

DOI: 10.26693/jmbs04.06.046  
УДК 615.22:612.419]:599.323.452

Іванов О. С.<sup>1</sup>, Багмут І. Ю.<sup>2</sup>,  
Цапко Г. В.<sup>3</sup>, Скляр С. І.<sup>1</sup>

## ВПЛИВ ТОКСИЧНИХ ТА СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ НА МЕХАНІЗМИ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ КЛІТИН ГРАНУЛОЦИТАРНОГО РЯДУ, НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ БЛАСТІВ ТА МІТОЗУ МІЕЛОЇДНИХ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ ЩУРІВ

<sup>1</sup>ДЗ «Луганський державний медичний університет», Рубіжне, Україна

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

<sup>3</sup>ЦМЛ ім. Титова, Лисичанськ, Україна

sashatravmatolog1985@mail.ru

У людини та тварин система кровотворення являє собою різноманітні групи клітин, завданням яких є підтримання внутрішнього середовища організму. Серед усіх препаратів нестероїдного протизапального ряду передове місце посідає препарат Диклофенак натрію, який є препаратом першого ряду в лікуванні запальних захворювань та знеболення, в тому числі після операції. Загалом він призначається короткими курсами, але в деяких випадках, захворювання може лікуватися ним впродовж багатьох років.

*Метою даної роботи* стало визначення впливу препарату Диклофенак натрію на клітини міелоцитарного ряду, недиференційованих бластів та процесу мітозу міелоїдних клітин коротким курсом впродовж 4 днів та порівняння їх з групою зіставлення.

Дослідження проводилися на білих безпородних щурах в кількості 48 особин, кістковий мозок яких після декапітації вилучали зі стегової кістки. Тварини контрольної групи отримували перорально фізіологічний розчин згідно способу та режиму введення досліджуваних речовин тваринам основної групи. Дослідження отриманого матеріалу проводилось мікроскопічно та з використанням камери Горяєва.

У ході експерименту встановлено негативний вплив токсичних доз препарату на кістковий мозок та морфологію досліджуваних клітин, насамперед стрімке зниження їх кількості. Також спостерігали порушення морфологічної будови досліджуваної групи клітин. Навпаки, використання субтоксичних доз препарату сприяло підвищенню продукції нових клітин досліджуваного ряду кісткового мозку, вірогідно за рахунок активації імунної системи організму. Зменшувалась маса кісткового мозку щурів при застосуванні токсичної дози, чого не спо-

стерігали в досліджуваних тварин контрольної групи. Оптимальним при лікуванні захворювань короткими курсами є субтоксичні дози препарату Диклофенак натрію з метою підвищення кількості клітин гранулоцитарного ряду кісткового мозку щурів та імунної системи організму. При використанні токсичної дози препарату зменшується кількість клітин міелоцитарного ряду досліджуваного кісткового мозку щурів та його маса в порівнянні з тваринами контрольної групи. Таким чином є сенс рекомендувати використання субтоксичних доз препарату Диклофенак натрію з метою підвищення рівня імунітету та клітин міелоцитарного ряду червоного кісткового мозку в клінічній практиці.

Перспективою подальшого дослідження є визначення кількості та морфології інших клітин червоного кісткового мозку щурів та факторів запалення під впливом короткочасного прийому препарату Диклофенак натрію у щурів та впровадження в клінічну практику отриманих результатів.

**Ключові слова:** кістковий мозок, Диклофенак натрію, міелоцити, недиференційовані бласти, токсична дія.

**Вступ.** Система кровотворення представлена в організмі сукупністю популяцій багатьох клітин, завданням яких є виконання високоспеціалізованих функцій, але здатні виконувати свої функції протягом окремого періоду часу. Кровотворення починається ще на етапі розвитку ембріона, та досягає максимуму в окремі періоди гестації плоду за рахунок активності жовткового мішка, потім фетальної печінки, тимусу, селезінки, лімфатичних вузлів, а згодом кісткового мозку. Останні представляють собою органи кровотворення які функціонують вже після народження [1, 2].

