крові. Такий процес в організмі може призводити до подальшого розвитку гіпоксичного стану чи анемії (табл. 1).

У відсотковому співвідношенні в разі застосування  $DL_{100}$  кількість ретикулярних клітин знизилася на 60 %, а показник склав 40 % від загальної кількості контрольної групи того самого ряду досліджуваних клітин. Зі свого боку, кількість еритробластів підвищилася порівняно з контрольною групою на 89 %. Такий стрибок попередньо можна пояснити процесом гальмування диференціювання еритроцитів на стадії трансформації. Знизився показник індексу дозрівання еритроцитів у культурах клітин основної групи на 43,4 % та дорівнював 66,6 % від контрольної групи. Показник лейко-еритроцитарного співвідношення знизився на 18 %, склавши 82 % від клітин контрольної групи.

Зміни досліджуваних показників також спостерігали в культурах клітин, які інкубували за  $DL_{50}$  (табл. 2). Диклофенак натрію також знижував показники клітин еритроцитарного ряду в культурах клітин основної групи, окрім показника еритробластів.

Так, показник ретикулярних клітин основної групи в разі використання  $DL_{50}$  знизився на 23,4 %, склавши 76,6 % від показника контрольної групи. Кількість еритробластів підвищилася на 78,9 % порівняно з клітинами контрольної групи.

Таблиця 1

Показники культур клітин кісткового мозку щурів *in vitro* в разі 4-денного використання  $DL_{100}$  диклофенаку натрію

Показник	$DL_{100}$ (%)	Стандартне відхилення	Контроль (%)	Стандартне відхилення
Ретикулярні клітини	0,6	0,06	1,5	0,06
Еритробласти	3,8	0,08	0,4	0,07
Індекс дозрівання еритроцитів	0,72	0,01	1,08	0,10
Лейко-еритропоетичне співвідношення	4,70	0,07	5,7	0,13

Таблиця 2

Показники культур клітин кісткового мозку щурів *in vitro* в разі 4-денного використання  $DL_{50}$  диклофенаку натрію

Показник	$DL_{50}$ (%)	Стандартне відхилення	Контроль (%)	Стандартне відхилення
Ретикулярні клітини	1,15	0,08	1,5	0,06
Еритробласти	1,9	0,10	0,4	0,07
Індекс дозрівання еритроцитів	0,62	0,02	1,08	0,10
Лейко-еритропоетичне співвідношення	5,16	0,06	5,7	0,13

Зменшився на 57,4 % показник індексу дозрівання еритроцитів, становлячи 42,6 % від показника контрольної групи. Знизився показник лейко-еритроцитарного співвідношення культури клітин кісткового мозку щурів основної групи на 9,5 %, дорівнюючи 90,5 % від показника тварин контрольної групи.

Як засвідчує проведене дослідження, на показник ретикулярних клітин впливає  $DL_{100}$  (на 60 %) та призводить до істотнішого падіння показника порівняно з  $DL_{50}$  (на 23,4 %). Для показника еритробластів суттєвого значення мало підвищення дози, максимального значення приріст зазнав за використання  $DL_{100}$  (на 89 %) порівняно з  $DL_{50}$  (на 78,9 %). Цей факт також можна пояснити вірогідним гальмуванням процесу диференціювання еритробласта в зрілий еритроцит, який потім потрапляє до кров'яного русла. Вірогідно, цей процес пов'язаний зі зниженням концентрації в крові продуктів розпаду зрілих форм еритроцитів, еритропоетину й інтерлейкіну-3, які зумовлюють диференціювання еритробласта

в зріліші форми. На індекс дозрівання еритроцитів також вплинула  $DL_{100}$ , за якої показник знизився (на 43,4 %), аніж у разі  $DL_{50}$  (на 57,4 %). Для лейко-еритроцитарного співвідношення негативний вплив мала  $DL_{100}$  (на 18 %) порівняно з  $DL_{50}$  (на 9,5 %).

Далі провели аналіз досліджуваних у процесі експерименту вибірок на наявність нормального розподілу (табл. 3).

