

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Вятская государственная сельскохозяйственная академия»

На правах рукописи

Андреева Светлана Дмитриевна

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ПАНКРЕАТИТЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология
и морфология животных

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора ветеринарных наук

Научный консультант
доктор ветеринарных наук,
профессор Панфилов А.Б.

Киров - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ	7
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Морфофункциональная характеристика поджелудочной железы млекопитающих.....	16
1.1.1 Анатомо-топографическая характеристика поджелудочной железы млекопитающих.....	16
1.1.2 Система выводных протоков поджелудочной железы млекопитающих.....	21
1.1.3 Гистологическое строение поджелудочной железы млекопитающих.....	24
1.1.4 Иммуногистохимическая характеристика поджелудочной железы	25
1.1.5 Ультраструктура поджелудочной железы.....	28
1.1.5.1 Ультраструктура экзокринной части поджелудочной железы	28
1.1.5.2 Ультраструктура эндокринной части поджелудочной железы	29
1.1.6 Васкуляризация и иннервация поджелудочной железы млекопитающих.....	32
1.2 Органогенез поджелудочной железы млекопитающих.....	35
1.3 Функциональная характеристика поджелудочной железы млекопитающих	42
1.3.1 Экзокринная функция поджелудочной железы	42
1.3.2 Эндокринная функция поджелудочной железы млекопитающих	44
1.4 Панкреатит как деструктивный процесс поджелудочной железы млекопитающих	46
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	63
2.1 Схема и условия проведения эксперимента	63
2.2 Гематологические, биохимические и цитохимические методы исследования крови	71
2.3 Патоморфологическое исследование органов и тканей	72
2.4 Гистологические, иммуногистохимические, ультрамикроскопические и морфометрические методы исследования	73
2.5 Ультразвуковое исследование животных в эксперименте по моделированию острого панкреатита у свиней	75
2.6 Микробиологические исследования в эксперименте по моделированию острого панкреатита у свиней	75

2.7 Экономико-математические методы	78
3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	81
3.1 Гематологические, биохимические и цитохимические показатели периферической крови крыс в норме и при моделировании ОДП	81
3.1.1 Гематологические, биохимические и цитохимические показатели периферической крови интактных крыс.....	81
3.1.2 Гематологические, биохимические и цитохимические показатели периферической крови крыс при ОДП	86
3.1.3 Цитокиновый статус периферической крови крыс при ОДП.....	107
3.2.1 Гематологические, биохимические и цитохимические показатели периферической крови свиней в онтогенезе	111
3.2.2 Гематологические, биохимические и цитохимические показатели периферической крови свиней при моделировании ОДП	127
3.3 Цитоморфология, морфометрия, ультраструктура поджелудочной железы крысы в норме и при моделировании ОДП.....	138
3.3.1 Морфометрия, цитоморфология, ультраструктура поджелудочной железы интактных крыс.....	138
3.3.2 Цитоморфология, ультраструктура поджелудочной железы крысы при моделировании острого деструктивного панкреатита.....	148
3.4 Цитоморфология, морфометрия, ультраструктура поджелудочной железы свиньи в онтогенезе и при моделировании ОДП	170
3.4.1 Цитоморфология, морфометрия, ультраструктура поджелудочной железы свиней в пренатальном и постнатальном онтогенезе	170
3.4.2 Цитоморфология, морфометрия, ультраструктура поджелудочной железы свиньи при моделировании острого деструктивного панкреатита	208
3.5 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики внутренних органов в норме и при моделировании острого деструктивного панкреатита	221
3.5.1 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики печени крыс и свиней	221
3.5.1.1 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики печени крыс	221
3.5.1.2 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики печени свиней в онтогенезе и при моделировании ОДП у свиней.....	234
3.5.2 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики селезенки крыс и свиней при моделировании острого деструктивного панкреатита	266

3.5.2.1 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики селезенки крыс при моделировании острого деструктивного панкреатита.....	266
3.5.2.2 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики селезенки свиней при моделировании острого деструктивного панкреатита.....	279
3.5.3 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики сердца крыс и свиней.....	289
3.5.3.1 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики сердца крыс при моделировании ОДП.....	289
3.5.3.2 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики сердца свиней при моделировании ОДП.....	295
3.5.4 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики почек крыс и свиней.....	300
3.5.4.1 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики почек крыс при моделировании ОДП.....	300
3.5.4.2 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики почек свиней при моделировании ОДП.....	311
3.5.5 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики легких крыс и свиней.....	322
3.5.5.1 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики легких крыс при моделировании ОДП.....	322
3.5.5.2 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики легких свиней при моделировании ОДП.....	329
3.6 Микробиологические исследования при моделировании острого панкреатита у свиней.....	336
3.7 Ультразвуковая диагностика при моделировании острого панкреатита у свиней.....	344
4 ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПО ВЛИЯНИЮ КОРМОВЫХ ДОБАВОК «ПРОВИТОЛ» И «МИКС-ОЙЛ» НА ЗАСТЕННЫЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ СВИНЕЙ КРУПНОЙ БЕЛОЙ ПОРОДЫ ПРИ ГАСТРОЭНТЕРИТЕ.....	350
4.1 Клинические, патоморфологические, гематологические и биохимические показатели свиней при скормливании кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл».....	351
4.2 Цитоморфология, морфометрия, ультраструктура поджелудочной железы свиней при скормливании кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл».....	363
4.3 Цитоморфология, морфометрия, ультраструктура печени свиней при скормливании кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл».....	367

4.4 Экономическая эффективность применения кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл».....	370
5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	379
6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	402
7 ВЫВОДЫ.....	403
8 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ.....	408
9 ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	409
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	410
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	446
Приложение А.....	446
Приложение Б.....	447
Приложение В.....	448
Приложение Г.....	449
Приложение Д.....	453
Приложение Е.....	455
Приложение Ж.....	456
Приложение З.....	45673

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А – артерия;

АЛТ – аланинаминотрансфераза;

АСТ – аспартатаминотрансфераза;

В – вена;

ЗМ – зона мантии;

К – капсула;

КП – красная пульпа;

КФ – кислая фосфатаза;

Л – лимфоциты;

ЛУ – лимфоидный узелок;

МЗ – маргинальная зона;

ОДП – острый деструктивный панкреатит;

ПАЛВ – периартериальное лимфоидное влагалище;

ПЖ – поджелудочная железа;

ПОЛ – перекисное окисление липидов;

ПС – панкреатический сок;

СДГ – сукцинатдегидрогеназа;

СЦК – средний цитохимический коэффициент;

ТКД – теменно-копчиковая длина;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ЭПС – эндоплазматическая сеть;

ЯЦИ – ядерно-цитоплазматический индекс.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Болезни желудочно-кишечного тракта у животных составляют по статистическим данным до 70% от всей патологии внутренних органов. Острый панкреатит занимает одно из первых мест среди других острых воспалительных заболеваний брюшной полости. Более подробно воспалительный процесс в поджелудочной железе изучен у лабораторных животных, кошек и собак (Должников А.А., Жарков В.П., 1993; Савельев В.С., 2000; Сайдалиходжаева О.З. и др., 2002; Маль С.В., 2005; Захарова И.В., 2006; Ефимов А.Л., 2006; Костюкевич С.В. и др., 2006; Пузырев А.А. и др., 2006; Басов Ф.В. и др., 2009; Богданов Ю.Г. и др., 2009; Жичкина Л.В., Касумов М.К., Марцинковская И.В., 2010; Проценко С.И. и др., 2011; Федоренко В.Н. и др., 2014; Jorns A. et al., 1988; Andrzejewska A. et al., 1995; Kerner T. et al., 1996; Appelros S. et al., 1999; Bertelli E. et al., 2001; Banerjee I. et al., 2007; Zornoff L.A. et al., 2009; Karavicus A. et al., 2012). Крайне мало и фрагментарно описаны патологические процессы, происходящие в поджелудочной железе всеядных животных, которая несет основную ферментативную нагрузку в работе желудочно-кишечного тракта (Буданцев М.В., Серегин И.Г., 2010; Пашин М.А., 2011).

Поэтому перед ветеринарной наукой стоит актуальная задача по поиску максимально эффективных, оправданных с экономической точки зрения малотоксичных препаратов для терапии животных (Аликин Ю.С., 2005; Бессарабов Б.Ф., 1996; Бондаренко В.М., 1998; Денисенко В.Н., 1998). За последние годы наблюдается увеличение числа желудочно-кишечных болезней молодняка, обусловленных условно патогенными микроорганизмами (Левченко В.И., 2005; Бовкун Г.Ф., Трошин В.Г., Малик Н.С., 2005).

Сохранение молодняка имеет приоритетное значение в развитии свиноводства, так как заболеваемость поросят в отдельных крупных специализированных хозяйствах стала увеличиваться пропорционально интенсификации отрасли. Применение различных антибиотиков не привело к успеху, а, наоборот, ослабило роль антибактериальной терапии ввиду появления резистентных штаммов бактерий (Абрамов С.С., 1990; Пашин М.А., 2011).

В последнее время растет процент использования пребиотико-пробиотических и фитобиотических препаратов для коррекции функциональных нарушений панкреобилиарной системы и заболеваний желудочно-кишечного тракта свиней. Использование в рационах различных по составу пробиотиков и пребиотиков позволяет также повысить приросты живой массы свиней до 40% (Жаров А.В., Холод В.М., 1987; Богер М.М., 1984; Doherty M.L.; Healy M.M., 1998; Lamb C.V., 1995).

Степень разработанности темы. В настоящее время недостаточно изучена патоморфологическая картина полиорганных изменений внутренних органов (поджелудочной железы, печени, селезенки, почек, легких и сердца) у лабораторных животных, не разработана модель острого панкреатита у всеядных животных; нет комплексной морфометрической оценки деструктивных изменений пораженных органов на световом и ультрамикроскопическом уровне. Не раскрыта цитохимическая и цитокиновая картина изменения гематологических показателей при развитии ОДП.

Цель и задачи исследования. Основная цель данного исследования- изучить патоморфологические изменения внутренних органов (поджелудочной железы, печени, селезенки, почек, легких и сердца) крыс и свиней при моделировании острого панкреатита.

Для достижения поставленной цели нами поставлены следующие задачи: - определить изменения внутренних органов при моделировании острого панкреатита у крыс и свиней на световом и ультрамикроскопическом уровнях; дать им морфометрическую оценку;

- установить закономерности органогенеза поджелудочной железы и печени свиней крупной белой породы в позднем пренатальном и постнатальном онтогенезе;

- проанализировать изменения гематологических, биохимических и цитохимических показателей в постнатальном онтогенезе у свиней и при создании модели острого панкреатита у крыс и свиней;

- определить изменения цитохимических показателей и цитокинового статуса при моделировании острого панкреатита млекопитающих;

- дать оценку влияния кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл» на морфофункциональное состояние печени и поджелудочной железы свиней в производственном опыте.

Объект исследования. Материалом для исследования послужили лабораторные животные – беспородные самцы белых крыс и свиные домашняя крупной белой породы.

Предмет исследования. Предметом исследований являлись: морфология ПЖ крыс и органогенез поджелудочной железы и печени свиней; патоморфологическая картина полиорганных изменений в организме исследуемых животных при моделировании острого деструктивного панкреатита; гисто- и ультраструктура поджелудочной железы, печени, селезенки, почек, легких, сердца крыс и свиней на разных этапах развития ОДП.

Научная новизна и ценность полученных результатов заключалась в том, что впервые применен криогенный метод воспроизводства острого панкреатита у свиней;

- комплексными исследованиями в сравнительном аспекте определены патоморфологические изменения внутренних органов представителей отрядов всеядных и грызунов и дана морфометрическая оценка;

- впервые установлены цитохимические критерии изменений показателей крови крыс и свиней при развитии острого панкреатита;

- получены новые данные об органогенезе поджелудочной железы и печени свиней на световом и ультрамикроскопическом уровне;

- дополнены сведения об изменениях гема- и биохимических показателей при моделировании острого панкреатита в сравнительно-видовом аспекте;

- впервые определен микробиологический состав серозных жидкостей при моделировании ОДП, выявлены изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры при развитии панкреатита у свиней;

-предложено применение фитобиотических препаратов «Провитол» и «Микс-Ойл» для коррекции патологий застенных пищеварительных желез и дана оценка

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные о полиорганных изменениях внутренних органов млекопитающих при моделировании острого панкреатита можно применить: при написании учебников и учебных пособий, атласов по анатомо-топографической характеристике органов и систем организма млекопитающих; при изучении сравнительно-видовой характеристики ПЖ; при проведении научно-исследовательской работы и экспериментальных исследованиях для определения патоморфологических изменений и их коррекции химиотерапевтическими и фитобиотическими препаратами; при проведении диагностических, лечебных и профилактических мероприятий в свиноводстве; для обоснования теоретических положений развития панкреатита млекопитающих с позиций синдрома системной воспалительной реакции.

Методология и методы исследования. При моделировании ОДП и изучении полиорганных изменений внутренних органов у изучаемых животных использовали комплекс клинических и морфологических методов исследования, цито- и иммуногистохимические методы, макро- и микроморфометрию, гистологический и электронномикроскопический методы, ультразвуковую диагностику органов брюшной полости свиней, микробиологические методы изучения биологических жидкостей и воздуха в эксперименте.

Достоверность полученных результатов подтверждается применением комплекса морфологических, морфометрических и статистических методов исследования, которые включали гематологические, биохимические и цитохимические методы исследования крови, гистологические, иммуногистохимические, ультрамикроскопические и морфометрические методы изучения патоморфологических изменений внутренних органов экспериментальных животных, ультразвуковое исследование брюшной полости свиней; микробиологические исследования биологических жидкостей и объемом

исследованного материала; публикацией в рецензируемых журналах, монографии «Сравнительная анатомо-гистологическая характеристика поджелудочной железы и её опухоли» (Андреева С.Д., Колосов А.Е., Кирилловых А.С.), учебно-методических пособиях и «Атласе селезенки (видовые особенности у человека и млекопитающих животных)» (Федоровская Н.С., Андреева С.Д., Ковалева Л.К., Федоровский А.М., Дьяконов Д.А.).

Внедрение результатов исследований. Материалы диссертационной работы вошли в учебно-методические пособия:

- «Анатомическая терминология: учебное пособие» (Мамедова С.М., Мальцева Н.Л., Андреева С.Д. (г. Киров, 2019) – рекомендовано Редакционно-издательским советом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по специальностям 31.05.01 Лечебное дело, 31.05.02 Педиатрия, 31.05.03 Стоматология, 30.05.01 Медицинская биохимия (протокол от 14.11.2018 № 6); методической комиссией факультета ветеринарной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Вятская государственная сельскохозяйственная академия» в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальности 36.05.01 «Ветеринария» квалификации «Ветеринарный врач» (протокол № 106 от 31.05.2018);

- «Анатомо-топографическая характеристика и методы исследования печени у животных» – допущено Учебно-методическим объединением высших учебных заведений Российской Федерации по образованию в области зоотехнии и ветеринарии в качестве учебно-методического пособия для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению подготовки (специальности) 111801- Ветеринария (квалификация «специалист») (г. Киров, 2011); монография «Сравнительная анатомо-гистологическая характеристика поджелудочной железы и её опухоли» (г. Киров, 2015); монография «Атлас селезенки (видовые

особенности у человека и млекопитающих животных)» (г. Киров, 2011); методические рекомендации «Влияние кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл» на печень и поджелудочную железу свиней при гастроэнтеритах» (г. Киров, 2018).

Приведенные методические пособия и монографии используются в образовательном процессе на факультете ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Вятская государственная сельскохозяйственная академия» (г. Киров) и на факультетах ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет».

Полученные данные о видовых особенностях поджелудочной железы млекопитающих, патоморфологических изменениях внутренних органов при остром панкреатите используются в научно-исследовательской работе и учебном процессе ряда вузов России: ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии- МВА имени К.И.Скрябина», ФГБОУ ВО «Брянский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Воронежский государственный аграрный университет имени Императора Петра I», ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный аграрный университет имени М.М. Джамбулатова», ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н. И. Вавилова», ФГБОУ ВО «Государственный аграрный университет Северного Зауралья», ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия имени Д.К. Беляева».

Апробация материалов диссертации. Материалы исследований доложены на конгрессах, съездах и конференциях различного уровня, включая международные: VI Всероссийского съезда анатомов, гистологов и эмбриологов (г. Саратов, 2009 г.); X Конгресс Международной ассоциации морфологов

(г. Ярославль, 2010 г.); III съезд ветеринарных фармакологов и токсикологов России (г. С-Петербург, 2011 г.); Международной конференции «PhysioMed» (2011 г., г. С-Петербург); VI Всемирного Конгресса иммунологов и аллергологов (г. Москва, 2011 г.); «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Тайланд, Бангкок-Паттайя, 2011 г.); «Внедрение моделей интегрированных образовательных учреждений, реализующих образовательные программы различных уровней образования» (Сингапур, 2011 г.); XI Конгресс Международной ассоциации морфологов (г. Самара, 2012 г.); «Актуальные проблемы науки и образования» (Куба, г.Варадеро, 2013 г.); «Современные наукоемкие технологии» (Израиль, 2014 г.); «Современные проблемы науки и образования» (Москва, Российская Академия Наук, 2016 г.); «Межрегиональная заочная научно-практическая Интернет-конференция, посвященная 90-летию со дня рождения первого заведующего кафедрой анатомии с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии доктора медицинских наук, профессора Александра Васильевича Краева» (г. Киров, 2018); SCIENCE-HEALTH – 2018. Материалы IX Международной научной конференции (г. Москва, 2018); «Агротехнологии XXI века. Всероссийская научно-практическая конференция. Пермская государственная сельскохозяйственная академия имени академика Д.Н. Прянишникова» (г. Пермь, 2016); «Современные научно-практические достижения в ветеринарии. Международная научно-практическая конференция» (г. Киров, 2013-2016); «Национальная конференция с международным участием «Актуальные проблемы ветеринарной морфологии и высшего зооветеринарного образования», посвященной 100-летию со дня рождения выдающегося ученого-морфолога проф. И.В. Хрустальной, проводимая в рамках 100-летнего юбилея Московской ветеринарной академии им. К.И.Скрябина» (г. Москва, 2019); XV Конгресс Международной ассоциации морфологов (г. Ханты-Мансийск, 2020).

Публикация результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликовано 145 работ в центральных журналах, сборниках международных, всероссийских конференций и региональных изданиях.

В них вошли в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерством науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата и доктора наук – 55 (Иппология и ветеринария – 22, Актуальные вопросы ветеринарной биологии – 2, Международный вестник ветеринарии – 2, Ветеринарная медицина – 1, Вестник ветеринарии – 1, Морфология – 9, Международный журнал экспериментального образования – 6, Успехи современного естествознания – 4, Врач-аспирант – 3, Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований – 3, European Journal of Natural History – 2, Вятский медицинский вестник – 2, Морфологические ведомости – 2, Современные наукоемкие технологии – 2, International Journal of Applied and Fundamental Research – 1); статьи у изданиях, индексируемых в международной базе цитирования Web of Science – 8 (Pancreatology), в региональной печати – 75. Материалы диссертационной работы включены: в учебно-методическое пособие «Анатомо-топографическая характеристика и методы исследования печени у животных»; монографию «Сравнительная анатомо-гистологическая характеристика поджелудочной железы и её опухоли»; монографию «Атлас селезенки (видовые особенности у человека и млекопитающих животных)»; методические рекомендации «Влияние кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл» на печень и поджелудочную железу свиней при гастроэнтеритах». Общий объем публикаций – 78,5 п.л., в том числе 31,7 п.л. принадлежат лично соискателю.

Личный вклад соискателя. Диссертационная работа является результатом исследований автора с 2008 по 2020 г.г. Автором самостоятельно поставлена цель, определены задачи исследования, составлен план проведения оперативного вмешательства по моделированию острого деструктивного панкреатита у животных; разработан порядок проведения морфологических и морфометрических исследований; лично проведена исследовательская работа по изучению патоморфологических исследований полиорганных изменений при ОДП у экспериментальных животных с использованием световой и электронной

микроскопии; проведен анализ литературы по теме исследования и обобщение полученного в ходе работы фактического материала.

Соответствие работы паспорту научной специальности. Работа соответствует паспорту научной специальности 06.02.01 – Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 476 страницах компьютерного текста. Состоит из обзора литературы, результатов собственных исследований, которые включают материалы исследования, обсуждения результатов исследования, заключения, практических предложений и списка литературы, включающего 363 источников, в том числе 265 отечественных и 98 иностранных авторов, приложений. Диссертация содержит 71 таблицу, 251 макро-, микрофотографий и электроннограмм, приложение с 35 таблицами.

Основные положения, выносимые на защиту:

- патоморфологические изменения внутренних органов крыс и свиней при моделировании острого панкреатита;

- цитокиновый статус крыс при развитии воспалительного процесса в поджелудочной железе;

- влияние кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл» на морфофункциональное состояние печени и поджелудочной железы свиней в производственном опыте.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Морфофункциональная характеристика поджелудочной железы млекопитающих животных

Поджелудочная железа, впервые описанная Клавдием Галеном (130-200 гг.) – непарный паренхиматозный орган, развивается из трех зачатков энтодермы кишечной трубки и сохраняет некоторую разобщенность анатомически частей: головки, тела и хвоста (Молдавская А.А., Савищев А.В., 2009; Можейко Л.А., 2017). Это значительно влияет на механизмы возникновения, характер течения и распространение патологического процесса и обуславливает специфические закономерности развития осложнений (Савельев В.С. и соавт., 2004; Саклаков В.С., 2004; Губергриц Н.Б., 2009; Эрнандез Х., 2010). Анатомо-физиологические особенности поджелудочной железы определяют особенности клинических проявлений болезни, а также определяют выбор лечебной тактики (Морозов С.В., Полуэктов В.Л, Долгих В.Т., 2006; Плеханов А.Н., 2010; Мухамеджанов Р.Р., Китиашвили И.З., Костенко Н.В., 2013; Скутова В.А., Данилов А.И., Феоктистова Ж.А., 2016).

1.1.1 Анатомо-топографическая характеристика поджелудочной железы млекопитающих

По внешнему виду поджелудочная железа у большинства млекопитающих представляет собой дольчатую, альвеолярно-трубчатую железу с одним главным протоком и несколькими добавочными. Поджелудочная железа окружена небольшим количеством рыхлой соединительной ткани, которая врастает внутрь железы, разделяя ее на дольки. В этой соединительной ткани проходят кровеносные и лимфатические сосуды, нервы и выводные протоки (Каган И.И., 2004).

По мнению В.Н. Жеденова (1965), поджелудочная железа не имеет четко очерченных контуров, что объясняется ее некомпактностью и отсутствием специальной капсулы. Однако, по данным В.С. Савельева и соавт. (2000) железа

покрыта капсулой, от которой отходят соединительно-тканые прослойки, образующие ее строму.

В работе С.С. Полтырева, И.Т. Курцина (1980) указано, что снаружи железа покрыта уплощенной соединительной тканью, от которой внутрь отходят перегородки, разделяющие ее на отдельные доли и дольки. Ф.И. Комаров (1996) считает, что панкреатическая железа покрыта соединительной тканью, которая проникает в паренхиму железы, разделяя ее на дольки.

В.А. Макевнина (1981) в работе с пушными зверями отмечает, что поджелудочная железа покрыта соединительно-тканной капсулой. От нее отходят хорошо развитые соединительно-тканые прослойки, которые делят железу на дольки различной величины и формы. По цвету и консистенции поджелудочной железы у млекопитающих и птиц существенных противоречий в литературных источниках не имеется. Железа имеет серый, розовато-серый или с желтым оттенком цвет. В.Н. Жеденов (1965) отмечает, что у крупного рогатого скота и овец орган желтовато-бурого с розовым оттенком, а у собак и кролика – бледно-розового цвета.

У человека поджелудочная железа розовато-белого цвета, напоминающая по внешнему виду сырое мясо. На ощупь она плотноватой консистенции, покрыта капсулой, через которую видна дольчатость строения органа (Богер М.М., 1982). У человека железа удлинненной S-образной формы и вытянута в горизонтальном положении таким образом, что головка ее находится справа от позвоночника в петле 12-перстной кишки, а хвост поднимается несколько кверху и достигает ворот селезенки.

По данным В.Н. Жеденова (1965), исходной формой поджелудочной железы млекопитающих является растянуто-треугольная, имеющая средний, несколько вытянутый мысом участок и две боковые доли. Причем этот участок они подразделяют на головку и массивное тело. При различном соотносительном развитии указанных трех частей форма железы может сильно изменяться. Одновременно В.Н. Жеденов указывает на то, что поджелудочная железа всегда опирается своей средней утолщенной и вытянутой основной частью – головкой и

массивным телом в S-образную излучину 12-перстной кишки (даже в тех случаях, когда здесь от железы не выходит проток), то есть в область впадения в кишку желчного протока. Левая боковая часть железы – левая лопасть или хвост, обычно вытянута в виде длинного и сравнительно тонкого отростка и лежит в дубликатуре верхней стенки сальника при его переходе в корень брыжейки, прилегая к малой кривизне желудка. Правая боковая часть железы – правая, или 12-перстная лопасть.

Автор (В.Н. Жеденов, 1965) условно выделил шесть форм железы, отмечая, что у высших животных растянутая правая лопасть железы при слабом развитии, короткости и некоторой утолщенности левой лопасти. Панкреатическая железа имеет вытянуто-лентовидную, согнутую под углом форму, в одних случаях она имеет слабовыраженную головку, у других ее нет вовсе, например у мозолоногих.

Д.М. Автократов (1949) утверждает, что у лошади и всеядных можно различить более широкую правую часть железы, распадающуюся на среднюю долю, правую и левую – более узкую. Правая и левая доли соединяются почти под прямым углом и переходят в среднюю долю. У жвачных и плотоядных животных поджелудочная железа представляет простую петлю с двумя долями, которые направляются каудально.

Поджелудочная железа крыс – плоский, диффузный орган, непостоянных очертаний, расположен между листками брыжейки тонкой кишки (Захарова И.Н., 2005; Богданов В.В., 2011). Авторы называют часть органа, прилегающую к желудку, головкой. В ней выделяют правую и левую доли. Противоположный конец именуется хвостом, а средняя часть – телом. По данным И.П. Гамбарян Н.М. Дукельской (1955), длина органа равна 30 мм, толщина – 1 мм, ширина – 3 мм. Она имеет характерное строение: состоит из отдельных гроздевидных долек, связанных рыхлой соединительной тканью (Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л., 2001), которые выделяют три части органа. Первая – дуоденальная часть находится в U-образном изгибе двенадцатиперстной кишки, каудальнее общего желчного протока. Вторая – билиарная (желчная) состоит из множества отдельных долек, расположенных вдоль общего желчного протока. Третья часть – желудочно-селезеночная – располагается слева от двух предыдущих, в дубликатуре желудочно-селезеночной

связки. Основная масса этой части поджелудочной железы прилежит к желудку, а латеральные участки находятся у ворот селезенки, окружают ствол селезеночной вены и пронизаны ее мелкими венами (Петренко В.М., 2011).

Принято считать, что форма поджелудочной железы определяется ее топографией. Поскольку данные по форме железы весьма разноречивы, то имеются и разные сведения по топографии органа.

Условно можно различить следующие формы поджелудочной железы:

1. Сильно развита левая доля железы, и хорошо выражена основная, средняя часть, из которой выходит проток; ПЖ имеет вытянутую прямолинейную форму (человек).

2. Хорошо развита как левая доля, так и правая, двенадцатиперстная, доля при хорошо выраженной средней части (головки); железа имеет треугольную форму: а) протоки выходят из головки (однокопытные), б) проток выходит из конца правой доли (свиньи).

3. Сильно развита правая (двенадцатиперстная) доля железы, при слабом развитии левой (селезеночной) доли и головки; железа имеет вытянутую (лентовидную) согнутую под углом форму: а) проток выходит из головы железы (хищные, мозолоногие, мелкий рогатый скот, оленивые), б) проток выходит из конца правой доли (крупный рогатый скот, грызуны) (Зеленевский Н.В., 2007).

Месторасположение железы зависит от вида животных, наблюдаются вариации топографии у разных видов.

Поджелудочная железа однокопытных имеет четкую треугольную форму с хорошо выраженной головкой, левая доля развита сильнее, лежит на малой кривизне желудка, правая поднимается с двенадцатиперстной кишкой до правой почки. Пронизывается воротной веной (Зеленевский Н.В., 2007).

Железа мозолоногих вытянута в тонкую пластинку, тянется под поясничными позвонками вдоль двенадцатиперстной кишки, короткая левая доля лежит сверху рубца (Буров С.В., Степаненко В.С., Шуктомова Г.Р., 2014).

Жвачные имеют левую короткую долю, которая граничит с селезенкой и рубцом, пронизывается воротной веной; правая доля растянута вдоль

двенадцатиперстной кишки (Аравина Р.Н., 1971; Малков Н.А., 1981; Рядинская Н.И., 2008).

Правая доля ПЖ овец слабо развита, и железа концентрируется в области головки, из которой выходит проток, впадающий в желчный проток (Капралова Л.Т., 1967; Базанова Н.У., 1983). Шевченко А.Д., Сеитов М.С., Давлетбердин Д.Ф. (2010) изучали особенности строения, топографии и кровоснабжения поджелудочной железы овец эдильбаевской породы в онтогенезе.

У всеядных железа треугольной формы с ярко выраженной головкой. Сильно развитая левая доля граничит с селезенкой и левой почкой, правая доля поднимается до правой почки (Андреева С.Д., 1992, 2011; Капралова, Л.Т., 1967; Дилекова О.В., Квочко А.Н., 2016).

Поджелудочная железа собак имеет вид перегнутой под углом вытянутой пластинки, левая доля утолщенная, которая лежит на малой кривизне желудка и доходит до селезенки и левой почки, правая удлиненная доля поднимается до правой почки и тянется вдоль двенадцатиперстной кишки, у кошки от неё отходит небольшой отросток (Макаров Н.В., 1967; Макевнина В.А., 1981; Амзельгрубер В. и др., 2003; Delaney F. et al., 2003; Маховых М.Ю., Шевченко Б.П., 2005; Есина Д.И., Селезнев С.Б., Куликов Е.В., 2012). Изучением анатомо-топографических особенностей ПЖ американской норки и голубого песка занимался Атагимов Т.М. (1995), который установил, что имеется внутривидовая изменчивость формы органа.

У кролика, морской свинки и крысы железа представлена в виде рассеянных незначительных по размерам долек, расположенных в изгибе двенадцатиперстной кишки и по малой кривизне желудка до селезенки. Иногда обе доли разобщены (Нахла И., 1989; Должиков, А. А., 1993; Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л., 2001; Захарова И.В., 2006; Бархина Т.Г., 2008; Богданов В.В., 2009; Петренко В.М., 2011).

У человека поджелудочная железа расположена позади поперечного положения ободочной кишки на задней стенке брюшной полости на уровне 1-2 поясничных позвонков (Елецкий Ю.К., Яглов В.В., 1978; Богер М.М., 1982). Поджелудочная железа человека представляет собой образование треугольной

формы. Тело ее обычно имеет три отчетливо выраженные поверхности: переднюю, заднюю и нижнюю, головка и хвост – только две: переднюю и заднюю. На нижней поверхности головки по верхнему краю нижней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки располагается крючковидный отросток. Длина поджелудочной железы составляет в среднем 16-17 см, ширина в области головки – 5 см, в области тела – 3,5 см и в области хвоста – 0,3-3,4 см, толщина головки от 1,3 до 3,4 см, тела – 1,0-2,8 см, хвоста – 0,6-2 см. Масса поджелудочной железы 70-90 г. Анатомио-топографические особенности поджелудочной железы человека в норме и при различных патологиях активно изучали Величенко В.М. (1971), Ахтемийчук Ю.Т. (1996), Савищев А.В. (2010), Ахрамов Э.Х. (2008), Сенаторова А.С. (2014). Наиболее полными и подтвержденными современными методами исследования являются данные о внутриорганной трехмерной гистотопографии поджелудочной железы человека, предложенные Л.М. Железновым (2000).

