

УДК 619:615.076.9

КОРРЕКЦИЯ ТИМАЛИНОМ® ГЕМАТОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИНСЕКТОАКАРИЦИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДАНА УЛЬТРА® И ДЕЛИКС® НА МОДЕЛИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

Смыслова П.Ю., Герунова Л.К.

*Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина, Омск,
e-mail: rusakova.polina@inbox.ru*

Авторами установлено, что при обработке крыс инсектоакарицидным препаратом Дана Ультра®, содержащим 5% фипронила, отмечаются лейкоцитоз с преимущественным увеличением количества лимфоцитов, эозинофилия, повышение уровней гемоглобина и гематокрита, увеличение среднего объема тромбоцитов, а при контакте животных с препаратом Деликс®, содержащим 5% перметрина, – снижение среднего объема тромбоцитов и уровня гематокрита, эозинофилия, при этом клинические признаки интоксикации отсутствовали. Применение Тималина® в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в день в течение 7 дней нивелирует указанные изменения.

Ключевые слова: инсектоакарициды, фипронил, перметрин, кровь, тималин

CORRECTION WITH TIMALIN GEMA-TOXIC EFFECTS DANA ULTRA® PREPARATION AND DELIX® PREPARATION ON THE MODEL OF LABORATORY RATS

Smyslova P.Y., Gerunova L.K.

*Omsk State Agrarian University named by P.A. Stolypin Institute, Omsk,
e-mail: rusakova.polina@inbox.ru*

The authors has established, that rats which had been received by insecticide-karicide DANA ULTRA preparation, which contains 5% Fipronil, was diagnosed leukocytosis with increase of lymphocyte, eosinophilia, increase the level of hemoglobin and hematocrit, increase in the average volume of platelets. When the preparation DENIX (it is contains 5% Permethrin) was used on animals, it was decrease in the average volume of thrombocrit, eosinophilia, but there wasn't the clinical signs of intoxication. These changes could be eliminated if use the Timalin® 1,5 mg / kg one time a day during 7 days.

Keywords: insects, fipronil, permethrin, Dana Ultra, Delix, Timalin

Инфестация собак иксодовыми клещами влечет за собой возможность заражения бабезиозом, нередко с летальным исходом. Гибель собак сопровождается экономическими потерями. В случае смерти собаки-компаньона хозяин помимо экономического ущерба испытывает психоэмоциональный стресс.

В настоящее время существует большой выбор инсектоакарицидных средств, выпускаемых в форме ошейников, капель на холку, аэрозолей, шампуней и др. Они представляют особые объекты исследований в ветеринарной медицине, так как негативные эффекты их действия на организм животных являются недостаточно изученными.

Цель исследования – установить характер изменения морфологических и биохимических показателей крови у крыс при обработке препаратами на основе фипронила и перметрина в форме капель на холку с последующей коррекцией Тималином®.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены в течение 2014 года на базе кафедры диагностики,

внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства ФГБОУ ВПО ОмГАУ им. П.А. Столыпина.

Исследование было проведено на 25 беспородных белых крысах с массой тела 250 – 300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. По принципу аналогов были сформированы 5 групп животных: 1 – интактные животные (контроль); 2 – животные, подвергавшиеся воздействию фипронила в составе инсектоакарицидных капель Дана Ультра® для собак (ООО НПО «АПИ-САН», М.О., Балашихинский р-н., Полтевское ш.); 3 – животные, подвергавшиеся воздействию фипронила с последующей фармакокоррекцией Тималином® (ООО «Самсон-Мед», Санкт-Петербург, Московское шоссе 13); 4 – животные, подвергавшиеся воздействию перметрина в составе инсектоакарицидных капель Деликс® для собак (ЗАО «Топ-Вет», СПб., Железнодорожный проспект); 5 – животные, подвергавшиеся воздействию перметрина с последующей фармакокоррекцией Тималином® (ООО «Самсон-Мед», Санкт-Петербург, Московское шоссе 13).

Согласно инструкции по применению в составе инсектоакарицидного препарата Дана Ультра® для собак содержатся фипронил 50 мг/мл и вспомогательные вещества: спирт изопропиловый – 300 мг/мл, диметилформамид – 100 мг/мл, кислота лимонная – 1 мг/мл и полиэтиленгликоль до 1 мл. Вспомогательные вещества улучшают проникновение фипронила к местам локализации паразитов и снижают воспа-

лительные процессы в коже. Препарат Дана Ультра® для собак эффективен в течение 4–6 недель. С целью профилактики обработку животных необходимо проводить не чаще, чем 1 раз в месяц.

