



Гематологічні показники щурів за введення енрофлоксацину у складі полімеру

О. М. Зеленіна¹, Д. Д. Остапів², В. В. Влізло^{2,4}, І. А. Дронь³, С. І. Винницька³

Zeleninaoksana@ukr.net

¹Одеський державний аграрний університет,
вул. Краснова, 3а, м. Одеса, 65012, Україна

²Інститут біології тварин НААН,
вул. В. Стуса, 38, м. Львів, 79034, Україна

³Національний університет «Львівська політехніка»,
пл. Св. Юра, 2, м. Львів, 79013, Україна

⁴Державний науково-дослідний контрольний інститут
ветеринарних препаратів та кормових добавок,
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

Вивчали вплив комплексу антибіотика енрофлоксацину з полімером поліетилен-гліколь-400 (ПЕГ-400) на вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів, а також стан лейкограми крові клінічно здорових щурів. Енрофлоксацин містить у структурі молекули реакційноздатні карбоксильні групи, що робить можливим проведення його модифікації з одержанням нових сполук. Комплекс антибіотика енрофлоксацину з ПЕГ-400 одержували реакцією хлорангідриду енрофлоксацину з ПЕГ-400. У результаті введення досліджуваних речовин не встановлено відхилень клінічного стану тварин. Дія комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 на сьому добу після закінчення введення препарату проявляється зниженням кількості еритроцитів і концентрації гемоглобіну в крові щурів, а на 14 і 21 доби — активуванням гемопоетичної функції. Зокрема, через 14 діб після застосування препаратів кількість еритроцитів у крові тварин контрольної групи і за введення комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 становила $4,6\text{--}4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, однак була на 8,0–16,4 % нижчою від груп щурів, яким застосовували окремо антибіотик і ПЕГ-400. Водночас за відсутності вірогідної різниці кількості еритроцитів підвищувалась концентрація гемоглобіну, яка була максимальною у тварин за введення комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 ($132,2 \pm 4,10$ г/л) і дещо нижчою (на 2,7–8,9 г/л) у крові щурів інших груп. Після введення в організм щурів дія ПЕГ-400 та енрофлоксацину як окремо, так і в складі комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 характеризувалася зниженням кількості лейкоцитів впродовж усього дослідження. Так, через 21 добу експерименту у крові тварин, яким вводили комплекс енрофлоксацин+ПЕГ-400, кількість лейкоцитів була найнижчою — $4,2 \pm 0,41 \times 10^9/\text{л}$ ($P < 0,001$), а за введення енрофлоксацину у чистій формі та ПЕГ-400 — менша, відповідно, на 14,5 % ($P < 0,05$) і 34,8 % ($P < 0,01$). Зміни співвідношення різних видів лейкоцитів у крові щурів за введення досліджуваних речовин характеризують реакцію-відповідь на введення препарату, інтенсивність яких згасає через сім діб.

Ключові слова: щури, нанополімери, енрофлоксацин, гематологічні показники, лейкоцити

Незважаючи на швидкий прогрес у створенні лікарських препаратів і розвитку фармацевтичних технологій, інфекційні захворювання, спричинені бактеріями, продовжують бути однією з найбільших проблем [4]. Майже всі мікроорганізми здатні протистояти фармако-терапевтичним втручанням завдяки швидкій еволюції генетичних механізмів, що призводить до формування резистентності та зумовлює необхідність переплнати

стратегію й тактику застосування антибіотиків [5]. Тому синтез нових антибактеріальних препаратів є актуальним для біологічних, фармацевтичних та медичних наук. Сьогодні серед перспективних напрямів створення нових лікарських засобів є нанобіотехнології [8, 12]. Оскільки використання препаратів у звичайних формах пов'язане з великими труднощами як у досягненні місця дії ліків, так і в підтриманні відповідних доз

препарату впродовж певного періоду часу, актуальним є розроблення полімерних наночастинок, які забезпечують захист лікувальних препаратів від несприятливих умов навколишнього середовища, стабілізують їх транспортування до органів і тканин, сповільнюють деструкцію та виведення з організму [6].

Завдяки невеликому розміру, структурі та великій площі поверхні нанорозмірні матеріали набувають специфічних фізико-хімічних властивостей [7]. Це дає змогу системам з наночастинками долати наявні для звичайних форм обмеження, полегшуючи транспорт до специфічних клітинних мішеней [10].

В останні роки спостерігається стрімкий розвиток полімерної хімії у галузі створення нових матеріалів для медичного застосування. Особливий інтерес становлять полімери, які отримали назву «псевдополіамінокислоти». На відміну від поліамінокислот, вони містять в основному ланцюзі уретанові, естерні, ангідридні та інші хімічні зв'язки [9, 11]. Перевага їх полягає в тому, що вони є біодеградабельними і за введення в організм не викликають імунної реакції [1, 2].

Мета досліджень — вивчити вплив комплексу антибіотика енрофлоксацину з полімером ПЕГ-400 на вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів, а також стан лейкограми крові клінічно здорових щурів.

Матеріали і методи

Дослідження провели на клінічно здорових самцях щурів (лінія *Wistar*), віком три місяці, масою тіла 180–200 г, яких утримували в стандартних умовах віварію на загальноприйнятному раціоні.

Для вивчення впливу антибіотика енрофлоксацину (традиційна форма) та нанополімерного комплексу енрофлоксацину з ПЕГ-400 на гематологічні показники щурів (енрофлоксацин-ПЕГ-400; вміст антибіотика = 1,8 %) сформовано чотири групи щурів — контрольну і три дослідні, по 12 тварин у кожній. Щурам контрольної групи внутрішньом'язово вводили фізіологічний розчин об'ємом 0,03 мл, щурам дослідних груп: I — 0,03 мл антибіотика енрофлоксацин (традиційна форма), II — 0,03 мл ПЕГ-400, III — 0,03 мл комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400. Об'єм введених препаратів відповідав дозі енрофлоксацину (традиційна форма) для лікування тварин і становив 0,03 мл на 200 г маси щура для всіх груп. Препарати вводили щодобово протягом чотирьох діб.

Декапітацію тварин проводили через 7, 14 і 21 добу після введення препаратів. Утримання, годівлю, догляд та усі маніпуляції з тваринами здійснювали згідно з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) і «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухва-

леними Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Експерименти проводили з дотриманням принципів гуманності, викладених у директиві Європейської Спільноти [3].

Енрофлоксацин містить у структурі молекули реакційноздатні карбоксильні групи, що робить можливим проведення його модифікації з одержанням нових сполук (рис. 1). Комплекс антибіотика енрофлоксацину з полімером ПЕГ-400 одержували за реакцією взаємодії хлорангідриду енрофлоксацину з ПЕГ-400 (рис. 2).

Чистота продукту, за даними вискоефективної рідинної хроматографії, становила 98–99 %.

Для досліджень гематологічних показників відбирали цільну кров у вакуумні пробірки з K_2EDTA . У цільній крові визначали концентрацію гемоглобіну (г/л), кількість еритроцитів ($10^{12}/л$) і лейкоцитів ($10^9/л$), співвідношення різних видів лейкоцитів (%). Дослідження проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі *Abacus Junior vet*. Статистичний аналіз результатів проводили з використанням персонального комп'ютера і програмного забезпечення *Microsoft Excel* та *Origin*.

Результати й обговорення

У результаті введення досліджуваних речовин не було встановлено відхилень загального клінічного стану тварин, апетит був збережений.

За умов застосування комплексу антибіотика енрофлоксацину з ПЕГ-400 встановлено, що на сьому добу після введення препарату кількість еритроцитів була нижчою на 20,8–26,4 % ($P < 0,01–0,001$) порівняно з контролем та іншими дослідними групами (табл. 1). Відповідно, у вказаній групі тварин на 8,3–12,2 % ($P < 0,001$) знижувався вміст гемоглобіну.

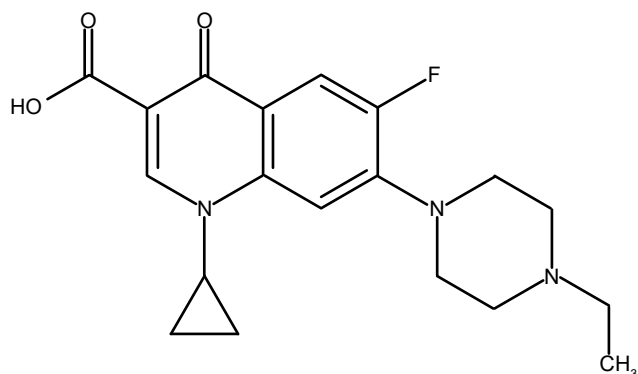


Рис. 1. 1-циклопропіл-6-фтор-7-(4-етил-1-піперазиніл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолін-карбонова кислота (енрофлоксацин)
Fig. 1. 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline-carboxylic acid (enrofloxacin)

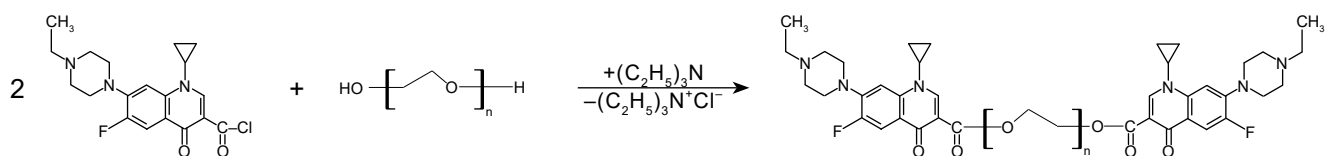


Рис. 2. З'єднання енрофлоксацину з ПЕГ-400 (n=9)
Fig. 2. Connection of enrofloxacin with PEG-400 (n=9)

Таблиця 1. Гематологічні показники щурів за введення енрофлоксацину у складі полімеру (n=4)
Table 1. Hematological indices of the rat for the introduction of enrofloxacin in the polymer composition (n=4)

Група тварин Group of animals	Доба досліді / Day of the experiment					
	7		14		21	
	M±m	CV	M±m	CV	M±m	CV
Кількість еритроцитів, 10 ¹² /л / Red blood cell count, 10 ¹² /L						
Контроль / Control	5,3±0,18	6,9	4,7±0,33	14,1	5,5±0,17	6,0
I дослідна / I experimental	5,7±0,13	4,8	5,0±0,22	8,6	5,7±0,20	6,9
II дослідна / II experimental	5,6±0,28	9,9	5,5±0,18	6,7	5,7±0,11	4,0
III дослідна / III experimental	4,2±0,21**	10,0	4,6±0,59	26,0	6,1±0,43	14,0
Концентрація гемоглобіну, г/л / Hemoglobin concentration, g/L						
Контроль / Control	125,8±2,38	1,9	129,5 ± 5,41	4,2	120,5± 6,02	5,0
I дослідна / I experimental	124,5±2,17	3,5	123,3±5,99	9,7	128,5±4,10	6,4
II дослідна / II experimental	120,5±1,35	2,2	127,3±3,34	5,3	129,3±0,82	1,3
III дослідна / III experimental	110,5±1,03***	1,9	132,2±4,10	6,2	130,5±4,13	6,3
Кількість лейкоцитів, 10 ⁹ /л / White blood cell count, 10 ⁹ /L						
Контроль / Control	7,0±0,18	5,3	6,3±0,44	14,0	6,9±0,29	8,5
I дослідна / I experimental	6,0±0,12**	4,0	6,3±0,23	7,4	5,9±0,12*	4,2
II дослідна / II experimental	4,5±0,21***	9,2	5,7±0,31	10,9	4,5±0,44**	19,6
III дослідна / III experimental	5,4±0,20***	7,5	5,3±0,45	17,2	4,2±0,41***	19,4

Примітка. У цій та наступній таблиці різниця статистично вірогідна порівняно з контрольною групою: * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001.

Note. In this and the following table, the differences is statistically significant compared to the control group: * — P<0.05; ** — P<0.01; *** — P<0.001.

Таблиця 2. Лейкограма щурів за введення комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 (M±m, n=4)
Table 2. Leukogram of rats for the introduction of enrofloxacin+PEG-400 complex (M±m, n=4)

Група тварин Group of animals	Лімфоцити Lymphocytes %	Моноцити Monocytes %	Еозинофіли Eosinophils %	Нейтрофіли / Neutrophils, %	
				Сегментоядерні Segmented	Паличкоядерні Stab
7 доба / 7 th day					
Контроль / Control	79,3±1,29	3,3±0,41	5,0±0,35	20,3±1,34	0,0±0,00
I дослідна / I experimental	65,0±0,61***	7,3±0,74**	4,3±0,41	24,8±0,74*	8,8±0,74
II дослідна / II experimental	62,3±1,43***	7,3±0,74**	0,0±0,00	24,5±0,90*	9,3±1,34
III дослідна / III experimental	68,7±2,75*	8,4±0,74***	0,0±0,00	15,3±2,27	3,7±0,54
14 доба / 14 th day					
Контроль / Control	75,3±2,63	2,8±0,54	4,5±0,75	17,3±1,98	1±0
I дослідна / I experimental	75,5±3,44	3,0±0,00	5,3±1,24	16,5±2,14	3±0
II дослідна / II experimental	73,0±2,96	2,0±0,61	1±0	23,0±1,06*	1±0
III дослідна / III experimental	76,8±3,45	2,5±1,06	0±0	19,3±1,29	1±0
21 доба / 21 st day					
Контроль / Control	77,5±3,40	3,0±0,61	3,3±0,41	18,8±1,08	0±0
I дослідна / I experimental	83,3±3,42	3,0±0,61	2,2±0,82	11,3±3,19	1±0
II дослідна / II experimental	78,0±2,03	1,5±0,25	0±0	14,8±1,19	1±0
III дослідна / III experimental	70,0±1,46	2,0±0,35	0±0	24,5±1,03**	0±0

Крім того, кількість лейкоцитів у тварин за введення ПЕГ-400, енрофлоксацину та комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 зменшувалася, відповідно, на 35,8, 14,3 і 22,9 % ($P < 0,01-0,001$) порівняно з аналогічним показником щурів контрольної групи.

Через 14 діб після застосування препаратів у щурів дослідних груп величини досліджених гематологічних показників нормалізувалися. Зокрема, кількість еритроцитів у крові контрольних тварин і за введення комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 становила $4,6-4,7 \times 10^{12}/л$, однак ще була на 8,0–16,4 % ($P > 0,05$) нижчою від груп щурів, яким застосовували окремо антибіотик і ПЕГ-400. Поряд з цим, за відсутності вірогідної різниці в числі еритроцитів підвищувався вміст гемоглобіну, який був максимальним у тварин за введення комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 ($132,2 \pm 4,10$ г/л) і дещо нижчим (на 2,7–8,9 г/л) у крові щурів інших дослідних груп.

Слід відзначити, що через 7 і 14 діб експерименту кількість лейкоцитів знижувалася у крові тварин, яким вводили комплекс енрофлоксацин+ПЕГ-400 та лише ПЕГ-400 ($5,3-5,7 \times 10^9/л$), і меншою мірою — за введення тільки енрофлоксацину у традиційній формі. Через 21 добу в крові тварин, яким вводили комплекс енрофлоксацин+ПЕГ-400, кількість еритроцитів і концентрація гемоглобіну були найвищими — відповідно, $6,1 \pm 0,43 \times 10^{12}/л$ і $130,5 \pm 4,13$ г/л, але кількість лейкоцитів була найнижчою — $4,2 \pm 0,41 \times 10^9/л$ ($P < 0,001$). За введення енрофлоксацину у чистій формі та ПЕГ-400 також відмічено зниження кількості лейкоцитів — відповідно, на 14,5 ($P < 0,05$) і 34,8 % ($P < 0,01$).

Отже, введення щурам енрофлоксацину у традиційній формі і ПЕГ-400 та комплексу енрофлоксацин з ПЕГ-400 неоднозначно впливають на інтенсивність гемопоєзу. Зокрема, комплекс енрофлоксацин+ПЕГ-400 спричиняє зниження кількості еритроцитів і концентрації гемоглобіну на 7-му добу після введення препарату, проте через 14 діб величини значень повертаються до рівня контролю і на 21-у добу були вищими, відповідно, на 9,9 і 7,7 %.

Одночасно проявляється інгібувальна дія комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 на утворення лейкоцитів, кількість яких вірогідно знижувалася впродовж 7- і 21-ї діб досліджень. Очевидними факторами, які призводять до зменшення числа лейкоцитів, більшою мірою є транспортер (ПЕГ-400) і меншою — антибіотик (енрофлоксацин).

За дослідження співвідношення різних видів лейкоцитів у крові щурів за дії препаратів встановлено, що на 7-му добу після введення окремо енрофлоксацину у чистій формі і ПЕГ-400 кількість лімфоцитів знижувалася, відповідно, на 18,1 і 21,5 % ($P < 0,001$), а дії комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 — на 13,4 % ($P < 0,05$). На 14- і 21-у доби досліджень величини значень лімфоцитів у тварин дослідних груп, порівняно з контролем, вірогідно не відрізнялися і були в межах 70–83 % (табл. 2).

Кількість моноцитів на 7-у добу досліджень у крові тварин дослідних груп була вищою у 2,2–2,5 рази ($P < 0,01-0,001$), ніж у контролі. На 14- і 21-у доби досліджень величини значень цього показника у щурів піддослідних груп коливалися у межах 1,5–3,0 % і вірогідно не відрізнялися.

Кількість еозинофілів у крові тварин контрольної групи і за введення енрофлоксацину у традицій-

ній формі була приблизно однаковою до 14-ї доби (4,0–5,3 %) і знижувалася (2,2–3,3 %) на 21-у добу досліджень.

Більші зміни виявлені для нейтрофілів (табл. 2). Зокрема, кількість сегментоядерних клітин у крові тварин, яким вводили компоненти препарату окремо, підвищувалася на 7-у добу досліджень (енрофлоксацин у традиційній формі та ПЕГ-400) на 4,2–4,5 % ($P < 0,05$), а за введення комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 — навпаки, знижувалася на 5,0 % ($P > 0,05$). Ще через 7 діб після введення діючих речовин (на 14-ту добу) кількість сегментоядерних нейтрофілів нормалізувалася як у тварин контрольної групи, так і за введення енрофлоксацину у традиційній формі та комплексного препарату, коливаючись від 16,5 до 19,3 %, а за введення ПЕГ-400 була вищою на 5,7 % ($P < 0,05$).

На 21-у добу досліджень кількість нейтрофілів у крові щурів I та II дослідних груп була нижчою, ніж у контролі, відповідно, на 6,5 і 4,0 %, а за введення комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 — навпаки, підвищеною на 5,7 % ($P < 0,01$).

Кількість паличкоядерних нейтрофілів на 7-у добу після закінчення введення препаратів збільшилась у крові дослідних груп тварин, порівняно з контролем, на 14-ту добу їх відсоток знизився до фізіологічних значень і залишався на тому ж рівні до 21-ї доби.

Висновки

1. Дія комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 на 7-у добу після закінчення введення препарату проявляється зниженням числа еритроцитів і концентрації гемоглобіну в крові щурів, а на 14- і 21-у доби — активуванням гемопоетичної функції.

2. Дія ПЕГ-400 та енрофлоксацину як окремо, так і в складі комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 після введення в організм щурів характеризується зниженням кількості лейкоцитів впродовж досліджень.

3. Зміни співвідношення різних видів лейкоцитів у крові щурів за введення досліджуваних речовин характеризують реакцію-відповідь на введення препарату, інтенсивність яких згасає через сім діб.

Перспективи подальших досліджень

Доцільним буде вивчити активність ензимів антиоксидантного захисту і їх цитотоксичність в організмі тварин.

1. Chekh BO, Dron IA, Vynnytska SI, Oleksa VV, Atamaniuk IE, Vlizlo VV. Antibacterial activity of complex of enrofloxacin with nanopolymer GluLa-DPG-PEG600. *Biol. Tvarin.* 2017; 19(4): 83–87. DOI: 10.15407/animbol19.04.083. (in Ukrainian)
2. Chekh BO, Ferens MV, Ostapiv DD, Samaryk VY, Varvarenko SM, Vlizlo VV. Characteristics of novel polymer based on pseudopolyamino acids GluLa-DPG-PEG600: binding of albumin, biocompatibility, biodistribution and potential crossing the blood-brain barrier in rats. *Ukr. Biochem. J.* 2017; 89(4): 13–21. DOI: 10.15407/ubj89.04.013. (in Ukrainian)
3. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union L276/33. 86/609/EC. 20.10.2010.

4. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008; 451: 990–993. DOI: 10.1038/nature06536.
5. Kirichek L.T. Antibiotics in modern chemotherapy. *International Medical Journal*. 2003; 1: 118–121.
6. Martinho N, Damgé C, Reis CP. Recent advances in drug delivery systems. *J. Biomater. Nanobiotechnol.* 2011; 2(5): 510–526. DOI: 10.4236/jbnt.2011.225062.
7. Mohanraj VJ, Chen Y. Nanoparticles — a review. *Tropical J. Pharm. Res.* 2006; 5(1): 561–573. DOI: 10.4314/tjpr.v5i1.14634.
8. Pelgrift RY, Friedman AJ. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013; 65(13–14): 1803–1815. DOI: 10.1016/j.addr.2013.07.011.
9. Romberg B, Metselaar JM, Baranyi L, Snel CJ, Bünger R, Hennink WE, Szebeni J, Storm G. Poly(aminoacid)s: Promising enzymatically degradable stealth coatings for liposomes. *Intern. J. Pharmaceut.* 2007; 331(2): 186–189. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.11.018.
10. Semete B, Booysen L, Lemmer Y, Kalombo L, Katata L, Verschoor J, Swai HS. *In vivo* evaluation of the biodistribution and safety of PLGA nanoparticles as drug delivery systems. *Nanomedicine*. 2010; 6(5): 662–671. DOI: 10.1016/j.nano.2010.02.002.
11. Varvarenko SM, Figurka NV, Samarik V, Voronov A, Tamavchik IT, Nosova NT, Dron IA, Taras RS, Voronov SA. Synthesis and surface-active properties of new polyesters — pseudopolyamino acids based on natural dibasic α -amino acids. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2013; 5: 131–138. (in Ukrainian)
12. Vlizlo V. V. Nanobiotechnologies and Nanoproducts: achievements and prospects for research in animal husbandry and veterinary medicine. *Bulletin of Agrarian Science*. 2017; 5: 5–10. (in Ukrainian)

Hematological indices of rats after administration of enrofloxacin as a subunit of polymer

O. M. Zelenina¹, D. D. Ostapiv², V. V. Vlizlo^{2,4}, I. A. Dron³, S. I. Vinnytska³
Zeleninaoksana@ukr.net

¹Odesa State Agrarian University,
3a Krasnova str., Odesa, 65012, Ukraine

²Institute of Animal Biology NAAS,
38 V. Stus str., Lviv, 79034, Ukraine

³Lviv Polytechnic National University,
2 St. George sq., Lviv, 79013, Ukraine

⁴State Scientific and Research Control Institute
of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
11 Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

The influence of antibiotic enrofloxacin and PEG-400 polymer complex on hemoglobin content, red and white blood cell count, and blood leukogram state of apparently healthy rats has been studied. The enrofloxacin contains reactive carboxyl groups in the molecule structure, it makes possible to carry out modifications for obtaining new compounds. The complex of enrofloxacin with polymer was obtained by interaction of enrofloxacin hydrochloride with polyethylene glycol-400. There were not any abnormal changes in the physiological state of the animals after administration none of the tested substances. The effect of the enrofloxacin + PEG400 complex in 7 days after the injection was manifested by the decrease of red blood cells count and hemoglobin concentration in the rats' blood, and after 14 and 21 days — by activation of hematopoietic function. Particularly, on the 14th day red blood cell counts in the blood of control animals and animals treated with enrofloxacin+PEG-400 complex were approximately equal and ranged 4.6–4.7 $\times 10^{12}$ /L, and were 8.0–16.4 % ($P > 0.05$) lower than in experimental rats received the antibiotic and PEG-400 separately. At the same time, in the absence of significant difference in red blood cell count, the blood hemoglobin concentration increased. This concentration reached a maximum after the administration of the enrofloxacin + PEG-400 complex (132.2 \pm 4.10 g/L), but it became a little bit lower (2.7–8.9 g/L) in rats' blood of other experimental groups. The effects of PEG-400 and enrofloxacin both separately and in complex of enrofloxacin + PEG400, were characterized by the decrease in leukocytes count throughout the experiment. So, after the 21st day of experiment white blood cell count was the lowest in the blood of animals after the enrofloxacin + PEG-400 complex administration (4.2 \pm 0.41 $\times 10^9$ /L; $P < 0.001$) in comparison with the control group; but when the enrofloxacin and PEG-400 were administered separately, white blood cell count was 14.5 ($P < 0.05$) and 34.8 % ($P < 0.01$) lower, respectively. Changes in the ratio of different types of leukocytes in the blood of rats characterize the reaction of the body to the introduction of the test substances, the intensity of which decays on the 7th day of the experiment.

Key words: rats, nanopolymers, antibiotic, enrofloxacin, hematological indices, WBC

Zelenina OM, Ostapiv DD, Vlizlo VV, Dron IA, Vinnytska SI. Hematological indices of rats after administration of enrofloxacin as a subunit of polymer. *Biol. Tvarin.* 2020; 22(1): 26–30. DOI: 10.15407/animbiol22.01.026.