Таким образом, конфигурация, форма поджелудочной железы животных и человека переменна. Даже у животных одного вида она весьма изменчива и доли существенно различаются между собой.

Для прогнозирования течения панкреатита имеет значение и такая особенность, как мезоперитонеальное положение части органа.

Ахрамов Э.Х. и соавт. (2008) отмечают, что при остром панкреатите отек развивается не только в самой поджелудочной железе, но и в забрюшинном пространстве, поэтому в патогенезе данного заболевания весьма значительна роль интерстиция и состояния клетчаточного пространства ПЖ. По мнению Ю.И. Бородина (2016) и В.А. Кубышкина (1996), интерстициальное пространство является основной ареной транспортных потоков, обеспечивающих состояние региона.

1.1.2 Система выводных протоков поджелудочной железы млекопитающих

Изучение расположения протоков имеет большое значение для вживления фистул с целью изучения функции поджелудочной железы в хронических опытах у животных, вследствие этого выводная система и ее анатомические и

физиологические взаимоотношения с желчевыводящей системой вызывают не только теоретический интерес. Вариабельность выводной системы поджелудочной железы, ветвления ее протоков, наличие физиологических изгибов главного протока и взаимоотношения главного и добавочного протоков усложняют моделирование панкреатита на экспериментальных животных. По данным А.Н. Максименкова (1972), различают три варианта ветвления выводных протоков в поджелудочной человека: рассыпной, магистральной и промежуточный (переходный). О.И. Елецкая (1971) и О.В. Пронин (1972) выделяют два варианта: многоветвистый и маловетвистый. По исследованиям О.И. Елецкой, главный проток железы из одной части органа в другую делает от одного до трех изгибов под тупым и острым углом, извилистость протоков увеличивается. Исследования взаимоотношений главного и добавочного протоков поджелудочной железы выявили шесть вариантов их строения (Максименков А.Н., 1972).

В.Н. Жеденов (1965) считает, что поджелудочная железа млекопитающих имеет два протока: главный – вирсунгов, связанный конечной частью с желчевыделительным протоком и дополнительный – санториниев, не связанный с желчевыносящим протоком. Оба они выходят из головки железы. По данным Д.М. Автократова (1949), выводные протоки соединяются в проток (вирсунгов) поджелудочной железы (*ductus pancreaticus*), который у человека соединяется с желчным протоком печени, иногда имеется добавочный проток (*ductus pancreaticus accessorius*), открывающийся в 12-перстную кишку обыкновенно отдельно от первого на малом сосочке на расстоянии 2-3 см от большого сосочка. У плотоядных животных почти всегда открывается в 12-перстную кишку двумя протоками. Добавочный проток (санториниев) ответвляется от главного протока или от протока левой доли и открывается напротив главного в 12-перстную кишку. Главный проток открывается в 12-перстную кишку вместе с желчным протоком. У жвачных и всеядных животных поджелудочный проток открывается в 12-перстную кишку одним выводным протоком.

В.Ф. Вракин, М.В. Сидорова (1984) считают, что от вентральной, дорсальной и селезеночной долей поджелудочной железы млекопитающих отходит по одному

выводному протоку. Между ними образуются анастомозы. Все три протока впадают в сосочек 12-перстной кишки рядом с желчными протоками.

У собак поджелудочная железа имеет два выводных протока: главный – открывается вместе с желчным протоком, и добавочный – несколько кзади от него (Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2003). Установлено, что главный проток ПЖ собак, как правило, проходит продольно, посередине вдоль обеих долей поджелудочной железы, иногда могут быть также мелкие дополнительные протоки (Самотесов П.А. и соавт., 1987; Махнев А.В., Шнейдер В.Э., Мусин В.М., Созонов А.И., 2004).

Главным протоком для сбора секрета поджелудочной железы крысы служит общий желчный проток. Он направляется от ворот печени, проходит через ткань железы, принимая её протоки. В дистальную часть впадает большой каудальный проток поджелудочной железы, несущий панкреатический сок от дуоденальной части. Каждая долька билиарного отдела органа имеет свой собственный проток, открывающийся в общий желчный проток. Приблизительно от середины желудочно-селезеночной части органа идет большой краниальный проток поджелудочной железы, впадающий в проксимальную часть общего желчного протока (Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л., 2001).

Таким образом, возможны следующие варианты строения и расположения протоков поджелудочной железы млекопитающих (Зеленевский Н.В., 2007):

1. Имеется только главный (вирсунгов) проток: а) самостоятельно открывается от желчного протока, но лежит рядом с ним (человек – в большинстве случаев); б) сливается с желчным протоком на значительном протяжении, образуя общий проток (мелкий рогатый скот, оленивые, мозолоногие).

2. Имеются главный и дополнительный (санториниев) протоки, причем главный всегда самостоятелен, лежит рядом с желчным, а санториниев возле и/или напротив него (человек – иногда, однокопытные животные).

3. Имеются главный проток и дополнительный (один или более), лежащий далеко от главного, причем главный всегда открывается рядом с желчным (хищные).

4. Имеется только главный проток, который открывается далеко от желчного протока, рядом с которым нет никаких панкреатических протоков (крупный рогатый скот, свиньи, грызуны – кролик).

Необходимо отметить, что степень развития и взаиморасположения всех трех протоков подвержена значительным индивидуальным вариациям. Иногда могут быть также еще дополнительные мелкие протоки (некоторые хищные) (Макаров Н.В., 1967; Пузырёв А.А., 2006).

1.1.3 Гистологическое строение поджелудочной железы млекопитающих

У животных в поджелудочной железе выделяют внешнесекреторную (экзокринную) и внутрисекреторную (эндокринную) части.

Экзокринная часть по строению является сложной альвеолярно-трубчатой железой, вырабатывающей сложный пищеварительный секрет – панкреатический сок, который поступает через систему выводных протоков в двенадцатиперстную кишку (Пронин О.В., 1972; Okada Y. et al., 1995). Структурно-функциональной единицей внешнесекреторной части является ацинус, включающий секреторные клетки (ациноциты) и выводной проток, окруженные кровеносными капиллярами (Крутикова И.Ф., 1970, Пронин О.В., 1972; Рядинская Н.И., 2008; Молдавская А.А., Савищев А.В., 2009). Количество клеток, образующих ацинус, составляет от 5 до 8 (Andrzejewska A., Szynaka B., Stokowska W., Szynaka P., 1995; Пузырев А.А., Иванова В.Ф., Костюкевич С.В., 2006; Дилекова О.В., Квочко А.Н., 2016). Ациноциты имеют пирамидальную форму с широким основанием и суженной верхушкой. Часть цитоплазмы ацинарной клетки, расположенной у основания, называют базальной, а противоположную, обращенную к просвету межклеточного протока, апикальной частью. В базальной части ациноцитов поджелудочной железы крыс находится одно, реже два крупных, округлых ядра с 1-2 отчетливо выраженными оксифильными ядрышками (Бархина Т.Г. и соавт., 2009). В этой части цитоплазмы расположено значительное количество митохондрий. Апикальная оксифильная зона имеет гранулы секрета экзокринных клеток – зимогена, количество которых меняется в зависимости от стадии секреции клетки

(Mats Ekelund et al., 2003). Северин М.В., Юшков Б.Г., Ястребов А.П. (1993) отмечают, что секрет может находиться, но значительно реже, и в базальной части ациноцитов. На апикальной поверхности железистой клетки имеются тонкие микроворсинки, обращенные в просвет ацинуса (Савельева Е.С., 2012).

Эндокринная часть представлена панкреатическими островками (островками Лангерганса), которые образованы связанными между собой тяжами или компактными группами светлых полигональных клеток (Яглов В.В., 1977). Строму островков составляет сеть ретикулярных волокон, между которыми залегают синусоидные капилляры (Самотесов П.А., Макаров Л.К., Вериге Л.И., 1987). Островки обычно отделены от окружающей железистой паренхимы тонкой соединительной оболочкой, однако у некоторых островков она может отсутствовать. Островки составляют приблизительно 1-2% массы поджелудочной железы (Raraty M. et al., 2000; Савищев А.В., Молдавская А.А., 2009). Поджелудочная железа взрослого здорового человека насчитывает около 1 миллиона островков (общей массой от одного до полутора граммов) (Яглов В.В., 1977).

1.1.4 Иммуногистохимическая характеристика поджелудочной железы

Иммуногистохимическое исследование позволяет уточнить и дифференцировать клеточный состав паренхимы поджелудочной железы. Для этого используют антитела к гормонам эндокринных клеток поджелудочной железы (инсулину, глюкагону, соматостатину, панкреатическому полипептиду) и некоторым антигенам нервной системы (SNAP-25, NCAM, нейрон-специфическая энолаза (NSE), нейрон-специфический β -III тубулин, нейрофилламентам, S-100, нейропептид Y, PGP-9,5, синапсин, синаптофизин, тирозин-гидроксилаза) (Винник Ю.С., Дунаевская Ю.Ю., 2013). Выбор маркеров к эндокринным клеткам обусловлен функциями гормонов, так как регулирование уровня глюкозы в крови позвоночных осуществляется посредством деятельности А-, В- и D-клеток (Шубникова Е.А., 1974; Лукина Е.А., 1998; Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., 2002; Толстой А.Д., Попович А.М., 2003; Власов А.П., 2008).

Е.С. Савельева (2013) при оценке иммуногистохимических препаратов поджелудочной железы рыб и амфибий отмечала наличие или отсутствие специфической иммунопозитивной реакции, распределение иммунореактивного материала в ткани железы, локализацию относительно других клеток, форму клеток. Она отмечала характер кровоснабжения, иннервации, соединительной ткани и распределение эндокринных и экзокринных клеток. При исследовании уделяла особое внимание структурам эндокринной ткани: наличие или отсутствие соединительно-тканной оболочки, наличие входящих нервов и капилляров, количество клеток в обнаруженном скоплении, расположение относительно других структур. При исследовании экзокринной ткани отмечала плотность расположения ацинусов и протоков.

Изучение поджелудочной железы у анамний позволило установить два типа организации экзокринной части: диффузный, компактный. Диффузный – неоформленный, имеющий протоки, но представленный скоплениями клеток, не образующих ацинусы; компактный – оформленный, имеющий разветвленный трабекулярный аппарат, характерный для млекопитающих и человека (Савельева Е.С., 2013).

Во всех типах организации экзокринной части поджелудочной железы рыб Савельева Е.С. (2012) определила несколько вариантов строения эндокринной ткани: отдельно лежащие клетки; шнуровидные или лентовидные компактные группы; скопления неправильной формы без островковой капсулы и полноценные островки, характерные для млекопитающих. Исследователем установлено, что панкреатические островки первичноводных позвоночных имеют три типа распределения эндокринных клеток в островках: плащевой, инвертированный плащевой; смешанный; экстракапсулярный. Для плащевых островков характерна локализация инсулин-продуцирующих клеток в центре, глюкагон-продуцирующих клеток по периферии и соматостатин-продуцирующих клеток, занимающих промежуточное положение. Для плащевых островков инвертированного типа строения характерно: глюкагон-продуцирующие клетки занимают центральное положение, инсулин-продуцирующие периферию островка,

соматостатин-продуцирующие клетки промежуточное положение. В островках смешанного типа строения эндокринные клетки распределены в толще островка. При экстракапсулярном строении островка инсулин-продуцирующие клетки заполняют островок целиком, а глюкагон- и соматостатин-продуцирующие клетки распределены за пределами островковой капсулы.

Иммуногистохимический анализ, проведенный Савельевой Е.С. (2013) на поджелудочной железе амфибий показал, что эндокринные клетки могут транспортировать гормоны через межклеточное пространство (по непрямому пути) или осуществлять транспорт через кровяное русло (по прямому пути). У амфибий обнаружено, что эндокринные клетки, организованные в тельца Брокмана, осуществляют транспорт по специальным протокам.

Савельевой Е.С. (2013) выявлены цитологические изменения поджелудочной железы амфибий в соотношении инсулин-, глюкагон-, соматостатин-продуцирующих клеток в зависимости от состава пищевого рациона. Установлено, что поджелудочная железа амфибий с широким пищевым диапазоном имеет дольчатое строение, значительна по размерам и в некоторых случаях имеет эндокринную специализацию долей. Поджелудочная железа амфибий с узким пищевым диапазоном представлена уплощенным телом со слабовыраженными долями или без таковых, при сохранении соотношения инсулин-, глюкагон- и соматостатин-продуцирующих клеток.

С помощью двойного маркирования антителами к инсулину и глюкагону в аутопсийном материале поджелудочной железы людей, не страдавших нарушениями углеводного обмена, обнаружены разные типы распределения эндокринных клеток, содержащих инсулин и глюкагон (Прощина А.Е., Савельев С.В., 2013). Авторы показали, что клеточный состав островков и их морфогенетическая зрелость зависят от степени васкуляризации. В небольших по размеру кластерах эндокринных клеток и в островках с небольшим количеством капилляров преобладают клетки, содержащие инсулин, в крупных, сильно васкуляризованных островках – глюкагон.

1.1.5 Ультраструктура поджелудочной железы

1.1.5.1 Ультраструктура экзокринной части поджелудочной железы

При электронно-микроскопическом исследовании выявлено, что ациноциты экзокринной части имеют пирамидальную или полигональную форму. Митохондрии ацинарных клеток в основном обнаруживаются в базальной части мембраны. Секреторные гранулы, содержащие зимоген, разной величины заполняют цитоплазму. Зрелые гранулы зимогена имеют вид плотных округлых телец, наряду с ними встречаются презимогеновые и незрелые гранулы. Проток с широким просветом и большим количеством микроворсинок (Bertelli E. et al., 2001; Бархина, Т. Г., 2008; Barker C.J. et al., 2013).

Eberhard D., Lammert E. (2009) установили, что в экзокринной части нередко встречается явление двуядерных ациноцитов. Ядра имеют округлую или овоидную форму. Авторы описали, что между смежными полюсами ядер этих клеток наблюдаются разряжение эндоплазматической сети и появление бесструктурных участков. Кариолемма ядер ацинарных клеток имела ровные контуры, в которой отчетливо видны ядерные поры. Хроматин распределен в виде отдельных гранул и нитей, по периферии находился в конденсированной форме (гетерохроматин).

При помощи электронной микроскопии определено, что на поперечных срезах двойные α -цитомембраны имеют вид пузырьков или трубочек с диаметром около 18,0-20,0 нм, толщина мембран составляет 4,0-10,0 нм. В тесной связи с этими мембранами находится система многочисленных рибосом, содержащих большое количество РНК. Рибосомы большей частью располагаются на внешней стороне α -цитомембран (Бархина Т.Г., 2008).

Структурными компонентами ядра являются: хроматин, ядрышко, кариоплазма и кариолемма. Ядро содержит двухконтурную ядерную оболочку нуклеолемму (Бархина Т.Г., 2008). Некоторые авторы (Северин М.В., Юшков Б.Г., Ястребов А.П., 1993) называют ее кариолеммой. Они выделяют внутреннюю, ровную и гладкую, мембрану, а также наружную – слегка извилистую. Исследователи определили, что между ними располагается светлый промежуток,

который иногда сообщается с канальцами эндоплазматического ретикулома. Изучая строение ядер, Ястребов А.П. (1993) уточняет, что в ядерной оболочке существуют многочисленные поры, расположенные в зонах слияния внутренней и наружной мембран. Ядерное вещество имеет гранулярное строение. Ядрышки различной плотности и размеров лишены оболочки и имеют вид спиралеобразных нитей, образованных мелкими гранулами.

Молдавская А.А. (2006), изучая поджелудочную железу крыс, описывает в основании и боковых участках цитоплазмы ациноцитов сильно развитую эндоплазматическую сеть, на которой сконцентрированы рибосомы. Иногда сеть находится в парануклеарной зоне. Гладкая эндоплазматическая сеть в ациноцитах встречается редко. В цитоплазме могут встречаться свободные рибосомы или собранные в полисомы.

Bouwens L., De-Blay (1996) определили, что пластинчатый комплекс Гольджи расположен в околядерной зоне. Он состоит из плотных гладких мембран, мелких пузырьков и вакуолей. Ламеллы расположены попарно, некоторые в отдельных местах расширены в виде полостей – цистерн. Среди них разбросаны мелкие пузырьки размером от 0,05 до 0,1 мкм и более крупные вакуоли.

По сообщению Т.Г. Бархиной (2008), зерна зимогена, расположенные в цитоплазме ациноцитов крыс, имеют вид плотных осьмиофильных телец, размером около 0,6-0,8 мкм.

1.1.5.2 Ультраструктура эндокринной части поджелудочной железы

Эндокринная часть представляет собой совокупность особых клеточных групп – панкреатических островков, пронизанных капиллярной сетью и диффузно разбросанных между ацинусами. Их насчитывается свыше 3 миллионов. Островки имеют округлую или овоидную форму, иногда она приобретает неправильные, угловатые очертания. Размеры клеток не сильно вариабельны – в среднем диаметр составляет 100-200 мкм. Часто клетки называют инсулоцитами.

Костюкевич С.В., Иванова В.Ф., Пузырев А.А. (2006) методом электронной микроскопии изучали цитологический состав панкреатических островков собак.

Ими выявлены 4 типа эндокринных клеток – А, В, D, PP. Преобладающей субпопуляцией островков являются В-клетки. Авторами установлено, что различия в строении А- и В-клеток обусловлены фазами процесса синтеза гормонов. В работе Костюкевич С.В. с соавторами показано, что в В-клетках секреторные гранулы, содержащие инсулин, имеют кристаллоидное строение, близкое по своей структуре к В-гранулам инсулинсодержащих В-клеток островков человека. Исследователями выявлены в экзокринной паренхиме поджелудочной железы собак ациноинсулярные клетки, содержащие в цитоплазме одновременно В-гранулы и зимоген, присутствие которых, вероятно, указывает на одно из направлений регенерации панкреатических островков (Костюкевич С.В., Иванова В.Ф., Пузырев А.А., 2006).

Pandiri A.R. (2014) в обзоре, посвященном строению эндокринного аппарата поджелудочной железы, уточнил, что клетки В-типа имеют кубическую или призматическую форму, ядра крупные, темные, с большим количеством гетерохроматина. В цитоплазме В-клеток обнаружена относительно слабо развитая эргастоплазма, состоящая из отдельных пузырьков, образованных двойными α -цитомембранами, на поверхности которых располагается незначительное число рибосом.

В гиалоплазме В-клеток находится значительное количество митохондрий, имеющих вид коротких палочек, а также располагается множество вакуолей. Отличительной особенностью В-клеток является их тесный контакт со стенками синусных капилляров. Диаметр гранул В-клеток у крыс 210-230 мкм (Молдавская А.А., 2006).

Методом иммуногистохимии Прощина А.Е., Савельев С.В. (2013) установили, что А-клетки составляют 20-25% общего числа. Это крупные клетки округлой формы, содержащие в своей цитоплазме относительно крупные гранулы секрета (диаметр гранул А-клеток у крыс 180-200 мкм). Ядра этих клеток крупные, округлые, имеют бледную окраску, так как содержат небольшое количество хроматина. В ядре обнаруживается 1-2 крупных ядрышка. Авторы, дополняя этот метод электронной микроскопией, определили, что эргастоплазма в цитоплазме

этих клеток выражена очень слабо, хотя в них имеется хорошо развитый внутриклеточный сетчатый аппарат. Прошина А.Е., Савельев С.В. уточнили, что А-клетки располагаются преимущественно по периферии островков. Их плотные гранулы содержат глюкагон – гормон, повышающий уровень глюкозы в крови вследствие расщепления гликогена и липидов. У крысы различия между А- и В-клетками выражено не столь сильно, как у других видов животных, но различить можно, так как в В-клетках больше эргастоплазмы, ядра более темные, крупные, к тому же главной отличительной особенностью В-клеток являются секреторные гранулы с двойной α -цитомембраной, которая образует широкий ободок (Прошина А.Е., Савельев С.В., 2013).

Д-клетки располагаются по периферии островков и составляют 5-10% от общего числа (Баранов С.А., Нечаев В.М., 2017). Крупные гранулы (в диаметре 325 мкм) клеток D-типа содержат гормон соматостатин, который обладает многообразным действием, в частности угнетает секрецию глюкагона и инсулина, а также синтез ферментов ацинарными клетками. Авторы исследования обнаружили в клетках D1-типа мелкие гранулы (диаметр гранул 160 нм), содержащие вазоактивный интестинальный пептид-гормон (ВИП-гормон), вызывающий снижение артериального давления и стимулирующий экзокринную функцию железы.

Молдавская А.А., Савищев А.В. (2009), исследуя панкреатические островки крыс, описали РР-клетки, имеющие полигональные формы и располагающиеся по периферии. Они составляют 2-5% от общего числа. С.А. Баранов, В.М. Нечаев (2017) уточняют, что клетки РР-типа содержат мелкие полиморфные гранулы (диаметр гранул 140 нм), в которых содержится панкреатический полипептид-гормон, угнетающий активность ациноцитов поджелудочной железы.

Особое внимание в последнее десятилетие ученые обращают на ациноостровковые клетки – особый тип клеток поджелудочной железы (Bertelli E. et al., 2001; Chandra R. et al., 2013; Можейко Л.А., 2017). Яглов В.В. и Яглова Н.В. (2010) утверждают, что они сочетают в себе черты строения и функции ацинарных и островковых клеток (одновременно синтезируют и выделяют пищеварительные

ферменты и гормоны). Это вносит современные представления о роли поджелудочной железы в организме и раскрывает перспективные направления в изучении их биологии.

1.1.6 Васкуляризация и иннервация поджелудочной железы млекопитающих

При острых панкреатитах страдает микроциркуляция поврежденного органа (Винник Ю.С. с соавт., 2003; Kusterer K. et al., 1993; Dugernier T. et al., 1996). Это связано с особенностями патогенеза заболевания. Нарушения микроциркуляции появляются уже на ранних стадиях заболевания (Foitzik T. et al., 2002) и характеризуются снижением объема циркулирующей крови, возрастанием общего сосудистого наполнения, уменьшением центрального венозного давления.

В связи с этим интерес к нарушениям гемомикроциркуляции представляет не только теоретический интерес.

Кровоснабжение поджелудочной железы млекопитающих осуществляется из нескольких источников. Головка поджелудочной железы человека со стороны передней поверхности получает артериальную кровь из верхней панкреатодуоденальной артерии (a. pancreatoduodenalis superior), ветви гастродуоденальной артерии (a. gastroduodenalis), являющейся притоком общей печеночной артерии (a. hepatica communis) (Малков Н.А., Губергриц Н.Б., 2000, 2009).

Задняя поверхность головки поджелудочной железы человека кровоснабжается нижней панкреатодуоденальной артерией (a. pancreatoduodenalis inferior), исходящей из верхней брыжеечной артерии (a. mesenterica superior). Панкреатодуоденальные артерии анастомозируют между собой. Тело и хвост поджелудочной железы человека питают ветви селезеночной артерии (a. lienalis) (Сапин М.Р. и соавт., 2007).

Артерии, разветвляясь в соединительно-тканых перегородках долек, образуют богатые капиллярные сети, оплетающие ацинусы, желчные ходы и панкреатические островки. Это играет значимую роль в патогенезе

воспалительных заболеваний поджелудочной железы (Троицкая Н.И., 2013; Лобанов С.Л. и соавт., 2013).

Капиллярная внутриостровковая сеть имеет постоянное (векторное) направление кровотока от инсулин- к глюкагон- и далее к соматостатин-секретирующим клеткам (Stagner J.I., Samols E., 1992). Наличие инсулярноацинарной портальной системы является одной из основ функционального взаимодействия экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы (Van Suylichem PTR et al., 1992).

Венозный отток от поджелудочной железы человека происходит через панкреатодуоденальные вены (vv. pancreatoduodenales), впадающие в селезеночную вену, верхнюю и нижнюю брыжеечные, а также левую желудочную вены, образующие воротную вену (v. porta) (Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., 2010).

Лимфатическая система поджелудочной железы неразрывно связана с лимфатической системой остальных органов билиарной системы. Гусейновым Т.С. и соавт. (2018) установлено, что лимфатические пути поджелудочной железы формируются вокруг долек и следуют по ходу выводных протоков и кровеносных сосудов. Капилляры, собирающие лимфу от ацинусов и островков Лангерганса, впадают в лимфатические сосуды, проходящие вдоль кровеносных. Морфометрия лимфатического русла показывает, что диаметр лимфатических капилляров поджелудочной железы в среднем равен 80-100 мкм, петель сетей лимфатических капилляров – 150-180 мкм, калибр лимфангионов составляет 120-150 мкм. Исследованиями Крутиковой И.Ф. (1970), Сапина М.Р., Борзяка Э.И. (1982), Cesmebasi Al. et al. (2015), Бородина Ю.И., Коненкова В.И. (2018) показано, что регионарными узлами поджелудочной железы являются панкреатические, пилорические, панкреатодуоденальные и селезеночные. Отмечено формирование поперечного коллектора лимфы в верхнем этаже брюшной полости, в котором ключевую роль играют выносящие сосуды поджелудочной железы (Гусейнов Т.С. и соавт., 2018). По ним лимфа течет к близлежащим панкреатодуоденальным, панкреатическим лимфатическим узлам (nodi lymphatici pancreatici),

расположенным у верхнего края железы на ее задней и передней поверхностях. Далее лимфа поступает в чревные и селезеночные лимфоузлы – коллекторы второго порядка: (*nodii lymphatici coeliaci, lienales*) (Бородин Ю.И., Коненков В.И., 2018). Трансверсальный (поперечный) лимфопроводящий путь обеспечивает межорганные связи лимфатических сосудов большинства органов верхнего и верхней части среднего этажа брюшной полости: селезенки, поджелудочной железы, желудка, желчного пузыря, поперечной ободочной кишки, двенадцатиперстной кишки, тощей кишки (Cesmebasi Al., Malefant J., Patel S.D. et al., 2013; Гусейнов Т.С. и соавт., 2018).

Акрамов Э.Х. и соавт. (2008), Васильева М.Б. (2017) отмечают, что регионарные лимфатические узлы поджелудочной железы относятся к компактному типу. В условиях нормальной лимфогемодинамики в микроциркуляторном русле поджелудочной железы площадь кровеносных капилляров больше площади лимфатических капилляров (Боженков Ю. Г., 2003).

Симпатические волокна сопровождают кровеносные сосуды. В междольковых соединительно-тканых перегородках находятся чувствительные тельца Фатера – Пачини, отвечающие за проприорецепцию (Мельман Е.П., 1970).

Первушин В.Ю. (1967), изучая парасимпатическую иннервацию поджелудочной железы, установил, что она осуществляется посредством ветвей правого блуждающего нерва (*nervus vagus dexter*). Нервные волокна из селезеночного, печеночного, верхнего брыжеечного и чревного сплетений (*plexus coeliacus, hepaticus, lienalis*) обеспечивают связь поджелудочной железы с симпатической нервной системой.

Шугаев А.И. (2014), анализируя варианты иннервации ПЖ у человека, показал, что основным источником парасимпатической иннервации являются ветви заднего блуждающего нерва и только в 16% случаев ветви переднего блуждающего нерва, идущие к головке, принимают участие в иннервации. Иннервация островков Лангерганса обособлена от иннервации железистых клеток поджелудочной железы и осуществляется ганглиозными клетками вегетативной нервной системы и зависит от локализации островков.

Предполагается, что междольковые островки иннервируются как симпатическими нервными волокнами, оканчивающимися на глюкагон-иммунореактивных А-клетках, так и парасимпатическими, оканчивающимися на обоих – и А-клетках, и инсулин-иммунореактивных В-клетках (Rodriguez-Diaz R., 2011). Большинство окончаний нервных волокон вегетативной нервной системы во внутريدольковых островках обнаружены на кровеносных сосудах, а не на нервных клетках (Можейко Л. А., 2017). Считается, что эндокринные клетки в междольковых островках, возникшие из проксимальной части протоков, находятся под прямым влиянием автономной нервной системы и вместе с телами нейронов формируют нейроинсулярные комплексы. В то время как эндокринные клетки внутريدольковых островков регулируются опосредованно – через регуляцию кровеносных сосудов и тока крови (Putti R., Maglio M., Odierna G., 2000). Описанные различия иннервации и кровоснабжения островков могут влиять на секрецию гормонов (Kelly C., McClenaghan N.H., Flatt P.R., 2011; Barker C.J., Leibiger I.B., Berggren P.O., 2013).

1.2 Органогенез поджелудочной железы млекопитающих

Все клетки ПЖ происходят от единой полипотентной клетки, имеющей протоковый фенотип (Молдавская А.А., 2009).

Это делает ПЖ удобной моделью для изучения общих закономерностей опухолевого роста и инвазивного потенциала опухолевых клеток. Происхождение клеток всех эпителиальных тканей органа от единого предшественника позволяет предположить, что фенотип клеток опухолей является отражением этапов дифференцировки клеточных компонентов ПЖ в онтогенезе. Исследование фенотипа клеток различных опухолей ПЖ позволит не только ответить на этот вопрос, но и разработать иммуногистохимические критерии их злокачественности.

Взаимосвязь развития и дифференцировки поджелудочной железы и энтодермы кишечной трубки среднего отдела пищеварительного тракта двенадцатиперстной кишки у человека установлена достаточно давно и не вызывает сомнения у большинства исследователей (Пэттен Б.М., 1959; Волкова О.В., Пекарский М.И., 1976; Фалин Л.И., 1976). При этом большинство авторов

определяют первичность развития из энтодермы среднего отдела пищеварительного тракта двенадцатиперстной кишки. Дифференцировку поджелудочной железы авторы рассматривают с позиции формирования ее за счет выростов энтодермального эпителия двенадцатиперстной кишки (Пэттен Б.М., 1959; Елецкий Ю.К., Яглов В.В., 1978; Кнорре А.Г., 1967; Волкова О.В., Пекарский М.И., 1976; Madsen O.D. et al., 1996; Sander M., 1995; Rawdon B.V., 1998).

В значительной мере подтверждение ряда фундаментальных исследований о взаимосвязи развития поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки получено Gittes G.K. (1996), определившим единый ген-предшественник дифференцировки этих двух органов. Также на корреляцию роста поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки указывают Н.А. Ибадов с соавторами (1983). Они отмечают не только генетическую взаимосвязь развития поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки, но и определяют зависимость формообразовательных процессов этих двух органов. Так, изучая развитие и образование форм кишки, Н.А. Ибадов с соавторами (1983) отметили, что форма головки поджелудочной железы соответствует формам кишки.

Б.М. Пэттен (1959), Л.И. Фалин (1976), И. Станек (1977), Б. Карлсон (1983) считают, что из энтодермы стенки двенадцатиперстной кишки образуются две закладки – дорсальная и вентральная.

О.В. Волкова, М.И. Пекарский (1976) определяют, что в ходе формирования поджелудочной железы взаимодействуют три зачатка: дорсальный и два вентральных, при этом один из вентральных выростов сливается с другим или регрессирует.

А.Г. Кнорре (1967) считает, что поджелудочная железа образуется из одного непарного дорсального зачатка и двух парных вентральных. Первый открывается в полость кишки санториниевым протоком на дорсальной стенке кишки напротив отверстия ductus choledochus, вторые – общим вирсунговым протоком рядом с отверстием ductus choledochus. Позднее в результате вращений кишечника при его росте и неравномерного роста кишечной стенки оба зачатка – дорсальный и парный вентральный – сближаются и сливаются, а санториниев проток облитерируется.

М. Sander (1995) утверждает, что поджелудочная железа имеет сложное происхождение, формируется из трех энтодермальных выростов – один дорсальный и два вентральных, которые, сливаясь, образуют единую поджелудочную железу, однако соединенную с двенадцатиперстной кишкой при помощи трех небольших панкреатических протоков.