В останні часи за рахунок стрімкого прогресу фармацевтичної промисловості виникли передумови глобального використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Та не зважаючи на це своєї популярності серед лікарів та пацієнтів не втрачає препарат Диклофенак натрію. Вперше молекулу препарату отримали А. Sallmann і R. Pfister та мала вона вигляд натрієвої солі, запропонованої до використання в медичній практиці в 1973 році. Основною характеристикою Диклофенаку натрію, як препарату є часткова розчинність в гідрофільному, та гідрофобному середовищі, нетривалий період напіввиведення із організму та швидке всмоктування за умови перорального використання [3]. Препарат отримав широке розповсюдження в якості анальгетика та протизапального засобу в різних галузях медицини, зокрема в хірургічній, травматологічній практиках (для знеболення після травм чи оперативних втручань), в неврології Диклофенак використовують при лікуванні корінцевих синдромів, мігрені, в акушерстві та гінекології – для лікування дисменореї та аднекситу; за рекомендаціями ВООЗ він посів перше місце в якості анальгетика в онкологічних пацієнтів та використовується впродовж тривалого часу, а подекуди роками [4].

За останній час проводяться активні розробки препаратів НПЗЗ нового покоління, що проявляють високу специфічність до циклооксигенази-2 (ЦОГ), та відрізняються більш низькою токсичною дією на організм людини у порівнянні з препаратами стандартної групи [5]. Тривалий прийом препаратів різноманітних фармацевтичних груп, а в особливості НПЗЗ створює фармацевтичне хімічне навантаження на організм, тому на перший план виходять рання оцінка функції гомеостазу на до нозологічного етапі та діагностика наслідків прийому препарату.

Широке застосування препарату «Диклофенак натрію» зумовило актуальність вивчення впливу його на систему кровотворення та розробку принципів оцінки гомеостазу за умови тривалого застосування. Необхідність оцінки стану кровотворної системи зумовлене її важливістю у підтримці постійності внутрішнього середовища та розвитку багатьох патологічних станів при порушенні функції. Останнім часом набирають популярності дослідження стану кісткового мозку, як основної мішені впливу різних токсичних речовин. Результати їх достеменно вказують на взаємозв'язок між прийомом Диклофенаку натрію, та пригніченням гемопоезу, виходом у кров'яне русло клітин зі зміненою структурою. Це призводить до виникнення нейрогуморальних розладів, пригнічення захисних властивостей організму, зниження показників імунітету. Вченими доведено підсилення біологічної активно-

сті НПЗЗ у хворих на імунодефіцит [6–9]. Але залишається маловивченим дія препарату на деякі ростки клітин кісткового мозку піддослідних щурів одночасно.

**Мета дослідження** – вивчення фармацевтичного хімічного навантаження у токсичних та субтоксичних дозах препарату Диклофенак натрію на функціональні та морфометричні показники диференціювання клітин гранулоцитарного ряду (мієлобластів, мієлокаріоцитів, мегакаріоцитів), недиференційованих бластів та мітозу мієлоїдних клітин кісткового мозку щурів в експерименті.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проводилось на 48 статевозрілих безпородних щурах, чоловічої статі з яких 32 особи становили групу дослідження, а 16 – контрольну. Вік піддослідних щурів складав від 5 до 6 місяців, вага 450–500 ± 20 г.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Тваринам протягом 4 діб щоденно вранці до годування перорально вводили розчини Диклофенаку натрію (виробник ПАТ «Лубнифарм, реєстраційне посвідчення № UA/5713/01/01») в токсичній (16 особин) та напівтоксичній (16 особин) дозі (6 мг/кг та 3мг/кг відповідно) за допомогою металевого зонду 2 рази в день із розрахунку проведення підгострого токсикологічного експерименту. Після завершення дослідів за умови дотримання принципів етики поводження з експериментальними тваринами щурів декапітували гільотинним методом, проводячи анестезію тіопенталом натрію у дозі 50 мг/кг маси тварини. Після декапітації вилучали кістковий мозок з проксимального відділу стегна. Тварини контрольної групи отримували перорально фізіологічний розчин згідно способу та режиму введення досліджуваних речовин тваринам основної групи. Для визначення кількісних показників використовували стандартну методику виготовлення та дослідження мазка [10]. Проводили диференціальний підрахунок процентного складу клітин гранулоцитарного ряду (мієлобластів, мієлокаріоцитів) та недиференційованих бластів мікроскопічно, та за допомогою камери Горяєва, результат виражався у процентному співвідношенні.

