

## **ВЛИЯНИЕ ЭНРОФЛОКСАЦИНА И ЛАКТОБАКТЕРИЙ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ**

**Светлана Щепеткина**

*Руководитель, к.в.н.,*

*Научный консультационный центр по разработке и трансферу системных технологий в ветеринарии и сельском хозяйстве (НКЦ РТСТ), Санкт-Петербург, Российская Федерация*

*E-mail: [svetlana.shchepetkina@animal-health.ru](mailto:svetlana.shchepetkina@animal-health.ru)*

**Оксана Новикова,**

*Старший консультант по птицеводству, доктор ветеринарных наук  
Научный консультационный центр по разработке и трансферу системных технологий в ветеринарии и сельском хозяйстве (НКЦ РТСТ), Санкт-Петербург, Российская Федерация*

**Оксана Ришко,**

*доктор ветеринарной медицины*

*Научный консультационный центр по разработке и трансферу системных технологий в ветеринарии и сельском хозяйстве (НКЦ РТСТ), Санкт-Петербург, Российская Федерация*

**Анна Козицына**

*Ассистент кафедры биохимии и физиологии животных, к.б.н. кандидат ветеринарных наук ФГБУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

**Аннотация.** В ходе исследования выявлено негативное влияние энрофлоксацина на гематологические показатели, выражающееся в снижении количества эритроцитов, снижении концентрации гемоглобина с проявлением анемии, значительном повышении количества лейкоцитов. изменения в формуле белой крови. Одновременное введение *L.acidophilus* оказывало благоприятное влияние на прирост, восстановление показателей красной и белой крови, выразившееся в ускоренном восстановлении концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитарной формулы по сравнению с цыплятами, получавшими энрофлоксацин при однократном введении. режим. Наши исследования свидетельствуют о необходимости снижения антимикробных препаратов и использования пробиотических препаратов для сдерживания негативного действия фторхинолонов при их назначении.

**Ключевые слова:** цыплята-бройлеры, кровь, лимфоциты, антибиотики, хинолоны, энрофлоксацин, лактобактерии

# THE EFFECT OF ENROFLOXACIN AND LACTOBACILLI ON THE HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF BROILER CHICKENS

**Svetlana V. Shchepetkina<sup>1</sup>**

*Head, Ph.D. in Veterinary Science*

*Scientific Advising Center for the Development and Transfer of System Technologies in Veterinary Medicine and Agriculture», St. Petersburg. Russian Federation*

*E-mail: [svetlana.shchepetkina@animal-health.ru](mailto:svetlana.shchepetkina@animal-health.ru)*

**Oksana B. Novikova<sup>1</sup>,**

*Senior Poultry Advisor, Doctor of Veterinary Science*

*Scientific Advising Center for the Development and Transfer of System Technologies in Veterinary Medicine and Agriculture», St. Petersburg. Russian Federation*

**Oksana A. Rishko<sup>1</sup>,**

*Doctor of Veterinary Medicine*

*Scientific Advising Center for the Development and Transfer of System Technologies in Veterinary Medicine and Agriculture», St. Petersburg. Russian Federation*

**Anna I. Kozitsyna**

*Assistant of the Department of Biochemistry and Animal Physiology, Ph.D. in Veterinary Science, FSBI HE «St. Petersburg State University of Veterinary Medicine», Saint-Petersburg, Russian Federation*

**Annotation.** *The study revealed the negative effect of enrofloxacin on the hematological parameters, expressed in a decrease in the number of red blood cells, reduction of hemoglobin concentration with the manifestation of anemia, a significant rise in the number of white blood cells in chickens and changes in the white blood formula. The simultaneously administration of *L.acidophilus* had a beneficial effect on weight, recovery of indicators of red and white blood, expressed in the accelerated recovery of hemoglobin concentration, the number of red blood cells and leukocyte formula compared to chickens treated with enrofloxacin in a single mode. Our studies evidence the need to reduce the antimicrobials, using probiotic preparations to restrain the negative effect of fluoroquinolones in case of their administration.*