Як впливає з одержаних результатів, у трьох випадках гіпотеза нормальності відкидається (табл. 3). Це видно для показника еритробластів у контрольній групі ( $W = 0,8244$ ;  $\alpha_{розр.} = 0,0180$ ) та лейко-еритроцитарного співвідношення для  $DL_{50}$  ( $W = 0,2777$ ;  $\alpha_{розр.} = 0$ ),  $DL_{100}$  ( $W = 0,8844$ ;  $\alpha_{розр.} = 0,0454$ ). Такий факт не дає змоги використовувати параметричні методи для подальшого аналізу, тому далі було застосовано методи непараметричної статистики, для чого необхідно перевірити вплив дози на середні вибіркові показники досліджуваних вибірок за непараметричним ранговим критерієм Краскела–Уолліса.

Таблиця 3

## Перевірка гіпотези нормальності розподілу даних

Змінна	Контроль		$DL_{50}$		$DL_{100}$	
	W	$\alpha_{розр.}$	W	$\alpha_{розр.}$	W	$\alpha_{розр.}$
Ретикулярні клітини	0,9275	0,3538	0,9541	0,5570	0,9132	0,1309
Еритробласти	0,8244	0,0180	0,8794	0,0380	0,8878	0,0513
Індекс дозрівання еритроцитів	0,8979	0,1489	0,9400	0,3492	0,9169	0,1497
Лейко-еритропоетичне співвідношення	0,9056	0,1874	0,2777	0,0000	0,8844	0,0454

Примітка: W — значення критерія Шапіро–Уїлка,  $\alpha_{розр.}$  — розрахований рівень значущості.

Отримано результати перевірки наявності або відсутності рівності медіан вибірок на трьох рівнях: контрольного,  $DL_{50}$  і  $DL_{100}$  (табл. 4).

Як впливає з результатів, в усіх випадках гіпотеза про рівність медіан відкидається для всіх змінних (табл. 3). Це свідчить, що доза суттєво впливає на кожен показник досліджуваних груп клітин. Відповідно до викладеної інформації можна стверджувати про чітку залежність використаної дози диклофенаку натрію ( $DL_{100}$  та  $DL_{50}$ ) на культури клітини еритроцитарного ряду кісткового мозку. Натомість показник еритробластів зазнав суттєвого підвищення в обох випадках. Сприятливіший вплив на культуру досліджуваних клітин виявила  $DL_{50}$ , за якої показники зниження виявилися меншими.

Вважаючи, що на діаграмі розмаху можна розмістити три рівновіддалених (по осі абсцис) значень дози, це дає змогу отримати уявлення про тренди зміни ефекту (медіанних значень

змінних — табл. 4) від величини дози у діапазоні 0,50 і 100 % (рис. 2).

Із наведених діаграм розмаху очевидно є відсутність перетинання прямої, проведеної через «ящики» по вертикалі. Це підтверджує висновок про те, що доза досліджуваного нами препарату впливає на ступінь диференціювання клітин червоного кісткового мозку. Спостерігається майже лінійне зростання кривої у показниках клітин еритробластів у разі збільшення дози препарату. У показниках індексу дозрівання еритроцитів спостерігається нелінійна змінна, яка є мінімальною в разі використання  $DL_{50}$ .

### ВИСНОВКИ

Результати дослідження дають підстави стверджувати, що застосування  $DL_{100}$  та  $DL_{50}$  негативно впливає на диференціювання та розвиток культури основних клітин еритроцитарного ряду кісткового мозку щурів і призводить до зниження

Таблиця 4

Перевірка гіпотези про рівність медіан у вибірках для  $DL_0$  ( $n_1 = 12$ ),  $DL_{50}$  ( $n_2 = 16$ )

Показник	$N_{emp}$	$\alpha_{кр.}$	Висновок про прийняття гіпотези рівності медіан
Ретикулярні клітини	38,2	$< 10^{-4}$	Відкидається
Еритробласти	38,4	$< 10^{-4}$	Відкидається
Індекс дозрівання еритроцитів	38,2	$< 10^{-4}$	Відкидається
Лейко-еритропоетичне співвідношення	35,8	$< 10^{-4}$	Відкидається

