

Влияние дельтаметрина (Дельцид) на репродуктивную способность лабораторных мышей

М.А. Ильинская, зоотехник по воспроизводству ORCID 0000-0001-8643-3613;

Д.Ю. Акимов, главный ветеринарный врач ORCID 0000-0003-3141-492X

АО «НПО «Дом Фармации»

188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245

E-mail: ilinskaya.ma@doclinika.ru

Резюме. Залог успешно проведенных исследований на лабораторных животных (ЛЖ) – их качество. В условиях отечественного рынка ЛЖ существует ряд сдерживающих факторов, закупить животных в необходимом объеме практически невозможно. В связи с этим наш доклинический центр занимается разведением 11 видов ЛЖ. При подготовке ЛЖ особое внимание уделяется их здоровью, в том числе превентивным мероприятиям, включающим инсектоакарицидную обработку. В данной работе рассматривается спонтанно зафиксированный практический случай негативного влияния дельтаметрина (Дельцид) на репродуктивную функцию аутбредных мышей и мышей линии BALB/c. Препарат Дельцид применялся в тестовом режиме для проведения инсектоакарицидной обработки мышей.

После использования препарата Дельцид зафиксировали резкое снижение выхода потомства. Проводя анализ, установили, что при 1-м спаривании аутбредных мышей через 14 дней после применения препарата Дельцид количество родивших самок было равно нулю, на момент 2-го спаривания, спустя 40 дней, не превышало 30%, а выход потомства составил $3,3 \pm 0,49$ головы, что говорит о высокой яловости маточного поголовья. Результаты 3-го спаривания, которое проводили через 64 дня, также оказались неудовлетворительными, средний выход потомства составил $5,5 \pm 1,09$ головы, тогда как средний выход потомства аутбредных мышей должен составлять 7–8 голов, а количество родивших самок составляло 66%. Фертильность мышей линии BALB/c при всех 3 спариваниях не превышала 10%, что говорит о высокой яловости без тенденции к восстановлению.

После установления высокой яловости мышей, обработанных препаратом Дельцид, проведен обзор отечественной и зарубежной литературы. Проанализировав публикации отечественных авторов, установили, что в России влияние дельтаметрина на репродуктивную функцию мышей не изучалось вовсе, тогда как у иностранных коллег установлены факты негативного влияния дельтаметрина на гаметогенез у мышей.

Ключевые слова: лабораторные животные, мыши, эндопаразиты, дельтаметрин, репродукция, фертильность.

Для цитирования: Ильинская М.А., Акимов Д.Ю. Влияние дельтаметрина (Дельцид) на репродуктивную способность лабораторных мышей. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2020; 4: 38–48. <https://doi.org/10/29926/2618723X-2020-04-04>

Effect of deltametrin (Delcid) on the reproductive ability of laboratory mice

M. A. Ilinskaya, D. Yu. Akimov

Scientific-Production Organisation «Home of Pharmacy»

188663, Russia, Leningrad oblast, Vsevolzhskiy district, Kuzmolovskiy t.s., Zavodskaya st. 3-245

E-mail: ilinskaya.ma@doclinika.ru

Summary. The key to successful research on laboratory animals is their quality. In the conditions of the domestic market of laboratory animals, there are a number of constraining factors, and it is almost impossible to purchase animals in the required volume. In this regard, our preclinical center is engaged in breeding 11 types of laboratory animals. When preparing laboratory animals, we pay special attention to their health, including preventive measures including insecticide treatment. This paper considers a spontaneously recorded practical case of negative influence of deltametrin (Delcid) on the reproductive function of outbred mice and BALB/c mice. The drug Delcid was used in our test mode for insecticide treatment of mice.

After application of the drug Dalziel, recorded a sharp decline in calving. Conducting the analysis, we found that the first mating of outbred mice 14 days after the use of the drug Delcid, the percentage of females who gave birth was zero. At the time of the second mating, 40 days after the use of the drug Delcid, the percentage of females who gave birth did not exceed 30%, and the output of offspring did not exceed 3.3 ± 0.49 heads, which indicates a high level of breeding stock. The results of the third mating, which was conducted after 64 days, were also not satisfactory. the average yield of offspring was 5.5 ± 1.09 , and the percentage of females who gave birth was 66%, while the average yield of offspring of outbred mice should be 7-8 heads. The fertility of BALB / c mice did not exceed 10% in all three mating sessions, which indicates a high virility, without a tendency to recovery.