В составе инсектоакарицидного препарата Деликс® для собак содержится 5% перметрина. С целью профилактики энтомозов препарат используют не чаще, чем 1 раз в месяц. Информация о вспомогательных компонентах в составе препарата отсутствует.

Тималин®, согласно инструкции, содержит полипептиды тимуса – 10 мг и вспомогательное вещество глицин – 20 мг в 1 флаконе. Регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов, ответственных за формирование клеточных и тканевых защитных сил организма, и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз, стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшает процессы клеточного метаболизма.

Инсектоакарицидные капли наносили на кожу в области холки методом spot-on. При этом для крыс 2-й и 3-й групп доза фипронила составила 37,5 мг/кг в составе инсектоакарицидных капель Дана Ультра® для собак, для крыс 4-й и 5-й групп доза перметрина – 16,25 мг/кг в составе инсектоакарицидных капель Деликс® для собак. Через неделю после обработки препаратами Дана Ультра® и Деликс® крысам 3-й и 5-й групп вводили Тималин® внутримышечно в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в день в течение 7 дней. Животным контрольной группы в области холки наносили 0,1 мл растительного масла. По истечении 28 суток осуществляли забор крови.

Исследование проб крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе для ветеринарии BC-2800Vet оригинального производства Mindray. Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе STATISTICA6.1rus. Достоверность различий оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В течение эксперимента проводили визуальное наблюдение за состоянием животных. Клинических признаков интоксикации и изменения пищевого поведения крыс не отмечали. Резкого снижения или повышения массы тела по сравнению с контрольными животными не установлено. Результаты исследования крови отражены в табл. 1 и 2.

После однократной обработки крыс инсектоакарицидными каплями Дана Ультра® через четыре недели у животных опытной группы было установлено статистически значимое увеличение количества лейкоцитов на 74,5%. При этом отмечено повышение абсолютного содержания нейтрофилов на 76%, лимфоцитов – на 76,6%, моноцитов – на 60% и эозинофилов – на 33,3%. В процентном отношении доля моноцитов увеличилась на 20%, эозинофилов – на 52,4%. После однократной обработки

инсектоакарицидными каплями Деликс® через тот же срок у крыс опытной группы было отмечено статистически значимое увеличение на 63,5% количества эозинофилов, а также повышение их процентного содержания. В результате семидневной фармакокоррекции Тималином® в группе крыс, подвергавшихся воздействию Дана Ультра®, отмечается снижение количества лейкоцитов на 52,6%, в том числе нейтрофилов – на 31,8%, лимфоцитов – на 57,4%, моноцитов – на 60% и эозинофилов – на 77,7%. В процентном отношении доля моноцитов снизилась на 11,9%, эозинофилов – на 57,1%. В группе лабораторных животных, обработанных препаратом Деликс® и Тималином®, также отмечено снижение количества эозинофилов с тенденцией к достижению контрольного уровня. При этом в лейкограмме крыс, обработанных препаратом Дана Ультра®, после введения Тималина® увеличилась доля нейтрофилов на 37,2%, у животных, обработанных препаратом Деликс® и Тималином®, – на 15,8%. Фармакокоррекция Тималином® на фоне действия препарата Дана Ультра® у крыс опытной группы вызывает повышение количества эритроцитов на 68,1%, уровня гемоглобина – на 80%, гематокрита – на 77,1%. Резкое повышение данных показателей может свидетельствовать о возможном синергизме между препаратами, так как аналогичные, но менее выраженные изменения у крыс отмечаются при введении Тималина® после обработки препаратом Деликс®. Так, например, незначительное увеличение количества эритроцитов сопровождается увеличением их среднего объема на 17,2%, уровня гемоглобина – на 24,5%, среднего содержания гемоглобина в эритроците – на 11,6%, гематокрита – на 24,5%, что подтверждает стимулирующий эффект препаратов тимуса на эритропоэз [2] [3].

После однократного применения препарата Деликс® через четыре недели установлено статистически значимое увеличение количества тромбоцитов на 23,5%, снижение среднего объема тромбоцитов – на 11,9% и, как следствие, снижение тромбокриты на 25,6%. При фармакокоррекции Тималином® происходит снижение уровня тромбоцитов на 14,5% и тромбокриты – на 24,1%. При этом средний объем тромбоцитов увеличился на 19,2% у крыс, обработанных препаратом Деликс®, и на 9,5% – у животных, обработанных Дана Ультра®, что свидетельствует о появлении в периферической крови молодых форм тромбоцитов и стимуляции тромбоцитопоэза [1].

Таблица 1

Морфологический состав крови крыс при контакте с фипронилом (ДанаУльтра® для собак) в форме капель на холку с последующей фармакокоррекцией Тималином®, Ме (P₂₅;P₇₅), n = 5

Показатели	Контроль	Дана Ультра	p	Дана Ультра + Тималин	p
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	11 (9; 12)	19,2 (16,2; 22,3)	0,016	9,1 (8,6;10,9)	0,009
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	2,5 (2,4; 2,5)	4,4 (4,2; 4,6)	0,008	3 (2,5;3,2)	0,036
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	7,7 (6,8; 8,7)	13,6 (10,7; 16,5)	0,047	5,8 (5,4;6,8)	0,009
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,3 (0,3; 0,4)	0,75 (0,67; 0,85)	0,008	0,3 (0,3;0,3)	0,008
Эозинофилы, ×10 ⁹ /л	0,19 (0,1;0,2)	0,45 (0,4;0,45)	0,008	0,1 (0,1;0,2)	0,007
Базофилы, ×10 ⁹ /л	0,3 (0,2;0,3)	0,2 (0,2;0,2)	0,324	0,2 (0,2;0,3)	1,0
Нейтрофилы, %	25,6 (21,1;27,)	26,3 (21,2;31,3)	0,916	36,1 (35,5;37,3)	0,047
Лимфоциты, %	71,3 (70;71,4)	67,7 (61,5;72,8)	0,601	60,5 (58,5;60,5)	0,171
Моноциты, %	3,5 (3,4;3,6)	4,2 (3,5;3,9)	0,011	3,7 (3,3;3,9)	0,091
Эозинофилы, %	1 (1;1,8)	2,1 (2;2,8)	0,019	0,9 (0,9;1,3)	0,008
Базофилы, %	0 (0;0,1)	0 (0;0)	0,317	0 (0;0)	1,0
Эритроциты, ×10 ¹² /л	7,1 (6,82;7,3)	7,4 (7,34;7,46)	0,174	12,44 (12,3;12,63)	0,009
Гемоглобин, г/л	130 (127;131)	138 (136;140)	0,021	249 (230;251)	0,009
Средний объем эритроцита, мкм ³	53,9 (51,7;53,4)	57,9 (57,6;58,1)	0,250	59,5 (58,9; 60,6)	0,117
Средний показатель анизотоза, %	13,8 (13,4;14,)	14,05 (13,8;14,2)	0,834	16,5 (16,3;16,6)	0,009
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	17,5 (17,4;18,)	18,6 (18,5;18,7)	0,117	19,4 (19,2; 19,8)	0,093
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	321 (318;322)	322 (321;322)	0,453	327 (326;328)	0,008
Гематокрит, %	40,9 (40,2;41,)	42,8 (42,2;43,3)	0,009	75,8 (73,1;76,5)	0,009
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	966 (844;106)	823 (801;844)	0,208	390 (352; 465)	0,117
Средний объем тромбоцитов, мкм ³	5,9 (5,9;5,9)	6,3 (6,3;6,3)	0,004	6,9 (6,9;7,05)	0,005
Тромбокрит, %	0,569 (0,505;0,630)	0,518 (0,504;0,531)	0,347	0,306 (266; 0,446)	0,117

Примечание. Достоверность различий определяли между группами: контроль и Дана-Ультра®, ДанаУльтра® и ДанаУльтра®+Тималин * – p < 0,05; ** – p ≤ 0,01.

Таблица 2

Морфологический состав крови крыс при контакте с перметрином (Деликс® для собак) в форме капель на холку с последующей фармакокоррекцией Тималином®, Ме (P₂₅;P₇₅), n = 5

Гематологические показатели	Контроль	Деликс (перметрин 5%)	p	Деликс + Тималин	p
1	2	3	4	5	6
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	11 (9; 12)	13,8 (11,5; 14,7)	0,347	12,2 (10,7;12,9)	0,347
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	2,5 (2,4; 2,5)	3,3 (2,7; 3,9)	0,114	3,5 (3;3,7)	0,916

Окончание табл. 2					
1	2	3	4	5	6
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,7 (6,8; 8,7)	8,8 (7,7; 9,8)	0,529	7,6 (7;8)	0,174
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,3 (0,3; 0,4)	0,5 (0,4;0,6)	0,080	0,4 (0,3;0,4)	0,126
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,19 (0,1;0,2)	0,52 (0,27;0,6)	0,035	0,2 (0,2;0,3)	0,171
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,3 (0,2;0,3)	0,2 (0,2;0,3)	0,746	0,1 (0,1;0,2)	0,118
Нейтрофилы, %	25,6 (21,1;27,)	25,9 (24,5;27,3)	0,916	30 (28,8;30,4)	0,016
Лимфоциты, %	71,3 (70;71,4)	67 (65,5;67,3)	0,174	64 (64;65,7)	0,4
Моноциты, %	3,5 (3,4;3,6)	3,5 (3,2;3,8)	0,834	3,5 (3,2;3,6)	0,752
Эозинофилы, %	1 (1;1,8)	3,8 (2,1;4,9)	0,007	2,1 (2;2,3)	0,208
Базофилы, %	0 (0;0,1)	0 (0;0,1)	1,0	0 (0;0)	1,0
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	7,1 (6,82;7,3)	7,85 (7,29;8,4)	0,464	8,27 (8,18;8,84)	0,250
Гемоглобин, г/л	130 (127;131)	135 (125;145)	0,464	164 (162;169)	0,009
Средний объем эритроцита, мкм ³	53,9 (51,7;53,4)	52,3 (51,6;52,9)	0,054	61,3 (59,5;61,4)	0,009
Средний показатель анизоцитоза, %	13,8 (13,4;14,)	15,8 (15,7;15,9)	0,116	16,3 (16,2;16,7)	0,008
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	17,5 (17,4;18,)	17,2 (17,2;17,2)	0,133	19,2 (19,1;19,8)	0,008
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	321 (318;322)	330 (325;334)	0,059	323 (322;323)	0,114
Гематокрит, %	40,9 (40,2;41,)	40,8 (38,4;43,2)	0,916	50,8 (50,1;52,2)	0,009
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	966 (844;106)	1291 (1256;1337)	0,009	1127 (1084;1238)	0,075
Средний объем тромбоцитов, мкм ³	5,9 (5,9;5,9)	5,2 (5,15;5,2)	0,008	6,2 (6,2;6,3)	0,008
Тромбокрит, %	0,569 (0,505;0,630)	0,423 (0,416;0,465)	0,047	0,558 (0,505;585)	0,047

Примечание. Достоверность различий определяли между группами: контроль и Деликс[®], Деликс[®] и Деликс[®]+Тималин * – $p < 0,05$; ** – $p \leq 0,01$.

Заключение

Инсектоакарицидные капли Дана Ультра[®] и Деликс[®] являются относительно безопасными, экономически доступными и эффективными средствами профилактики инфеcтации животных эктопаразитами, но не исключается их резорбция и негативное влияние на картину крови.

Однократная обработка лабораторных крыс инсектоакарицидными препаратами Дана Ультра[®] и Деликс[®] в условиях эксперимента не вызывает клинических признаков интоксикации, но сопровождается изменением лейко-, эритро- и тромбоцитопоза.

Введение Тималина[®] в дозе 1,5 мг/кг в течение 7 дней после обработки нивелирует данные изменения.

Список литературы

1. Бажибина Е.Б., Коробов А.В., Серeda С.В., Сапрыкин В.П. Методологические основы оценки клинико-морфологических показателей крови домашних животных / Е.Б. Бажибина и др. – М.: ООО «Аквариум принт», 2005 – 128 с.: ил.
2. Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И. Новые подходы к терапии анемий гестационного периода // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1993. – Т. 38, № 6, – С. 11–13.
3. Косарев В.В. Клиническая фармакология / В.В. Косарев и др. – Ростов н/Дону: Феникс, 2008. – 348 с.