Достовірність відмінностей визначали на основі t-критерію Стьюдента, проводили статистичний аналіз за допомогою коефіцієнта Пірсона. обчис-

лення та статистичний аналіз за допомогою програми Statistica–10. Достовірним вважався результат при  $P=0,05$  та менше.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Під час проведення дослідження встановлено, що після прийому Диклофенаку натрію вже на 4-й день значно зменшується маса кісткового мозку трубчатих кісток. Проаналізовані нами зразки кісткового мозку показали суттєве пригнічення всіх ростків кровотворення у порівнянні з контрольною групою тварин. Оцінка результатів показала морфологічні та кількісні зміни у бік пригнічення гемопоезу при використанні 100 % летальної дози (табл. 1). Подібний ефект може спостерігатися при використанні хіміопрепаратів, зокрема Метотрексату [14]. Також спостерігались зміни структури та форми клітин, фрагментація ядра під дією токсичної дози препарату.

Також встановлено, що максимальна токсичність для кісткового мозку спостерігається протягом перших днів вживання препарату. Так зниження показника недиференційованих бластів складало – 31,8 %, що склало 68,2 % у порівнянні з показниками тварин контрольної групи. Показник дозрівання мієлобластів знизився на 40 %, та в порівнянні з клітинами контрольної групи тварин становив 60 % зменшення кількості мієлокаріоцитів становило 34,6 %, та склало 74,4 % від показника клітин основної групи. Мітоз мієлоїдних клітин знизився на 55 % та у порівнянні з тваринами контрольної групи склав 45 %. Кількість у кістковому мозку мегакаріоцитів, навпаки, збільшилась на 88 % у порівнянні з групою зіставлення.

Навпаки використання 50 % летальної дози призводить до суттєвого стрибка проаналізованих ростків кровотворення у порівнянні з контрольною групою. Подібне можна вірогідно пояснити стрибком імунної системи за рахунок протизапальної дії препарату. Вживання половини летальної дози призводило, навпаки до збільшення маси кісткового мозку. При аналізі досліджуваних ростків кровотворення збільшувався показник клітин у порівнянні з групою зіставлення (табл. 2).

Таким чином, можна стверджувати, що субтоксична доза Диклофенаку натрію здатна підвищувати рівень клітин мієлоцитарного ряду. В процентному співвідношенні цей показник виріс у порівнянні з контрольною групою для недиференційованих бластів на 59,2 %, мієлобластів на 33,3 %. Показник у кістковому мозку мієлокаріоцитів зменшився на 23,5 % та склав 76,5 % від кількості клітин основної групи. Мітоз мієлоїдних клітин, також зменшився на 55 %, показник склав 45 % від клітин групи контролю. Навпаки для мегакаріоцитів показник збільшився та становив – 72,7 % в порівнянні з контрольною групою тварин. Зміни структури та форми клітин нами не спостерігалось в ході експерименту.

Таким чином встановлена залежність між дозою прийому препарату Диклофенак натрію та гемопоезом клітин мієлоцитарного ряду, недиференційованими бластами. Морфологічно мієлоцити мають фрагментацію ядра та випадковий некроз ядер, при умові застосування токсичних доз препарату. Статистична кореляція відповідає першому рівню достовірності ( $P \leq 0,05$ ). Додаткове уявлення

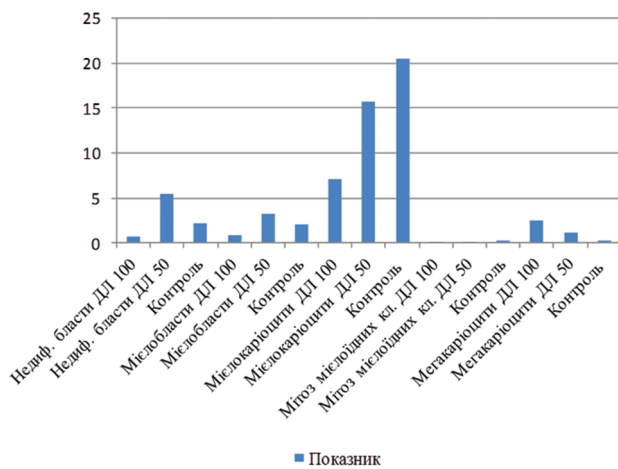
**Таблиця 1** – Показники клітин кісткового мозку щурів при використанні 100 % летальної дози Диклофенаку натрію протягом 4 днів