After the establishment of high venom of mice, after treatment with the drug Delcid, a literary review of domestic and foreign literature was made. After analyzing the publications of domestic authors, we found that in Russia, the effect of deltametrin on the

reproductive function of mice was not studied at all. While foreign colleagues have established the facts of negative influence of deltamethrin on gametogenesis in mice.

Key words: laboratory animals, mice, endoparasites, deltamethrin, reproduction, fertility.

For citation: Ilinskaya M.A., Akimov D.Yu. Effect of deltamethrin (Deldid) on the reproductive ability of laboratory mice. *Laboratory Animals for Science*. 2020; 4: 38–48. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-04-04>

Введение

Биомедицинские и поведенческие эксперименты на животных проводятся уже несколько столетий [1]. Большинство современных знаний физиологии и патологии базируется на исследованиях с использованием животных. Современную доклиническую практику невозможно представить без использования лабораторных животных (ЛЖ) в качестве тест-системы. Естественно, здоровье ЛЖ крайне важный фактор в проведении исследований и доклинической практике, в частности. От качества тест-системы зависит конечный результат эксперимента.

По данным The American Anti-Vivisection Society, наиболее часто используемый вид ЛЖ мыши, которых применяют в 93% исследований. Сообщается также (Understanding Animal Research), что в Великобритании лабораторные мыши используются в 72% экспериментов.

Здоровье ЛЖ является объектом тщательного контроля во всех мировых питомниках. Например, Charles River Laboratories (питомник ЛЖ) исследует своих животных на вирусные, бактериальные и иные патогенные агенты. К сожалению, лишь единичные питомники в Российской Федерации проводят основательный мониторинг здоровья и благополучия (МЗЖ, МОС, КБЖ) ЛЖ. Сотрудничество с добросовестными питомниками затрудняют сложности с транспортировкой и возможные риски, связанные с ней, а также их стоимость и недостаточное количество животных в наличии. В связи с чем резко актуализируется потребность в собственном воспроизводстве лабораторных мышей. Разумеется, только от здорового племенного ядра можно получить полноценное потомство. Следуя высоким общемировым требованиям к качеству ЛЖ, в нашей организации проводится мониторинг здоровья ЛЖ. Подобный мониторинг в нашей организации базируется на основе экологии и эпизоотологии региона, требований Ветеринарного управления по Северо-Западному региону и рекомендаций FELASA [2].

Однако существует ряд сдерживающих факторов, которые могут привести к контаминации патогенными агентами поголовья мышей, в связи с чем важно проводить необходимые лечебно-про-

филактические мероприятия. Подбор эффективных превентивных мероприятий влияет на качество жизни животных, их здоровье, а, следовательно, и на весь ход эксперимента.

Материал и методы

При очередном мониторинге здоровья животных в питомнике АО «НПО «Дом Фармации» выявлено заражение мышей арахноэнтомозами, из 16 полученных образцов биоматериала в 9 были обнаружены паразитические членистоногие.

Оценив существующие риски распространения инвазии, принято решение о проведении дополнительных лечебно-профилактических и санитарно-гигиенических мероприятий. В виду ряда преимуществ, таких как удобство обработки, экономическая эффективность и опыт отечественных исследователей, препаратом выбора явился Дельцид.

Дельцид – инсектоакарицидное лекарственное средство в форме концентрата эмульсии для наружного применения, предназначенное для борьбы с эктопаразитами животных, дезинсекции и дезакаризации животноводческих помещений.

Дельцид в качестве действующего вещества содержит синтетический пиретроид дельтаметрин – 4%, а в качестве вспомогательных компонентов – твин-80, неонол и нефрас.

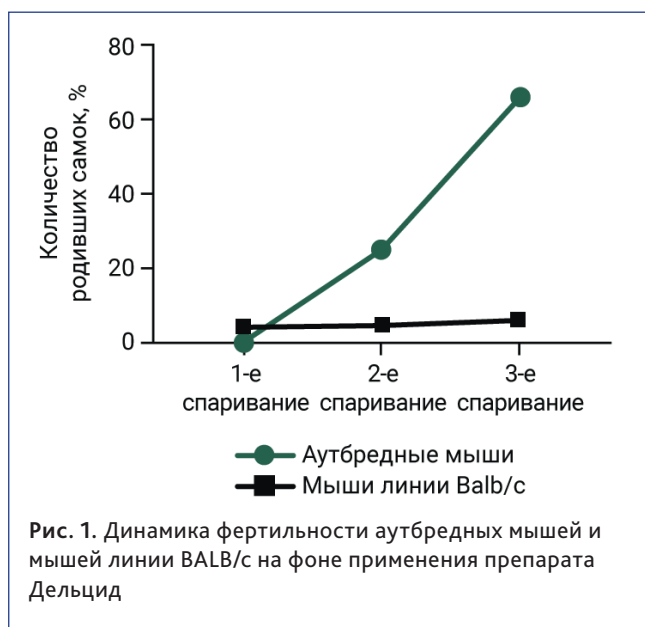
Дельтаметрин, входящий в состав лекарственного средства, относится к группе синтетических пиретроидов и оказывает выраженное кишечное инсектоакарицидное и контактное действие. Активен в отношении саркоптоидных, иксодовых и куриных клещей, постельных клопов, пухопероedов, вшей, блох, мух, слепней, комаров и других эктопаразитов животных.