**Keywords:** *broiler chickens, blood, lymphocytes, antibiotics, quinolones, enrofloxacin, lactobacillus.*

**Актуальность темы.** Хинолоны – класс противомикробных препаратов, широко используемых в птицеводстве. Обладают широким спектром действия против грамположительных и грамотрицательных возбудителей инфекций бактериальной этиологии [1]. Механизм действия хинолонов заключается в ингибировании и превращении в токсичные продукты важнейших ферментов микробной клетки: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, необходимых для нормального функционирования микробной клетки [1]. Фторхинолоны могут проникать в макрофаги, накапливаясь в них, не теряя при этом своей активности. Внутриклеточная кумуляция способна преобразовывать активность макрофагов и воздействовать на жизнеспособность фагоцитированных бактерий [2]. В литературе описаны побочные эффекты при применении фторхинолонов. Так, у

людей установлены: диарея, ассоциированная *Clostridium difficile* [3]; реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, опосредованные Ig E и T-клетками [4, 5]. Было установлено негативное влияние фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин) на эластичность мембран эритроцитов и структурное состояние гемоглобина человека [6, 7]. У животных описано повреждающее действие фторхинолонов на развитие ткани хряща в опорных суставах у неполовозрелых крыс и щенков собак различных пород [8, 9, 10, 11]. На определенных стадиях развития хрящевой ткани фторхинолоны могут ингибировать биосинтез митохондриальной ДНК хондроцитов [12], благодаря способности образовывать хелатные комплексы с двухвалентными ионами цинка и магния, необходимыми для нормального формирования и развития хондроцитов [13, 10].

В научной литературе мало сведений о влиянии фторхинолонов на организм сельскохозяйственной птицы. Имеются сообщения о снижении выводимости, повышению эмбриональной смертности и преждевременного вылупления (от 31 до 70%) при применении фторхинолонов (энрофлоксацин, марбофлоксацин) в опытах с инкубационным яйцом [14], о влиянии хинолонов на структуру соединительной ткани, выражающееся в тендопатиях [15]. Все хинолоны, кроме офлоксацина, вызывают развитие лимфопении на 1-7 сутки после отмены противомикробного препарата. Применение энрофлоксацина и офлоксацина вызывает кратковременную эозинофилию. Применение левофлоксацина, энрофлоксацина и офлоксацина вызывает стойкую базофилию [2].

Пробиотические добавки на основе лактобактерий успешно используются в птицеводстве. Исследована антагонистическая активность симбиотической бикультуры *Lactobacillus acidophilus* на патогенную и условно-патогенную микрофлору, циркулирующую в птицеводствах [16]. Имеются сообщения о положительном влиянии лактобактерий на гематологические показатели сельскохозяйственной птицы [17].

**Целью** настоящего исследования было определить влияние противомикробного препарата группы фторхинолонов - энрофлоксацина и лактобактерий на прирост живой массы и гематологические показатели крови цыплят-бройлеров.

**Материалы и методы исследования.** Для исследования по принципу аналогов были отобраны цыплята-бройлеры кросса Росс 508 в количестве 150 голов ( $n=150$ ) и разделены на 3 группы, по 50 цыплят в каждой. В период проведения опыта цыплят содержали на базе фермерского хозяйства в изолированных боксах с соблюдением зоогигиенических параметров содержания. Цыплята получали сбалансированный рацион в соответствии с требованиями по выращиванию данного кросса. Корм и вода находились в свободном доступе. Из каждой группы для проведения гематологических исследований были помечены по 7 цыплят ( $n_{\text{общ}} = 21$ ).

Цыплята 1-й подопытной группы в течение первых 5 суток жизни получали с водой противомикробный препарат энрофлоксацин 10%, 2-й группы - энрофлоксацин 10% в течение 5 дней и симбиотическую бикультуру живых бактерий *Lactobacillus acidophilus* ( $10^9$ КОЕ/мл) в течение 14 дней в дозе 2

миллилитра на 10 кг массы птицы. Цыплята контрольной группы (группа 3) получали обычную питьевую воду.

Отбор проб крови производили из подкрыльцовой вены на 11, 19, 28 и 40 сутки после отмены противомикробного препарата (17, 25, 34 и 46 дни жизни птицы). Кровь отбирали в пластиковые пробирки, содержащие антикоагулянт (EDTA). Общее количество эритроцитов и лейкоцитов определяли путем подсчета в камере Горяева. Количество базофилов, эозинофилов, псевдозозинофилов, лимфоцитов и моноцитов подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимза. Лейкоцитарную формулу определяли относительно общего числа лейкоцитов в процентном соотношении отдельных форм клеток. Содержание гемоглобина определяли колориметрическим методом по методу Дервиза-Воробьева. Также в дни отбора крови проводили осмотр и взвешивание цыплят.