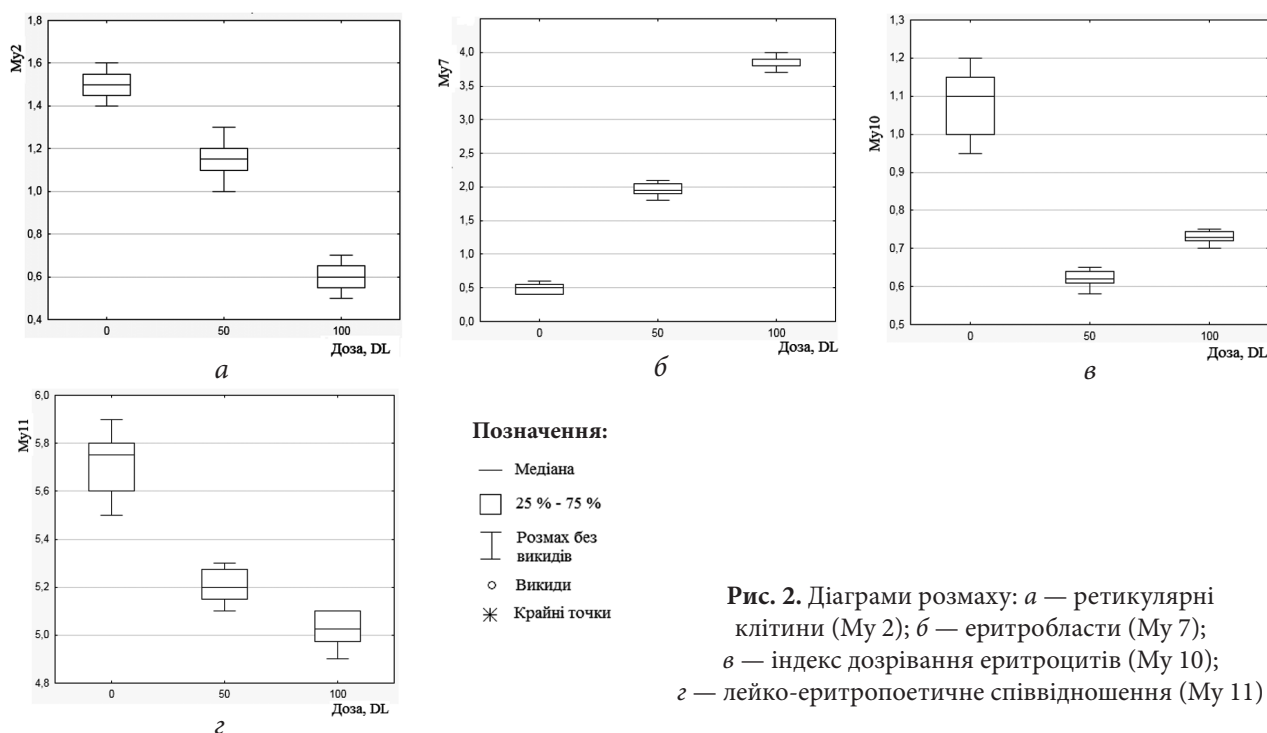


Рис. 2. Діаграми розмаху: а — ретикулярні клітини (My 2); б — еритробласти (My 7); в — індекс дозрівання еритроцитів (My 10); г — лейко-еритропоетичне співвідношення (My 11)

кількісних показників диференціювання, окрім еритробластів, кількість яких прямо пропорційно підвищилася залежно від використаної дози препарату. Спостерігався стрибок кількості еритробластів в обох випадках порівняно з показниками основної групи. Цей факт можна пояснити гальмуванням процесу диференціювання клітин, що передують еритроцитам за рахунок зниження

в крові кількості продуктів розпаду зрілих форм еритроцитів, еритропоетину й інтерлейкіну-3, які зумовлюють диференціювання еритробласта в зріліші форми.