Механизм действия дельтаметрина основан на блокировке нейромышечной передачи нервных импульсов на уровне ганглионов периферических нервов, что приводит к параличу и гибели паразитов.

Животные (самцы и самки) были обработаны купанием в соответствии с рекомендациями по применению от производителя. Препарат разводили в объеме 1,25 мл на 1 л воды. Количество животных указано в таблице. Обработку проводили 2 раза с перерывом в 10 дней. После осущест-

Дизайн воспроизводства и его результативность у аутбредных мышей и мышей линии BALB/c
после применения препарата Дельцид

Линия животных и очередность спаривания	Общее число самок (n)	Общее число самцов (n)	Число родивших самок (n)	Количество родивших самок, %	Число родившихся щенков (n)	Среднее количество голов в помете, $M \pm SD$
Аутбредные:						
1-е спаривание	30	6	0	0	0	0
2-е спаривание	28	5	7	25	23	3,30±0,49
3-е спаривание	21	4	14	66	77	5,50±1,09
BALB/c:						
1-е спаривание	200	50	8	4	15	1,90±0,83
2-е спаривание	190	47	9	4,7	24	2,70±0,87
3-е спаривание	178	44	11	6,1	39	3,50±0,82



вления целого комплекса мероприятий выполнено контрольное исследование в независимой лаборатории. На основании протокола из 32 полученных лабораторией образцов биоматериала архаэозитомозы не обнаружены ни в одном.

Репродуктивные функции мышей после лечения препаратом Дельцид

После получения информации об инвазии мышей и за все время проведения инсектоакарицидной обработки воспроизводство поголовья было приостановлено. Когда было дано заключение лаборатории об отсутствии паразитов, сформировали группы самцов и самок для дальнейшего разведения. В ходе воспроизводства об-

наружили влияние препарата Дельцид на репродуктивную функцию мышей.

Спаривание мышей проводили через 14, 40 и 64 дня после применения препарата Дельцид. Во всех 3 спариваниях чувствовали одни и те же животные, за исключением родивших и выбывших. Соотношение самцов и самок при формировании групп для спаривания аутбредных мышей было 1:5, а мышей линии BALB/c – 1:4. Дизайн воспроизводства и его результативность представлены в таблице.

Поголовье аутбредных мышей для спаривания отобрано из питомника по физиологическим параметрам, подходящим для воспроизводства данных животных. Мыши линии BALB/c завезены в качестве племенного ядра из стороннего питомника, на этапе подбора и формирования групп для спаривания оценивались их физиологические параметры.

Результаты и обсуждение

Оценивая плодовитость, учитывали количество (%) родивших самок, что отражено на рис. 1. При 1-м спаривании аутбредных мышей через 14 дней после применения препарата Дельцид установили, что количество родивших самок было равно 0, а к 3-му спариванию, которое проводили через 64 дня после использования препарата, оно увеличилось до 66%, т.е. в динамике фертильность аутбредных мышей восстанавливалась. Фертильность мышей линии BALB/c при всех трех спариваниях не превышала 10%, это говорит о высокой яловости без тенденции к восстановлению.

Интересно, что до применения препарата Дельцид в январе и феврале 2020 г. средний выход потомства на одну самку аутбредных мышей со-

ставлял от 7 до 8 голов, это соответствует стандартам у аутбредных мышей [8–10]. После использования препарата Дельцид (конец февраля 2020 г.) в марте наблюдался «провал» выхода потомства, а в апреле – мае отмечается явно прогрессирующая тенденция к росту среднего количества потомства на самку, что указывает на восстановление репродуктивного потенциала аутбредных мышей (рис. 2).