Показник	ДЛ 100%	Стандартне відхилення	Контроль (%)	Стандартне відхилення	t	P
Недиференційовані бласти	0,7	0,08	2,2	0,12	3,79	$\pm 0,04$
Мієлобласти	0,8	0,08	2,0	0,09	1,41	$\pm 0,04$
Мієлокаріоцити	7,1		20,5		5,27	$\pm 0,03$
Мітоз мієлоїдних клітин	0,11	0,009	0,20	0,01	1,81	$\pm 0,01$
Мегакаріоцити	2,5	0,64	0,3	0,59	5,06	$\pm 0,05$

**Таблиця 2** – Показники клітин кісткового мозку щурів при використанні 50% летальної дози Диклофенаку натрію протягом 4 днів

Показник	ДЛ 50%	Стандартне відхилення	Контроль (%)	Стандартне відхилення	t	P
Недиференційовані бласти	5,4	0,18	2,2	0,12	9,99	$\pm 0,03$
Мієлобласти	3,3	0,11	2,0	0,09	2,84	$\pm 0,05$
Мієлокаріоцити	15,7	0,10	20,5	0,08	2,64	$\pm 0,02$
Мітоз мієлоїдних клітин	0,11	0,01	0,20	0,01	4,44	$\pm 0,02$
Мегакаріоцити	1,1	0,46	0,3	0,59	1,07	$\pm 0,03$

про стан гемопоезу при дії токсичних чи субтоксичних доз препарату Диклофенак натрію може дати графічне зображення (рисунк).



**Рис.** Показники клітин при використанні токсичної та субтоксичної дози препарату Диклофенак натрію в порівнянні з групою зіставлення

Актуальним та водночас цікавим питанням лишається дослідження процесів, що відбуваються в кістковому мозку щурів при хімічному та фармакологічному впливі Диклофенаку натрію, який відноситься за своїми властивостями до слабкої органічної кислоти та достеменно здатен здійснювати вплив на імунну систему, бо є пусковим механізмом фази рефрактерності впродовж 2–3 днів [6, 7]. Літературні джерела широко обговорюють здатність препарату підвищувати імунітет, завдяки чому відбувається пригнічення запалення [8, 10].

## Висновки

1. Отримані нами результати переконливо свідчать про пригнічення утворення клітин мієлоцитарного ряду (мієлобластів та мієлокаріоцитів) та зменшення показника на 40 % та 34,6 % відповідно, а також недиференційованих бластів (31,8 %) при застосуванні 100 % токсичної дози.
2. Поряд з тим у порівнянні з контрольною групою знижений мітоз мієлоїдних клітин на 55 %, а показник мегакаріоцитів збільшився та складав 88 %.
3. При застосуванні токсичної дози препарату Диклофенак натрію зменшувалась маса кісткового мозку у порівнянні з контрольною групою.
4. Застосування субтоксичної 50 % летальної дози призводить до збільшення маси кісткового мозку, передусім, за рахунок активації імунної системи при боротьбі з запальними процесами.
5. Використання субтоксичної 50 % летальної дози призводить до збільшення показників недиференційованих бластів на 59,2 %, мієлобластів на 33,3 %, мегакаріоцитів 72,7 % в порівнянні з показниками клітин групи зіставлення.
6. При використанні субтоксичної 50 % летальної дози спостерігали зменшення мієлокаріоцитів на 23,5 % та мітозу мієлоїдних клітин на 55 %.
7. Отримані результати можуть свідчити на користь застосування субтоксичних доз препарату Диклофенак натрію як активатора імунної системи в боротьбі з запальними процесами.

**Перспективою подальшого дослідження** є визначення кількості та морфології інших клітин червоного кісткового мозку щурів та факторів запалення під впливом короткочасного прийому препарату Диклофенак натрію у щурів та впровадження в клінічну практику отриманих результатів.