Статистическая обработка цифрового материала включала: расчет среднего значения ( $M$ ) и стандартной ошибки ( $\pm m$ ) в программе Microsoft Excel 2019. Достоверность оценивали при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни, различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования.

При введении в рацион цыплят-бройлеров энрофлоксацина 10% и симбиотической бикультуры *Lactobacillus acidophilus* установлены изменения в интенсивности прироста живой массы и гематологических показателей. Результаты измерения веса цыплят представлены в таблице 1.

**Таблица 1**  
**Динамика изменения массы тела цыплят (г,  $M \pm m$ )**  
**Dynamics of changes in the body weight of chickens (g,  $M \pm m$ )**

Сутки / группа	Группа 1 Энрофлоксацин	Группа 2 Энрофлоксацин + <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Группа 3 Контроль
11 (17)	459,8 $\pm$ 27,5**	455,1 $\pm$ 23,9*	392,8 $\pm$ 48,1
19 (25)	735,9 $\pm$ 52,8	781,3 $\pm$ 41,0	738,3 $\pm$ 117,5
28 (34)	1165,9 $\pm$ 121,6*	1235,7 $\pm$ 112,2**	823,0 $\pm$ 326,4
40 (46)	1597,8 $\pm$ 260,3*	1729,9 $\pm$ 174,8**	1268,5 $\pm$ 269,0

Примечание: \* - статистически достоверные различия между значениями показателей контрольной и подопытной группы по U-критерию Манна-Уитни при  $p < 0,05$ , \*\* - статистически достоверные различия между значениями показателей контрольной и подопытной группы по U-критерию Манна-Уитни при  $p < 0,01$ .

Полученные результаты свидетельствуют о более эффективном наборе массы тела у цыплят, получавших *Lactobacillus acidophilus*.

Результаты гематологических исследований представлены в таблице 2.

**Таблица 2**  
**Гематологические показатели цыплят-бройлеров/**  
**Hematological parameters of broiler chickens (M±m)**

Показатель / группа		День отбора проб после окончания курса энрофлоксацина / возраст цыплят			
		11 (17)	19 (25)	28 (34)	40 (46)
Эритроциты (2,1-4,0*10 <sup>12</sup> /л)	1	2,56±0,25	1,75±0,36	2,14±0,44	2,98±0,28
	2	2,00±0,24	2,13±0,34	2,19±0,31	2,64±0,11
	3	2,44±0,31	2,29±0,22	2,28±0,23	2,78±0,19
Гемоглобин (80-130 г/л)	1	51,86±5,41	67,50±18,64	98,60±19,48	100,25±11,50
	2	57,67±8,52	96,50±9,76	73,29±5,80	100,17±15,53
	3	69,17±7,20	103,25±29,8	75,60±7,91	96,75±15,11
Лейкоциты (18,9-40*10 <sup>9</sup> /л)	1	41,00±11,46	31,15 ±9,28	53,04 ±7,00	44,28±3,88
	2	37,55 ±8,65	41,86 ±9,61	47,85 ±7,73	41,45±6,86
	3	40,60±7,26	45,50±4,72	51,68±10,71	44,18±6,31
Базофилы (1-3%)	1	1,17 ±1,34	2,20 ±1,47	3,50 ±0,50	3,75 ±2,49
	2	2,86 ±0,83	2,00 ±0,71	2,57 ±1,40	2,00 ±1,29
	3	2,25 ±0,83	3,00 ±1,41	1,80 ±1,47	3,00 ±1,58
Эозинофилы (3,4-10%)	1	2,43 ±1,92	3,40 ±1,02	4,00 ±1,26	1,00 ±0,00
	2	4,14 ±1,46	3,20 ±1,60	2,14±0,64	3,33 ±0,75
	3	4,60 ±0,80	4,00 ±1,00	1,40±0,80	3,67 ±0,94
Псевдоэозинофилы (24-30%)	1	30,00 ±4,72	30,33±3,09	30,20±0,98	26,00 ±2,16
	2	36,57±5,37	33,40 ±4,50	26,00 ±6,11	30,83±2,79
	3	30,33±3,73	28,60±3,38	36,00 ±3,39	33,00±1,63
Лимфоциты (41,7-60%)	1	63,50±3,69	63,50±4,92	61,60±2,87	65,00±5,92
	2	55,57±5,39	60,00±4,69	67,00±7,60	63,00±3,16
	3	62,33±4,85	63,80±6,71	61,40±3,72	61,25±3,11