По результатам установленных изменений проведен обзор литературы по использованию дельтаметрина и определено его воздействие на репродуктивную функцию мышей.

В отечественной литературе влияние дельтаметрина на мышей не изучено. В работе А.Н. Токарева и С.В. Енгашева [3], использование препаратов дельтаметрина изучали на трех поколениях аутбредных крыс, которым в корм добавляли 0,15; 1 и 3,75 мг/кг действующего вещества. По данным исследования, разницы между подопытными и контрольными животными в плодовитости, продолжительности периода беременности и сохранности полученного потомства не установлено.

Также была изучена литература зарубежных авторов по влиянию дельтаметрина на репродуктивную функцию мышей.

В 2016 г. K.R. Desai с соавторами оценивали воздействие дельтаметрина на репродуктивные показатели самцов аутбредных мышей. Препарат вводили в разных дозах внутривентриально в течение 45 дней. Полученные результаты показали, что применение дельтаметрина привело к значительному уменьшению массы тела лабораторных мышей, также наблюдалось снижение количества сперматозоидов их жизнеспособности и подвижности [4].

Z.Z. Jia, J.W. Zhang и соавт. [5] в 2019 г. проводили исследование для оценки окислительного стресса, вызванного дельтаметрином, и определяли его влияние на мейоз, апоптоз и аутофагию ооцитов мышей.

Результаты показали, что скорость созревания ооцитов значительно уменьшилась, а также снизилось качество ооцитов, вызывая anomальное распределение в них митохондрий.

Таким образом, эти результаты показали, что дельтаметрин может ингибировать созревание ооцитов мышей и отрицательно влиять на выживание ооцитов.

A.B. Slima, F.L. Abdallah и соавт. [6] в 2010 г. изучали влияние диметоата и дельтаметрина в разных дозах, а также их смеси на репродуктивные качества самцов мышей. Препараты вводили перорально в течение 21 дня. По окончании эксперимента определяли массу яичек и параметры спермы. Полученные данные показали, что коли-

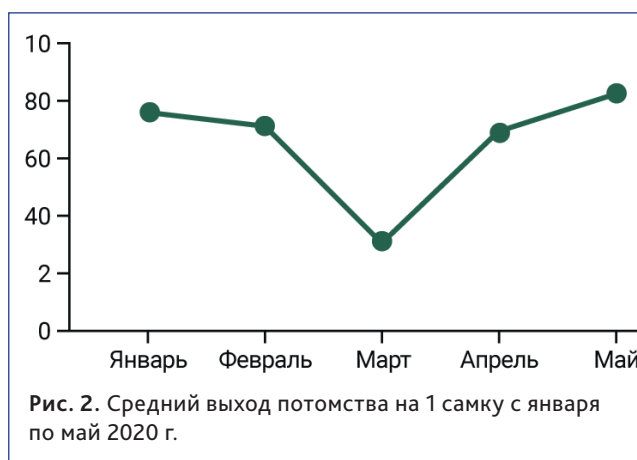


Рис. 2. Средний выход потомства на 1 самку с января по май 2020 г.

чество сперматозоидов значительно уменьшилось во всех экспериментальных группах, а также на много увеличился процент морфологически anomальных сперматозоидов в сравнении с группой контроля.

В 2017 г. A.B. Slima, Y. Chtougoi и соавт. [7] определяли воздействие дельтаметрина на самцов мышей и их потомство. Самцы получали дельтаметрин внутривентриально в дозе 5 мг/кг ежедневно в течение 35 дней, затем их спаривали с самками, не получавшими препарат. Исследование показало, что дельтаметрин значительно повлиял на репродуктивную функцию самцов:

- изменялись семенные каналцы;
- отслаивались зародышевые клетки;
- разрушались сперматогенные клетки;
- понижалась общая плотность сперматозоидов;
- понижалась подвижность сперматозоидов.

Заключение

В ходе проведенного наблюдения клинического случая установлено, что применение препарата Дельцид привело к полной яловости при 1-м спаривании, что говорит о высоком влиянии дельтаметрина на фертильность аутбредных мышей. Однако стоит отметить, что в динамике при повторном (через 64 дня) спаривании наблюдается тенденция к росту репродуктивного потенциала, а это может свидетельствовать о восстановлении репродуктивной функции аутбредных мышей и об обратимости репродуктивной токсичности препарата Дельцид при его отмене. Иная клиническая картина наблюдается у мышей линии BALB/c, где яловость превышала 90% при всех трех спариваниях и не имела тенденции к восстановлению, что может косвенно подтвердить необратимость репродуктивной токсичности препарата Дельцид для мышей данной линии.

Таким образом, полученные результаты негативного влияния дельцида на репродуктивную функцию у мышей полностью согласуются с данными литературы.

Применение этого инсектоакарицидного лекарственного средства для мышей, используемых для воспроизводства поголовья, является крайне нежелательным.

Благодарности

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Вклад авторов

М.А. Ильинская – идея, разработка дизайна, сбор и систематизация материала, написание и редактирование текста.

Д.Ю. Акимов – написание и редактирование текста.

Authors' contributions

M.A. Ilinskaya – idea, design development, collection and systematization of material, writing and editing of text.

D.Yu. Akimov – writing and editing text.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Washington D.C. Laboratory Animals in Biomedical and Behavioral Research. National Research Council (US) and Institute of Medicine (US) Committee on the Use of National Academies Press (US) - 1988. 246 p. doi: 10.17226/1098
2. Mahler M., Berard M., Feinstein R., Gallagher A., Illgen-Wilcke B., Pritchett-Corning K., Raspa M. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units// *Laboratory Animals*. – 2014, – Vol. 48(3). – P. 178–192. doi: 10.1177/0023677213516312
3. Токарев А.Н., Енгашев С.В. Изучение острой токсичности препарата дельцид // Санкт - Петербургская государственная академия ветеринарной медицины. Ученые записки УО ВГАВМ. – 2011. – Т. 47. – С. 217-220. Tokarev A.N., Engashev S.V. Izuchenie ostroi toksichnosti preparata

del'tsid // Sankt - Peterburgskaya gosudarstvennaya akademiya veterinarnoi meditsiny. Uchenye zapiski UO VGAVM. – 2011. – Т. 47. – С. 217-220. (In Russ.)

4. Desai K. R., Moid N., Patel P. B., Highland H. N. Evaluation of Deltamethrin induced reproductive toxicity in male Swiss Albino mice// *Asian Pacific Journal of Reproduction*. - 2016. – Vol. 5(1). – P. 24-30. doi: 10.1016/j.apjr.2015.12.004

5. Jia Z.Z., Zhang J.W., Zhou D., Xu D.Q., Feng X.Z. Deltamethrin exposure induces oxidative stress and affects meiotic maturation in mouse oocyte. *Chemosphere*. - 2019. – Vol. 223 (5). – P. 704-713. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.02.092.

6. Slima A. B., Abdallah F. B., Keskes Ammar L., Mallek Z., Feki A. E., Gdoura R. Embryonic exposure to dimethoate and/or deltamethrin impairs sexual development and programs reproductive success in adult male offspring mice. *Andrologia*, 2010Vol.42 (3). P -182-6. Doi: 10.1111 / j.1439-0272.2011.01246.

7. Slima A. B., Chtourou Y., Barkallah M., Fetoui H., Boudawara T., Gdoura R. Endocrine disrupting potential and reproductive dysfunction in male mice exposed to deltamethrin. *Hum Exp Toxicol.*, 2017. –36(3). - P. 218-226. Doi: 10.1177/0960327116646617.

8. Макарова М.Н., Ильинская М.А. Зоотехнические особенности воспроизводства мышей линии BALB/C. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020; 1: 29–41. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-01-04> Makarova M.N., Ilinskaya M.A. Zootekhnicheskie osobennosti vosproizvodstva myshei linii BALB/C. *Laboratornye zivotnye dlya nauchnykh issledovaniy*. 2020; 1: 29–41. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-01-04> (In Russ.)

9. Макаров В.Г., Макарова М.Н. Новое в науке и практике доклинических исследований. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020; 2: 60–64. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-02-07> Makarov V.G., Makarova M.N. Novoe v nauke i praktike doklinicheskikh issledovaniy. *Laboratornye zivotnye dlya nauchnykh issledovaniy*. 2020; 2: 60–64. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-02-07> (In Russ.)

10. Макарова М.Н., Шекунова Е.В., Рыбакова А.В., Макаров В.Г. Объем выборки лабораторных животных для экспериментальных исследований // *Фармация*. - 2018, №2. –С. 3-8. Makarova M.N., Shekunova E.V., Rybakova A.V., Makarov V.G. Ob'em vyborki laboratornykh zivotnykh dlya eksperimental'nykh issledovaniy // *Farmatsiya*. - 2018, №2. –С. 3-8. (In Russ.)