## References

1. Danylova YG, Yushkov BG, Ulytko MV. Vlyyanye systemy fagotsytryuyushchykh mononuklearov na erythropoiez v erythroblastycheskykh ostrovkakh kostnogo mozga [The influence of the system of phagocytic mononuclear cells on erythropoiesis in erythroblastic islets of the bone marrow]. *Med ymmunologiya*. 2006; 8(2/3): 135. [Russian]
2. Leontyuk AS, Sluka BA. *Osnovy vozrastnoy gystologyy* [The basics of age-related histology]. Mynsk: Vysheyshaya shkola; 2000. 418 p. [Russian]
3. Deryvedmid LV, Vereitynova VP. Kombinovani khondroprotektory pry likuvanni osteoartrytu [Combined chondroprotective treatment for treating osteoarthritis]. *Bil, sugloby, khrebet*. 2018; 8(1): 31–6. [Ukrainian]
4. Gryshchenko VA. Gematologichnyy profil u shchuriv pry eksperymentalnomu dyklofenak–indukovanomu gepatyti [Hematologic profile in schuria with experimental diclofenac–induced hepatitis]. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2017; 7(3): 78–83. [Ukrainian] doi: 10.15421/2017\_52
5. Selyuk MN, Kozachok NN, Selyuk OV. Novye grany klassycheskogo nesteroydnogo protyvovospalytel'nogo sredstva dyklofenak [New facets of the classic non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac]. *Suchasni preparaty ta tekhnologiyi*. 2013; 8(104): 35–40. [Russian]
6. Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN. Ratsyonalnoe prymereneye nesteroydnykh protyvovospalytel'nykh preparatov (NPVP) v klynycheskoy praktyke [Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2015; 1(15): 7–23. [Russian]
7. Karateev AE. NPVP–Gastropatyya: Dynamyka za 12 let [NSAIDs–Gastropathy: Dynamics over 12 years]. *Nauchno–prakticheskaya revmatologiya*. 2011; 3: 20–4. [Russian] doi: 10.14412/1995-4484-2011-568
8. Karateev AE, Nasonov EL, Yvashkyn VT. Ratsyonalnoe yspolzovanye nesteroydnykh protyvovospalytel'nykh preparatov. Klynycheskye rekomendatsyy [The rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations]. *Nauchno–prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56(1): 1–29. [Russian]



9. Kozachok NN, Selyuk MM, Bychkova SA, Bychkova NG. Nesteroydnye protyvoovospalytelnye preparaty – kto lydyruet v sovremennoy klynyke? [Non-steroidal anti-inflammatory drugs – who leads in a modern clinic?]. *Novosti medycyny y farmatsyy*. 2008; 4(235). [Russian]
10. Volkova OV, Eletsyy YuK. *Osnovy gystologyy s gystologicheskoy tekhniko* [Basics of histology with a histological technique]. M: Medycyna; 1971. 415 p. [Russian]
11. Miyamoto G, Zahid N, Uetrecht JP. Oxidation of diclofenac to reactive intermediates by neutrophils, myeloperoxidase, and hypochlorous acid. *Chem Res Toxicol*. 1997; 10(4): 414–9. PMID: 9114978. DOI: 10.1021/tx960190k

УДК 615.22:612.419]:599.323.452

**ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧНЫХ И СУБТОКСИЧНЫХ ДОЗ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ НА МЕХАНИЗМЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИЯ КЛЕТОК ГРАНУЛОЦИТАРНОГО РЯДА, НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ БЛАСТОВ И МИТОЗА МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА КРЫС**

**Иванов О. С., Багмут И. Ю., Цапко Г. В., Скляр С. И.**

**Резюме.** У человека и животных система кроветворения представляет собой разнообразные группы клеток, задача которых поддержание внутренней среды организма. Среди всех препаратов нестероидного противовоспалительного ряда ведущее место принадлежит Диклофенаку натрия, который является препаратом первого ряда в лечении заболеваний воспалительного характера и обезболивания, в том числе и после оперативных вмешательств. Зачастую его назначают короткими курсами, однако, в некоторых случаях, заболевания лечатся им на протяжении многих лет.

*Целью данной работы* стало определение влияния препарата Диклофенак натрия на клетки миелоцитарного ряда, недифференцированные бласты и процесс митоза миелоидных клеток коротким курсом на протяжении 4 дней и сравнение полученных результатов с контрольной группой.