**Выводы.** В ходе исследования выявлено негативное влияние энрофлоксацина на гематологические показатели цыплят-бройлеров, выражающееся в снижении количества эритроцитов, снижении концентрации гемоглобина с проявлением анемии, а также на функционирование иммунной системы, выражающееся в изменении лейкоформулы. Установлено достоверное повышение лейкоцитов у цыплят, получавших энрофлоксацин, и изменение лейкоцитарной формулы. Введение в рацион цыплят, получающих энрофлоксацин, симбиотической бикультуры *Lactobacillus acidophilus* благотворно влияет на прирост массы тела, восстановление картины красной и белой крови, выражающееся в ускоренном восстановлении концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, а также стабилизации лейкоформулы по сравнению с цыплятами, получавшими энрофлоксацин в монорежиме.

Наши исследования свидетельствуют о необходимости уменьшения количества противомикробных препаратов и использования пробиотических препаратов для сдерживания негативного действия фторхинолонов.

## Литература / Reference

1. Yan A, Bryant EE. Quinolones. 2020 Dec 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32491709.
2. Prisnyi A, Moiseeva A, Skvortsov V, Yurin D. The comparative analysis of the influence of fluoroquinolones on the blood leucogram of chickens. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2021;677.042022. 10.1088/1755-1315/677/4/042022.
3. Stahlmann R, Lode H. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones *Expert Opin Drug Saf*. 2013 Jul; 12(4):497-505.
4. Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Quinolones-induced hypersensitivity reactions. *Clin Biochem*. 2015 Jul; 48(10-11):716-39.
5. Manfredi M, Severino M, Testi S, Macchia D, Ermini G, Pichler WJ, Campi P. Detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan; 113(1):155-60.
6. Баева ЕС, Артюхов ВГ. Влияние фторхинолонов на цитоархитектонику эритроцитов человека. *Инновации в науке*. 2013;24:16-23.
7. Баева ЕС, Артюхов ВГ. Влияние антибиотиков класса фторхинолоны на структурное состояние гемоглобина человека. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2013;7:65-69.
8. Schlfilter G. Toxicology of ciprofloxacin. 1st Intern Workshop, Leverkusen: Proc.1986, pp.61-67.
9. Schlfilter G. Newer toxicological findings on ciprofloxacin. *Symp Ciprofloxacin. Naples, Florida* 1989, p. 29.
10. Stahlmann R, Lode H. Safety overview: toxicity, adverse effects and drug interactions. The Quinolones. 2nd ed. Andriole V.T., ed. California 1998, pp. 369-415.
11. Stahlmann R, Merker HJ, Hinz N. et al. Ofloxacin in juvenile nonhuman primates and rats. Arthropathia and drug concentration. *Arch Toxicol* 1990; 64:193-204.
12. Furster C, Shikabai M, Stahlmann R. Expression of I-integrins on epiphyseal chondrocytes is reduced by ofloxacin. *Drugs* 1995; 49: Suppl 2: 279-282.
13. Падейская ЕН, Яковлев ВП. Фторхинолоны. М. 1995. 208с.
14. Hruba H, Abdelsalam EEE., Anisimov N. et al. Reproductive toxicity of fluoroquinolones in birds. *BMC Vet Res*. 2019;15:209.
15. Stahlmann, R. Effects on connective tissue structures, p. 441-449. In D. C. Hooper and E. Rubinstein (ed.), Quinolone antimicrobial agents, 3rd ed. ASM Press, Washington, DC. 2003.
16. Shchepetkina S. Therapeutic and preventive measures for bird diseases of bacterial etiology using biocomplexes of probiotic microorganisms. In: Organization of a control system for infectious diseases of birds, the use of antimicrobial drugs and the safe production of poultry products. Saint Petersburg: 2018. pp. 375-382. (In Russ.)
17. Бохан ПД, Фирсова ВЕ, Карпенко ЛЮ. Влияние препарата "Мультибактерин" на гематологические показатели цыплят-бройлеров. *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии*. 2018;4:143-146.