Подальша перспективність роботи полягає в дослідженні клітин лейкоцитарного ряду та прозапальних цитокінів у культурах клітин кісткового мозку *in vitro* під впливом диклофенаку натрію.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Дериведмідь Л. В., Верейтінова В. П. Комбіновані хондропротектори при лікуванні остеоартриту. *Біль, суглоби, хребет*. 2018. Т. 8. № 1. С. 31–36.
2. Грищенко В. А. Гематологічний профіль у щурів при експериментальному диклофенак-індукованому гепатиті. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2017. № 7 (3). С. 78–83.
3. Селюк М. Н., Козачок Н. Н., Селюк О. В. Новые грани классического нестероидного противовоспалительного средства диклофенак. *Сучасні препарати та технології*. 2013. МЛ № 8 (104). С. 35–40.
4. Нестероидные противовоспалительные препараты — кто лидирует в современной клинике? / Козачок Н. Н. и др. *Новости медицины и фармации*. 2008. № 4 (235). С. 2–4.
5. Волкова О. В., Елецкий Ю. К. *Основы гистологии с гистологической техникой*: уч. для студ. высш. уч. зав. Москва : Медицина, 1971. 415 с.
6. Кобзарь А. И. *Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников*. Москва : ФИЗМАТЛИТ, 2006. 816 с.
7. Лагутин М. Б. *Наглядная математическая статистика*. Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. 475 с.
8. Chouhan S., Sharma S. Potential risks of aberration in bone histology and myelotoxicity after continuous Diclofenac use in BALB/C mice model. Proceedings of International Conference on Anthropogenic Impact on Environment & Conservation Strategy, November 02–04, 2012. *Ranchi*, 2012. P. 50–57.
9. Cyclooxygenase-2 is essential for normal recovery from 5-fluorouracil-induced myelotoxicity in mice / Lorenz M. et al. *Exp. Hematol*. 1999. № 27. P. 1494–1502.
10. Prostaglandins activation of erythropoietin production and erythroid progenitor cells / Fisher J. W. et al. *Exp. Hematol*. 1980. № 8. P. 65–89.

### ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ В ДОЗЕ $DL_{100}$ И $DL_{50}$ НА МЕХАНИЗМЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК ЭРИТРОЦИТАРНОГО РЯДА КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА КРЫС *IN VITRO*

А. С. Иванов, проф. С. А. Кондратов\*, доц. С. И. Скляр\*, Г. В. Цапко\*\*

Система кроветворения состоит из широкого спектра клеток, которые выполняют определенные функции в организме, в частности поддержание постоянства внутренней среды, перенос кислорода, защита от чужеродных белков и антигенов. Препараты нестероидного противовоспалительного ряда представлены множеством разновидностей на фармацевтическом рынке, но наиболее употребляемым является препарат диклофенак натрия. Используется он короткими курсами в течение нескольких дней, однако некоторые заболевания требуют назначения годами. Целью работы было изучение влияния препарата диклофенак натрия в дозе  $DL_{100}$  та  $DL_{50}$  на клетки эритроцитарного ряда (ретикулоцитов, эритробластов), индекса созревания эритроцитов и лейко-эритроцитарного индекса культур клеток костного мозга крыс *in vitro* коротким курсом в течение 4 дней. Исследования проводились *in vitro* на культурах клеток костного мозга белых крыс возрастом 6 мес. В процессе проведения эксперимента установлено отрицательное влияние препарата в дозе  $DL_{100}$  и  $DL_{50}$  на исследуемую группу клеток и их количественные показатели в сравнении с группой сопоставления. Наоборот, количество эритробластов возросло, что может быть трактовано в пользу торможения процесса дифференцировки клеток, предшественников эритроцитов. Существует прямая зависимость между повышением количества эритробластов от дозы, под воздействием  $DL_{100}$  количество клеток было большим, чем при использовании  $DL_{50}$ . Вероятнее всего такое наблюдается за счет блокировки факторов, способствующих созреванию эритробласта в более зрелую форму. В процессе эксперимента установлено отрицательное влияние препарата диклофенак натрия на исследуемую культуру клеток костного мозга крыс *in vitro* в дозе  $DL_{100}$  и  $DL_{50}$ .

**Ключевые слова:** диклофенак натрия, костный мозг, токсическое действие, эритробласты, ретикулоциты, индекс созревания эритроцитов, лейко-эритроцитарное соотношение.