Исследования проводились на белых беспородных крысах в количестве 48 особей, костный мозг которых после декапитации извлекали из бедренной кости. Животные контрольной группы получали перорально физиологический раствор натрия хлорида согласно способа и режима введения исследуемых веществ животным основной группы. Исследования полученного материала проводилось микроскопически и с использованием камеры Горяева.

В ходе эксперимента установлено отрицательное влияние токсических доз препарата на костный мозг и морфологию исследуемых клеток, прежде всего резкое снижение их количества. Также наблюдалось нарушение морфологического строения исследуемой группы клеток. Напротив, использование субтоксической дозы препарата способствовало повышению продукции новых клеток исследуемого ряда костного мозга, вероятнее за счет активации иммунной системы организма. Уменьшалась масса костного мозга крыс при использовании токсической дозы, чего не наблюдалось у животных контрольной группы. Оптимальным при лечении заболеваний короткими курсами являются субтоксические дозы препарата Диклофенак натрия с целью повышения количества клеток гранулоцитарного ряда костного мозга крыс и иммунной системы организма. При использовании токсической дозы препарата наблюдалось уменьшение количества клеток миелоцитарного ряда исследуемого костного мозга крыс и его масса в сравнении с особями контрольной группы. Таким образом имеет смысл рекомендовать применение субтоксических доз препарата Диклофенак натрия с целью повышения уровня иммунитета и клеток миелоцитарного ряда красного костного мозга в клинической практике.

Перспективой дальнейшего исследования является определение количества и морфологии других клеток красного костного мозга крыс и факторов воспаления под воздействием кратковременного приема препарата Диклофенак натрия у крыс и внедрение в клиническую практику полученных результатов.

**Ключевые слова:** костный мозг, Диклофенак натрия, миелоциты, недифференцированные бласты, токсическое действие.

UDC 615.22:612.419]:599.323.452

**Influence of Toxic and Subtoxic Doses of Diclofenac Sodium on Mechanisms of Differentiation of Granulocytary Row Cells, Undifferentiated Blasts and Mitotic Cells in the Bone Marrow of Rats**

**Ivanov O. S., Bagmut I. Yu., Tsapko G. V., Sklyar S. I.**

**Abstract.** In humans and animals, the hematopoietic system is a diverse group of cells whose task is to maintain the internal environment of the body. Among all non-steroidal anti-inflammatory drugs, the leading place belongs to sodium Diclofenac, which is the first-line drug in the treatment of inflammatory diseases and

pain relief, including after surgical interventions. It is often prescribed in short courses, however, in some cases, the disease is treated by it for many years.

*The purpose of this work* was to determine the effect of the drug Diclofenac sodium on myelocytic cells, undifferentiated blasts and the process of mitosis of myeloid cells within a short course for 4 days and to compare the results with the control group.

*Material and methods.* The studies were conducted on white outbred rats in the amount of 48 individuals, the bone marrow of which was removed from the femur after decapitation. Animals of the control group received an oral physiological solution of sodium chloride according to the method and mode of administration of the test substances to animals of the main group. The study of the obtained material was carried out microscopically and using Goryaev camera.

*Results and discussion.* During the experiment, a negative effect of toxic doses of the drug on the bone marrow and morphology of the studied cells was established, primarily a sharp decrease in their number. The morphological structure violation was also observed in the studied group of cells. On the contrary, the use of a subtoxic dose of the drug contributed to an increase in the production of new cells of the studied series of bone marrow, most likely due to activation of the body immune system. The rat bone mass was reduced when using a toxic dose, which was not observed in animals of the control group.

In the treatment of diseases, the short courses are optimal for the toxic doses of Diclofenac sodium in order to increase the number of rat granulocyte cells in the rat bone marrow and the body immune system. When using a toxic dose of the drug, there was a decrease in the number of cells of the myelocytic series of the studied bone marrow of rats and its mass in comparison with the control group.

*Conclusion.* Thus, it makes sense to recommend the use of subtoxic doses of Diclofenac sodium in order to increase the level of the immune system and the level of cells of the myelocytic number of the red brain in clinical practice.

*The prospect of further research* is to determine the number and morphology of other red bone marrow cells in rats and inflammation factors under the influence of short-term administration of the drug Diclofenac sodium in rats and the implementation of the results into clinical practice.

**Keywords:** bone marrow, Diclofenac sodium, myelocytes, undifferentiated blasts, toxic effect.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 29.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування