

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.1.79

УДК 636.5.034:615.33:591.111.1

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ РАЗНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ГРУПП НА ЛЕЙКОЦИТАРНУЮ ФОРМУЛУ КРОВИ ЦЫПЛЯТ

Моисеева А.А.- научный сотрудник (ORSID 0000-0003-2730-3012)
Белгородский филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.П. Коваленко Российской академии наук»

Ключевые слова: цыплята, Хайсекс Браун, кровь, лейкоцитарная формула, дитрим, фуразолидон.

Keywords: chicks, Hisex Brown, blood, leukogram, ditrim, furazolidone



РЕФЕРАТ

Болезни бактериальной этиологии являются серьезной проблемой, препятствующей развитию птицеводческой отрасли, нанося ей серьезный экономический ущерб. В статье представлены результаты исследования по изучению воздействия препаратов разных противомикробных групп (дитрима и фуразолидона) на лейкоцитарную формулу крови цыплят кросса Хайсекс-Браун. Изучены показатели у цыплят трех групп, в которых I – получала чистую воду, II – на протяжении 10 суток выпаивали дитрим в дозе 200 мг/л, в то время как группа III по аналогичной схеме получала фуразолидон. Отбор крови проводили на 1, 3, 5, 7 и 9 сутки после отмены препаратов. Подсчитывали содержание лейкоцитов в крови цыплят всех групп, в окрашенных мазках крови исследовали количество эозинофилов, базофилов, псевдоэозинофилов, лимфоцитов и моноцитов, по процентному содержанию отдельных форм относительно общего числа лейкоцитарных клеток определяли лейкограмму.

Установлено, что выпаивание фуразолидона обусловило длительное снижение численности лейкоцитов в крови, в то время как после применения дитрима аналогичные изменения отсутствуют. Лейкопения зарегистрирована у цыплят группы III на первые, пятые и седьмые сутки, отличия от контрольных данных составили 26 %, 12 % и 25 % соответственно. Кроме того, выпаивание фуразолидона вызвало изменения в лейкоцитарной формуле, что проявилось в длительной динамике содержания псевдоэозинофилов и лимфоцитов, а также в кратковременном сдвиге численности эозинофилов. В результате применения дитрима в крови цыплят группы II аналогичного воздействия на гематологические показатели не установлены, кроме непродолжительной эозинопении на девятые сутки опыта.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Болезни бактериальной этиологии являются серьезной проблемой, препятствующей развитию птицеводческой отрасли, нанося ей серьезный экономический ущерб [1]. В связи с чем возникает вопрос выбора противомикробного препарата для лечения таких заболеваний,

при этом, важным критерием, кроме широкого спектра действия таких средств, является отсутствие побочных клинических эффектов на организм [2].

При всем многообразии арсенала существующих групп антибактериальных препаратов, применение некоторых из них наиболее изучено на млекопитающих

животных, в то время как меньшее количество исследований посвящено выявлению возможных негативных эффектов при терапии птиц. В связи с чем нами исследовано воздействие представителей двух разных противомикробных классов лекарственных средств дитрима и фуразолидона на лейкоцитарную формулу птиц.

Дитрим – комбинированный препарат, содержащий в себе сульфадимезин (группа сульфаниламидов) и триметоприм. Сульфадимезин подавляет синтез фолиевой кислоты с помощью конкурентного антагонизма с парааминобензойной кислотой, в то время как триметоприм блокирует бактериальную редуктазу дегидрофолиевой кислоты, необходимой для выработки тетрагидрофолиевой кислоты [3]. Дитрим, как и остальные представители сульфаниламидов обладает химиотерапевтической активностью против широкого спектра бактерий [4]. Существуют сведения о том, что эта группа лекарственных средств является одной из лидеров по количеству проявления негативных реакций в организме после применения, в том числе может обуславливать нарушение гематологических реакций, вызывать агранулоцитоз и нейтропению [5]. Тем не менее, в некоторых исследованиях установлено, что сульфаниламиды оказывают активизирующее действие на факторы неспецифической резистентности [6].

Фуразолидон – препарат группы синтетических производных нитрофурана, обладающий специфическим механизмом действия, что заключается в подавлении биохимических реакций бактерий, в результате чего разрушается их оболочка, либо цитоплазматическая мембрана. В связи с особенностями влияния фуразолидона на микроорганизмы, резистентность при его использовании формируется медленнее, в сравнении с другими группами. Кроме того, сообщается о способности препарата стимулировать фагоцитарную активность лейкоцитарных клеток [7]. Однако имеются данные о случаях выявления токсического воздействия на организм при применении этой группы [8].

Несмотря на положительное противомикробное влияние некоторых препаратов, зачастую, осуществление антибактериальной терапии может способствовать проявлению некоторых негативных эффектов в организме, том числе и в системе крови [9, 10]. Целью наших исследований было сравнительное изучение воздействия применения дитрима и фуразолидона на лейкоцитарную формулу в крови цыплят.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ / MATERIALS AND METHOD

Для исследований использованы цыплята суточного возраста кросса Хайсекс-Браун, которые были сформированы в три группы по 50 голов в каждой. Группа I – контрольная, которой давали обычную воду. Группа II на протяжении 10 суток получала дитрим в дозе 200 мг/л, в то время как в группе III по аналогичной схеме выпаивали фуразолидон в дозе 200 мг/л.

Отбор крови во всех группах осуществляли методом внутрисердечной пункции на 1, 3, 5, 7 и 9 сутки после отмены препарата. Полученные пробы крови стабилизировали 3,8 % цитратом натрия.

Содержание лейкоцитов в крови цыплят всех групп изучали методом прямого подсчета в камере Горяева, определяли в окрашенных мазках крови количество эозинофилов, базофилов, псевдоэозинофилов, лимфоцитов и моноцитов, после чего по процентному содержанию отдельных форм относительно общего числа лейкоцитарных клеток находили лейкограмму.

Статистическая обработка цифрового материала проведена с использованием программы SPSS Statistic 17.0, достоверность полученных результатов оценивали при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

В результате наших исследований установлено, что выпаивание фуразолидона обусловило продолжительную лейкопению, в то время как после применения дитрима изменения отсутствуют. Снижение содержания лейкоцитов в кро-

Таблица 1
Содержание лейкоцитов в крови исследуемых цыплят, $10^9 \cdot \text{л}^{-1}$

Лейкоциты, $10^9 \cdot \text{л}^{-1}$					
Группа	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	9 сутки
I	13,3±0,66	14,0±1,03	15,3±0,98	18,3±0,61	20,3±0,61
II	14,0±0,89	14,0±0,73	16,6±0,83	16,6±0,84	19,0±0,68
III	10,5±0,51*	11,3±0,66	13,6±1,58*	13,6±1,58*	20,3±0,61

* – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$

Таблица 2
Динамика значений лейкоцитарной формулы цыплят, $10^9 \cdot \text{л}^{-1}$

Сутки	Группа	Моноциты	Лимфоциты	Эозинофилы	Псевдо-эозинофилы	Базофилы
1	I	0,22±0,05	5,34±0,75	0,89±0,11	7,0±0,36	0,26±0,66
	I	0,31±0,05	5,52±0,74	0,85 0,04	8,42±0,64	0,19 0,03
	II	0,38±0,09	2,34±0,19*	0,82 0,06	6,67±0,39	0,28 0,05
3	I	0,26±0,08	4,39±0,43	1,09±0,09	8,08±0,48	0,18±0,29
	I	0,37±0,04	4,07±0,23	0,96±0,10	8,28±0,49	0,30±0,07
	II	0,36±0,07	3,45±0,30	0,86±0,08	6,54±0,34	0,28±0,03
5	I	0,36±0,08	5,01±0,35	1,14±0,17	8,18±0,44	0,31±0,07
	I	0,33±0,07	5,29±0,26	1,39±0,48	9,62±0,56	0,48±0,10
	II	0,39±0,10	3,19±0,19*	0,68±0,66*	5,95±0,39*	0,23±0,04
7	I	0,36±0,35	5,79±0,35	1,11±0,17	10,5±0,22	0,34±0,08
	I	0,43±0,05	4,92±0,32	1,21±0,06	9,42±0,73	0,22±0,33
	II	0,47±0,15	4,25±0,63	1,02±0,16	7,72±0,70*	0,19±0,04
9	I	0,50±0,66	6,42±0,16	1,68±0,09	11,3±0,68	0,30±0,06
	I	0,75±0,16	6,06±0,32	0,92±0,10*	11,2±0,36	0,40±0,05
	II	0,42±0,07	6,06±0,20	1,44±0,07	11,9±0,42	0,33±0,06

* – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$

Таблица 3

Динамика значений лейкоцитарной формулы цыплят, %

Су тк и	Гр уп па	Моноциты	Лимфоциты	Эозинофилы	Псевдо- эозинофилы	Базофилы
1	I	1,6±0,33	36,8±1,49	6,0±0,96	52,8±1,16	2,0±0,51
	II	2,3±0,49	30,3±1,42	6,1±0,30	59,8±1,95	1,5±0,22
	III	2,5±0,56	22,6±1,35*	8,0±0,57	64,6±1,76*	2,6±0,42
3	I	1,8±0,47	31,0±1,2	7,8±0,47	58,0±1,36	1,3±0,21
	II	2,6±0,21	29,1±1,07	6,8±0,60	59,1±1,74	2,1±0,54
	III	2,6±0,49	30,3±1,30	8,1±0,47	58,0±2,11	2,5±0,34
5	I	2,3±0,42	32,6±1,11	7,3±0,76	55,±6±1,54	2,0±0,36
	II	2,16±0,65	31,8±0,87	5,5±0,42	57,6±1,02	2,8±0,47
	III	2,5±0,67	31,0±1,23	6,6±0,49	57,5±1,23	2,3±0,42
7	I	2,0±0,51	31,5±0,99	6,0±0,73	58,6±2,02	1,8±0,40
	II	2,3±0,49	29,5±0,76	7,5±0,42	62,0±1,52	1,3±0,21
	III	3,3±0,76	30,6±1,11	7,3±0,42	57,3±2,06	1,3±0,21
9	I	2,3±0,42	31,8±0,94	8,5±0,76	55,5±1,87	1,5±0,34
	II	3,8±0,79	31,83±0,90	3,0±0,57*	59,1±1,07	2,1±0,30
	III	2,0±0,44	30,6±0,80	7,16±0,58	58,5±1,15	1,6±0,33

* – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$

ви цыплят группы III произошло на первые, пятые и седьмые сутки, разница с контролем составила 26 %, 12 % и 25 % соответственно (таблица 1). Известно, что нитрофураны могут являться причиной лейкопенических явлений [11], что также нами зарегистрировано и при применении фуразолидона у цыплят.

Кроме того, в некоторых случаях выявляют токсический эффект после использования нитрофурановых препаратов, сопровождающийся другими негативными реакциями со стороны системы крови, например, нейтропенией [12]. Так, нами зафиксирована динамика содержания псевдоэозинофилов в крови цыплят группы III (табл. 2, 3), что проявилось в повышении на первые сутки опыта на 18 %, а также последующем снижении на пятые и седьмые сутки (разница с контрольными данными составила 27% и 36 %). Необходимо отметить лимфопению, выявленную у цыплят после применения фуразолидона. Снижение численности лимфоцитов в крови цыплят группы III

зарегистрировано на первые (38 %) и пятые (27 %) сутки, что также, возможно, является последствием воздействия препарата. В группе III на пятые сутки установлена эозинопения, падение данных в сравнении с контролем составило 40 %, но в дальнейшем изменений не зафиксировано.

Что касается последствий применения дитрима у цыплят, несмотря на имеющуюся информацию о частоте возникновения нежелательных реакций после применения сульфаниламидов (описанную ранее), в результате наших исследований значительное негативное воздействие на гематологические показатели не установлено.

Однако в группе II выявлена кратковременная эозинопения, установленная на последние сутки опыта, снижение данных составило 45 %, что, вероятно, все же не отражает серьезных нарушений в физиологическом состоянии цыплят.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Анализируя полученные результаты,

установлено, что применение фуразолидона у цыплят обуславливает более выраженные изменения в показателях лейкоцитарной формулы, в сравнении с выпаиванием дитрима, который вызвал только кратковременное снижение содержания эозинофилов в крови. Тем не менее, на последние сутки опыта динамика данных лейкограммы у цыплят группы III не установлена, что, возможно, свидетельствует о кратковременности побочных эффектов, обусловленных применением фуразолидона, однако, что в целом согласуется с результатами других исследований, посвященных изучению влияния нитрофуранов на физиологическое состояние животных.

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECT OF DIFFERENT ANTIMICROBIAL GROUPS ON CHICK BLOOD LEUKOGRAM/ Moiseeva A.A., researcher Belgorod Department of Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Centre - All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Scriabin and Ya. R. Kovalenko"

ABSTRACT

Diseases of bacterial etiology are a serious problem hindering the development of the poultry industry, causing serious economic damage to it. Herein we present the results of studies of the effect that drugs of different antimicrobial groups (ditrim and furazolidone) have on leukogram of Hisex Brown chicks. We studied blood values in 3 groups, group I received pure drinking water, group II received ditrim via drinking water at a concentration of 200 mg/L 10 consecutive days, whereas group III received furazolidone in the same manner. Blood samples were collected at Day 1, Day 3, Day 5, Day 7 and Day 9 after the drug withdrawal. We performed leukocyte count in chick blood in each group, then in blood smears we calculated the number of eosinophils, basophils, pseudoeosinophils, lymphocytes and monocytes. We also calculated percentages of separate white blood cell types in order to perform the white blood cell differential. We discovered that administration of furazolidone via drinking water causes a

long-term decrease in leukocyte number while such decrease was not observed following administration of ditrim. Leukopenia was observed in chicks of group III at Day 1, Day 5 and Day 7, their values differing from the control values by 26%, 12% and 25% respectively. Besides the administration of furazolidone via drinking water caused changes in leukogram, manifesting in prolonged dynamics of pseudoeosinophil number and lymphocyte number, and also in transitory change in eosinophil number. We did not observe such effect on blood values following the administration of ditrim to the chicks of Group II, except for transitory eosinopenia at Day 9 of our experiment.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Скворцов, В.Н. Биологические свойства *Staphylococcus aureus*, выделенного от больной артритом птицы / В.Н. Скворцов, А.А. Балбуцкая // Ветеринарный врач. – 2019. – № 1. – С. 28-33. DOI: 10.33632/1998-698X.2019-1-28-33
2. Упницкий, А.А. Принципы выбора и оценки эффективности антибиотиков / А.А. Упницкий // Лечебное дело. – 2010. – № 2. – С. 30-35.
3. Сидоркин, В.А. Применение препарата Дитрим-порошок при бактериальных инфекциях сельскохозяйственных животных / В.А. Сидоркин, М.А. Улизко, Б.Д. Полотов // Российский ветеринарный журнал. – 2008. – № 4. – С. 35-37.
4. Решетняк, А.А. Сульфаниламиды: характеристика препаратов и новый способ оценки / А.А. Решетняк, Л.И. Рублева // Охрана окружающей среды и рациональное использование природных ресурсов: сборник материалов XV Международной конференции аспирантов и студентов 13-15 апреля 2021 г. / ДОННТУ, ДонНУ. – Донецк: ГОУВПО "ДОННТУ", 2021. – С.48-50 с.
5. Стецюк, О.У. Безопасность и переносимость антибиотиков / О.У. Стецюк, И.В. Андреева, А.В. Колосов [и др.] // *Consilium medicum*. – 2011. – № 1. – 37-46.
6. Букреева, Е.М. Биологическая активность некоторых производных сульфаниламида и диаминопиримидина / Е.М. Букреева, О.С. Лосицкая, Я.В. Зимица [и

др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 3. – С. 26-28.

7. Елагина, А.О. Изучение антимикробной активности твердых быстрорастворимых форм фуразолидона в опытах *in vitro* / А.О. Елагина, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. – 2022. – № 2. – С. 70-77.

8. Васильев, Ю.Г. Ветеринарная клиническая гематология / Ю.Г. Васильев, Е.И. Трошкин, А.И. Любимов. – СПб: Лань, 2015. – 656 с. ISBN: 978-5-8114-1811-4

9. Сидоров, И.В. Лекарственные вещества в птицеводстве / И.В. Сидоров. – М.: Колос, 1976 – 241 с.

10. De Weck, A. Pharmacologic and immunochemical mechanisms of drug hypersensitivity / A. De Weck // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 1991. – Vol. 11. – P. 461-474. DOI: 10.1016/S0889-8561(22)00052-2

11. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунский, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 462 с. ISBN 5-86064-115-X

12. Patton, W.N. Idiosyncratic drug-induced haematological abnormalities. Incidence, pathogenesis, management and abnormalities / W.N. Patton, S.B. Duffull // Drug Saf. – 1994. – Vol. 11 (6). – P. 147-150. DOI: 10.2165/00002018-199411060-00006

REFERENCES

1. Skvortsov V.N., Balbutskaya A.A. Biologicheskiye svoystva Staphylococcus aureus, vydelennogo ot bol'noi artritom ptitsy [Ветеринарный врач] 2019; 1: 28-33. DOI: 10.33632/1998-698X.2019-1-28-33

2. Upnitskiy A.A. Printsipy vybora i otsenki effektivnosti antibiotikov [Лечебное дело] 2010; 2: 30-35.

3. Sidorkin V.A., Ulizko M.A., Polutov B.D. Primeneniye preparata Ditrin-poroshok pri bakterial'nykh infektsiyakh sel'skokhoziastvennykh zhivotnykh [Русский ветери-

нарный журнал]. 2008; 4: 35-37.

4. Reshetnyak A.A., Rubleva L.I. Sul'fanilamidy: kharakteristika preparatov i novyi sposob otsenki Okhrana okruzhaiushchei sredy i ratsionalnoye ispol'zovaniye prirodnnykh resursov: sbornik materialov XV Mezhdunarodnoi konferentsii aspirantov i studentov Donetsk: DONNTU. 2021; 48-50.

5. Stetsiouk O.U., Andreeva I.V., Kolosov A.V. [et al.] . Bezopasnost' i perenosimost' antibiotokov v ambulatornoi praktike [Consilium medicum]. 2011; 1: 37-46. [in Russ.]

6. Bukreeva E.M., Lositskaia O.S., Zimina Ya.V. [et al.] Biologicheskaya aktivnost' nekotorykh proizvodnykh sul'fanilamida i diaminopirimidina [Современные проблемы науки и образования]. 2011; 3: 26-28.

7. Elagina A.O., Belyatskaia A.V., Krasnyuk I.O [et al.]. Izucheniye antimikrobnoi aktivnosti tverdykh bystrorastvorimyykh form furazolidona v opytakh *in vitro* [Вестник Воронежского государственного университета]. 2022; 2:70-77.

8. Vasiliev Yu.G., Troshkin E.I., Lyubimov A.I. Veterinarnaya klinicheskaya gematologiya. S. Petersburg: Lan' Publ. 2015; 656. ISBN: 978-5-8114-1811-4

9. Sidorov I.V. Lekarstvennyye veshchestva v ptitsevodstve M.: Kolos 1976;. 241.

10. De Weck A. Pharmacologic and immunochemical mechanisms of drug hypersensitivity Immunol. Allergy Clin. North Am. 1991;11: 461-474. DOI: 10.1016/S0889-8561(22)00052-2

11. Strachunsky L.S., Belousova Yu.B., Kozlova S.N. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii, Smolensk: MAKMAX. 2007; 462. ISBN 5-86064-115-X

12. Patton W.N., Duffull W.N. Idiosyncratic drug-induced haematological abnormalities. Incidence, pathogenesis, management and abnormalities / W.N. Patton, S.B. // Drug Saf. 1994; 11 (6):147-150. DOI: 10.2165/00002018-199411060-00006