По мнению большинства авторов (Jorns A., Barklage E., Grube D., 1988; Redecter P., Joms A., Grube D., 1991; Redecter P., Seipelt A., Jorns A., Bargsten G., Grube D., 1992; Okada Y., Mori H. Tsutsumi A., 1995), дорсальный зачаток поджелудочной железы кроликов и собак развивается из энтодермы дорсальной стенки двенадцатиперстной кишки. В процессе своего роста он внедряется между двумя листками дорсальной брыжейки, вентральный же зачаток формируется в углу, образованном стенкой кишки и зачатком печени, и растет в каудальном направлении (Пэттен Б.М., 1959; Волкова О.В., Пекарский М.И., 1976; Станек И., 1977; Карлсон Б., 1983).

О.Д. Madsen с соавторами (1996), Sander M., German M.S. (1997) в ходе органогенеза поджелудочной железы отмечают формирование дорсального и вентрального выпячиваний из первичной кишки, последующее соединение которых формирует единый орган. Однако при этом Madsen O.D. с соавторами (1996) выделяют при их слиянии под влиянием окружающей мезенхимы протоковый, экзокринный и эндокринный компартменты.

В.В. Rawdon (1998) в свою очередь впервые обнаружил клетки, которые формируют дорсальный зачаток поджелудочной железы в среднедорсальной энтодерме, тогда как клетки для вентральных зачатков находились в верхней части передней кишки. Автор убежден, что детерминация энтодермы к формированию этих зачатков происходит до их появления.

У всех видов млекопитающих дорсальный зачаток обычно развивается раньше, чем вентральный. Так, у мышей дорсальный зачаток появляется на 8,5-9,5-е сутки эмбрионального развития, у крыс – на 10-11,5-е сутки, у человека – на 26-е сутки и лежит свободно в толще мезенхимы дорсальной брыжейки (Cetin Y., 1988). Вентральный зачаток у мышей и крыс появляется, как правило, на

одни сутки позже, у человека – на 28-32-е сутки эмбрионального развития и располагается в едином тканевом комплексе с 12-перстной кишкой (Andrew A., Kramer B., Rawdon B., 1982). Далее кишечная трубка поворачивается, зачатки сближаются и сливаются: у мышей – на 12,5-14,5-е сутки, у крыс – на 16,5-18,5-е сутки, у человека – на 6-й неделе развития (Merkwitz C. et al., 2013).

Развившиеся в конце первого месяца на 3-й неделе внутриутробного периода зачатки поджелудочной железы в результате вращения первичной кишки и неравномерности роста кишечной стенки у эмбриона длиной 8 мм сближаются, а у эмбриона длиной 12 мм сливаются друг с другом, образуя единый орган (Волкова О.В., Пекарский М.И., 1976).

Однако в литературе встречаются данные о более поздних сроках слияния зачатков поджелудочной железы, а именно у эмбрионов длиной 14-16 мм, что соответствует 6,5-7,5-й неделям развития (Савищев А.В., 2010). Также на прочное сращение дорсального и вентрального зачатков между собой на стадии 7 недель эмбриогенеза указывает И. Станек (1977). Л.И. Фалин (1976) же отмечает, что образование единой поджелудочной железы с одним выводным протоком происходит в конце 2-го месяца внутриутробного развития. В свою очередь Станек И. (1977) считает, что из вентральной части возникает самая большая часть железы – ее головка.

T.G. Nyland, J.S. Mattoon, E.J. Herrgesell (2002), изучив макроскопически, гистологически и иммуногистохимически зародышевые закладки железы, проведя объемную реконструкцию вентрального и дорсального отделов, показали, что дорсальная поджелудочная железа составляет переднюю часть головки, тело и хвост органа, в то время как вентральная поджелудочная железа составляет заднюю часть головки и верхние две трети (62,5%) или весь (37,5%) крючковидный отросток. Авторы заключают, что подобные знания структуры поджелудочной железы имеют большое значение в хирургической практике при проведении ограниченных органосохраняющих резекций.

Необходимость знания основных этапов формирования органов в антенатальном периоде онтогенеза и выяснение факторов, их обуславливающих,

послужат надежным средством для поисков путей предотвращения возникновения врожденных уродств и аномалий.

Изучение предплодного периода пренатального онтогенеза человека позволило выявить следующие закономерности формирования производных пищеварительной трубки (Савищев А.В., 2010).

У зародышей 15,5 мм теменно-копчиковой длины (ТКД) в брюшной полости определяются 2 кишечные петли, одна из которых является будущей 12-перстной кишкой и находится рядом с закладкой желудка; вторая петля размещается на границе между брюшной полостью и пупочным канатиком (Молдавская А.А., 2009).

Закладка поджелудочной железы к началу предплодного периода достаточно хорошо визуализируется и представлена системой ветвящихся в мезенхиме эпителиальных трубочек. В мезенхиме между поджелудочной железой и двенадцатиперстной кишкой локализуется желточно-брыжеечная артерия, которая проникает в толщу дорсальной брыжейки. Закладка нижней брыжеечной артерии отходит от аорты на уровне второго поясничного позвонка и следует в каудальном направлении (Савищев А.В., 2010).

При изучении следующей стадии пренатального онтогенеза (предплоды 20-22 мм ТКД) отмечено, что каудовентрально по отношению к закладке желудка и поджелудочной железы у нижней поверхности печени выявляется кишечная петля, имеющая относительно широкий просвет и тонкую стенку. Отчетливо заметен последовательный переход 12-перстной кишки в будущую тонкую, лежащую на границе между пупочным кольцом и пупочным канатиком. Характерной особенностью расположения закладки поджелудочной железы у предплодов 20-22 мм ТКД являются ее тесные топографо-анатомические корреляции с закладками желудка, мезогастриумом и петлей тонкой кишки. Отмечаются также топографо-анатомические взаимоотношения с петлями «физиологической грыжи», закладками первичной почки и половой железы (Молдавская А.А., 2009).

При исследовании предплодов 23-24 мм ТКД установлено, что стенка зачатка желудка интимно соприкасается с широкой пупочной веной. Мезогастриум является частью дорсальной брыжейки, в толще которой находится хорошо сформированный зачаток поджелудочной железы. Четко заметен переход закладки 12-перстной кишки в будущую тощую, которая достигает пупочного канатика, продолжаясь в 5-6-й петле «физиологической грыжи». Эти отрезки кишок, снабженные короткими брыжейками, приближаются по своим морфологическим признакам к толстой кишке.

При изучении производных кишечной трубки у предплодов 27-30 мм ТКД выявлены следующие особенности строения: двенадцатиперстная кишка вдается в паренхиму правой доли печени. Хорошо сформированный зачаток поджелудочной железы определяется дорсальнее 12-перстной кишки, в общей брыжейке (Бобрик И.И., Давыденко Л.М., 1991).

Иванова О.В. (1995) установила, что на 8-й неделе пренатального онтогенеза четко визуализируется закладка поджелудочной железы, которая на фронтальных срезах представлена двумя зачатками, один из которых – вентральный, имеет удлиненно-овальную форму, располагается в мезогастриуме. Первый из них изолирован от стенки желудка; второй – дорсальный, отличается относительно большими размерами, форма – прямоугольная, очень плотно соприкасается с закладкой двенадцатиперстной кишки и закладкой верхней брыжеечной артерии

Волкова О.В., Пекарский М.И. (1976), изучая характер расположения закладок желудка, поджелудочной железы, петель тонкой и отделов будущей толстой кишки у предплодов 32-38 мм ТКД, предположили, что у нижнего края закладки массивного желудка тянется тонкий мезогастриум, часть которого плотно сращена со стенкой желудка.

Комплекс клеток, растущих из стенки энтодермальной трубочки в направлении капилляра, позволяет предположить о наличии островков Лангерганса, что подтверждает также существование в данный момент эндокринного и экзокринного отделов железы (Яглов В.В., 1977; Andrew A., Rawdon B.V., 1987).

В толще дорсальной брыжейки выявляется артериальная ветвь, начальный отрезок которой констатируется в проксимальной части общей брыжейки, между закладкой поджелудочной железы, верхней брыжеечной веной и зачатками двенадцатиперстной и тощей кишок (Глущенко И.Л., 2004).

Эмбриональное и фетальное развитие островков поджелудочной железы человека имеет большее сходство с развитием их у крупного рогатого скота, чем у грызунов (Merkwitz C. et al, 2013; Honin G.A. et al., 2016). Установлено, что у крупного рогатого скота в фетальной поджелудочной железе развиваются и сосуществуют две популяции различных эндокринных островков. Различия в их развитии появляются, когда у 90-суточного плода начинают формироваться дольки. Островки, развивающиеся из эпителиальных почек проксимальной части протоков, появляются раньше. Их называют островками первой генерации или, по автору, описавшему подобные островки более сотни лет назад (1896 г.), островками Laguesse. Они немногочисленны, имеют большие размеры и состоят из рыхлых клеточных тяжей, в которых постепенно начинают преобладать В-клетки, которые расположены в междольковых прослойках соединительной ткани. После рождения такие островки подвергаются обратному развитию и у взрослых животных не выявляются (Bouwens L., De-Blay, 1996; Merkwitz C. et al, 2013; Honin G.A. et al., 2016).

Таким образом, при сопоставлении данных, представленных в работах отечественных и зарубежных исследователей по вопросу об источниках развития и формирования поджелудочной железы на ранних стадиях онтогенеза, можно заключить, что в конце зародышевого периода выявляются тесные топографические взаимоотношения между надпочечником и единой закладкой поджелудочной железы. Определяется главный (вирсунгов) проток в виде анастомоза дистальной части дорсального протока с протоком вентральной закладки, открывающимся в двенадцатиперстную кишку. Проксимальная часть протока дорсальной закладки облитерируется, теряет связь с кишкой и распознается в виде добавочного (санториниевого) протока. Примерно такую же картину описывают и некоторые другие авторы (Волкова О.В., 1976; Кнорре А.Г.,

1967; Gittes G.K., 1997). К началу предплодного периода онтогенеза поджелудочная железа визуализируется в виде системы ветвящихся в мезенхиме эпителиальных трубочек, о которых также упоминается в работах (Фалин Л.И., 1976; Sadler T.W., 1995).

Характерной особенностью расположения поджелудочной железы в данный период являются ее тесные топографо-анатомические корреляции с закладками желудка, мезогастриумом и петлей тонкой кишки. Отмечаются также топографо-анатомические взаимоотношения с петлями «физиологической грыжи», закладками первичной почки и половой железы. Данный факт полностью подтверждается работами О.В. Волковой (1976), А.А. Молдавской (2006).

Как считает Л.А. Можейко (2017), в процессе морфогенеза из проксимальной части протоковой системы поджелудочной железы развиваются островки, располагающиеся в междольковых прослойках, образующие нейроинсулярные комплексы и обладающие инсуловенозным кровоснабжением, которые более характерны для грызунов. Из дистальной части протоков развиваются островки с внутريدольковой локализацией и инсулоацинарной портальной системой кровоснабжения, оказывающей влияние на окружающие ацинусы экзокринной паренхимы, которые преобладают у человека и крупного рогатого скота.

1.3 Функциональная характеристика поджелудочной железы млекопитающих

1.3.1 Экзокринная функция поджелудочной железы

Большое внимание исследователи обращают на внешнесекреторную функцию ПЖ (Burcelin R, Thorens B., 2001; Pandiri A.R., 2014; Баранов С.А., Нечаев В.М., 2017) Экзокринная секреция поджелудочной железы состоит в выделении биологической жидкости, богатой электролитами и пищеварительными ферментами. Ацинарные клетки отвечают за синтез и секрецию пищеварительных ферментов, а центрoацинарные клетки и эпителиальные клетки протоков – за секрецию жидкости, которая транспортирует ферменты в двенадцатиперстную

кишку, где происходит их активация (Ferrer R. et al., 2000; Яглов В.В., Яглова Н.В., 2010).

Панкреатический сок (ПС) – пищеварительная биологическая жидкость, выделяемая ациноцитами поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку. Nagornaya N.V., Limarenko M.P. (2012) рассматривают панкреатический сок (ПС) как квинтэссенцию, которая обладает щелочной реакцией и содержит амилазы, лактазу, расщепляющие углеводы, ферменты, расщепляющие белки: трипсин, химотрипсин, карбоксипептидазу, липазы, расщепляющие жиры, а также ферменты, взаимодействующие с нуклеиновыми кислотами – рибонуклеазой и дезоксирибонуклеазой. Piciucchi M. et al. (2015) констатируют, что их чрезмерная секреция провоцирует воспалительные процессы в ПЖ и способствует переходу альтерации на островковую часть органа, что подтверждается исследователями Ewald N. et al. (2012).

Среднее количество панкреатического сока, выделяемое поджелудочной железой здорового человека за сутки, колеблется от 600 до 700 мл, у лошади и крупного рогатого скота 250-400 мл, у свиньи 200-300 мл в 1 час при интенсивной секреции (Буров С.В., Степаненко В.С., Шуктомова Г.Р., 2014). Авторы отмечают, что даже в покое ферменты выделяются в протоковую систему ПЖ.

Проферменты протеолитических ферментов: трипсиноген, химотрипсиноген и другие синтезируются в ПЖ, в составе панкреатического сока транспортируются в двенадцатиперстную кишку и в щелочной среде, под воздействием фермента энтерокиназы от молекулы трипсиногена удаляется гексапептид и формируется биологически активная структура трипсина (Chandra R., Liddle R.A., 2013). После активации трипсина энтерокиназой неактивированный трипсиноген А и В превращается в трипсин, прокарибоксипептидазы А и В – в карбоксипептидазу А и карбоксипептидазу В, химотрипсиноген – в химотрипсин и другие проферменты поджелудочной железы (Ленинджер А., 1985). Биохимическими процессами из химотрипсиногенов А и В образуются а-, d- и р-химотрипсины, которые тоже обладают свойствами автокатализа, а также большей специфичностью, чем трипсин (Буров С.В. и др., 2014). Эластаза также активно расщепляет пептидные

связи, особенно образованные аминокислотами с небольшими гидрофобными радикалами (Баранов С.А., Нечаев В.М., 2017). Основным субстратом этого фермента – эластин, он не гидролизуется ни трипсином, ни химотрипсином. Липолитический фермент панкреатическая фосфолипаза секретируется ПЖ в виде профермента и активируется в тонкой кишке трипсином (Батоев Ц.Ж., 1974).

1.3.2 Эндокринная функция поджелудочной железы млекопитающих

Эндокринную функцию в поджелудочной железе выполняют скопления клеток эпителиального происхождения. Баранов С.А., Нечаев В.М. (2017) уточняют, что гормоны вырабатываются как панкреатическими островками, так и диффузно расположенными эндокринными клетками. В островках различают несколько типов клеток, продуцирующих гормоны: А-клетки (альфа-клетки) образуют глюкагон, В-клетки (бета-клетки) – инсулин, Д-клетки (дельта-клетки) – соматостатин (рис. 1), а также D_1 – гастрин и РР- или F-клетки – панкреатический полипептид (Аравина Р. Н., 1971; Костюченко А.Л., Филин В.И., 2000; Пузырев А.А., Иванова В.Ф., Костюкевич С.В., 2006; Камышников В.С., 2009).

Инсулин синтезируется в эндоплазматической сети В-клеток сначала в виде препроинсулина, затем от него отщепляется 23-аминокислотная цепь, и оставшаяся молекула носит название проинсулина (Eberhard D., 2009). В аппарате Гольджи проинсулин упаковывается в зимогеновые гранулы, в них осуществляется расщепление проинсулина на инсулин и соединительный пептид (С-пептид). В гранулах инсулин депонируется в виде полимера и частично в комплексе с цинком. Gubergrits NB. в 2013 году на 44-м съезде Европейского панкреатического клуба привел данные: количество депонированного в гранулах инсулина почти в 10 раз превышает суточную потребность в гормоне.

Выделение инсулина происходит путем экзоцитоза гранул, при этом в кровь поступает эквимолярное количество инсулина и С-пептида (Ленинджер А., 1985). Его определение в крови является важным диагностическим тестом для оценки эндокринной способности островков поджелудочной железы.

Секреция инсулина является кальцийзависимым процессом (Баранов С.А., Нечаев В.М., 2017). Под влиянием повышенного уровня глюкозы в крови мембрана В-клеток деполяризуется, ионы кальция входят в клетки, что запускает процесс сокращения внутриклеточной микротубулярной системы и перемещение гранул к плазматической мембране с последующим их экзоцитозом.

Л.А. Можейко (2017), обобщая данных биохимических исследований, констатирует, что секреторная функция разных клеток островков взаимосвязана, зависит от эффектов образуемых ими гормонов, в связи с чем островки рассматриваются как своеобразный «мини-орган». Выделяют два вида секреции инсулина: базальную и стимулированную. Базальная секреция инсулина осуществляется постоянно, даже при голодании и уровне глюкозы крови ниже 4 ммоль/л.

Стимулированная секреция инсулина представляет собой ответ В-клеток островков на повышенный уровень D-глюкозы в притекающей к В-клеткам крови. Под влиянием глюкозы активируется энергетический рецептор В-клеток, что увеличивает транспорт в клетку ионов кальция. Через этого посредника глюкоза стимулирует выброс инсулина в кровь из специфических секреторных гранул. Усиливает ответ В-клеток на действие глюкозы гормон двенадцатиперстной кишки – желудочный ингибиторный пептид (ЖИП). В регуляции секреции инсулина определенную роль играет и вегетативная нервная система. Блуждающий нерв и ацетилхолин стимулируют секрецию инсулина, а симпатические нервы и норадреналин через альфа-адренорецепторы подавляют секрецию инсулина и стимулируют выброс глюкагона.

Гастроинтестинальный гормон секретин контролирует секрецию воды, бикарбонатов, натрия, калия и хлоридов эпителием протоков посредством активации аденилатциклазы. Последующее образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) активизирует хлорные каналы на люминальной стороне эпителиальных клеток, после чего хлориды высвобождаются из цитоплазмы в просвет протоков. Механизм хлоридно-бикарбонатного обмена способствует перемещению хлоридов на внутриклеточные бикарбонаты, и таким

образом продуцируется богатая бикарбонатами жидкость, необходимая для транспорта пищеварительных ферментов (Eberhard D., 2009).

Терещенко И.В., Каюшев П.Е. (2011) указывают, что специфическим ингибитором продукции инсулина является гормон D-клеток островков – соматостатин, который образуется и в кишечнике, где тормозит всасывание глюкозы и уменьшает ответную реакцию B-клеток на глюкозный ответ.

Секреция глюкагона стимулируется снижением уровня глюкозы в крови, гормонами желудочно-кишечного тракта (ЖИП, гастрин, секретин, холецистокинин-панкреозимин) и при уменьшении в крови ионов Ca^{2+} , а подавляют секрецию глюкагона инсулин, соматостатин, глюкоза крови и Ca^{2+} (Зайцев С.Ю., Конопатов Ю.В., 2004).

A.C. Wateman, S.M. Turner, K.S.A. Thomas et al. (2002) установили, что в эндокринных клетках кишечника образуется глюкагоноподобный пептид-1, стимулирующий всасывание глюкозы и секрецию инсулина после приема пищи. Клетки желудочно-кишечного тракта, продуцирующие гормоны, являются своеобразными «приборами раннего оповещения» клеток панкреатических островков о поступлении пищевых веществ в организм, требующих для утилизации и распределения участия панкреатических гормонов, и функциональная взаимосвязь нашла отражение в термине «гастроэнтеропанкреатическая система» (Сайдолиходжаева О.З., 2002).

1.4 Панкреатит как деструктивный процесс поджелудочной железы млекопитающих

Острый панкреатит – полиэтиологичное заболевание со сложным и не полностью изученным патогенезом. В течение ряда десятилетий острый панкреатит является одной из центральных проблем абдоминальной хирургии человека (Канаян, 1985; Вашетко Р.В. и соавт., 2000; Боженков Ю.Г., Шалин С.А., 2001, 2003; Саклаков В.С., 2004; Дюжева Т.Г. и соавт., 2013; Федоренко В.Н., Надеев А.П., Пустоветова М.Г., 2014). Если в начале XX века панкреатит описывался как казуистика, то за последние годы ситуация изменилась, и в

настоящее время хирурги сталкиваются с «эпидемией» острого панкреатита (Багненко С.Ф. и соавт.; 2006; Forsmark С.Е., 2005; Dellinger E.P. et c., 2012; Karavicus A. et c., 2012; Banks P.A. et c., 2013).

За последние 20 лет заболеваемость острым панкреатитом увеличилась в 40 раз, и он занимает по частоте 3-е место после острого аппендицита и острого холецистита, составляет до 12% больных с острой абдоминальной хирургической патологией (Филин В.И. и соавт., 1994; Филиппов С.И. и соавт., 2004; Widdson A.L., 2010). При этом отмечается увеличение числа больных с деструктивными формами заболевания (панкреонекрозом), которые составляют от 15 до 60% (Савельев В.С. и соавт., 1999-2008; Jonson С.Н., Imrie С.W., 1999). Более 70% больных острым панкреатитом – люди трудоспособного возраста (Проценко С.И. и соавт., 2010, 2011).

Летальность при остром панкреатите колеблется от 6 до 26%, достигая 50-85% при инфицированном панкреонекрозе. Причем за последние 30 лет этот показатель практически не изменился (Lankisch P.G., Burchard-Reckert S. et al., 1996; Takeda K., Matsuno S. et al., 1998).

По данным отечественных и зарубежных авторов, высокая летальность обусловлена повышением числа распространенных форм панкреонекроза, сопровождающегося большой частотой развития тяжелого панкреатогенного (септического) шока, выраженных гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности и составляет 20-45% (Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., 2000, 2005; Haraguchi Y., Tomoyasu Y., Shindo N., Hasegawa S. et al., 2000).

Термином «острый панкреатит» обозначают остро развивающееся воспаление паренхимы поджелудочной железы и тканей вокруг нее (от отека, воспалительной инфильтрации до жирового и геморрагического некроза), заканчивающееся полным обратным развитием воспаления с восстановлением нормальной морфологической структуры поджелудочной железы при благоприятном течении болезни; при осложненном течении или персистирующем

варианте течения – переходящим в хроническую фазу, нередко через вариант рецидивирующего острого панкреатита (Шелагуров, А.А., 1970).

Разногласия в описании патологии «острый панкреатит» сохраняются по настоящее время. В.М. Воскресенский (1951), А.И. Абрикосов (1955) и др. считали, что острый панкреатит бывает как инфекционной, так и неинфекционной природы. Лобачев С.В. (1953) считал, что инфекция чаще присоединяется вторично. Объясняя свои гипотезы, авторы говорили о неинфекционном и невоспалительном патологическом процессе, который, возможно, развивается с особой закономерностью (Маждраков Г.М. 1961; De Anna D. et al, 1980; Wise L., Bank S., 2002). Они предлагали заменить термин «панкреатит» на «панкреатоз», «панкреатопатия», «панкреодистрофия» и пр. (Маждраков Г.М., 1961; Акжигитов Г.Н., 1974; Владимиров В.Г., Сергеенко В.И., 1986; Маят В.С., Атанов Ю.П., Буромская Г.А., 1993), что не получило поддержки в медицинском сообществе. Часть абдоминальных хирургов предлагают считать понятие «острый панкреатит» как собирательный термин, который включает в себя различные по этиологии и патогенезу заболевания (Абрикосов А.И., 1955; Давыдовский И.В., 1958; Шелагуров А.А., 1967; Чаплинский В.В., Гнатышак А.И., 1972).

В морфофункциональном плане патологический процесс характеризуется фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными или деструктивными изменениями паренхимы поджелудочной железы с исходом в атрофию железистых элементов (панкреоцитов), замещением их соединительной (фиброзной) тканью. Изменения в протоковой системе поджелудочной железы, протекающие с образованием кист и конкрементов, приводят в конечном итоге к нарушению эндокринной и экзокринной функций поджелудочной железы (Минушкин О.Н., 2006).

Основными причинами летальных исходов при остром деструктивном панкреатите служат: эндотоксический (панкреатогенный) шок, полиорганная недостаточность (так называемая «ранняя смерть», наступающая в первую неделю заболевания) и гнойные осложнения и сепсис («поздняя смерть»), развивающиеся обычно на 3-4-й неделе заболевания. В настоящее время до 60-80% летальных

исходов приходится на «позднюю смерть», профилактика и лечение которых является основными путями улучшения результатов лечения острого панкреатита (Вашетко Р.В. и соавт., 2000; Савельев В.С. и соавт., 2004; Толстой А.Д. и соавт., 2001, 2005; Минушкин О.Н., 2006).

Считается, что рост заболеваемости острым панкреатитом связан с ростом употребления алкоголя и желчнокаменной болезнью. Острый панкреатит у мужчин встречается несколько чаще, чем у женщин, с соотношением женщины – мужчины от 1:1,2 до 1:1,5. Панкреатит возможен в любой возрастной группе, но случаи у детей (меньше 3 лет) чаще всего связаны с системными заболеваниями, такими как муковисцидоз (Сенаторова А.С., Омельченко Е.В., 2014). С другой стороны, пик частоты острого панкреатита, связанного с алкоголем, приходится на период от 45 до 55 лет, с постепенным снижением в дальнейшем (Gukovsky L., Reyes Christopher N., Vaquero Eva C., Gukovskaya Anna S., Pandol Stephen J., 2003).

Билиарный панкреатит более типичен для женщин, алкогольный – для мужчин (Takeda K. et al., 1997; Федоренко В.Н. и соавт., 2014). В индустриально развитых странах заболеваемость хроническим панкреатитом достигает в среднем 25-30 случаев на 100 000 населения (Jaakkola M. et al., 1993; Appelros S. et al., 1999; Lin Y. et al., 2000; Teich N., 2002; Gullo L., Migliori M., Oláh A., Farkas G., Levy P., Arvanitakis C., Lankisch P., Beger H., 2002; Härtel M., 2003; Yadav D. and Lowenfels A.V., 2013; Hirota M. et al., 2014).

Таким образом, острый деструктивный панкреатит относится к наиболее тяжелым заболеваниям органов брюшной полости и дает высокий процент летальных исходов (Бурневич С.З. и соавт., 2000).

Несмотря на применение современных технологий в диагностике и лечении острого панкреатита, эндоскопических и оперативных методов лечения, эфферентных методов борьбы с эндотоксикозом, антиферментной терапии и антибиотикотерапии, существенных успехов в лечении этого заболевания не достигнуто, а летальность при деструктивных формах не изменилась и достигает 11-60% (Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Красногоров В.Б. и др., 2006; Громов М.С. и соавт., 2009). Лечение больных панкреонекрозом является крайне сложным в

результате высокого числа инфекционно-воспалительных осложнений и недостаточной эффективности антибактериальной терапии (Ворончихин В.В., 2003; Шеина Е.А., 2004). Суть хирургических мероприятий сводится к соблюдению принципа «минимальная активность по отношению к ткани железы – максимальная активность по отношению к дренированию зоны повреждения» (Алиев С.А., 2006; Толстой А.Д. и соавт., 2006; Гаврилюк В.П., Назаренко П.М., Конопля А.И., 2007; Cook J.W., 2001).

Патогенез острого панкреатита достаточно сложен и противоречив. Основное внимание в отечественных фундаментальных исследованиях направлено на изучение вопросов этиологии и патогенеза острого панкреатита (Величенко В.М., 1971; Чаплинский В.В., Гнатышак А.И., 1972), его морфологии (Бойко Ю.Г., 1978; Дюбенко К.А., 1985), биохимических нарушений (Веремеенко К.Н., 1971, Фархутдинов Р.Р., 1980) и функции поджелудочной железы (Шубникова Е.А., 1974; Глушкина В.М., 1972; Горбушина З.Е., 1971; Коротько Г.Ф., 2002) в этот период заболевания.

В настоящее время существует восемь теорий патогенеза острого панкреатита:

- 1) Каналикулярная, или «общего канала» (Opie E.L., 1901).
- 2) Сосудистая (Огнев Ю.В., Алексеев А.А., 1976; Лупальцев В.И., Кутафин Ю.Н.; 1981; Bunge G., 1903; Smith 1940, Бойко Ю.Г., 1978; Di Carlo V., Nespoli A., Chiesa R. et al., 1981; Kerner T., Vollmar B., Menger M.D. et al., 1996; Foitzik T., Eibl G., Hotz B., Hotz H. et al., 2002).
- 3) Нейрогенная (Евдокимов П.А., 1948; Первушин В.Ю., 1957; Числовский К.И., 1960).
- 4) Травматическая (Полушин Ю.С. и соавт., 2003; Пугаев А.В., 2007; Saleem S. Qader, Mats Ekelund, Roland Andersson, Stefanie Obermuller, Albert Salehi, 2003).
- 5) Инфекционно-аллергическая (Кореневич Н.Н., 1968; Чаплинский В.В., 1972; Norman J.G., Fink G.W., Franz M., Cuffey J., Carter J., 1996; Qu W.-M., Miyazaki T., Terada M., Okada K. et al., 2002). Одним из наиболее частых гельминтозов, приводящих к поражению ПЖ, считают аскаридоз. Аскариды заползают в главный

поджелудочный проток, реже – в боковые протоки, что вызывает нарушение оттока панкреатического секрета с развитием ОП разной степени тяжести (вплоть до тотального панкреонекроза). При длительном пребывании аскарид в ПЖ возможно развитие абсцесса. Кроме того, возникновение обструктивного панкреатита может быть связано с локализацией в протоках ПЖ не только аскарид, но и скоплений их яиц. В патогенезе поражения имеет значение механический и аллергический фактор. Этим объясняют развитие ХП даже после извлечения аскарид.

6) Вирусно-бактериальная теория; механизм прогрессирования вирусного панкреатита является наименее изученным, при этом в качестве основного механизма развития заболевания выступает не ферментное аутопереваривание железы ферментами, а ускорение апоптоза и дистрофии клеток, вызывающих прогрессирование фиброза железы на фоне вирусно-бактериальных инфекций, в частности вирусного гепатита. По статистике, лидирующими инфекциями данного органа являются бруцеллез и сальмонеллез (Wilson P.G., Manji M., Neoptolemos J.P., 1998; Van Felius I.D., Akkermans L.M.A., Bosscha K., Verheem A. et al., 2003; Zerboni G., Capurso G., Signoretti M. et al., 2012).

7) Метаболическая (Костюченко А.Л., 2000; Морозов С.В. и соавт., 2006; Коротько Г.Ф., 2002; Ray D., Beechey Newman N., Burditt L., Sumar N., 1996; Vasold A., Klebl F., Scholmerich J., Langgartner J., 2004).

Недостаток этих теорий, по мнению Шалимова С.А. и соавт. (2000), состоит в отождествлении этиологии и патогенеза панкреатита, признании первичности нарушения функции, а не структуры, а также в том, что они построены на основе признания ведущим какого-либо одного повреждающего фактора.

В настоящее время общепризнанна 8) ферментная теория патогенеза острого панкреатита, согласно которой все функциональные, клинические и морфологические проявления болезни объясняются патологическим общим и местным воздействием ферментов поджелудочной железы.

Основное положение этой теории – о ведущей роли трипсина в патогенезе острого панкреатита – оставалось вплоть до последнего времени неизменным (Савельев В.С., 1999-2004). В работах отечественных и зарубежных

исследователей прослеживается тенденция к формулированию и обоснованию новой, так называемой патобиохимической теории острого панкреатита (Виноградов В.В. и др., 1974; Губергриц Н.Б., Христич Т.Н., 2000; Trapnell Y.E., 1981; Matsumura N., 2001; Anderson D.K., Topazian M.D., 2004).

Согласно новым воззрениям, трипсину отводится лишь начальная, пусковая, роль в активировании других протеаз поджелудочной железы (эластаза, карбоксипептидаза, химотрипсин), калликреин-кининовой системы и системы ферментативного фибринолиза крови, которые в свою очередь вызывают ряд тяжелых местных и общих патобиохимических расстройств (Савельев В.С., 2004).

При изучении различных аспектов патогенеза острого панкреатита были получены также и данные, противоречащие основным положениям ферментной теории. С одной стороны, в ткани поджелудочной железы у животных с острым экспериментальным панкреатитом не было обнаружено активного трипсина (Trautschold I. et al., 1966). Исследователями установлено, что поджелудочная железа человека содержит специфический трипсиноподобный фермент, не обнаруженный в поджелудочной железе экспериментальных животных (Trautschold I. et al., 1966). Wanke M. (1978) считает, что в аутолизе поджелудочной железы участвуют протеазы лейкоцитов. Эти исследования позволили предложить новую концепцию патогенеза острого панкреатита, в которой трипсину отводится пусковая, начальная роль (Schmidt H., Creutzfeldt W. et al., 1967). С другой стороны, было показано, что липаза поджелудочной железы не действует на внутриклеточные триглицериды (Маль С.В., 2005).

По мнению Савельева В.С. и соавт. (2000) клиническая концепция патогенеза острого панкреатита основывается на следующих положениях:

- 1) ведущая патобиохимическая роль в развитии заболевания принадлежит липолитической и протеолитической системам ферментов поджелудочной железы, ККС, плазминовой, тромбиновой, а также симпатико-адреналовой системам,
- 2) панкреатогенная токсемия сопровождается глубокими нарушениями центральной и периферической гемодинамики,

3) очаги панкреонекроза и воспалительная демаркационная реакция первично асептичны (Савельев В.С. и соавт., 2000).

Многочисленные исследования подтверждают (Bhatia M. et al., 2000; Raraty M. et al., 2000; Johnson C.D. et al., 2001; Saleem S. Qader et al., 2003; Li Y.L., Xue J., Liu G.J., 2013), что в очагах жирового некроза содержание свободных жирных кислот более чем в десятки раз превышает обычный уровень. Это позволяет предположить, что изначальным патобиохимическим фактором, обуславливающим аутодигестивные процессы в поджелудочной железе, являются липолитические ферменты – фосфолипаза А и липаза (Raraty M. et al., 2000). Оба этих фермента выделяются железой в активном состоянии. При попадании секрета поджелудочной железы в интерстициальную ткань, например, при разрыве дуктоацинарных соединений вследствие остро развивающейся протоковой гипертензии, под воздействием липолитических ферментов может наступить некроз панкреоцитов и интерстициальной жировой клетчатки. Липаза поджелудочной железы не действует на неповрежденную клетку (Коротько Г.Ф., 2002).

Вокруг очагов жирового некроза формируется демаркационная воспалительная реакция, характер которой регулируется степенью вовлечения в патологический процесс местных медиаторов воспаления – гистамина, серотонина и катехоламинов, а также калликреин-кининовой, плазминовой и тромбиновой систем микроциркуляторного русла (Чернух А.М., 1979). Если патобиохимический процесс ограничивается этими изменениями, то формируется жировой панкреонекроз.

Преобладание перифокального плазмаррагического отека и клеточной инфильтрации при жировом панкреонекрозе в известной мере позволяет предположить ведущее значение местных медиаторных механизмов в формировании его морфофункциональных отличий. Вследствие появления в интерстиции в результате плазморрагии ингибирующих факторов часто происходит спонтанное купирование аутолитического процесса и быстрая

инволюция мелкоочагового панкреонекроза, abortивные формы которого клинически выделяются как отечный панкреатит (Чернух А.М., 1979).

Таким образом, жировой панкреонекроз ведет к медленно прогрессирующему (рецидивирующему) течению, так как формируется в результате патобиохимического воздействия липолитических ферментов поджелудочной железы и местных медиаторов воспаления.

Накопление в поврежденных липазой панкреоцитах свободных жирных кислот обуславливает сдвиг рН клетки до 3,5-4,5. Только в этих условиях в результате аутокаталитической реакции внутриклеточный трипсиноген может трансформироваться в трипсин (Trautschold I. et al, 1966). Трипсин освобождает и активирует лизосомальные ферменты, такие как эластазу, карбоксипептидазу, химотрипсин, коллагеназы и др.

Трипсин и протеазы вызывают протеолитический некробиоз панкреоцитов. Под влиянием эластазы происходит лизис преимущественно веноулярных стенок и междольковых соединительно-тканых прослоек (Черноярова О.Д., 1998; Логинов А.С. и др., 1999; Will V. et al., 1997), что приводит к обширным кровоизлияниям и способствует быстрому распространению ферментного аутолиза в поджелудочной железе и за ее пределами. Одновременно в микроциркуляторном кровеносном и лимфатическом русле поджелудочной железы трипсин активирует калликреин-кининовую, плазминовую и тромбиновую системы.

Патологическая активация этих систем ведет к углублению локальных нарушений микроциркуляции крови, увеличению геморрагического отека и развитию диссеминированных микротромбозов (Sangpill Hwang et al., 2004). При геморрагическом панкреонекрозе одновременно освобождаются и липолитические ферменты – фосфолипаза А и липаза, что усиливает активирование трипсина (Логинов А.С. и др., 1999).

Таким образом, поддерживается и усиливается цикличность взаимоактивирующих влияний липолитического и протеолитического процессов.

Каскадность развития патобиохимических реакций, возможность спонтанного купирования аутолиза и, наоборот, взаимоактивирующая связь

процессов липолиза и протеолиза объясняют отмеченную всеми авторами склонность к волнообразности или цикличности клинического течения острого панкреатита. Эти же процессы лежат в основе трансформации жирового панкреонекроза в геморрагический (Зайцев С.Ю., 2004).

Таким образом, в патогенезе острого панкреатита основное значение имеют четыре взаимообусловленных патобиохимических и морфофункциональных процесса:

1) липолиз, 2) протеолиз, 3) демаркационное воспаление с выраженными нарушениями микроциркуляции крови и лимфы, 4) панкреатогенная токсемия (Савельев В.С. и соавт., 1983).

Представление о последовательно-фазовом характере патологического процесса при остром панкреатите разделяют большинство клиницистов. Согласно ему, инициальным моментом в развитии заболевания и первой его фазой является интерстициальный отек поджелудочной железы, который вследствие активирования в интерстиции ферментов становится причиной развития панкреонекроза (Маждраков Г.М., 1961, Шелагуров А.А., 1970; Виноградов В.В. и соавт., 1974) .

Прогресс в лечении больных панкреонекрозом остается чрезвычайно неустойчивым и развивается, несмотря на применение новых препаратов, уменьшающих секрецию поджелудочной железы и антибиотиков (Иванов Ю.В., 2000; Гальперин Э.И. и соавт., 2011).

В настоящее время существуют разные точки зрения на патогенетическую концепцию острого панкреатита, и в значительной степени именно с этим связаны недостаточная обоснованность терапии и соответственно скромные результаты лечения острого панкреатита.

Несмотря на распространенность острого панкреатита среди людей, имеются лишь фрагментарные данные о патогенезе этого заболевания у домашних животных.

В настоящее время многими исследователями патогенез острого панкреатита рассматривается с позиций синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), а также нарушений реактивности иммунной системы.

При остром панкреатите определяют так называемую «триаду смерти», включающую острую печеночную, дыхательную и почечную недостаточности (Савельев В.С. с соавт., 2009).

Механизмы повреждения внутренних органов, возникающие при остром панкреатите и ведущие к полиорганной недостаточности, неразрывно связаны между собой, и связь между ними является двусторонней. Большинство исследователей считает, что в основе этих механизмов лежит системная воспалительная реакция, возникающая вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов и интегринов (Chandra R., Liddle R.A., 2013; Скутова В.А., Данилов А.И., Феоктистова Ж.А., 2016).

Согласно современным представлениям, острый панкреатит представляет собой асептический некроз поджелудочной железы с последующей воспалительной реакцией. При легком остром панкреатите деструктивные изменения отмечаются в отдельных панкреатоцитах, а основным проявлением патологического процесса является отек поджелудочной железы (отечная форма острого панкреатита) (Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., 2018).

В последние годы было показано, что тяжесть острого панкреатита определяется не самоперевариванием (аутолизом) поджелудочной железы и не феноменом «уклонения ферментов», а запуском каскада целого ряда реакций, приводящих к развитию синдрома системного воспалительного ответа (SIRS). При остром панкреатите все типичные для SIRS черты проявляются наиболее ярко и отчетливо (Шабанов В.В., 2003).

В.А.Черешневым (2001) с сотрудниками была сформулирована принципиально концепция системного воспаления как типового патологического процесса и его клинического выражения – синдрома системной воспалительной реакции (Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., 2004; Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., 2002; Бобылев А.Л., 2011).

При тяжелой агрессии независимо от этиологии воспаления развивается системный ответ организма, сопровождающийся нарушением жизненно важных функций, сепсисом и полиорганной недостаточностью.

SIRS представляет собой результат эффекта цитокинов, кининов, хемокинов, фактора, активирующего тромбоциты, молекул адгезии и других сигнальных молекул (Шабанов В.В., 2003; Губергриц Н.Б., 2000, 2008).

Основная роль в развитии SIRS принадлежит нейтрофильным лейкоцитам, мигрирующим в поврежденные ткани через стенку посткапиллярных венул (Kerner T., Vollmar B., Menger M.D. et al., 1996). При SIRS активированные лейкоциты и макрофаги продуцируют значительное количество провоспалительных медиаторов (Trapnell J.E., 1981).

Первичным источником провоспалительных медиаторов и молекул адгезии являются клетки ацинусов. Они резко активируются при повреждении клеток. Ацинарные клетки активируют синтез интерлейкина-6, интерлейкина-8 и интерлейкина-1 β (Машарипова Ю.К., Шамсутдинова М.И., 2019). Провоспалительные медиаторы, поступающие из поджелудочной железы в системный кровоток, даже в небольшом количестве индуцируют синтез интерлейкинов, белков острой фазы и молекул адгезии в других органах и тканях, инициируя так называемый цитокиновый каскад (Барсук А.В., Славинский А.А., 2012).

Известно, что воспалительные реакции неспецифичны, они проявляются при любом повреждении тканей и иммунном конфликте. При этом происходит активация нейтрофилов, макрофагов и комплемента, системы свертывания крови (Pons P., Aoki A., 1995). При воспалении непосредственно в поджелудочной железе увеличивается выработка эндотелием капилляров веществ, поддерживающих адгезию лейкоцитов крови. Считается, что активация эндотелия капилляров обуславливает повышение проницаемости стенки капилляров, образование агрегатов лейкоцитов, выброс факторов хемотаксиса и ускорение фагоцитоза. Повышенный выброс в кровоток провоспалительных цитокинов и других медиаторов способствует генерализации воспалительной реакции, миграции

лейкоцитов в органы, отдаленные от поджелудочной железы (Бойко Ю.Г. с соавт., 1978).

Показано, что воспалительные медиаторы, включая интерлейкин-1, интерлейкин-6, RAF, избыточно продуцируются при остром панкреатите (Abe T. et al., 1995; Kusske A.M. et al., 1996). Эти медиаторы вызывают активацию цитокинового каскада и способствуют переходу острого панкреатита из локального в системное заболевание (Mckay C.J. et al., 1996; Uhl W. et al., 1997; Folch E. et al., 2000). Кумулятивный эффект этих медиаторов неизбежно ведет к повышению проницаемости множества капилляров, гиповолемии, SIRS, шоку и органной недостаточности.

Тяжесть панкреатита зависит от концентрации в сыворотке интерлейкина-6. Больные с осложненным или летальным панкреатитом имеют значительно выше концентрацию сыворотки интерлейкина-6, чем больные с отечным или легким панкреатитом. Стало понятным, что эти медиаторы играют доминирующую роль в патогенезе SIRS и органной недостаточности при остром панкреатите (Митрейкин В.Ф. и соавт., 2000).

Нарушается баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Повреждающее действие медиаторов воспаления начинает превалировать над защитным.

Развивающаяся при остром панкреатите гиперцитокинемия свидетельствует о наличии феномена «цитокинового взрыва» и ответственна за патогенез развития гнойно-септических осложнений при этом заболевании (Лукина Е.А, 1998; Лобанов С.Л. и др. 2010; Андреева С.Д., 2014).

Немалую роль в развитии органной недостаточности играет эндогенная интоксикация. При этом массивное и длительное поступление токсических веществ во внутренние среды организма (кровь, лимфу, тканевую жидкость) становится фактором повреждения различных органов и систем. Первым органом-мишенью на пути панкреатогенных токсинов становится печень. Развивающаяся в 18-83,9% случаев функциональная недостаточность печени при деструктивных формах острого панкреатита значительно усугубляет тяжесть течения заболевания

и в 40-90% наблюдений заканчивается гибелью больных (Beger H.G. et al., 2000; Heinrich S. et al., 2006; Ii C. et al., 2006; Osmon S. et al., 2007).

Развитие системного воспалительного ответа при остром панкреатите тесно связано с нарушением баланса иммунной системы организма (Толстой А.Д., Попович А.М., 2003).

Кузин М.И. (2000) и Сотниченко Б.А. (2005) полагают, что при тяжелом панкреатите происходит гиперактивация макрофагов, нейтрофилов и других клеток. Это ведет к увеличению продукции и содержания провоспалительных цитокинов в периферической крови и развитию SIRS, а в дальнейшем обуславливает возникновение глубокого иммунодефицита преимущественно за счет клеточного звена.

По мнению Паскаря С.В., Косачева И.Д., Согрина Ю.Н. (2012), иммунодефицит является центральным звеном патогенеза острого деструктивного панкреатита. Важной особенностью острого деструктивного панкреатита является раннее развитие иммунодефицита. Факт резкого снижения Т-лимфоидных фракций с первых часов заболевания настолько характерен, что считается маркером тяжести деструктивного панкреатита. Это позволяет говорить о панкреатогенном иммунодефиците. Брискин и соавт. (2001) выявили угнетение фагоцитарной активности фагоцитов Т- и В-лимфоцитов, а также снижение количества всех классов иммуноглобулинов, снижение амилазы и мочевины у больных панкреатитом.

Ю.С. Винник и С.С. Дунаевская (2013) установили, что при тяжелом остром панкреатите регистрировались значительные отклонения в показателях иммунограммы. Это выражалось в снижении количества Т-хелперов до третьей степени (T_H^{-3}) и незначительном снижении Т-лимфоцитов с супрессорно-цитотоксическими функциями первой степени (T_C^{-1}). В динамике происходило снижение дефицита клеточного звена: T_H^{-1} и T_C^{-1} . На 7-е сутки снижались показатели фагоцитарного звена, а также регистрировалось повышение IgA.

Наличие и выраженность иммунодефицита находятся в прямой зависимости с тяжестью панкреатита. При легкой (отечной форме) острого панкреатита

иммунодефицита практически нет, тогда как при остром деструктивном панкреатите иммунодефицит, и даже «паралич» иммунитета, наблюдается у 100% больных (Беловолова Р.А., Возлюбленный Е.И., 2011).

Ранним проявлением иммунодефицита является абсолютная лимфопения (менее 1200 клеток в 1 мм³) за счет снижения лимфоидных популяций (Т-хелперы 1-го типа и цитотоксических лимфоцитов), что позволяет считать этот показатель ранним маркером тяжести острого деструктивного панкреатита (Pezzilli, 1995; Curly P и et al., 1998).

По данным некоторых исследователей (Рихтер и соавт., 1996; Kylanraa Back et al., 2001), можно говорить о развитии «иммунного паралича» при остром панкреатите из-за несостоятельности как специфического, так и клеточного и гуморального звеньев иммунитета с нарушением противоинфекционной защиты, а также с массивной аутоагрессией иммунной системы против собственных антигенов.

При тяжелом панкреатите неизбежно возникает вторичный иммунодефицит, обусловленный тяжестью состояния, значительными потерями белков, нарушением питания, токсическим угнетением функций печени, а также нарушениями гемодинамики, метаболизма, микроциркуляции (Widdson A., 1996; Тарасенко В.С. и соавт., 2000; Шевченко В.П., 2002).

Эти иммунопатологические нарушения усугубляются цитокин-опосредованным повреждением систем жизнеобеспечения организма (легкие, миокард, печень, почки, кишечник). Hirota M. et al. (2000) установил связь между концентрацией цитокинов в плазме и полиорганной недостаточностью у больных с острым панкреатитом.

В основе панкреатогенной полиорганной недостаточности лежит комплекс причин – развитие синдрома системной воспалительной реакции, «паралич» иммунной системы (Бурневич С.З. и соавт., 2000; Савельев В.С. и соавт., 2000).

Клинические проявления SIRS при остром панкреатите заключаются в развитии гиповолемии, гипотензии, интерстициального отека легких, нарушения защитного барьера слизистой кишечника с развитием синдрома транслокации

бактерий и токсинов в системную циркуляцию. SIRS-опосредованное поражение кишечника приобретает большое самостоятельное значение, приводя к повышению проницаемости кишечной стенки и транслокации микрофлоры с инфицированием очагов некроза в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке (Amori B., Anderson R., 1999; Chicalesi L. 2001; Hotz Y. и другие, 1999; Толстой А.Д. и Попович А.М., 2003; Gotzinger P., 2000).

Исследования последних лет доказали важную патогенетическую роль вторичного инфицирования очагов панкреонекроза условно-патогенными микроорганизмами из просвета желудочно-кишечного тракта, что обуславливает необходимость применения препаратов, способных подавлять жизнедеятельность условно-патогенной микрофлоры (Тарасенко В.С., 2000; Стадников Б.А., 2005; Боровкова Н.В., 2011; Паскарь С.В., Косачев И.Д., Согрин Ю.Н.).

К сожалению, надо признать, что, несмотря на огромное количество методов лечения, нет специфических достаточно эффективных и патогенетически обоснованных методов лечения тяжелого панкреатита (Руднов В.А., Зубарев А.С., 2005). Уточнение патогенеза острого панкреатита будет способствовать созданию обоснованных способов лечения.

Поскольку ключевыми медиаторами в запуске каскада воспалительных реакций являются интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли, то основное внимание было уделено поиску их антагонистов. Установлено, что блокада фактора некроза опухоли в эксперименте значительно уменьшает отек поджелудочной железы, выраженность некроза и воспаления с более чем двухкратным снижением летальности. Применение рекомбинантной формы естественного блокатора рецепторов к интерлейкину-1 также уменьшало тяжесть течения панкреатита с существенным снижением летальности (Norman J.G., 1998).

В настоящее время усилия большинства исследователей сконцентрированы на поисках путей предотвращения продукции медиаторов воспаления, а не их антагонистов. Это обусловлено тем, что прерывание воспалительного каскада ведет к снижению тяжести течения панкреатита лишь до реализации системного эффекта, соответствующего пику их продукции. На экспериментальных моделях

лучшие результаты были получены при блокаде рецепторов интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли – альфа (Тарасенко В.С., Смолягин А.И., Кубышкин В.А., 2000).

Важны также сроки применения блокаторов или антагонистов цитокинов. Начало болевого приступа при остром панкреатите совпадает с нарастанием концентрации цитокинов. А пик их продукции приходится на исход первых суток заболевания. 2-3-и сутки заболевания характеризуются нарастанием признаков ПОН, что соответствует развитию системного воспалительного синдрома вследствие панкреатической продукции цитокинов и запуска секреции вторичных и третичных медиаторов воспаления (Боровкова Н.В., 2011).

Поэтому возможности терапевтического применения цитокинов ограничены первыми двумя сутками с момента начала заболевания (Norman J.G., 1998).

Потенциальные воздействия на медиаторы воспаления при панкреатите представляются следующими (Буеверов А.О., 1999):

- Подавление активности макрофагов
- Блокада цитокиновых рецепторов
- Антитела к цитокинам
- Антитела к цитокиновым рецепторам
- Противовоспалительные цитокины.

Дексаметазон снижает тяжесть острого, экспериментально вызванного панкреатита у мышей, а также содержание интерлейкина-6 (Zi-Fa Wang et al., 2003).

Таким образом, современные методы уточнения патогенеза острого панкреатита и его осложнений: ПОЛ, баланс про- и противовоспалительных цитокинов, изучение структуры (морфологические методы исследования), изучение иммунного статуса при остром панкреатите – наиболее актуальны. Внимание последних исследований привлечено к роли системного воспалительного ответа в патогенезе острого панкреатита.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Схема и условия проведения эксперимента

Исследование по изучению полиорганных изменений при экспериментальном панкреатите проведено в 5 этапов:

1. Моделирование острого деструктивного панкреатита на белых крысах.
2. Исследование патоморфологических изменений внутренних органов крыс при ОДП.
3. Изучение патоморфологических изменений висцеральных систем организма свиней крупной белой породы в позднем пренатальном и постнатальном периодах развития.
4. Моделирование острого панкреатита у свиней.
5. Производственный опыт на свиньях крупной белой породы по влиянию кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл» на застенные пищеварительные железы при гастроэнтерите.

1 этап. Моделирование острого деструктивного панкреатита на белых крысах. Экспериментальное моделирование острого панкреатита воспроизводили на лабораторных животных – беспородных самцах белых крыс массой 180-200 г, которые содержались на стандартной диете (ГОСТ Р-50258-92) в условиях вивария ФГБОУ ВО «Вятская государственная сельскохозяйственная академия». Все манипуляции с лабораторными животными при моделировании острого панкреатита выполнялись согласно Приказу МЗ СССР «О гуманном обращении с экспериментальными животными» № 755 от 12.08.1977 г. Животные из опыта выводились, согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Министерства высшего образования № 724 от 13.11.1984 г.) и Приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (Таблица 1).

Для воспроизводства острого деструктивного панкреатита у лабораторных белых крыс была принята криогенная модель по Канаяну А.С. (1985). Перед моделированием острого панкреатита грызуны голодали 24 часа. Животным

первой, второй, третьей, четвертой и пятой групп (n=25) под эфирным наркозом проводили срединную лапаротомию, селезеночный сегмент ПЖ охлаждали хлорэтилом 10 секунд. После оттаивания железу возвращали в исходное положение. Брюшную полость послойно зашивали.

В шестую и седьмую группы (n=6) вошли животные, которые были подвергнуты срединной лапаротомии и 1,5-минутной экспозиции селезеночного сегмента ПЖ без воздействия на нее холодным агентом. До и после операции крысы находились на стандартном лабораторном рационе при неограниченном количестве воды.

Контрольную (интактную) группу составили 5 крыс.

Животных первой, второй, третьей, четвертой, пятой групп и контрольной группы выводили из эксперимента после эвтаназии по 5 голов через час, в 1, 3, 7, 14-е сутки (соответственно) эксперимента, из шестой группы – по 3 крысы через 1 час после моделирования острого панкреатита, из седьмой группы – по три крысы в 1-е сутки эксперимента. Взятие крови проводили из левой яремной вены.

Таблица 1 – Количество экспериментальных белых крыс

Группа	Кол-во животных	Этап эксперимента
Интактные	5	Контроль
1 группа	5	ОДП, 1 час
2 группа	5	ОДП, 1-е сутки
3 группа	5	ОДП, 3-и сутки
4 группа	5	ОДП, 7-е сутки
5 группа	5	ОДП, 14-е сутки
6 группа	3	Экстралапаротомия, 1 час.
7 группа	3	Экстралапаротомия, 1-е сут.

2 этап. Исследование патоморфологических изменений внутренних органов крыс при ОДП.

Взяты аутопаты внутренних органов (поджелудочная железа, печень, сердце, легкие, почки, селезенка, тимус) крыс для цитоморфологических исследований и кровь для гематологического и цитохимического анализа.

3 этап. Изучение патоморфологических особенностей висцеральных систем организма свиней крупной белой породы в позднем пренатальном и постнатальном периодах развития.

В работе обобщены результаты комплексных научных исследований, проведенных в период с 2006 по 2017 г. Эксперимент проведен на базе ЗАО «Агрофирма Дороничи» Кировской области, на кафедрах морфологии, микробиологии, фармакологии и ветеринарно-санитарной экспертизы, кафедре хирургии и акушерства ФГБОУ ВО «Вятская государственная сельскохозяйственная академия», на кафедре биологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет», в лаборатории патоморфологии крови Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Минздрава России.

Общая структура проведенных исследований представлена в Таблице 2.

Материалом для исследования являлись плоды и органокомплексы брюшной полости свиней крупной белой породы, которые брали от клинически здоровых животных, подобранных по принципу аналогов, хорошей упитанности и правильного телосложения.

Возраст плодов свиней определялся по Л.В. Давлетовой (1975), у животных после рождения – по бонитировочным документам зоотехнической службы ООО «Агрофирмы Дороничи» Кировской области.

Всего нами исследован биоматериал от 15 плодов и 40 свиней крупной белой породы следующих возрастных групп (Таблица 2).

Взяты аутопаты внутренних органов (поджелудочная железа, печень, сердце, легкие, почки, селезенка, тимус) свиней различных возрастных групп для цитоморфологических исследований и кровь для гематологического и цитохимического анализа.

Таблица 2 – Возраст и количество исследованных свиней

Период развития	Возраст	Количество животных
Аntenатальный период		
Ранний плодный	49 суток	5
Поздний плодный	84 суток	5
Поздний плодный	110 суток	5
Постнатальный период		
	Новорожденные	5
	14-дневные	5
	1 месяц	10
	3 месяца	5
	6 месяцев	5
	12 месяцев	5
	24 месяцев и старше	5
Итого:		55

Периодизация возраста свиней дана по Тельцову Л.П. (2009 г.).

4 этап. Моделирование острого панкреатита у свиней.

Воспроизведение экспериментального панкреатита проводили на 10 свиньях крупной белой породы массой 5-5,5 кг, в возрасте 30 суток постнатального периода развития, содержащихся на рационе, характерном для периода отъема. Эксперимент проведен на кафедре хирургии и акушерства ФГБОУ ВО «Вятская государственная сельскохозяйственная академия» с соблюдением положений Европейской конвенции по защите домашних животных (№ 125 от 13.11.87 г.). Животных разделили на 2 группы: контрольную (5 животных) и экспериментальную (5 животных). Для премедикации использован препарат «Ветранквил» 1% в дозе 1 мл / 100 кг массы. В качестве основного наркоза применялся препарат «Золетил 50» в дозе 15 мг/кг массы тела внутримышечно, местная инфильтрационная анестезия осуществлялась 0,5%-ным раствором новокаина.

Показатели температуры тела, пульса, дыхания, характеризующие общий клинический статус, определяли до введения, затем через 10 минут после инъекции «Золетила 50», а также через 1, 3, 7, 14 и 21 сутки после воспроизведения острого панкреатита. Кровь для исследования морфологического состава брали из краевой вены уха в пробирки с гепарином (100 ЕД на 1 мл крови) до введения анестетиков, а также перед проведением эвтаназии на определенных ранее этапах эксперимента.

Для создания криогенной модели острого панкреатита был предложен препарат «КриоФарма» (РУ № ФСЗ 2007/00462 от 23.10.2017 г.), который представляет аэрозоль, состоящую из смеси диметилэфира и пропана. Животные подвергнуты лапаротомии по белой линии живота, и проведен срединный предпупочный разрез. Ткани брюшной стенки рассекали послойно по общепринятой методике. Двенадцатиперстную кишку вместе с поджелудочной железой находили в области правого подреберья, выводили из брюшной полости наружу в лапаратомную рану. Далее проводили аппликацию участка органа препаратом «КриоФарма» в течение 20 секунд. Затем выдерживали обработанный участок поджелудочной железы 1 минуту над операционным полем и вправляли обратно в брюшную полость. После этого на ткани белой линии живота накладывали непрерывный шов из кетгута, а на кожу прерывистые узловатые швы из шелка № 3. Одному экспериментальному животному была проведена лапаротомия без моделирования панкреатита.

Вывод животных из эксперимента опытной группы осуществлялся на двух этапах развития патологического процесса длительностью 7 и 14 дней.

Исследование функционального статуса включало в себя анализ многочисленных параметров с использованием целого ряда различных методов, включающих осмотр, пальпацию, аускультацию, ультразвуковые, микробиологические, гельминтологические, биохимические, гематологические, гистологические методы исследования.

5 этап. Производственный опыт на свиньях крупной белой породы по влиянию кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл» на застенные пищеварительные железы при гастроэнтеритах.

Исследования проводили в период с 2012 года по 2015 год на базе СПК «Красное знамя» Куменского района Кировской области.

Объектом исследования были свиньи крупной белой породы от отъема до конца периода откорма. Кормление поросят-сосунов до 27-суточного возраста производилось готовыми престартерными комбикормами, затем, вплоть до отъема, СК-3 (готовый стартерный комбикорм № 3) второго периода. Перевод с одного

вида корма на другой осуществлялся плавно, в течение 3-5 суток. Приучение поросят к комбикорму начиналось с 5-суточного возраста, в станки размещались тарелки и задавалось небольшое количество комбикорма, который менялся в течение дня по мере загрязнения или увлажнения, но не менее 4 раз в сутки. Поение животных осуществлялось при помощи сосковых поилок, температура воды для поения была не менее 18°C. Доступ к воде не ограничивался (Андреева С.Д., Кирилловых А.С., 2018).

Поросята-отъемыши размещались в секторах, которые заполнялись поголовьем в возрасте 45-60 суток, средняя масса одного животного 9-11 кг, в течение 3 недель. Период содержания на доращивании составлял 65-80 суток, количество животных в секторе 24-25. Поросятам в зависимости от возраста скармливалось три вида готового престартерного корма, который поступал при помощи шайбового транспортера. В течение первых 3 суток подавалась смесь СК-3 и СК-4 (1:1), затем использовался корм СК-4, и далее до конца цикла скармливался СК-5. Поение животных производилось из автоматических сосковых поилок, температура воды поддерживалась не менее 18°C.

Кормление животных на откорме осуществлялось жидким кормом СК-6, с учётом фактической поедаемости (влажность корма не более 75-76%, кислотность не более 5,0 РН, температура подаваемой смеси 42-45°C).

В течение первых 3 суток после приемки животным вручную раздавались сухие корма для приучения к кормушке и профилактики стресса при переводе на жидкое кормление. Затем, в течение недели, 2 раза в сутки в кормушки подавался жидкий корм в сочетании с сухим комбикормом. За 30 суток содержания на откорме свиней кормили дважды в сутки, а с 31-го дня – 3 раза в сутки.

Объектом исследования послужили поросята-отъемыши в возрасте 45-60 суток и живой массой 10-12 кг. Были сформированы 4 группы по принципу групп-аналогов по 15 животных. Первую группу составили клинически здоровые животные; вторую – животные с явной клинической картиной гастроэнтерита (на фоне стандартных схем лечения хозяйства); третья и четвертая – животные с явной клинической картиной гастроэнтерита и применением на фоне течения болезни на

основе стандартного лечения кормовых добавок «Провитол» (3-я группа) и «Микс-Ойл» (4-я группа) (Рисунок 1).

Расчет доз кормовых добавок проводился исходя из средней нормы скармливания на голову (Большаков В., 2013). Добавки замешивались ручным способом с комбикормом непосредственно перед скармливанием (Таблица 3). После окончания откорма свиней (180-210 суток) средней массой 111-122 кг производили убой и проводился отбор материала для дальнейших исследований (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели расхода комбикормов и дозы кормовых добавок «Провитол»® и «Микс-Ойл»® в ходе опыта

Возраст поросят, суток	Вид комбикорма	Количество комбикорма, кг/сут на голову	Количество комбикорма на 15 голов, кг/сут	Доза «Провитол»®, г внутрь с кормом на 15 голов в сутки	Доза «МиксОйл»®, г внутрь с кормом на 15 голов в сутки
45-60	СК-4*	0,75	11,25	11,25	1,13
55-70	СК-5*	1,05	15,75	15,75	1,58
65-80	СК-5*	1,45	21,75	21,75	2,18

* СК – стартерный комбикорм.

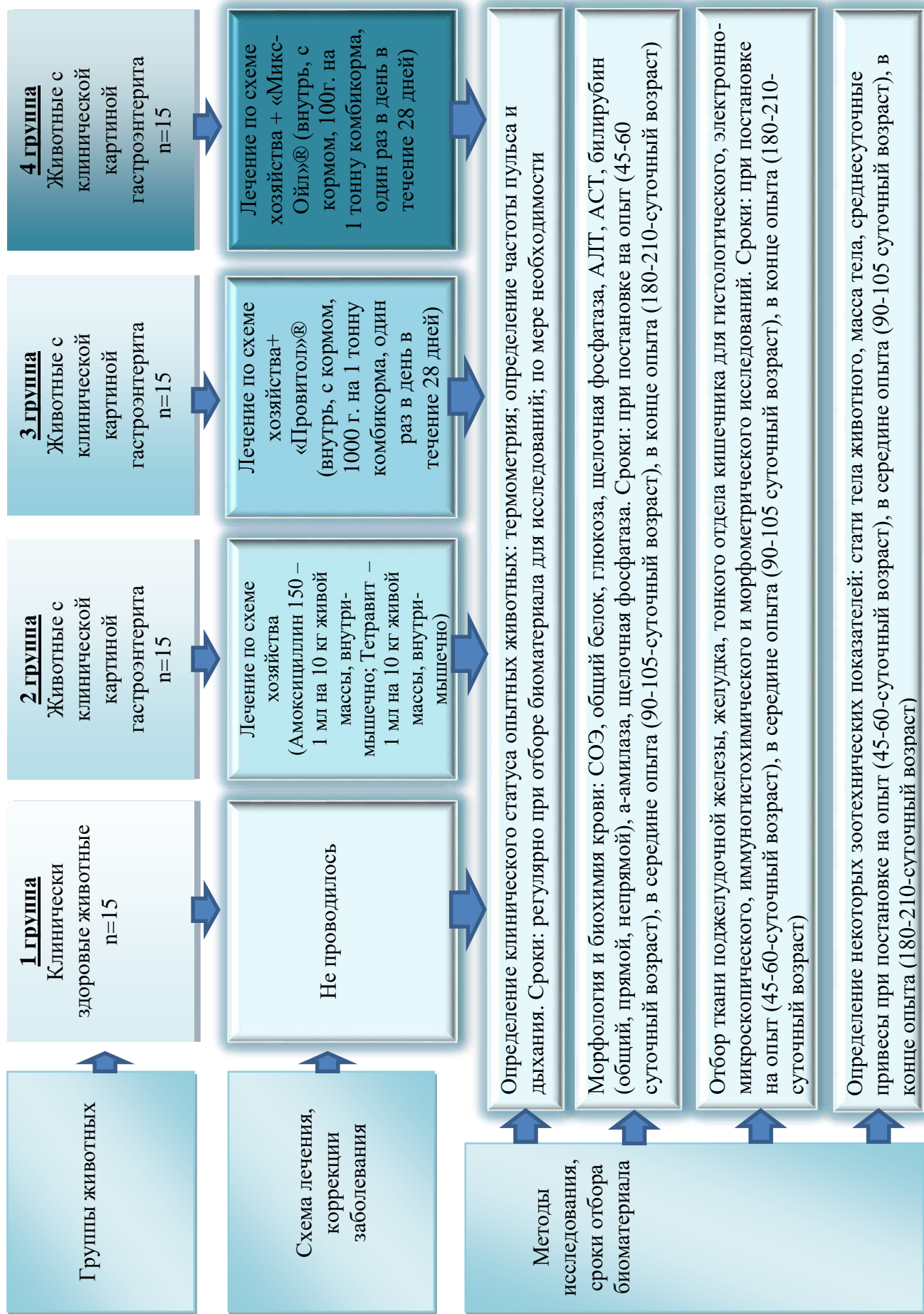


Рисунок 1 – Схема проведения опыта

2.2 Гематологические, биохимические и цитохимические методы исследования крови

Кроме изучения цитоморфологических изменений при экспериментальном моделировании острого панкреатита у крыс и свиней были проведены лабораторно-клинические исследования крови: общий анализ (морфология) и биохимические показатели (общий и прямой белок сыворотки крови, щелочная фосфатаза, α -амилаза, глюкоза, общий и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспаратаминотрансфераза (АСТ)).

Кровь крыс и свиней на различных этапах эксперимента использована для цитохимического анализа (Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика исследованного материала

Метод исследования	свиньи	свиньи, ОДП	крысы	крысы, ОДП	Всего
Гематологический	105	10	5	96	216
Биохимический	105	10	5	96	216
Цитохимический	55	10	5	96	166
Патоморфологический	105	10	5	96	216
Гистологический	105	10	35	96	246
Иммуногистохимический	-	-	10	20	30
Электронно-микроскопический	55	10	20	96	181
Морфометрический	105	10	20	96	231
Ультразвуковое исследование	-	3	-	-	3

Отбор проб крови у свиней для гематологических исследований осуществляли из большой ушной вены; в производственном опыте – при постановке на опыт в возрасте 45-60-суточном возрасте свиней, в 85-100-суточном возрасте и при убое животных в возрасте 180-210 суток. Критические периоды взяты согласно классификации по Л.П. Тельцову (Тельцов Л.П., 1993-2004).

Биохимические показатели крови свиней определяли с помощью фотоэлектроколориметра КФК 3-01 и готовых биохимических наборов Vital. Общий и прямой белок сыворотки крови определяли методом Маллоя – Эвелина; щелочную фосфатазу – оптимизированным кинетическим методом (АМП-буфер, п-нитрофенилфосфат); α -амилазу – унифицированным методом по Каравею;

глюкозу – энзиматическим колориметрическим методом. Концентрацию общего и прямого билирубина определяли унифицированным методом Ендрассика – Грофа; активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) унифицированным методом Райтмана – Френкеля; определяли коэффициент ДеРитиса (отношение АЛТ к АСТ) (Камышников В.С., 2009; Меньшиков В.В., 2011; Бажибина Е.Б., 2012).

При проведении цитохимического исследования мазки крови крыс и свиней окрашивали на СДГ по Р.П. Нарциссову (1996); на кислую фосфатазу по М.Г. Шубичу (1980); на гликоген по Шиффу (Козинец Г.И., Макарова В.А., 1997) в лаборатории патоморфологии крови Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Минздрава России. Полученные цифровые данные приведены в единицах международной системы СИ.

С помощью бинокулярного микроскопа БИОЛАМ (ув. 10x100) изучали препараты, подсчитывали лейкоцитарную формулу, результаты цитохимического исследования оценивали по методу G. Astaldi и L. Verga (1957). Результаты представляли в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК) по Karpow L. (1976). Интенсивность КФ, СДГ и гликогена в лимфоцитах и нейтрофилах оценивали путем полуколичественного анализа, учитывали дифференциальную окраску специфических гранул, их расположение и концентрации в клетках крови, используя следующие градации характера реакции в клетках:

0 – в цитоплазме нет положительного материала;

+ – в цитоплазме выявляются отдельные гранулы или «венчик» из одного ряда окрашенных зерен;

++ – в цитоплазме клеток выявляется венчик из 2 рядов окрашенных гранул или интенсивно окрашенная цитоплазма в нейтрофильных гранулоцитах;

+++ – в цитоплазме лимфоцитов выявляются три венчика из окрашенных гранул, цитоплазма нейтрофилов ярко-красного цвета с четкой зернистостью. Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы Primer of Biostatistics 4.03 ($p \leq 0,05$).

2.3 Патоморфологическое исследование органов и тканей

При моделировании острого панкреатита крыс первой, второй, третьей, четвертой, пятой групп и контрольной группы выводили из эксперимента после эвтаназии по 5 голов через час, в 1, 3, 7, 14-е сутки (соответственно) эксперимента, из шестой группы – по 3 крысы через 1 час после моделирования острого панкреатита, из седьмой группы – по три крысы в 1-е сутки эксперимента. Патологоанатомическое исследование проводили на кафедре биологии ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия».

Перед началом производственного опыта (45-60-суточный возраст поросят), в середине опыта (85-100-суточный возраст свиней), после окончания опыта (180-210 суток) производили контрольный убой животных и отбор материала для морфологических исследований. Вскрытие животных осуществлялось в специализированном убойном пункте СПК «Красное знамя» Куменского района Кировской области. Проводилось детальное посистемное патологоанатомическое исследование, на каждое животное заведен протокол вскрытия. Для определения микроскопических изменений отобран биологический материал для дальнейшего гистологического исследования (поджелудочная железа, печень, желудок, двенадцатиперстная кишка, толстая кишка, почки, селезенка, легкие) (Андреева С.Д., Кирилловых А.С., Шустова П.С., 2018).

2.4 Гистологические, иммуногистохимические, ультрамикроскопические и морфометрические методы исследования

Гистологическое изучение органов лабораторных животных и свиней проводили в лаборатории патоморфологии крови в Кировском НИИ гематологии и переливании крови и в областной ветеринарной лаборатории (г. Киров). Исследуемые кусочки ткани размером 1 см³ фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном (рН 7,0) растворе формалина. Материал для световой микроскопии после освобождения от фиксатора заключали в гистологические кассеты для дальнейшей проводки с использованием гистопроцессора закрытого типа SakuraTissue-Tek[®] VIP[™] 5Jr (Япония) и модульной системы заливки парафином SakuraTissue-Tek[®] TEC[®]. После изготовления парафиновых блоков готовили

гистологические срезы толщиной 4-5 мкм при помощи ротационного микротомы, в дальнейшем депарафинировали и окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятым методикам, а также пикрофуксином по Ван-Гизону. Гистологические препараты изучали с использованием бинокулярного микроскопа XS-90 (Андреева С.Д., Кирилловых А.С., Шустова П.С., 2018).

Иммуногистохимическое исследование проводили на серийных парафиновых срезах толщиной 5 мкм, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полилизинном (Menzel-Glaser, Германия). После фиксации формалином для освобождения антигенов использовали тепловую демаскировку антигенов в микроволновой печи Samsung при мощности 800 Вт в течение 10 минут в цитратном буфере при pH 6,0. Срезы поджелудочной железы, печени и селезенки были окрашены с использованием иммунной метки на антитела против фактора VIII-связного антигена и антигена, ассоциированного с пролиферацией MIB-1; CD3 (CD3poly, PS1, PC3/188A, CD3-12) – пан-Т-клеточный антиген и миелопероксидаза. В качестве растворителя антител использовали раствор ANTIBODY DILUENT (Dako Cytomation). Для уточнения структуры ткани срезы дополнительно окрашивались гематоксилином Майера в течение 3 минут. Дегидратация и заключение в бальзам осуществляли в соответствии с принятыми методиками (Андреева С.Д., Кирилловых А.С., Шустова П.С., 2018).

Для электронно-микроскопического исследования материал, полученный при вскрытии, обрабатывался стандартным способом: кусочки ткани органов фиксировали в 2,5%-ном забуференном глутаральдегиде, заключали в смесь ЭПОН-812 и эралдита по общепринятой методике. Полутонкие и ультратонкие срезы окрашивали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу 30 минут и промывали проточной водой. Ультраструктуру тканей изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (Япония). Приготовление блоков, нарезку, окраску, просмотр и фотографирование срезов проводили в Центре электронной микроскопии Института биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина при Российской академии наук (пос. Борок, Некоузский район, Ярославская область, <http://www.ibiw.ru>).

Морфометрическую оценку функционального состояния застенных пищеварительных желез, почек, селезенки, легких и сердца проводили с помощью программного обеспечения анализа изображений Image Scope Color M (LEICA, GmbH). Для анализа функциональной активности экзокринных и эндокринных клеток поджелудочной железы и гепатоцитов рассчитывали ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) в клетках по формуле $ЯЦО = S_{я} / S_{ц}$, где $S_{я}$ – площадь ядра клетки, $S_{ц}$ – площадь цитоплазмы. Статистическую математическую обработку полученных цифровых данных проводили методом по Г.Ф. Лакину (1990). Математическую обработку данных осуществляли с помощью программы Microsoft®Excel 2007, Microsoft®Word 2007. Достоверность различий сравниваемых величин определяли по t-критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$.

2.5 Ультразвуковое исследование животных в эксперименте по моделированию острого панкреатита у свиней

Трем животным после проведения операции по моделированию острого панкреатита на 7-е сутки проводилось ультразвуковое исследование в ветеринарной клинике «Ноев ковчег» (г. Киров) на аппарате MINDRAY DP-6600 кандидатом ветеринарных наук, доцентом Вараксиной Ж.В. Для УЗИ животные были предварительно подготовлены. В день обследования свиньи содержались на щадящей диете с дачей достаточного количества воды. Для проведения УЗИ животное фиксировали в лежачем спинном положении и на кожу брюшной стенки наносили гель. Ультразвуковым датчиком с частотой 3.5-6 МГц в параллельных, продольных, поперечных и косых срезах при трансабдоминальном доступе обследовалось левое подреберье, область мечевидного отростка, поясничная область брюшной полости свиньи в течение десяти минут для определения топографического положения и структурного состояния печени, поджелудочной железы и почек животного.

2.6 Микробиологические исследования в эксперименте по моделированию острого панкреатита у свиней

Для контроля чистоты эксперимента провели бактериологическое исследование воздуха в операционной и стационаре для содержания животных. В операционной исследованию воздуха проводили перед операцией, после облучения ультрафиолетовыми лучами. В стационаре для животных исследование воздуха проводили трижды: в день операции, на 14-е сутки и 21-е сутки эксперимента. При исследовании использовали седиментационный метод исследования воздуха и чашки Петри со стерильным МПА. Расчет количества микроорганизмов проводили по формуле Омелянского В.Л.:

$$X = (A \times 5 \times 100 \times 1000) : V \times 10 \times T, \quad (1)$$

где А – количество выросших колоний;

В – площадь чашки Петри, см²;

Т – время экспозиции, мин.;

5, 10, 100 – индексы Омелянского В.Л.;

1000 – количество литров в 1 м³ воздуха.

Для выявления изменений количественного и качественного состава микрофлоры фекальных масс и биологических жидкостей наиболее информативен бактериологический метод.

Для бактериологического исследования использовали методические рекомендации, утвержденные МЗ РСФСР 14 апреля 1977 года, «Бактериологическая диагностика дисбактериоза». Для взятия фекальных масс использовали стерильные пробирки с палочкой для взятия кала. Кал отбирали в процессе естественной дефекации в количестве не менее 2-5 граммов. Забор серозных жидкостей из брюшной и грудной полостей осуществляли стерильным шприцом в объеме по 2 мл. Отбор фекальных масс и биологических жидкостей проводили дважды во время операции и в послеоперационный период на 3, 7, 14 и 23-и сутки.

В лаборатории кафедры морфологии, микробиологии, фармакологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ВГСХА для определения количества микроорганизмов и идентификации аэробной и анаэробной микрофлоры использовали метод десятикратных разведений с последующим высевом на питательные среды.

При исследовании фекальных масс проводили посев: для бифидобактерий на питательную среду для выделения и культивирования бифидобактерий (Бифидум-среда) из разведений 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} в дозе 1 мл; для лактобактерий на питательную среду для выделения и культивирования лактобацилл (лактобакагар) из разведений 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} в дозе 1 мл; для кишечной палочки на среду Эндо из разведений 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} в дозе 0,1 мл; для стафилококков на молочно-солевой агар из разведений 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} в дозе 0,05 мл; для бактериоидов на МПА с глюкозой из разведений 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} в дозе 0,05 мл; для клостридий на среду Китт – Тароцци и железосульфитную среду (ЖСС-2) из разведений 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} в дозе 1 мл; для грибов на среду Сабуро из разведений 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} в дозе 0,1 мл; для энтерококков на селенитовый бульон из разведений 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} в дозе 0,05 мл.

Кроме указанного метода использовали общепринятую методику первоначального посева на питательный бульон (ГРМ-бульон) и питательный агар (ГРМ-агар) из разведений 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-8} , 10^{-9} в дозе 0,1 мл.

При первичном бактериологическом исследовании биологических жидкостей для обнаружения аэробной и анаэробной микрофлоры посев проводили из нативного материала на МПБ, МПА, среду Сабуро, среду Эндо, среду Китт – Тароцци, молочно-солевой агар, железосульфитную среду (ЖСС-2), селенитовый бульон в дозе 0,05 мл.

При повторном исследовании посев производили как из нативного материала, так и из полученных разведений 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} на питательные среды в дозе 0,1 мл.

Посевы для выявления факультативно-анаэробной микрофлоры культивировали при 37°C 24-48 часов, посевы на среде Сабуро при $28-30^{\circ}\text{C}$

96 часов, бифидобактерии – 48 часов, бактероиды и лактобактерии в анаэробе при 37⁰С – 4-5 суток.

Из оставшегося исследуемого материала изготавливали мазки, которые окрашивали по методу Грама и микроскопировали (x1000).

При анализе данных микробиологического исследования мы учитывали характерную клиническую картину и патологоанатомические изменения в организме экспериментальных животных.

2.7 Экономико-математические методы

Полученные данные в производственном опыте по влиянию кормовых добавок на организм свиней обработаны экономическими и математическими методами. Достоверность различий сравниваемых величин определяли по t-критерию Стьюдента и F-критерию Фишера. Вычисляли среднюю арифметическую (M), статистическую ошибку средней арифметической (m), достоверность разницы между средними арифметическими двух вариационных рядов по критерию достоверности (p), таблице Стьюдента-Фишера. Данные, имеющие вероятность ошибки $p \leq 0,05$, называли значимыми; показания с вероятностью ошибки $p \leq 0,01$ – очень значимыми, а значения с вероятностью ошибки $p \leq 0,001$ – максимально значимыми. Разницу между двумя величинами считали достоверной при уровне вероятности $p < 0,05$. Математическую обработку данных осуществляли с помощью программы Microsoft[®]Excel 2007.

Экономическую эффективность рассчитывали по Никитину А.А., Фомичеву В.В. (2016). Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий основана на сравнении между собой показателей предотвращенного ущерба с затратами на зооветеринарные мероприятия. В исследовании использованы следующие показатели:

1. Коэффициенты для установления предотвращенного ущерба от болезней.
2. Общий экономический ущерб от болезней животных до проведения лечения: потери продукции из-за болезней животных и снижения их

продуктивности, убытки от падежа, вынужденного убоя животных, затраты на проведение ветеринарных мероприятий.

3. Предотвращенный ущерб.

4. Денежные затраты на лечение.

5. Показатели экономической эффективности ветеринарных мероприятий, уровень их рентабельности (или окупаемости затрат).

1. Ущерб от потери продукции за время болезни:

$$У_{\text{пн}} = (В_3 - В_6) \times М_3 \times Т \times Ц, \quad (2)$$

где $У_{\text{пн}}$ – ущерб от потери продукции за время болезни, руб.;

$В_3$ – среднесуточный прирост здоровых животных по хозяйству, г;

$В_6$ – среднесуточный прирост больных животных в хозяйстве, г;

$Т$ – продолжительность заболевания (дней);

$Ц$ – средняя цена реализации 1 кг продукции, руб.

2. Предотвращенный ущерб от потери продукции переболевшими животными отражает, на сколько сокращаются потери продукции от снижения заболеваемости или частоты болезни при применении препаратов.

$$П_{\text{п}} = У_{\text{п}} \times К_{\text{л}}, \quad (3)$$

где $П_{\text{п}}$ – предотвращенный ущерб от потери продукции переболевшими животными, руб.;

$К_{\text{л}}$ – коэффициент излечившихся животных;

$У_{\text{п}}$ – ущерб от недополучения продукции.

Предотвращенный ущерб в результате лечения:

При проведении производственных опытов по определению эффективности лечебных препаратов определяется ущерб от потери продукции за время болезни или опыта по формуле:

$$П_{\text{у}} = М_{\text{л}} \times К_{\text{л}} \times Ж \times Ц - У, \quad (4)$$

где $М_{\text{л}}$ – число животных, подверженных лечению;

$K_{л}$ – коэффициент летальности;

$Ж$ – средняя масса одного животного;

$Ц$ – цена единицы продукции (руб.);

$У$ – фактический экономический ущерб (руб.)

3. Экономический эффект в ходе ветеринарных мероприятий

$$\mathcal{E}_в = \Pi_y - \mathcal{Z}_в, \quad (5)$$

где Π_y – предотвращенный ущерб в результате лечения;

$\mathcal{Z}_в$ – затраты на ветеринарные мероприятия.

4. Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 р. затрат:

$$\mathcal{E}_р = \mathcal{E}_в : \mathcal{Z}_в, \quad (6)$$

где $\mathcal{E}_в$ – экономический эффект (руб.);

$\mathcal{Z}_в$ – затраты на ветеринарные мероприятия и оплату труда работников (руб.)

(Андреева С.Д., Кирилловых А.С., Шустова П.С., 2018).

В клинических, гематологических и микроскопических исследованиях использовали утвержденные Департаментом ветеринарии МСХ РФ методы и методики исследования. Данные исследований обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Работа выполнена на базе кафедры морфологии, микробиологии, фармакологии и ветеринарно-санитарной экспертизы Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Вятская государственная сельскохозяйственная академия», на кафедре биологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» (под руководством доктора медицинских наук Распутина Павла Геннадьевича) в период с 2008 по 2020 гг.

3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Гематологические, биохимические и цитохимические показатели периферической крови крыс в норме и при моделировании ОДП

3.1.1 Гематологические, биохимические и цитохимические показатели периферической крови интактных крыс

При моделировании острого панкреатита на грызунах анализ крови является важной частью диагностического процесса и дает важную информацию о клинико-физиологическом состоянии животного.

Представленные в Таблице 5 показатели количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрации гемоглобина были получены в соответствии с методами, описанными в главе «Материалы и методы исследования», показатели лейкограммы определяли микроскопическим методом.

Как видно из полученных результатов (Таблица 5) у беспородных самцов крыс средние значения количества эритроцитов – $5,03 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$, концентрации гемоглобина – $148,7 \pm 1,85$ г/л. Общее количество лейкоцитов у самцов составляет $5,3 \pm 0,15 \times 10^9/л$, самой многочисленной субпопуляцией являются лимфоциты (63,6%). Таким образом, кровь крыс имеет лимфоцитарный профиль, по которому можно судить в дальнейшем о развитии воспалительного процесса. При этом наблюдается невысокий уровень гранулоцитов, их появление в крови будет служить сигналом о нарушении аутоиммунных реакций организма.

Содержание тромбоцитов $395,4 \pm 7,1 \times 10^9/л$ у интактных животных будет учитываться при анализе свертывающей способности крови.

Гемограмма интактных животных является критерием для проведения цитохимических исследований при моделировании острого панкреатита.

Таблица 5 – Общий анализ крови и лейкограмма интактных крыс ($M \pm m$)

Кол-во крыс	Эритроциты $10^{12}/л$	Нв (г/л)	Тромбоциты $\times 10^9/л$	Лейкоциты ($10^9/л$)	Эозин. %	Палоч %	Сегм. %	Лимф. %	Мон. %	СОЭ мм/ч
n=5	5,03±0,03	148,7±1,85	395,4±7,1	5,3±0,15	0	1,0±0	34±1,15	63,6±1,2	1,3±0,33	1,0±0,03

Референсные биохимические показатели являются важными критериями при анализе развития воспалительного процесса в поджелудочной железе и нарастании полиорганных изменений в организме экспериментальных животных. Полученные данные представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Биохимические показатели сыворотки крови крыс при моделировании острого деструктивного панкреатита ($M \pm m$)

Этап эксперимента	Интактные n=5	Лапаротомия n=5	1 час n=3	1-е сутки n=3	3-и сутки n=4	7-е сутки n=5	14-е сутки n=3
Общий белок, г/л	82,1±2,4	81,5±1,5	80,2±1,5	79,5±3,9*	75,3±2,0*	78,1±6,8*	80,9±1,0
Мочевина, ммоль/л	5,3±0,3	5,4 ±0,5	5,7±0,2*	5,9±0,1*	6,1±0,2*	5,5±0,8*	5,4±0,1
Креатинин, мкмоль/л	2,3±0,1	2,4±0,2	2,5±0,4	2,6±0,9	3,8±0,4*	3,3±0,1*	2,8±0,2*
Холестерин общий, ммоль/л	2,8±1,6	2,8±0,7	2,8±0,6	2,9±0,8	4,0±0,5*	3,8±0,6	3,4±0,8
АсАТ, Ед/л	399±21,3	397±11,8	396±20,4	395±19,3	420±16,2	440±15,7	383±11,2
АлАТ, Ед/л	130±20,1	130±16,1	130±12,1	125±15,6	137±11,3	140±9,1	123±15,1
Глюкоза, ммоль/л	4,4±1,3	4,4±1,8	4,5±0,6	5,8±0,8*	6,1±0,3*	5,6±0,9*	5,4±0,9
Билирубин общий, ммоль/л	10,5±1,6	10,5±0,9	10,8±1,8	12,5±0,4*	20,3±2,1*	18,5±0,6*	15,4±0,6*
Билирубин связанный, ммоль/л	4,2±1,5	4,1±0,8	4,3±1,5	5,2±0,8*	6,4±0,8*	5,9±0,9*	5,1±0,5*
α-амилаза, Ед/л	839±115,2	840±45,7	850±75,4	996±85,7*	1054±110,2*	912±35,2	860±72,2

* $p \leq 0,05$.

Известно, что белки плазмы крови выполняют разнообразные функции: поддерживают рН крови, играют иммунозащитную роль, создают комплексы с углеводами, гормонами, липидами и другими веществами, поэтому мы определяли

концентрацию общего белка в сыворотке крови ($82,1 \pm 2,4$ г/л у интактных животных), который определяет протекание обменных процессов в организме. Гепатотоксическим действием обладает повышенное содержание пигментов печени в крови экспериментальных животных. Поэтому одними из биохимических критериев метаболизма нами взяты референсные значения креатинина у интактных крыс $2,3 \pm 0,1$ мкмоль/л, холестерина $2,8 \pm 1,6$ ммоль/л, билирубина общего $10,5 \pm 1,6$ ммоль/л, холестерина общего $2,8 \pm 1,6$ ммоль/л.

Причиной или следствием полиорганных поражений является нарушение нормального функционирования ферментных процессов. В ходе исследований была определена активность печеночных ферментов: аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ), аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) ($399 \pm 21,3$ Ед/л и $130 \pm 20,1$ Ед/л соответственно); а также фермента поджелудочной железы α -амилаза ($839 \pm 115,2$ Ед/л у интактных животных).

Одним из показателей развития ОДП является избыток глюкозы, который действует как патогенетический фактор, его показатель у интактных животных составляет $4,4 \pm 1,3$ ммоль/л.

Таким образом, выявленный нами диапазон изучения основных биохимических показателей при моделировании острого панкреатита позволяет ориентироваться в установленных нормативных количественных значениях для белых беспородных крыс на различных этапах эксперимента.

Цитохимическое исследование крови экспериментальных животных при остром деструктивном панкреатите расширяет представление о патогенезе острого панкреатита. Ферментный статус форменных элементов крови отражает не только функциональное состояние самих этих клеток, но и показатели метаболизма тканей внутренних органов, указывает на иммунологическую реактивность и способность организма участвовать в иммунном ответе. Для цитохимического исследования нами были выбраны гликоген как критерий углеводного обмена и показатель потребности в глюкозе; СДГ как специфическая метка митохондрий, и по ее активности можно судить об интенсивности аэробного дыхания в клетках; кислая фосфатаза как фермент, который ускоряет распад молекул в организме.

Определение уровня данных показателей в крови экспериментальных животных имеет важное значение для диагностики состояния здоровья.

Референсные значения среднего цитохимического коэффициента (СЦК) гликогена, СДГ и кислой фосфатазы представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Средний цитохимический коэффициент содержания гликогена, сукцинатдегидрогеназы и кислой фосфатазы в нейтрофилах и лимфоцитах в эксперименте «Моделирование острого деструктивного панкреатита (ОДП)» у интактных крыс, $n=5$; ($M\pm m$)

Гликоген	Нейтрофилы	1,81±0,05
	Лимфоциты	1,56±0,04
Кислая фосфатаза	Нейтрофилы	0,66±0,01
	Лимфоциты	0,18±0,01
Сукцинатдегидрогеназа	Нейтрофил	1,69±0,05
	Лимфоцит	0

В нейтрофильных элементах крови белых крыс активность гликогена выявлена в виде мелких гранул красного или малинового цвета, расположенных в цитоплазме клеток на розоватом фоне. В лимфоцитах зерна гликогена диффузно расположены в цитоплазме. Они могут быть мелкими и обычно не сливаются (Рисунок 2). При подсчете клеток обращали внимание на интенсивность окраски, расположение и концентрацию гранул. Средние показатели СЦК гликогена в клетках крови интактных животных составили $1,81\pm 0,05$ и $1,56\pm 0,04$ в нейтрофилах и лимфоцитах соответственно.

Кислая фосфатаза (КФ) – гидролитический фермент, локализующийся в лизосомах цитоплазмы клетки, имеющий непосредственное отношение к процессам внутриклеточного метаболизма. КФ выявляется в виде гранул красного цвета в цитоплазме клеток крови (Рисунок 3). Их референсные значения у интактных крыс представлены в Таблице 7.

Активность СДГ как фермента, отвечающего за энергетический обмен в клетках крови, определяется по отложению синих гранул диформаза в цитоплазме нейтрофилов и лимфоцитов (Рисунок 4). У интактных крыс в лимфоцитах не обнаружена локализация СДГ, а СЦК содержания в нейтрофилах составило $1,69\pm 0,05$.

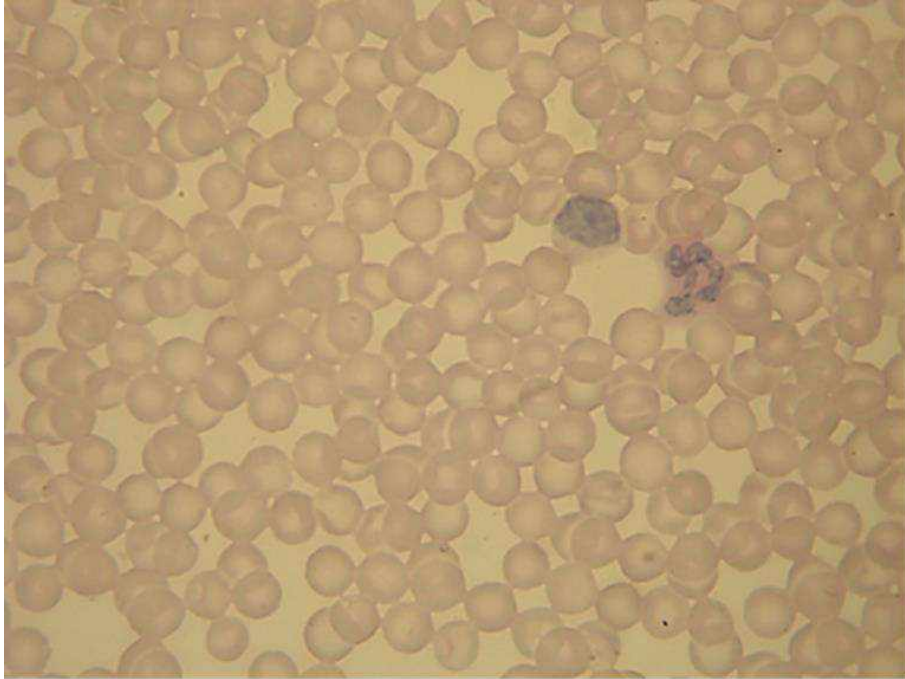


Рисунок 2 – В мазке крови интактной крысы реакция на гликоген в нейтрофиле I степени, в лимфоците – 0 степень. Окраска по Шиффу. Ув. х 400.

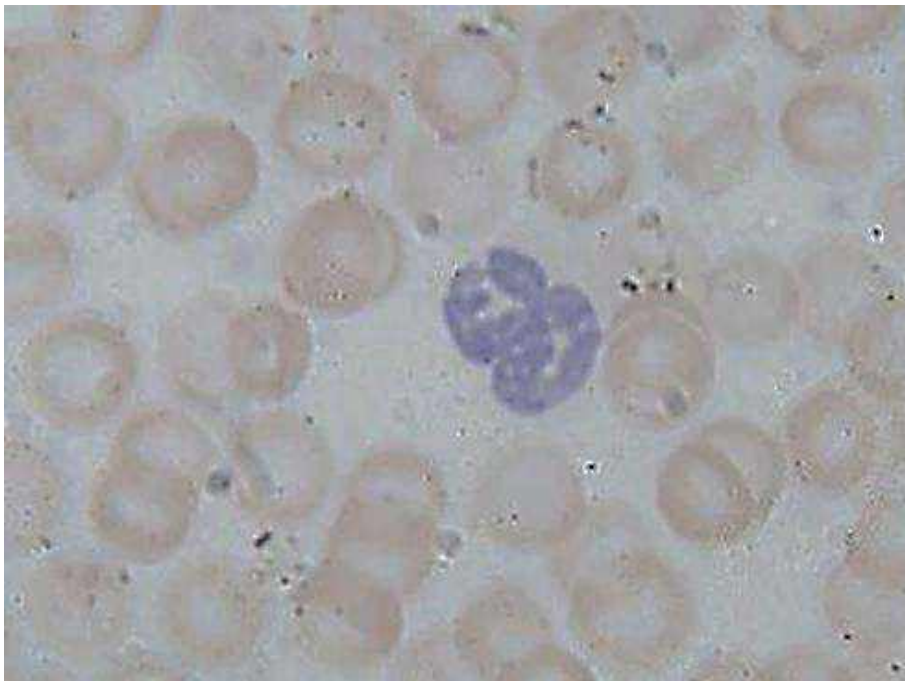


Рисунок 3 – В мазке крови интактной крысы в нейтрофиле отсутствует кислая фосфатаза. Окраска по Шубичу М.Г. Ув. х 1000.

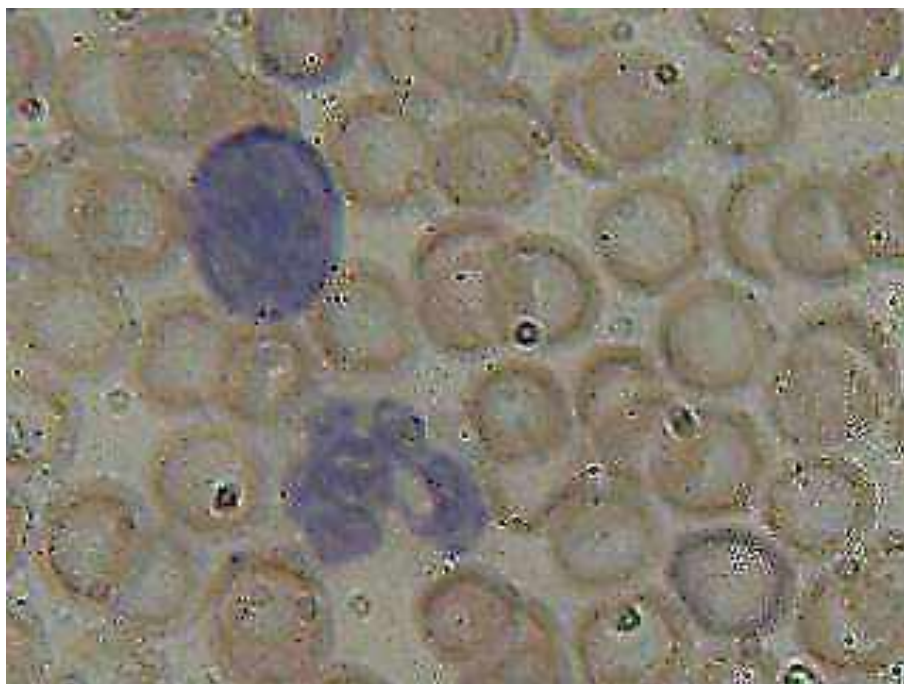


Рисунок 4 – Лимфоциты и нейтрофил с отрицательной реакцией на СДГ у интактной крысы.
Окраска по Нарциссову Р.П. Ув. х 1000.

Данные гематологических, биохимических и цитохимических исследований интактных животных являются критериями при анализе патоморфологических изменений, которые происходят при развитии острого панкреатита в организме экспериментальных животных и углубляют представление о механизмах развития воспалительного процесса.

3.1.2 Гематологические, биохимические и цитохимические показатели периферической крови крыс при ОДП

Сразу после холодового воздействия на поджелудочную железу лабораторных животных наблюдается увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в периферической крови (3,04 и 0,19 тыс./мкл в первой группе, 2,27 и 0,075 тыс./мкл у животных с лапаротомией против 1,87 и 0,055 тыс./мкл в контрольной группе). Волна лейкоцитоза в 1-й час после повреждения формируется за счет освобождения маргинального пула ПЯЛ, что реализуется при повышении уровня адреналина в крови. Выраженность нейтрофильного лейкоцитоза положительно коррелирует со степенью тяжести травмы: чем

массивнее повреждение, тем выше численность сегментоядерных нейтрофилов в крови.

Активация комплемента и повышение концентрации IL-1 в сыворотке крови при ОДП (1-я группа) приводит к выбросу в системную циркуляцию костно-мозгового резерва НГ и активации стволовых клеток предшественников гранулоцитопоэза за счет увеличения концентрации GCSF, о чем свидетельствует возрастание содержания палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови в первый час после оперативного вмешательства. У крыс, подвергнутых лапаротомии, уже в 1-е сутки после операции наблюдается снижение численности циркулирующих ПЯЛ ниже нормы (Таблица 8), ввиду их направленной миграции в альтерированный участок. Данная тенденция сохраняется к 3-м суткам посттравматического периода (1,513 и 0,178 тыс./мкл против 1,87 и 0,055 тыс./мкл у интактных животных). Угнетение факторов неспецифической резистентности при ОДП наблюдается к 7-м суткам, что определяется привлечением НГ в очаг деструкции (Таблица 8). Мобилизация ПЯЛ в зону альтерации приводит к уменьшению их способности мигрировать в дополнительно формируемые очаги воспаления. Наличие большой некротизированной поверхности при ОДП сопряжено с генерализованной активацией комплемента, при этом сенсibilизированные нейтрофилы диффузно инфильтрируют периваскулярные пространства в различных органах и тканях, повреждая эндотелий сосудов на дистанции от первичного очага альтерации, что является причиной появления локальных некрозов. Поэтому наиболее выраженное снижение числа НГ в периферической крови отмечается на 14-е сутки осложненного посттравматического процесса (0,84 и 0,051 тыс./мкл по сравнению с 1,87 и 0,055 тыс./мкл в контроле). У животных с лапаротомией тенденция к нормализации численности пула НГ периферической крови наблюдается, начиная с 7-х суток после операции и завершается к концу 2-й недели (1,5 и 1,885 тыс./мкл сегментоядерных нейтрофилов соответственно). Динамика числа лимфоцитов периферической крови отражает состояние механизмов специфической адаптации. Травма, индуцированная холодным агентом, приводит к тому, что в 1-й час

развития патологического процесса происходит клеточное опустошение тимуса и селезенки, которое приводит к резкому увеличению числа лимфоцитов в периферическом русле (6,05 тыс./мкл у животных с ОДП против 3,46 тыс./мкл в контрольной группе).

Лейкопеническую направленность динамики числа агранулоцитов при индуцированном ОДП в 1-е сутки можно объяснить усилением перехода популяции лимфоцитов в альтерированные ткани. Содержание клеток лимфоидного ряда остается сниженным в течение 2 суток посттравматического периода (2,916 тыс./мкл в 1-е сутки и 3,17 тыс./мкл в 3-и сутки). Вероятно, что иммунокомпетентные клетки также могут накапливаться в лимфоузлах, дренирующих зону повреждения. Начиная с 7-х суток течения ОДП, наблюдается тенденция к увеличению пула циркулирующих лимфоцитов, которая сохраняется к 14-м суткам (соответственно 3,88 и 4,13 тыс./мкл), т.к. в раннем посттравматическом периоде произошла стимуляция лейкопоэза интерлейкинами и антигенами и освободились тканевые территории лимфоидных органов. В 1-й час после операции у животных с лапаротомией наблюдается незначительное снижение численности лимфоцитов (3,32 тыс./мкл). При неосложненном течении посттравматического периода уже в 1-е сутки происходит увеличение количества клеток лимфоидного ряда в 2 раза по сравнению с контролем (7,96 тыс./мкл против 3,46 тыс./мкл в контроле). Лимфоцитоз сохраняется к 7-м суткам, на 14-е сутки показатели остаются повышенными (4,42 тыс./мкл), что указывает на благоприятный исход заболевания. Послеоперационный период при экспериментальном ОДП в течение первых суток характеризуется моноцитозом (Таблицы 9, 10).

Возрастание численности мононуклеаров, нейтрофилов в сочетании со снижением содержания лимфоцитов свидетельствует об активации механизмов неспецифической резистентности организма. Относительное содержание моноцитов в течение первых 3 суток в 1-й группе животных с ОДП может быть использовано для определения вероятности инфекционных осложнений, а соотношение лимфоцит/моноцит в первые сутки после травмы коррелирует с

вероятностью выживания и развития гнойно-септических осложнений. Так, у животных в контрольной группе это соотношение составило 31,5:1, во 2-й группе – 39,5:1, тогда как в 1-й – 6,75:1. Снижение в 1-е сутки при ОДП содержания лимфоцитов (2,916 тыс./мкл) и увеличение числа моноцитов более чем в 4 раза по сравнению с контролем (0,44 тыс./мкл против 0,11 тыс./мкл) коррелирует с развитием инфекционных осложнений, поэтому летальность в этот период составила 80%. Нормализация показателя происходит к 14-м суткам (0,1 тыс./мкл).

У животных с лапаротомией максимальное число моноцитов отмечается на 3-и сутки постоперационного периода (0,267 тыс./мкл против 0,11 тыс./мкл у интактных животных). Восстановление показателя происходит в течение 2-й недели, и к 14-м суткам он становится ниже (0,065 тыс./мкл), чем у животных из контрольной группы, что объясняется усилением процессов регенерации поврежденных тканей. Лейкоциты эозинофильного ряда являются важными факторами поддержания тканевого и иммунологического гомеостаза, т.к. обладают способностью экспрессировать на своей поверхности разнообразные рецепторы и адгезивные молекулы. За счет секреции IL-2 данная популяция гранулоцитов участвует в регуляции функций иммунокомпетентных клеток.

Появление эозинофилов при ОДП наблюдается в 1-е сутки (0,108 тыс./мкл), что вызвано увеличением уровня GM-CSF, который стимулирует выход эозинофилов в циркуляторное русло. У животных, подвергнутых лапаротомии, появление эозинофилов наблюдается лишь на 7-е сутки эксперимента (0,075 тыс./мкл), что в 1,7 раза ниже, чем при ОДП. Это объясняется замедлением миграции эозинофилов в ткани, что приводит к их длительной циркуляции в системном кровотоке. При этом количество моноцитов у животных 1-й и 2-й групп в течение эксперимента считается высоким, подтверждая, что цитокины (IL-3, 5, GM-CSF), секретлируемые как мононуклеарными клетками, так и эозинофилами, потенцируют функциональную активность друг друга.

Таблица 8 – Морфологический состав крови крыс в эксперименте по моделированию острого панкреатита

Этап эксперимента	Интактные n=5	Лапаротомия n=3	1 час n=3	1-е сутки n=3	3-и сутки n=4	7-е сутки n=5	14-е сутки n=3
Гемоглобин, г/л	148,7± 1,85	134,3± 11,3*	152,3± 2,52*	137,4± 7,86*	111,0± 11,7*	129,8± 7,8*	120,0± 5,0*
Эритроциты, x10 ¹² /л	5,03± 0,03	4,16± 0,2*	4,53± 0,1*	4,28± 0,3*	3,0± 0,3*	4,18± 0,2*	3,93± 0,4*
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	5,3± 0,15	9,2± 2,6*	9,73± 3,1*	5,48± 0,16*	5,45± 0,7*	5,72± 0,4*	5,13±0,2
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	395,4± 7,1	390,8± 8,7	386,8± 0,6	365,8± 3,8*	369,8± 1,9*	376,5± 5,6*	381,8± 9,6
СОЭ, мм/ч	1,0±0,03	2,0±0,8	2,6±0,8	2,0±0,37	1,5±0,2	1,8±0,2	1,6±0,4

* $p \leq 0,05$ при сравнении с интактными животными.

Выводы:

1. При экспериментальном ОДП наблюдается двухфазная динамика изменений количества НГ: с первичным повышением и последующим их снижением. В этом случае воспалительный очаг теряет для нейтрофилов свое приоритетное значение, что ведет к развитию SIRS.

2. При создании ОДП в раннем послеоперационном периоде наблюдается лейкопения, что зависит от степени повреждений, наличия сопутствующей патологии и совпадает по времени с повышением концентрации стрессорных гормонов в сыворотке крови.

3. Соотношение лимфоцит/моноцит в первые сутки после индукции ОДП коррелирует с вероятностью выживания экспериментальных животных и развития у них гнойно-септических осложнений.

4. ОДП характеризуется увеличением числа эозинофилов (в 1-е и 7-е сутки эксперимента), что может свидетельствовать об активации специфических механизмов адаптации, формировании высокого цитотоксического потенциала гранулоцитов и развитии реакций гиперчувствительности, которые в свою очередь могут служить причиной вторичных повреждений тканей.

5. Выявленные циклические изменения популяций лейкоцитов при экспериментальном ОДП свидетельствуют о развитии SIRS и позволяют

прогнозировать его течение, что может быть использовано при выборе медикаментозных средств и составлении схем лечения.

Таблица 9 – Лейкограмма животных с экспериментальным панкреатитом (тыс./мкл), $M \pm m$

Показатель	Этап эксперимента				
	1 час n=3	1-е сутки n=3	3-и сутки n=4	7-е сутки n=5	14-е сутки n=3
Лейкоциты	5,73±3,1	5,4±0,1	5,45±0,72*	5,72±0,46	5,13±0,84*
Эозинофилы	0	0,1±0,0	0	0,12±0,01*	0
Палочкоядерные нейтрофилы	0,19±0,14	0,05±0,0*	0,05±0,007*	0,05±0,004*	0,05±0,001*
Сегментоядерные нейтрофилы	3,04±1,33	1,89±0,10*	1,98±0,94*	1,58±0,41*	0,84±0,22*
Нейтрофильные гранулоциты	3,23±1,47	1,94±0,0*	2,02±0,9	1,64±0,41*	0,89±0,26*
Лимфоциты	6,05±1,9	2,91±0,2*	3,17±0,64*	3,88±0,35*	4,13±0,67*
Моноциты	0,44±0,05	0,43±0,1	0,23±0,06	0,17±0,04	0,1±0,05

* $p \leq 0,05$ при сравнении с интактными животными.

Таблица 10 – Лейкограмма животных после лапаротомии (тыс./мкл), $M \pm m$

Показатель	Этап эксперимента				
	1 час n=5	1-е сутки n=3	3-и сутки n=4	7-е сутки n=5	14-е сутки n=3
Лейкоциты	5,8±2,1	9,2±0,1*	8,9±2,5*	7,5±1,5*	6,5±2,7*
Эозинофилы	0	0	0	0,07±0,007	0,06±0,001
Палочкоядерные нейтрофилы	0,07±0,02	0,16±0,01*	0,17±0,12*	0,05±0,004	0,06±0,006
Сегментоядерные нейтрофилы	2,27±0,97	1,65±0,21*	1,51±0,93*	1,58±0,94*	1,88±0,99*
Нейтрофильные гранулоциты	2,34±0,99	1,81±0,32*	1,69±1,05*	1,57±0,94*	1,95±0,99*
Лимфоциты	3,32±0,84	7,19±2,42*	6,94±2,31*	5,7±1,31*	4,42±1,5
Моноциты	0,11±0,02	0,18±0,04	0,26±0,03	0,15±0,01	0,06±0,002

* $p \leq 0,05$ при сравнении с интактными животными.

При моделировании острого панкреатита происходит формирование выраженного эндотоксикоза и проявляются признаки полиорганной недостаточности, что отражается в существенном изменении биохимических показателей крови (Таблица 11).

Таблица 11 – Биохимические показатели сыворотки крови крыс при моделировании острого деструктивного панкреатита ($M \pm m$)

Этап эксперимента	Интактные n=5	Лапаротомия n=5	1 час n=3	1-е сутки n=3	3-и сутки n=4	7-е сутки n=5	14-е сутки n=3
Общий белок, г/л	82,1±2,4	81,5±1,5	80,2±1,5	79,5±3,9*	75,3±2,0*	78,1±6,8*	80,9±1,0
Мочевина, ммоль/л	5,3±0,3	5,4 ±0,5	5,7±0,2	5,9±0,1*	6,1±0,2*	5,5±0,8	5,4±0,1
Креатинин, мкмоль/л	2,3±0,1	2,4±0,2	2,5±0,4*	2,6±0,9*	3,8±0,4*	3,3±0,1*	2,8±0,2*
Холестерин общий, ммоль/л	2,8±1,6	2,8±0,7	2,8±0,6	2,9±0,8	4,0±0,5*	3,8±0,6	3,4±0,8
АсАТ, Ед/л	399±21,3	397±11,8	396±20,4	395±19,3	420±16,2	440±15,7	383±11,2
АлАТ, Ед/л	130±20,1	130±16,1	130±12,1	125±15,6	137±11,3	140±9,1	123±15,1
Глюкоза, ммоль/л	4,4±1,3	4,4±1,8	4,5±0,6	5,8±0,8*	6,1±0,3*	5,6±0,9	5,4±0,9
Билирубин общий, ммоль/л	10,5±1,6	10,5±0,9	10,8±1,8	12,5±0,4*	20,3±2,1*	18,5±0,6*	15,4±0,6*
Билирубин связанный, ммоль/л	4,2±1,5	4,1±0,8	4,3±1,5	5,2±0,8*	6,4±0,8*	5,9±0,9*	5,1±0,5
α -амилаза, Ед/л	839± 115,2	840± 45,7	850± 75,4	996± 85,7*	1054± 110,2*	912± 35,2	860± 72,2

* $p \leq 0,05$ при сравнении с интактными животными.

Приведенные в таблице результаты показывают, что отмечается нарушение функциональной активности печени. Так, нами на 3-и сутки ОДП зафиксировано нарастание концентрации креатинина на 65,2% ($p < 0,05$) по отношению к показателям интактных животных. К окончанию эксперимента уровень креатинина остается высоким и превышает показатель здоровых животных на 21,1%, и составил $2,8 \pm 0,2$ мкмоль/л.

Нарушение пигменторегулирующей функции печени при ОДП было отмечено в виде повышения содержания билирубина в сыворотке крови на 1,46 раза ($p < 0,05$) к завершению эксперимента, и на 3-и сутки концентрация общего и прямого билирубина была гораздо выше, чем в группе интактных животных, и составила соответственно $20,3 \pm 2,1$ и $6,4 \pm 0,8$ ммоль/л. Восстановление пигменторегулирующей функции печени происходило медленно в течение

эксперимента, но не достигли клиренсных значений общего и связанного билирубина в плазме здоровых животных ($10,5 \pm 1,6$ и $4,2 \pm 1,5$).

Кроме того, в эксперименте по моделированию ОДП было выявлено повышение активности в крови печеночных ферментов, что можно расценивать как проявление цитолитического синдрома, о чем свидетельствует наличие морфологических изменений печеночной паренхимы под влиянием панкреатогенных токсинов. Наиболее высокие показатели АсАТ и АлАТ отмечены на 7-е сутки ОДП ($440 \pm 15,7$ и $140 \pm 9,1$ Ед/л соответственно). Снижение активности печеночных ферментов АсАТ и АлАТ в крови крыс свидетельствует о меньшей интенсивности воспалительных и цитолитических процессов в печени к завершению эксперимента на 14-е сутки ($383 \pm 11,2$ и $123 \pm 15,1$ Ед/л), что незначительно ниже, чем у контрольных животных ($399 \pm 21,3$ и $130 \pm 20,1$ Ед/л). Эти показатели указывают на снижение ферментативной активности печени экспериментальных животных.

В условиях опыта зафиксировано достоверное повышение образования панкреатического фермента α -амилазы ($1054 \pm 110,2$ Ед/л), данный показатель превышает контрольные значения в 1,22 раза. Снижение уровня фермента в крови происходит в короткие сроки, и его уровень незначительно превышает значения фоновых показателей ($890 \pm 72,2$ Ед/л и $860 \pm 115,2$ Ед/л).

Исследование показало, что симптомы интоксикации к 1-м суткам у животных с лапаротомией были менее выражены и быстрее корригировались. Эти животные становились более активными, реагировали на внешние раздражители. У них быстро восстанавливались поведенческие реакции. Они начинали принимать воду уже к началу 2-х суток. Животные, у которых проводилось моделирование острого панкреатита в течение всего периода наблюдения (14 суток), находились в сопорозном состоянии, длительно отказывались от воды, наблюдалась значительная потеря массы тела и гибель животных (Таблица 13).

Таблица 12 – Летальность животных по этапам и срокам эксперимента по моделированию острого панкреатита

Этапы эксперимента	Число погибших животных					Общее количество павших животных	Летальность, %
	1 час	1-е сутки	3-и сутки	7-и сутки	14-е сутки		
Эксперимент ОДП, n=25	2	2	1	0	2	7	28
Лапаротомия, n=5	1	1	0	0	0	2	8
Контроль, n=5	0					0	0

В экспериментальной группе животные погибали в 1-е и 3-и сутки наблюдения с момента воспроизведения модели заболевания (Таблица 12). Состояние крыс в 7-е и 14-е сутки оставалось угнетенным. Принимать воду крысы начинали лишь к концу второго дня эксперимента. При появлении интереса к корму, его поедали крайне осторожно, быстро теряли вес, были выражены явления кахексии и дегидратации. Среди животных, которым проводилась лапаротомия, не было летальных исходов. У крыс с моделированием ОДП было зафиксирована летальность 20%.

Снижение массы тела животных к завершению эксперимента до $186,5 \pm 0,1$ составило 6,2% в сравнении с интактными животными (Таблица 13).

Таблица 13 – Динамика массы тела крыс в эксперименте по моделированию острого панкреатита (г) ($M \pm m$)

Этап эксперимента	Интактные n=5	Лапаротомия n=3	1 час n=3	1-е сутки n=3	3-и сутки n=4	7-е сутки n=5	14-е сутки n=3
Масса тела	$195,5 \pm 6,1$	$196,6 \pm 2,2$	$193,6 \pm 3,2$	$193,5 \pm 0,4$	$183,4 \pm 0,7^*$	$185,0 \pm 0,6^*$	$186,5 \pm 0,1^*$

* $p \leq 0,05$ при сравнении с интактными животными.

Цитохимическая характеристика содержания гликогена в клетках крови крыс при ОДП

В нейтрофильных элементах крови белых крыс изучена цитохимическая активность гликогена, выявленная в виде мелких гранул красного или малинового цвета, расположенных в цитоплазме клеток на розоватом фоне.

В первый час развития ОДП резко снижался показатель СЦК содержания гликогена в нейтрофилах по сравнению с интактными животными (0,67 и 1,81 соответственно, $p < 0,05$). При лапаротомии количество гликогена оставалось почти таким же (СЦК=1,78), что и в группе сравнения (Рисунок 5). В течение первых суток содержание гликогена повышается у крыс с острым панкреатитом до СЦК $1,62 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), что может быть результатом ферментативного дефекта лизосом и освобождения собственного клеточного гликогена (Рисунок 6). У животных с лапаротомией он остается на прежнем уровне ($1,78 \pm 0,04$).

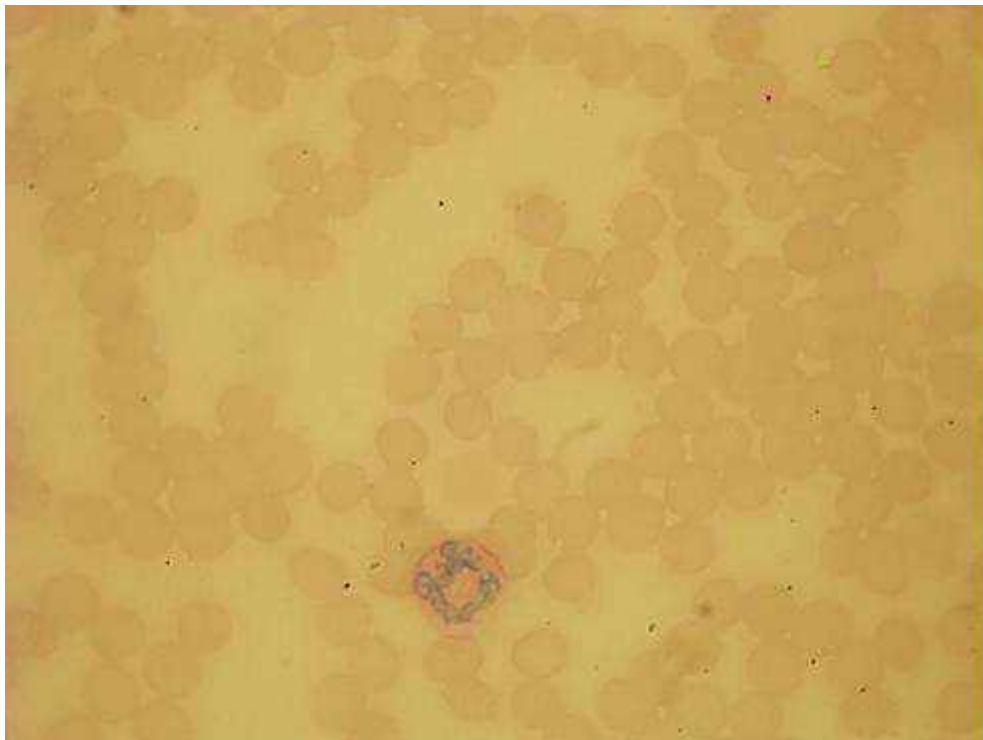


Рисунок 5 – Реакция на гликоген в сегментоядерном нейтрофиле I степени в 1-й час ОДП.

Окраска по Шиффу. Ув. x 1000.

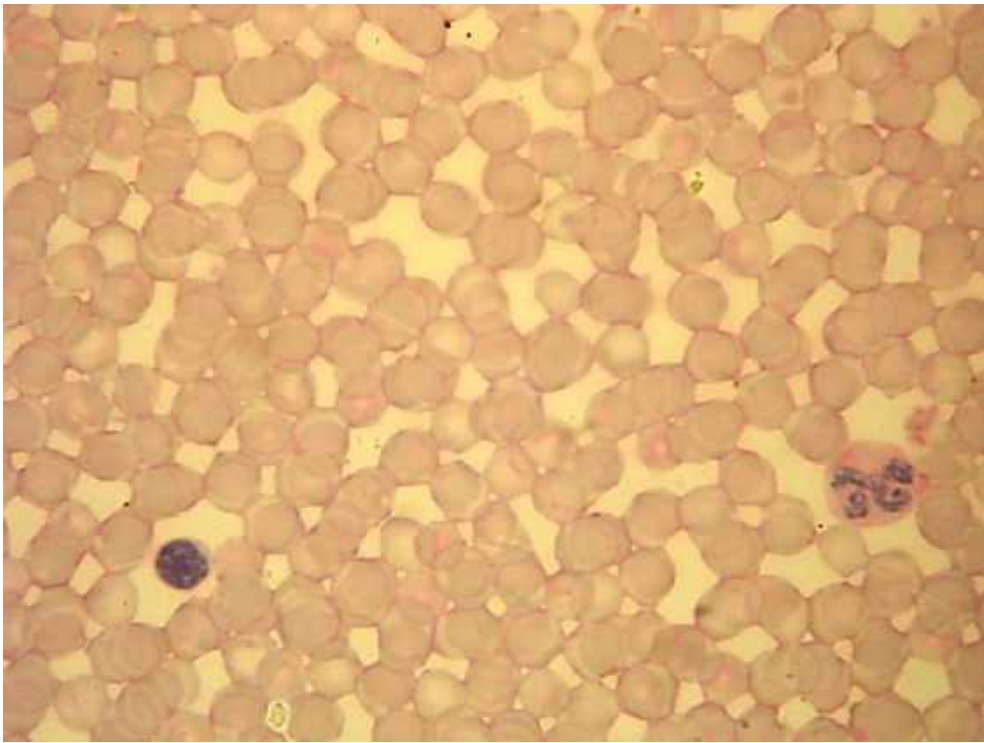


Рисунок 6 – Среди эритроцитов мазка крови экспериментального животного расположен лимфоцит 0 степени (слева) и сегментоядерный нейтрофил I степени реакции на гликоген (справа). 1-е сутки ОДП. Окраска по Шиффу. Ув. x 1000.

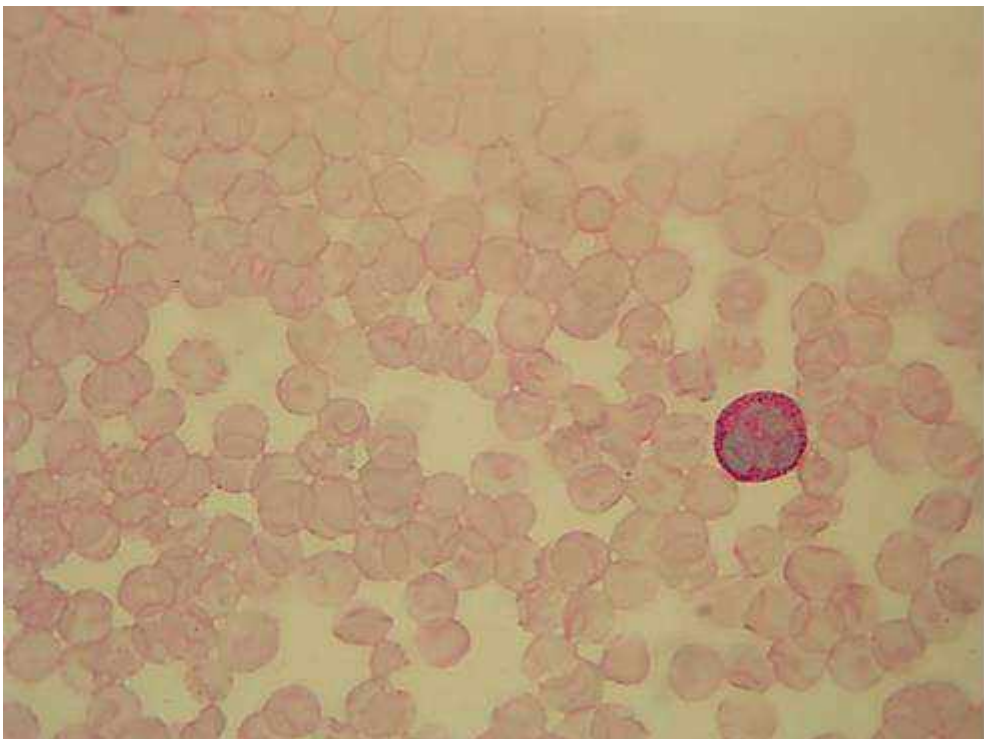


Рисунок 7 – В мазке крови крысы на 3-и сутки ОДП реакция на гликоген в сегментоядерном нейтрофиле IV степени. Окраска по Шиффу. Ув. x 1000.

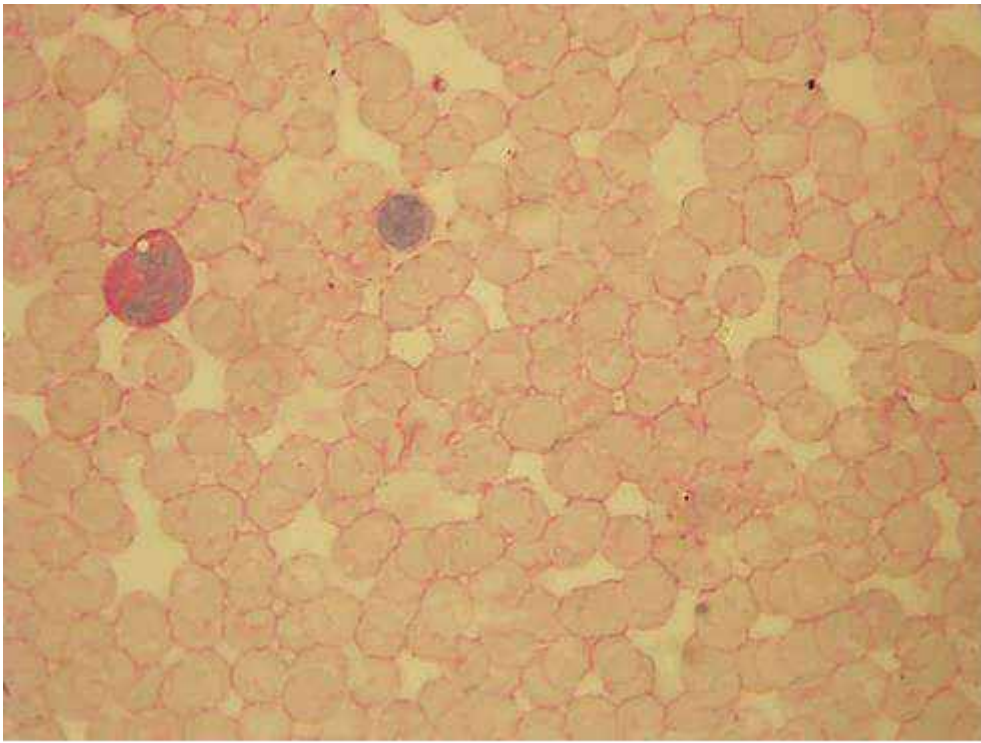


Рисунок 8 – В мазке крови крысы на 7-е сутки ОДП реакция IV степени на гликоген в сегментоядерном нейтрофиле и в лимфоците I степени. Окраска по Шиффу. Ув. x 1000.

Спустя трое суток с момента начала эксперимента СЦК содержания гликогена в нейтрофилах увеличивается в 2,5 раза (1,68 против 0,67 у интактных животных) (Рисунок 7). К седьмым суткам развития ОДП в экспериментальной группе (Рисунок 8) происходит частичное снижение уровня СЦК до 1,4, что сопоставимо с показателем содержания гликогена при лапаротомии ($p < 0,05$), но значительно ниже, чем у интактных животных (1,81).

Завершение эксперимента происходило на 14 сутки; у животных опытных групп с развитием ОДП показатель содержания гликогена составил 1,5 и увеличился в 2,2 раза с начала эксперимента, но на 11,2% остался ниже, чем у интактных животных (Рисунок 9). Незначительное повышение количества гликогена нейтрофилов при ОДП связано с появлением новой популяции клеток. В лимфоцитах зерна гликогена диффузно расположены в цитоплазме. Они могут быть мелкими и обычно не сливаются.

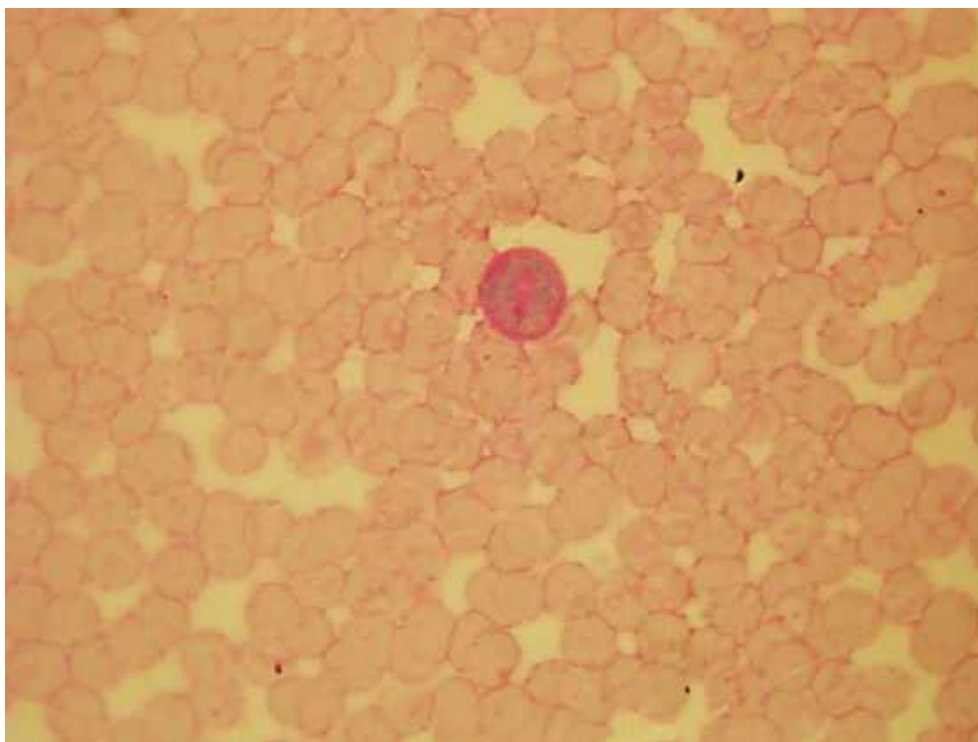


Рисунок 9 – В мазке крови крысы на 14 сутки ОДП реакция на гликоген в сегментоядерном нейтрофиле IV степени и в лимфоците I степени. Окраска по Шиффу. Ув. х 1000.

С начала развития ОДП в течение первого часа СЦК гликогена снижается в 2,6 раза с 1,56 до 0,6, при лапаротомии у крыс такого явления не наблюдается (СЦК=1,53). Наивысший показатель содержания гликогена в лимфоцитах при ОДП наблюдается в первые сутки (СЦК=1,4), но остается ниже, чем у интактных животных. Снижение содержания гликогена в лимфоцитах происходит на третьи и седьмые сутки эксперимента (1,25 и 1,02 соответственно) и остается ниже, чем у интактных животных.

К окончанию эксперимента по моделированию острого панкреатита СЦК содержание гликогена в лимфоцитах приближается к одинаковому значению с животными с лапаротомией (1,18), но на 25% ниже, чем у контрольных животных (Таблица 14).

Выводы

1. При ОДП в нейтрофильных гранулоцитах первоначально происходит резкое снижение содержания гликогена в 3 раза по сравнению с интактными животными (СЦК=0,67), что связано с активностью ферментативных процессов, происходящих при фагоцитозе поврежденных клеток поджелудочной железы.

2. Восстановление параметров СЦК содержания гликогена в нейтрофилах происходит к третьим суткам (СЦК=1,68) и стабильно остается ниже, чем в контрольной группе до 14 суток.

3. Содержание ШИК – положительного материала в лимфоцитах при ОДП резко падает в первый час эксперимента до 0,6, но восстанавливается в течение суток, что вызвано освобождением лизосомальных ферментов лимфоидных клеток.

4. Снижение СЦК содержания гликогена в лимфоцитах при ОДП происходит до 14 суток и остается ниже на 25%, чем в контрольной группе, что вызвано истощением ферментативных возможностей лимфоцитов.

Таблица 14 – Средний цитохимический коэффициент содержания гликогена в нейтрофилах и лимфоцитах в эксперименте «Моделирование острого деструктивного панкреатита (ОДП)» (M±m)

Вид эксперимента	Клетки крови	1 час n=3	1-е сутки n=3	3-и сутки n=4	7-е сутки n=5	14-е сутки n=3
ОДП n=18	Нейтрофилы	0,67±0,34*	1,62±0,5*	1,68±0,01*	1,4±0,19*	1,5±0*
	Лимфоциты	0,6±0,3*	1,4±0,16*	1,25±0,01*	1,02±0,16*	1,18±0*
Лапаротомия n=3	Нейтрофилы	1,78±0,01*	1,78±0,04*	1,68±0*	1,36±0*	1,42±0*
	Лимфоциты	1,53±0,05	1,82±0,01*	1,81±0,1*	1,28±0*	1,18±0*
Интактные n=5	Нейтрофилы	1,81±0,05				
	Лимфоциты	1,56±0,04				

* $p \leq 0,05$ при сравнении с интактными животными.

Воспалительные процессы в поджелудочной железе усиливают проницаемость клеточных мембран ациноцитов. При этом наблюдается повышение уровня ферментов в крови и моче, в том числе кислой и щелочной фосфатазы.

Содержание кислой фосфатазы в нейтрофилах

В нейтрофилах крови крыс при моделировании ОДП изучено содержание кислой фосфатазы, которая выявлялась в цитоплазме клеток по гранулам красного цвета.

Нашими исследованиями установлено, что в первый час эксперимента СЦК содержания КФ достоверно увеличился в 1,5 раза ($0,99 \pm 0,06$) при сравнении с интактными животными ($0,66 \pm 0,01$). При лапаротомии концентрация кислой фосфатазы снизилась до $0,43 \pm 0,12$ в нейтрофилах, что вызвано травматическим воздействием, оказавшимся единственным стрессорным фактором (Таблица 15).

В течение первых суток СЦК содержания кислой фосфатазы увеличился в 2,48 раза, что вызвано осуществлением нейтрофильными гранулоцитами функции фагоцитоза и переваривания поврежденных клеток поджелудочной железы. При ОДП активность нейтрофилов резко возросла, что потребовало значительной траты ферментативных запасов клеток крови. У животных после лапаротомии этот показатель хотя и повысился ($0,85 \pm 0,02$), но незначительно при сравнении с интактными животными ($p \leq 0,05$).

Спустя трое суток с момента начала эксперимента СЦК содержания КФ снизился до $0,28 \pm 0,03$. Такой невысокий показатель связан с активной миграцией нейтрофилов в пораженный участок поджелудочной железы, что подтверждалось гистологическими исследованиями. В рециркуляции крови спустя трое суток с начала эксперимента начинал участвовать медуллярный пул лейкоцитов с незначительным количеством ферментов.

Таблица 15 – Средний цитохимический коэффициент содержания кислой фосфатазы в нейтрофилах и лимфоцитах при ОДП ($M \pm m$)

Вид эксперимента	Клетки крови	1 час n=3	1-е сутки n=3	3-и сутки n=4	7-е сутки n=5	14-е сутки n=3
ОДП n=18	Нейтрофилы	$0,99 \pm 0,06^*$	$1,64 \pm 0,01^*$	$0,28 \pm 0,03^*$	$1,29 \pm 0,05^*$	$1,41 \pm 0,09^*$
	Лимфоциты	$0,79 \pm 0,1^*$	$1,39 \pm 0,02^*$	$0,1 \pm 0,04$	$1,03 \pm 0,16^*$	$0,88 \pm 0,09^*$
Лапаротомия n=3	Нейтрофилы	$0,43 \pm 0,12^*$	$0,85 \pm 0,02^*$	$0,68 \pm 0,05$	$0,57 \pm 0,07^*$	$0,42 \pm 0,06^*$
	Лимфоциты	$0,33 \pm 0,17^*$	$0,5 \pm 0,01^*$	$0,81 \pm 0,09^*$	$0,68 \pm 0,08^*$	$0,38 \pm 0,9^*$
Интактные n=5	Нейтрофилы	$0,66 \pm 0,01$				
	Лимфоциты	$0,18 \pm 0,01$				

* $p \leq 0,05$ при сравнении с интактными животными.

К седьмым суткам развития ОДП в экспериментальной группе происходило значительное повышение уровня СЦК до $1,29 \pm 0,05$ и оставалось значительно выше, чем у интактных животных ($0,66 \pm 0,01$).

Завершение эксперимента происходило на 14-е сутки; у животных опытной группы с развитием острого деструктивного панкреатита показатель содержания КФ составил $1,41 \pm 0,09$ и увеличился в 2,1 раза с начала эксперимента при сравнении с интактными животными. При лапаротомии СЦК в нейтрофилах остался на прежнем уровне ($0,42 \pm 0,06$), как и в начале эксперимента ($0,43 \pm 0,12$).

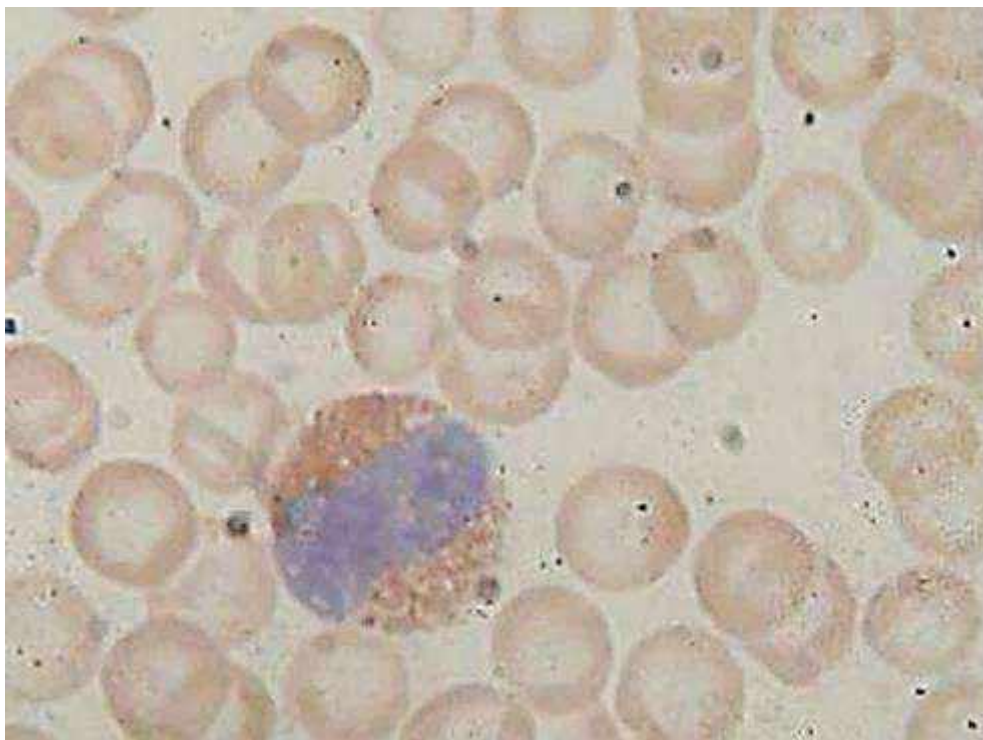


Рисунок 10 – В мазке крови крысы на 14-е сутки ОДП в лимфоците содержание кислой фосфатазы IV степени. Окраска по Шубичу М.Г. Ув. х 1000.

Содержание кислой фосфатазы в лимфоцитах

В лимфоцитах окрашенные зерна, сигнализирующие о наличии кислой фосфатазы, диффузно расположены в цитоплазме. Они могут быть мелкими и трудно определяются. Полученные в ходе эксперимента данные согласуются со сведениями Ф.Г.Дж. Хейхоу и Д. Кваглино, что этот фермент может быть обнаружен во всех клетках крови и костного мозга, за исключением зрелых

лимфоцитов. У интактных крыс СЦК составил $0,18 \pm 0,01$. С начала развития ОДП в течение первого часа у крыс в лимфоцитах выявлено значительное количество зерен и коэффициент составил $0,79 \pm 0,1$, что в 4,3 раза выше по сравнению с интактными животными.

В первые сутки ОДП коэффициент содержания КФ в лимфоцитах СЦК составил $1,39 \pm 0,02$ и увеличился по сравнению с предыдущим этапом в 1,75 раза.

На третьи сутки развития воспаления в поджелудочной железе участки альтерации подвергались лимфоцитарной инфильтрации, что отразилось цитохимически в виде резкого снижения концентрации кислой фосфатазы ($0,1 \pm 0,04$).

На этапе обострения панкреатита на седьмые сутки происходит повторное повышение концентрации кислой фосфатазы в лимфоцитах до $1,03 \pm 0,16$, что свидетельствует о возрастании фагоцитарной функции и лизосомальной активности клеток крови.

К моменту завершения эксперимента по моделированию острого панкреатита на 14-е сутки СЦК (Рисунок 10) содержания КФ в лимфоцитах составил $0,88 \pm 0,09$, что в 4,8 раза выше, чем у интактных крыс, и в 2,3 раза больше, чем в лимфоцитах у животных после лапаротомии (Таблица 15).

Выводы

1. Повышение концентрации кислой фосфатазы в нейтрофилах крыс при ОДП происходит волнообразно. Максимального уровня СЦК достиг в первые сутки ($1,64 \pm 0,01$) и сохранился высоким в течение эксперимента.

2. Средний цитохимический коэффициент содержания кислой фосфатазы в нейтрофилах увеличился в 2,1 раза с начала эксперимента при сравнении с интактными животными. При лапаротомии СЦК в нейтрофилах остался на прежнем уровне ($0,42 \pm 0,06$), как и в начале эксперимента ($0,43 \pm 0,12$).

3. СЦК содержания КФ в лимфоцитах к завершению эксперимента по моделированию панкреатита в 4,8 раза выше, чем у интактных крыс, и в 2,3 раза больше, чем в лимфоцитах у животных после лапаротомии.

Оксиредуктазы, к классу которых относится сукцинатдегидрогеназа (СДГ), принадлежат к обширной и важной группе ферментов, катализирующих биологическое окисление, т.е. отражают интенсивность протекания энергетических процессов в тканях.

Содержание сукцинатдегидрогеназы в нейтрофильных гранулоцитах

В нейтрофильных элементах и лимфоцитах крови белых крыс изучена активность сукцинатдегидрогеназы, выявленной в виде гранул диформазама красного или красно-фиолетового цвета, расположенных в цитоплазме клеток внутри митохондрий.

При подсчете клеток обращали внимание на интенсивность окраски, расположение и концентрацию гранул (Таблица 16).

Таблица 16 – Средний цитохимический коэффициент содержания сукцинатдегидрогеназы в нейтрофилах и лимфоцитах в эксперименте по моделированию ОДП ($M \pm m$)

Вид эксперимента	Клетки крови	1 час n=3	1-е сутки n=3	3-и сутки n=4	7-е сутки n=5	14-е сутки n=3
ОДП n=25	Нейтрофилы	0,29±0,05*	0,2±0,04*	0,31±0,01*	0,43±0,01*	0,42±0,16*
	Лимфоцит	0,06±0,0*	0	0	0,06±0,0*	0,09±0,01
Лапаротомия n=3	Нейтрофил	1,34±0,14*	1,2±0,04*	1,45±0,05*	1,5±0,06*	1,56±0,05
	Лимфоцит	0,48±0,19*	0	0	0,06±0,03*	0,08±0,01*
Интактн. n=5	Нейтрофил	1,69±0,05				
	Лимфоцит	0				

* $p \leq 0,05$ при сравнении с интактными животными.

В первый час развития ОДП резко снижается показатель СЦК содержания СДГ в нейтрофилах – с 1,69 до 0,29 ($p \leq 0,05$). При лапаротомии количество СДГ остается почти таким же (1,34±0,14), что и у интактных животных. По-видимому, при осуществлении функции фагоцитоза и переваривания поврежденных клеток

поджелудочной железы при ОДП активность нейтрофилов резко возрастает, что требует значительной затраты энергии. Это подтверждается исследованиями Wulff Н.Р. (1962), который, используя метод «кожного окна», обнаружил, что при воспалении содержание СДГ в нейтрофилах и макрофагах уменьшается.

В течение первых суток содержание СДГ снижается у крыс с острым панкреатитом до СЦК $0,2 \pm 0,04$ ($p \leq 0,05$), что подтверждает предположение Wulff Н.Р. об активности цикла трикарбоновых кислот Кребса при воспалении. У животных с лапаротомией он снижается незначительно (СЦК= $1,2 \pm 0,04$).

Спустя трое суток с момента начала эксперимента (Рисунок 11) СЦК содержание СДГ незначительно повышается до $0,31 \pm 0,009$. Такой невысокий показатель связан с активной миграцией нейтрофилов в пораженный участок поджелудочной железы, что подтверждается гематологическими исследованиями и характеризуется нейтрофилией.



Рисунок 11 – На третьи сутки ОДП у крыс в нейтрофиле IV степень реакции на диформазан.
Окраска по Нарциссову Р.П. Ув. х 1000.

К седьмым суткам развития ОДП в экспериментальной группе происходит частичное повышение уровня СЦК до $0,43 \pm 0,01$, но он остается значительно ниже,

чем у интактных животных ($1,69 \pm 0,05$), что связано с появлением молодых клеток из костного мозга, имеющих значительное количество СДГ. Это согласуется с мнением Rozenszajn L., Shoham D. (1967), что активность дегидрогеназ и диафораз уменьшалась по мере созревания нейтрофилов.

Завершение эксперимента происходило на 14-е сутки; в это время у животных экспериментальной группы с развитием острого деструктивного панкреатита показатель содержания СДГ составил 0,42 и увеличился в 1,6 раза с начала эксперимента, но оставался значительно ниже, чем у интактных животных. Незначительное повышение количества СДГ при ОДП было связано с появлением новой популяции нейтрофилов. При лапаротомии на 14-е сутки происходит приближение статистического значения СДГ к нижней границе нормы ($1,56 \pm 0,05$).

Содержание СДГ в лимфоцитах

В лимфоцитах зерна диформаза, сигнализирующие о наличии СДГ, диффузно расположены в цитоплазме. Они могут быть мелкими и трудно определяются. Фермент может быть обнаружен во всех клетках крови и костного мозга, за исключением зрелых лимфоцитов. У интактных крыс сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах не обнаружено. С начала развития ОДП в течение первого часа СЦК при лапаротомии у крыс выявлено незначительное количество зерен, СЦК составил 0,06. В первые и третьи сутки СДГ в лимфоцитах не обнаружено. К окончанию эксперимента по моделированию острого панкреатита СЦК содержание СДГ в лимфоцитах приближается к одинаковому значению с интактными животными и не определяется наличие зерен диформаза в цитоплазме.

Выводы

1. В первый час развития ОДП резко снижается показатель СЦК содержания СДГ в нейтрофилах, что связано с нарушением целостности митохондрий и разрушением ферментативных связей.

2. В течение первых суток содержание СДГ незначительно снижается у крыс с острым панкреатитом, что свидетельствует об активности цикла трикарбоновых кислот Кребса при воспалении.

3. Спустя трое суток с момента начала эксперимента СЦК содержание СДГ в грануцитах не выявлено, что связано с активной миграцией нейтрофилов в пораженный участок поджелудочной железы, абсолютным и относительным уменьшением количества гранулоцитов.

4. К седьмым суткам развития ОДП в экспериментальной группе происходит частичное повышение уровня СЦК в нейтрофильных гранулоцитах до 0,43, но он остается значительно ниже, чем у интактных животных, что связано с появлением молодых клеток из костного мозга, имеющих значительное количество СДГ.

5. На 14-е сутки у животных опытной группы с развитием острого деструктивного панкреатита показатель содержания СДГ составил 0,56, но оставался значительно ниже, чем у интактных животных, что косвенно свидетельствует о низкой фагоцитарной активности нейтрофилов.

6. Реакция СДГ в лимфоцитах в течение эксперимента была крайне низкой (СЦК = 0,04 – 0,06), что является следствием наличия небольшого количества митохондрий в мононуклеарных клетках. Это означает, что при ОДП метаболическая активность выработки энергии в лимфоцитах зависит от экстрамитохондриального гликолиза.

Обсуждение полученных результатов

Комплексное цитохимическое исследование клеток крови экспериментальных животных при остром деструктивном панкреатите на гликоген, сукцинатдегидрогеназу, кислую и щелочную фосфатазу поможет в дальнейшем составить морфологические и цитохимические критерии патологических изменений при нарушении метаболизма клеток поджелудочной железы на различных стадиях развития патологического процесса. Исходя из полученных данных можно будет прогнозировать изменения функций желудочно-кишечного тракта, подтверждая лабораторные исследования клиническим

осмотром больных животных, результатами патологического вскрытия и изучением ультраструктурных повреждений поджелудочной железы сельскохозяйственных животных. Воспроизведенная нами модель острого панкреатита будет служить удобным полигоном для дальнейшего изучения данного заболевания и разработки методов диагностики и лечения.

3.1.3 Цитокиновый статус периферической крови крыс при ОДП

При развитии воспалительного процесса в поджелудочной железе экспериментальных крыс разворачивается сложная и многокомпонентная последовательность реакций, которые направлены на предотвращение тканевой деструкции, купирование патогена и стимуляции репаративных процессов в пораженном органе.

При анализе полученных данных был определен цитокиновый статус опытных животных, который приведен в Таблице 17.

Таблица 17 – Содержание цитокинов в сыворотке крови крыс при моделировании острого деструктивного панкреатита, $M \pm m$ (n=5 животных в каждой группе)

Вид цитокина, пг/мл	Интактные животные	Этап эксперимента, сутки			
		1	3	7	14
TNF- α	0,31 \pm 0,065	1,05 \pm 0,12*	2,1 \pm 0,1*	2,9 \pm 0,41*	1,9 \pm 0,5*
IL-1- α	0,56 \pm 0,03	0,6 \pm 0,06	0,3 \pm 0,14*	0,27 \pm 0,08*	1,4 \pm 0,9*
IL-4	0,06 \pm 0,03	0,04 \pm 0,01*	0,02 \pm 0,017*	0,01 \pm 0,005*	0,07 \pm 0,09
MCP-1	22,75 \pm 4,85	28,7 \pm 1,9	33,2 \pm 4,7*	49,25 \pm 2,55*	47,6 \pm 1,68*
GM-CSF	1,4 \pm 0,2	1,9 \pm 0,4*	2,9 \pm 0,4*	2,3 \pm 2,8*	1,8 \pm 0,7*
INF- γ	0,025 \pm 0,008	0,05 \pm 0,03	0,05 \pm 0,03	0,05 \pm 0,01	0

* $p \leq 0,05$.

Провоспалительные ЦК (IL-1- α TNF- α) характеризуются широким диапазоном биологического действия на многочисленные клетки-мишени.

TNF- α – ключевой многофункциональный ЦК системного действия, играет доминирующую роль в развитии местных и общих патологических процессов, стимулирует синтез провоспалительных ИЛ, пролиферацию клеток эндотелия, регулирует тонус кровеносных сосудов. TNF- α усиливает окислительный стресс,

оказывает сильный цитотоксический эффект, индуцирует некроз опухолевых, инфицированных и других пораженных клеток. Стимулируя цитотоксическую, фагоцитарную активность, утилизацию дефектных клеток, нейтрализуя бактериальные токсины, TNF- α принимает участие в формировании защитных реакций организма. Однако интенсивный продолжительный синтез данного ЦК способствует расстройству гемодинамики, развитию гипертермии, кахексии, некроза, токсического септического шока, полиорганной недостаточности, которые продуцируются и действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ (Царегородцева Т.М., Серова Т.И., 2003). Динамика TNF- α в ходе ОДП показала резкое повышение уровня ЦК в 1-е сутки ($1,05 \pm 0,12$); показатель TNF- α оставался высоким в течение всего эксперимента (3-и сутки – $2,1 \pm 0,1$; 7-е сутки – $2,9 \pm 0,41$; 14-е сутки – $1,9 \pm 0,5$). Во все сроки наблюдения имеет место достоверность различий ($p \leq 0,05$) по сравнению с нормой ($0,31 \pm 0,065$).

Высокий уровень этого ЦК является отражением активности и тяжести патологического процесса. Превышение нормы почти в 6 раз TNF- α в последнем сроке наблюдения, с одной стороны, свидетельствует о том, что даже через 2 недели после воспроизведения патологического процесса воспаление в поджелудочной железе не купировано.

IL-1- α так же относится к провоспалительным ЦК, как TNF- α , инициирует и регулирует воспалительные процессы, активизирует Т-лимфоциты и обладает аутокринным и паракринным действием. Динамика IL-1- α в течение первой половины эксперимента была регрессивной (1-е сутки – $0,6 \pm 0,06$; 3-и сутки – $0,3 \pm 0,14$; 7-е сутки – $0,27 \pm 0,08$). Увеличение уровня ЦК IL-1- α ко 2-й неделе свидетельствует о развитии воспалительного процесса (14-е сутки – $1,4 \pm 0,9$). Во все сроки, кроме первых суток наблюдения, имеет место достоверность различий ($p \leq 0,05$) по сравнению с интактными животными ($0,56 \pm 0,03$).

Противовоспалительные цитокины – IL-4, MCP-1, GM-CSF ингибируют воспаление, угнетают синтез провоспалительных ЦК, образование высокоактивных метаболитов кислорода и азота. В наших исследованиях использовали IL-4, который ингибирует воспаление, угнетает синтез

провоспалительных ЦК и образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота. IL-4 стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтез иммуноглобулинов, антител, гуморальный иммунный ответ. Лишь к завершению эксперимента по моделированию ОДП (14-е сутки) IL-4 повышается до нормы и соответственно ограничивает развитие воспаления. Угнетение же данного показателя в более ранние сроки свидетельствует о том, что у экспериментальных животных в этот период времени катаболические процессы преобладали над анаболическими, что подтверждают и результаты морфологических исследований (наличие некрозов вплоть до последнего срока наблюдения). Динамика IL-4 следующая: 1-е сутки – $0,04 \pm 0,01$; 3-и сутки – $0,02 \pm 0,017$; 7-е сутки – $0,001 \pm 0,005$; 14-е сутки – $0,07 \pm 0,09$. Во все сроки наблюдения, кроме последнего, имеет место достоверность различий ($p \leq 0,05$) по сравнению с нормой ($0,06 \pm 0,03$).

MCP-1 характеризуется как моноцитспецифический хемоаттрактант, в основном продуцируемый в ответ на широкий спектр цитокинов (TNF- α , IL-1- α). Повышение уровня MCP-1 свидетельствует о высокой тканевой инфильтрации моноцитами, что подтверждается гематологическими показателями (моноцитоз). В ходе эксперимента начиная с первых суток ($28,7 \pm 1,9$) данный показатель ЦК неуклонно возрастал (3-и сутки – $33,2 \pm 4,7$; 7-е сутки – $49,25 \pm 2,55$). По окончании опыта на 14-е сутки ОДП MCP-1 остался выше, чем у интактных крыс в 2 раза (14-е сутки – $47,6 \pm 1,68$). Во все сроки наблюдения, кроме первых суток, имеет место достоверность различий ($p \leq 0,05$) по сравнению с нормой ($22,75 \pm 4,85$).

GM-GSF индуцирует рост и дифференцировку незрелых костно-мозговых клеток, а также ускоряет процесс созревания гранулоцитов и мононуклеарных макрофагов. Увеличение данного показателя прямо пропорционально развитию воспаления у экспериментальных животных. С началом ОДП его значение возрастает в 1,3 раза (1-е сутки – $1,9 \pm 0,4$); максимального значения GM-GSF достигает к 3-м суткам ($2,9 \pm 0,4$) и остается высоким в течение последующих двух недель (7-е сутки – $2,3 \pm 2,8$; 14-е сутки – $1,8 \pm 0,7$). Во все сроки наблюдения имеет

место достоверность различий ($p \leq 0,05$) показателя GM-GSF в сыворотке крови опытных животных по сравнению с интактными крысами ($1,4 \pm 0,2$).

INF- γ относится к интерферонам II типа. Он продуцируется макрофагами, NK и Th1-лимфоцитами непосредственно после их активации вирусными, бактериальными или паразитарными агентами, вызывающими воспаление. В нашем эксперименте панкреатит вызывался физическими методами, а не инфекционными агентами, поэтому уровень INF- γ незначителен. Во все сроки наблюдения нет достоверности различий ($p > 0,05$) по сравнению с нормой ($0,025 \pm 0,008$).

Повышение концентрации провоспалительных ЦК (IL-1- α , TNF- α) – вторичный феномен как ответ организма на действие патогенных факторов. На ранних сроках и в разгар развития панкреатита происходит увеличение адгезивной, хемотоксической, цитотоксической активности биологически активных веществ, белков острой фазы и свободных радикалов. Эти процессы обуславливают нарушение микроциркуляции, развитие гиперемии, отека и некробиоза. Мы можем сделать заключение о том, что высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов и интенсивность развития панкреатита у экспериментальных животных находятся в прямой зависимости.

Секреция интерлейкинов в раннем посттравматическом периоде носит защитный характер и направлена на усиление антипротеазной активности сыворотки крови. Возникновение генерализованного деструктивного очага значительно ослабляет резервы макрофагальной системы, «обезоруживает» нейтрофилы, подавляет функции лимфоцитов. Запуск цитокинового каскада вызывает активизацию фибринолизина, комплемента и калликреин-кининовой системы. Результатом активации этих систем является выброс гистамина, серотонина, брадикинина, вызывающих генерализованную вазодилатацию и разобщение межклеточных связей в эндотелии сосудов. Это способствует увеличению проницаемости микроциркуляторного русла и миграции из сосудов жидкости и плазменных белков, повышенной экссудации в брюшную полость, а также формированию отека и воспаления поджелудочной железы и близлежащих

органов. Увеличение концентрации иммуноглобулинов и иммунных комплексов свидетельствует о снижении готовности к апоптозу, что приводит к формированию иммунной недостаточности и обуславливает прогрессирующий характер воспалительного процесса.

Таким образом, определение цитокинов в сыворотке крови может быть ценным диагностическим и прогностическим критерием оценки тяжести патологического процесса и создает возможность коррекции возникших иммунных нарушений с помощью низкомолекулярных интерферогенов.

Выводы

1. При моделировании острого деструктивного панкреатита наблюдается гиперцитокинемия, что является одним из показателей развития полиорганных изменений.

2. В ходе эксперимента по созданию модели ОДП увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1- α) как признак развития синдрома системной воспалительной реакции.

3. Повышение уровня MCP-1 свидетельствует о высокой тканевой инфильтрации моноцитами, что подтверждается гематологическими показателями (моноцитоз).

4. При остром деструктивном панкреатите в сыворотке крови крыс снижается уровень интерферона-гамма (INF- γ), что указывает на угнетение пролиферации лимфоцитов и подавление иммунитета животного.

3.2.1 Гематологические, биохимические и цитохимические показатели периферической крови свиней в онтогенезе

На каждом этапе онтогенеза сельскохозяйственных животных существует определенная биохимическая структура тканей и клеток органов. Одним из факторов, определяющих общие закономерности онтогенеза лейкоцитарной картины крови, является смена типов кормления животного в течение его индивидуального развития.

В свиноводстве накоплен значительный материал по изучению морфологического состава крови в связи с направлением продуктивности свиней. Уровень эритроцитов и гемоглобина у исследованных живых, содержащихся в ЗАО «Дороничи», информирует об активности метаболических процессов и энергии роста организма. Как свидетельствуют данные наших исследований (Таблица 18), увеличение количества эритроцитов от рождения до двухлетнего возраста идет скачкообразно – от 4.83 ± 0.17 до $8.19 \pm 1.44 \times 10^{12}/л$. Наивысшее значение этого показателя наблюдается в 3-месячном возрасте – ($10.54 \pm 1.86 \times 10^{12}/л$). Содержание лейкоцитов в крови в свою очередь служит показателем устойчивости организма к воздействию внешней среды. Колебания этого показателя происходят от 9.7 ± 0.11 у новорожденных поросят до $21.37 \pm 9.21 \times 10^9/л$ месячных животных и $23.87 \pm 1.18 \times 10^9/л$ у годовалых свиней (Таблица 19).

Таблица 18 – Средние гематологические показатели крови свиней, содержащихся в ЗАО «Дороничи» ($M \pm m$)

Возраст	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	Средний объем эритроцита, μm^3	Средняя конц. гемина в эритроците, г/л	Распределение эритроцитов, %	Тромбоциты, $10^9/л$	Распределение тромбоцитов,	Лейкоциты, $10^9/л$
1 сут. n=5	4.83 ± 0.17	94.67 ± 2.02	42.83 ± 6.01	41.53 ± 2.44	272.9 ± 11.56	13.9 ± 5.42	190.5 ± 6.63	11.9 ± 0.8	9.7 ± 0.11
14 сут. n=5	$5.2 \pm 0.11^*$	$103.3 \pm 3.52^*$	$55.04 \pm 8.7^*$	$43.95 \pm 1.36^*$	$270.21 \pm 2.55^*$	$17.5 \pm 0.47^*$	$299.0 \pm 39.78^*$	12.6 ± 0.15	$10.87 \pm 0.4^*$
1 мес. n=5	$6.493 \pm 0.10^*$	$116.3 \pm 6.38^*$	$58.36 \pm 5.71^*$	$45.6 \pm 5.67^*$	$287.4 \pm 6.54^*$	$18.5 \pm 0.48^*$	$260.1 \pm 28.9^*$	$14.0 \pm 0.9^*$	$21.37 \pm 9.21^*$
3 мес, n=5	$10.54 \pm 1.86^*$	$132.7 \pm 9.26^*$	$62.93 \pm 8.07^*$	$49.27 \pm 2.51^*$	$372.7 \pm 16.37^*$	$19.1 \pm 1.34^*$	$290.7 \pm 12.66^*$	$14.9 \pm 0.3^*$	$14.87 \pm 2.88^*$
6 мес n=5	$9.923 \pm 3.61^*$	$171.3 \pm 62.17^*$	$75.04 \pm 8.73^*$	$46.45 \pm 2.07^*$	$275.2 \pm 6.74^*$	$17.18 \pm 0.54^*$	$427.0 \pm 68.69^*$	$15.32 \pm 0.15^*$	$11.13 \pm 2.34^*$
1 год, n=5	$8.637 \pm 0.84^*$	$165.9 \pm 6.88^*$	$66.84 \pm 6.47^*$	$60.6 \pm 1.65^*$	$267.2 \pm .53^*$	$17.76 \pm 0.51^*$	$262.8 \pm 34.95^*$	$14.7 \pm 0.21^*$	$23.87 \pm 1.18^*$
2 год, n=5	$8.19 \pm 1.44^*$	$163.7 \pm 24.85^*$	$61.1 \pm 10.93^*$	$64.65 \pm 2.81^*$	$265.2 \pm 1.49^*$	$17.3 \pm 1.08^*$	$293.5 \pm 40.75^*$	$15.0 \pm 0.28^*$	$10.7 \pm 0.16^*$

* $p \leq 0,05$ по сравнению с новорожденными

Таблица 19 – Гемограммы здоровых свиней в ЗАО «Дороничи», ($M \pm m$)

Возраст	Эритро.1 $10^{12}/л$	Гемоглобин (г/л)	Лейк. $10^9/л$	Базоф. %	Эозин %	Палоч. %	Сегм. %	Лимф. %	Мон. %
1 сутки n=5	4.83 ± 0.17	94.67 ± 2.02	9.7 ± 0.11	0.33 ± 0.1	0.33 ± 0.1	21,8 ± 9	21.33 ± 7.8	58,88 ± 6.65	0.33 ± 0.1
14 сут. n=5	5.2 $\pm 0.11^*$	103.3 $\pm 3.52^*$	10.87 $\pm 0.4^*$	0	1.33 $\pm 0.33^*$	11.33 $\pm 0.66^*$	15.67 $\pm 0.88^*$	69.67 $\pm 0.66^*$	2,0 ± 0.57
1 мес. n=5	6.49 $\pm 0.10^*$	116.3 $\pm 6.38^*$	21.37 $\pm 9.21^*$	0.66 $\pm 0.1^*$	8.0 $\pm 2.64^*$	4.66 $\pm 2.72^*$	30.0 $\pm 5.03^*$	56.33 $\pm 6.88^*$	0.35 ± 0.33
3 мес. n=5	10.54 $\pm 1.86^*$	132.7 $\pm 9.26^*$	14.87 $\pm 2.88^*$	2.0 $\pm 0.33^*$	2.0 $\pm 0.33^*$	4.33 $\pm 3.84^*$	24.31 $\pm 1.85^*$	67.0 $\pm 3.05^*$	0.36 ± 0.1
6 мес. n=5	9.92 $\pm 3.61^*$	171.3 ± 62.17	11.13 $\pm 2.34^*$	2.0 $\pm 0.33^*$	0	4.33 $\pm 1.33^*$	27.33 $\pm 0.88^*$	65.33 $\pm 1.76^*$	1.1 $\pm 0,1$
1 год	8.63 $\pm 0.84^*$	163.7 $\pm 6.88^*$	23.87 $\pm 1.18^*$	0.33 $\pm 0.1^*$	2.0 $\pm 0,33^*$	3.33 $\pm 1.2^*$	23.33 $\pm 7.17^*$	67.67 $\pm 6.66^*$	3.34 ± 0.88
2 года n=5	8.19 $\pm 1.44^*$	163.7 $\pm 24.8^*$	16.0 $\pm 4.23^*$	0	0.33 $\pm 0.1^*$	3.66 $\pm 1.20^*$	39.0 $\pm 2.51^*$	56.0 ± 2.08	1.01 ± 0.5

* $p \leq 0,05$ по сравнению с новорожденными

Биохимические исследования крови заняли ведущее место в интерьерных исследованиях. Белковый состав крови является одним из основных показателей, характеризующих уровень и направление продуктивности животных. В наших исследованиях как основной показатель выбран «общий белок», что отражает выраженную физико-химическую активность, высокие гидрофильные свойства, участие в поддержании осмотического давления и вязкости крови исследованных животных. При анализе данных сыворотки крови свиней уровень общего белка укладывается в референсные значения, кроме показателей данного коэффициента у новорожденных и поросят двухнедельного возраста (5.35 ± 0.89 и 6.23 ± 0.45 г/л соответственно). Между тем ранний отъем поросят в месячном возрасте способствовал ускорению белкового обмена, что привело к повышению концентрации общего белка в сыворотке крови (8.98 ± 0.37 г/л), то есть на 59,5% по сравнению с показателем у новорожденных животных.

Одними из критериев уровня продуктивности животных являются аспаратаминотрансфераза (АсАТ) и аланинаминотрансфераза (АлАТ), которые осуществляют белково-углеводный и жировой обмен, катализируют синтез основных аминокислот. Величина активности этих ферментов будет свидетельствовать нам об интенсивности обменных процессов. У новорожденных

и поросят первых недель жизни белковый обмен достаточно высокий, что демонстрирует уровень коэффициента де Ритиса 1,24-1,25. Но при переходе на концентратный тип кормления у месячных поросят он значительно снижается – до 1,7. У исследованных нами животных в 6-месячном возрасте уровни АсАТ и АлАТ наиболее высокие: $2,5 \pm 0,58$ и $1,91 \pm 0,45$ мкмоль/мл соответственно, а коэффициент де Ритиса составил 1,3, что приближается к показателям физиологической нормы. К возрасту 1-2 года активность ферментов снижается – АсАТ и АлАТ на 33,2% и 33,0%, при сравнении с показателями у месячных животных.

Содержание глюкозы в сыворотке крови исследованных свиней определяли для оценки состояния углеводного обмена и анализа концентрации α -амилазы, как контролирующего фермента поджелудочной железы. Наиболее низкие показатели отмечены у животных первого месяца постнатального периода развития; концентрация глюкозы у новорожденных животных составила $2,0 \pm 0,07$ ммоль/л, α -амилазы 15.32 ± 10.57 мг/л в сыворотке крови. При отъеме поросят в месячном возрасте показатели углеводного обмена увеличились в 1,75 раза и 2,6 раза соответственно, что свидетельствует о нарастающей нагрузке на поджелудочную железу. И второй пик роста гликемических показателей приходится на шестимесячный период жизни животных после значительно спада, произошедшего в трехмесячном возрасте, когда увеличение значений глюкозы и α -амилазы составило $4,0 \pm 0,01$ ммоль/л и 34.97 ± 2.92 ммоль/л и выросло по сравнению с предыдущим периодом в 1,6 раза и в 2,6 раза.

Работа гепатоцитов по трансформации билирубина отражена в показателе «общий билирубин». Его значения динамично поднимались от $0.85 \pm 0,1$ у новорожденных поросят до 4.97 ± 1.82 мкмоль/л у взрослых годовалых свиней, что косвенно свидетельствует об усилении белкового обмена в пределах референсных значений (Таблица 20).

Детоксикационная функция печени и почек презентабельна в показателе креатинина, который выделяется через эти органы. Наибольшие уровни зафиксированы у животных в критические периоды жизни: у месячных поросят-отъемышей ($155,9 \pm 17.55$ мкмоль/л), свиней 6-, 12-месячного и двухлетнего

возраста ($2,56 \pm 0,58$; 182.5 ± 7.58 ; 183.3 ± 5.76 мкмоль/л соответственно). Увеличение показателя от рождения животного до периода половой зрелости произошло в 2,08 раза.

Таким образом, анализ биохимических показателей сыворотки крови исследований свиней, содержащихся в ЗАО «Дороничи», отражает высокий и напряженный уровень метаболических процессов, происходящих в печени и поджелудочной железе.

Таблица 20 – Средние биохимические показатели крови свиней, содержащихся в ЗАО «Дороничи»

Возраст животного	бщий белок г/100 мл	α -амилаза мг/л	Глюкоза ммоль/л	Креатинин мкмоль/л	АсАТ мкмоль/мл	АлАТ мкмоль/мл	Общий билирубин мкмоль/л
1 сутки, n=3	5.35 ± 0.89	15.32 ± 10.57	$2,0 \pm 0,07$	88.12 ± 7.67	$1,98 \pm 0,02$	$1,59 \pm 0,02$	$0.85 \pm 0,1$
14 суток, n=3	$6.23 \pm 0.45^*$	$24.78 \pm 13.37^*$	$2,6 \pm 0,04$	$90.97 \pm 36.64^*$	$2,23 \pm 0,03^*$	$1,77 \pm 0,02^*$	$1.61 \pm 0,2^*$
1 месяц, n=5	$8.98 \pm 0.37^*$	$40.03 \pm 9.27^*$	$3,5 \pm 0,05^*$	$155,9 \pm 17.55^*$	$2,14 \pm 0,09^*$	$1,99 \pm 0,03^*$	$3.95 \pm 0.25^*$
3 месяца, n=5	$7.51 \pm 0.24^*$	$13.33 \pm 1.12^*$	$2,5 \pm 0,02^*$	$117.1 \pm 10.4^*$	$2,32 \pm 0,17^*$	$1,79 \pm 0,66^*$	$0.44 \pm 0,01^*$
6 месяц., n=5	$6.37 \pm 2.71^*$	$34.97 \pm 2.92^*$	$4,0 \pm 0,01^*$	$156.7 \pm 25.67^*$	$2,56 \pm 0,58^*$	$1,91 \pm 0,45^*$	$3,21 \pm 0,54^*$
1 год, n=10	$8.34 \pm 0.16^*$	$30.34 \pm 5.97^*$	$3,5 \pm 0,07^*$	$182.5 \pm 7.58^*$	$2,47 \pm 0,24^*$	$1,87 \pm 0,53^*$	$4.97 \pm 1.82^*$
2 года, n=5	$7.46 \pm 0.28^*$	$41.02 \pm 2.34^*$	$4,5 \pm 0,04^*$	$183.3 \pm 5.76^*$	$2,49 \pm 0,03^*$	$1,81 \pm 0,02^*$	$3.06 \pm 1.12^*$
Референсное значение	6,5-8,5 г/л	43.5 – 88,0 мг/л	3,5-6,5 ммоль/л	70,0-220,0 мкмоль/л	2,69 \pm 0,15 мкмоль/мл	2,0 \pm 0,61 мкмоль/мл	0,3-6,8 мкмоль/л

* $p \leq 0,05$ по сравнению с новорожденными

Цитохимические исследования крови свиней

В результате происходящих обменных процессов происходит активизация синтеза, депонирования и транспорта гликогена, сукцинатдегидрогеназы и кислой фосфатазы в нейтрофильных гранулоцитах и лимфоцитах животных в клетки и ткани организма. С помощью цитохимических методов удастся выявить ранние нарушения в обменных процессах клеток крови.

В связи с нарушением биохимических процессов, происходящих в клетках крови свиней, содержащихся на высококонцентрированных кормах, нами была поставлена задача: изучить изменения концентрации с целью выявления взаимосвязи между метаболическими сдвигами, происходящими в лейкоцитах, и возрастными изменениями свиней в постнатальном онтогенезе.

Цитохимические показатели гликогена в клетках периферической крови свиней в онтогенезе

В нейтрофильных элементах и лимфоцитах периферической крови свиней изучена активность гликогена, выявляемого в виде гранул красного или красно-фиолетового цвета, которые располагаются в цитоплазме клеток (Рисунок 12). При подсчете клеток обращали внимание на интенсивность окраски, расположение и концентрацию гранул.

В нейтрофилах новорожденных поросят средний цитохимический коэффициент содержания гликогена составил 0,71 ($p < 0,05$). В течение первого месяца жизни происходит постепенное повышение СЦК до 0,85, что связано с уменьшением количеством белков и увеличением количеством углеводов в кормах. У животных на выращивании до трехмесячного возраста происходит стабилизация уровня содержания гликогена в нейтрофилах (СЦК=0,8). До шестимесячного возраста у поросят происходит интенсивный рост желудка и кишечника, в результате этого процесса часть энергетического материала в виде гликогена идет на строительство и рост клеток и тканей организма.

С 6 месяцев и до года у свиней в нейтрофильных гранулоцитах содержание гликогена наиболее высокое за весь период наблюдения (0,85-0,89), что отражает

интенсивность синтеза и отложение гликогена в развивающейся и активно растущей мышечной ткани (Таблица 21). У взрослых животных до двух лет стабилизируется линейный рост тела, уменьшаются активность обменных процессов и напряженность работы отдельных органов и тканей. В результате диссимиляционные изменения начинают преобладать над ассимиляцией. Эти процессы отражаются на содержании гликогена в нейтрофилах, и СЦК становится примерно таким же, как при рождении (0,73, $p < 0,05$).

В лимфоцитах гликоген диффузно располагается в виде мелких зерен в цитоплазме (Рисунок 12). Они могут быть мелкими и обычно не сливаются, лимфоциты содержат меньше гликогена, чем нейтрофильные гранулоциты.

У новорожденных поросят средний цитохимический коэффициент ЛФ составил 0,5 и поднялся до 0,79 в середине данного периода, но содержание гликогена в лимфоцитах незначительно снизилось к концу месяца до 0,61. Это, по-видимому, связано с напряжением иммунитета в начале послеутробного этапа развития свиней, что подтверждается наличием незначительного лейкоцитоза по результатам гематологических исследований (Таблица 21). В 3-месячном возрасте СЦК становится самым высоким за весь период исследования – 1,21 ($p < 0,05$). К 6-месячному возрасту содержание гликогена в лимфоцитах свиней снижается до 0,57. Данное явление обратно пропорционально повышению значения СЦК в нейтрофильных гранулоцитах на данном этапе цитохимического исследования. Видимо, распределение гликогена в клетках крови происходит в зависимости от функциональной нагрузки на организм из общего запаса гликогена в циркулирующей крови. К годовалому возрасту у свиней в лимфоцитах происходит повышение СЦК до 0,84. В этот период у животного стабилизирован рацион по основным органическим соединениям, идет активный метаболизм, что, вероятно, и поддерживает содержание гликогена на высоком уровне. У двухлетних животных в лимфоцитах СЦК снижен по сравнению с предыдущим периодом на 30% и становится таким же, как у новорожденного животного (СЦК=0,56) (Таблица 21).

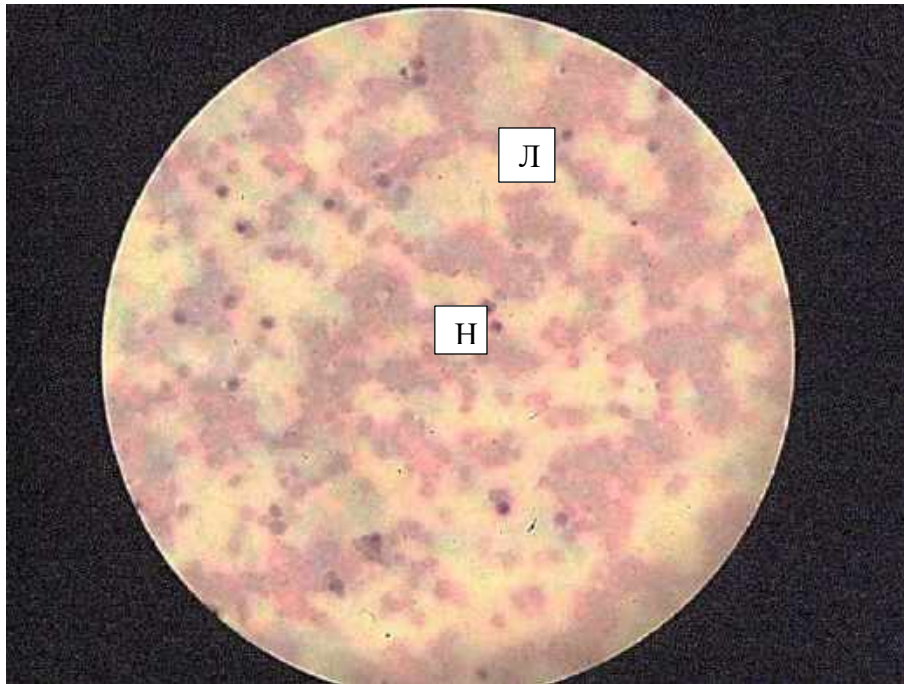


Рисунок 12 – Мазок крови свиньи, возраст 1 месяц. Гранулы гликогена в лимфоците (I степени) и нейтрофиле (III степени). Окраска по Шиффу. Ув. х 400.

Цикличность изменения СЦК гликогена в лейкоцитах различных форм связана с функциональными нагрузками на желудочно-кишечный тракт и совпадает с возрастными изменениями организма на разных этапах постнатального онтогенеза (Таблица 21).

Таблица 21 – Средний цитохимический коэффициент содержания гликогена в нейтрофилах и лимфоцитах свиней различных возрастных групп $M \pm m$ (n=35)

Вид клеток	Возраст свиньи						
	1 день	14 дней	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	2 года
нейтрофилы	0,71±0,12	0,81±0,39	0,85±0,28 *	0,8±0,11	0,89±0,21 *	0,85*±0,12	0,73±0,1
лимфоциты	0,5±0,11	0,79±0,39*	0,61±0,27	1,21±0,2 *	0,57±0,01 *	0,84±0,03*	0,56±0,04

* $p \leq 0,05$ по сравнению с новорожденными животными.

Цитохимические показатели кислой фосфатазы в клетках периферической крови свиней в онтогенезе

Кислая фосфатаза образуется в эндоплазматической сети активных клеток и затем упаковывается в первичных лизосомальных частицах пластинчатого комплекса. Кислая фосфатаза (КФ) включает ряд изоферментов, обладающих общим свойством – способностью освобождать фосфат из многих спиртовых или фенольных фосфомоноэфиров.

В нейтрофилах крови свиней изучено содержание кислой фосфатазы, которая выявлялась в цитоплазме клеток по гранулам красного цвета (Рисунок 13). При подсчете клеток обращали внимание на интенсивность окраски, расположение и концентрацию гранул.

Нашими исследованиями установлено, что у новорожденных поросят средний цитохимический коэффициент содержания кислой фосфатазы составил $0,06 \pm 0,01$, а количество положительно реагировавших нейтрофилов было незначительно ($6,5 \pm 3,7\%$ от общего количества гранулоцитов). В течение первых двух недель происходила активная адаптация животных к внешней среде, новому типу кормления, возрастала нагрузка на иммунную систему. В результате СЦК содержания кислой фосфатазы в нейтрофилах крови свиней в возрасте 14 дней достоверно ($p \leq 0,05$) увеличился в 3,6 раза ($0,22 \pm 0,05$), пропорционально возросло количество клеток с выявленными окрашенными гранулами ($22,0 \pm 0,55\%$) в 3,3 раза. К окончанию первого месяца жизни СЦК фермента в нейтрофилах составил $0,49 \pm 0,1$, что в 8,1 раза выше по сравнению с показателями новорожденных животных ($p \leq 0,05$), положительно реагировавшие клетки составили почти половину всех нейтрофилов ($47,0 \pm 9,5\%$) (Таблица 22).

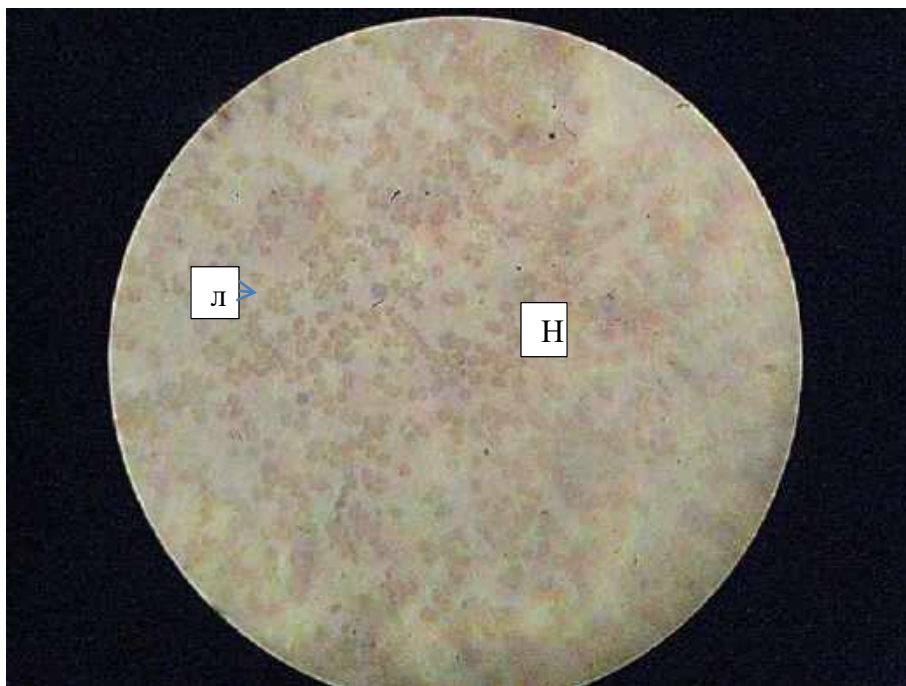


Рисунок 13 – Мазок крови свиньи, возраст 1 месяц. КФ в лимфоците (I степени) и нейтрофиле (I степени). Окраска по М.Г. Шубичу. Ув. x 400.

У трехмесячных животных стабилизировались обменные процессы, укрепился иммунитет, о чем косвенно свидетельствовали цитохимические показатели: СЦК составил $0,42 \pm 0,07$, а количество клеток, имеющих окрашенные гранулы, составило $40,0 \pm 1,0\%$, что в 6,1 раза больше, чем в крови новорожденных поросят ($p \leq 0,05$).

К шестимесячному возрасту завершен комплекс плановых вакцинаций животных, что, несомненно, должно было найти отражение на морфофункциональных характеристиках лейкоцитов. Кислая фосфатаза выявлена в $66,0 \pm 1,4\%$ нейтрофилов с самым высоким коэффициентом содержания фермента ($0,84 \pm 0,2$) за все изученные периоды постнатального онтогенеза, а при сравнении с новорожденными животными СЦК ($0,06 \pm 0,01$) стал в 14 раз выше.

В крови животных, входящих в состав маточного поголовья, к первому году постнатального онтогенеза СЦК содержания КФ снижается в 2,2 раза ($0,38 \pm 0,02$) по сравнению с цитохимической характеристикой крови шестимесячных животных. Количество положительно реагирующих клеток также снижается

(34,3±4,2%), что в 1,9 раза ниже, чем у полугодовалых свиней, но значительно выше (5,2 раза), чем у новорожденных животных ($p \leq 0,05$).

Цитохимические показатели содержания кислой фосфатазы в крови животных от года до двух лет повысились как по количеству клеток, ответивших положительно (53,0±1,7%), так и по среднему цитохимическому коэффициенту (0,74±0,08) при сопоставлении с данными предыдущего периода (1 год). При сопоставлении значений СЦК в нейтрофилах свиней в возрасте 2 лет отмечено увеличение этого критерия в 12,3 раза по сравнению с новорожденными животными, а количества клеток с окрашенными гранулами – в 8,1 раза, чем при рождении ($p \leq 0,05$).

У новорожденных поросят в цитоплазме лимфоцитов КФ выявлена в виде мелких гранул цвета. СЦК составил 0,08±0,04, процент положительно реагирующих клеток невысок (8,33±1,4). Через 14 дней СЦК достоверно увеличился в 1,75 раза (0,14±0,09), пропорционально становилось больше клеток с окрашенными гранулами (14,0±3,52). У животных в месячном возрасте СЦК содержания КФ увеличился в 1,8 раза, в крови выявлено 24,3±3,5% положительно реагирующих лимфоцитов от общего количества агранулоцитов.

К трехмесячному возрасту происходила стабилизация цитохимических показателей содержания КФ в лимфоцитах: СЦК составил 0,17±0,09, а положительно окрашенных клеток стало в 2 раза больше, чем в лимфоцитах новорожденных животных (14,0±3,52% и 8,33±1,4% соответственно). В лимфоцитах шестимесячных поросят наблюдалось значительное увеличение количества окрашенных гранул, СЦК увеличился в 6,5 раза по сравнению с показателем первого дня жизни (0,52±0,08) и был самым высоким за весь период исследований крови свиней от рождения до двухлетнего возраста. Картина интенсивно окрашенных гранул с кислой фосфатазой наблюдалась у половины лимфоцитов (50,6±8,8%). Этот критерий в 6 раз выше, чем у новорожденных животных (8,33±1,4%). Интенсивность окраски цитоплазмы лимфоцитов у свиней в возрасте одного года снизилась, что подтвердилось количественными показателями содержания КФ. Средний цитохимический коэффициент

уменьшился в 1,7 раза по сравнению с предыдущим периодом и составил $0,29 \pm 0,02$. Положительно реагирующих лимфоцитов обнаружено в 2 раза меньше ($25,3 \pm 2,6\%$), чем у свиней в возрасте 6 месяцев. При сравнении с цитохимическими показателями новорожденных животных отмечено увеличение СЦК в 3,6 раза, а количество лимфоцитов с окрашенными гранулами возросло в 3 раза.

В течение второго года постнатального периода онтогенеза свиней произошло увеличение СЦК содержания кислой фосфатазы, отмечено его повышение в 4,3 раза по сравнению с предыдущим периодом. Концентрация положительно окрашенных гранул в цитоплазме лимфоцитов возросла. Количество клеток, ответивших на реакцию, незначительно повысилось ($34,0 \pm 2,5\%$) в отличие от показателей крови свиней в возрасте одного года. Соотношение агранулоцитов в лейкограмме с окрашенными гранулами в составе лизосом увеличилось ($34,5 \pm 2,5\%$) в 4,25 раза при сопоставлении с показателями новорожденных животных (Таблица 22).

Таблица 22 – Средний цитохимический коэффициент содержания кислой фосфатазы в лейкоцитах свиней различных возрастных групп ($M \pm m$)

Возраст животных	Виды клеток	Кислая фосфатаза	% «+»
Новорожденные n=5	Нейтрофилы	$0,06 \pm 0,03$	$6,5 \pm 3,7$
	Лимфоциты	$0,08 \pm 0,04$	$8,33 \pm 1,4$
14 дней n=5	Нейтрофилы	$0,22 \pm 0,15^*$	$22,0 \pm 15,5^*$
	Лимфоциты	$0,14 \pm 0,09$	$14,0 \pm 3,52^*$
1 мес. n=5	Нейтрофилы	$0,49 \pm 0,1^*$	$47,0 \pm 9,5^*$
	Лимфоциты	$0,26 \pm 0,15^*$	$24,3 \pm 13,5$
3 мес. n=5	Нейтрофилы	$0,42 \pm 0,07^*$	$40,0 \pm 11,0^*$
	Лимфоциты	$0,17 \pm 0,09^*$	$17,0 \pm 9,0^*$
6 мес. n=5	Нейтрофилы	$0,84 \pm 0,2^*$	$66,0 \pm 14,0^*$
	Лимфоциты	$0,52 \pm 0,08^*$	$50,6 \pm 8,8^*$
1 год n=5	Нейтрофилы	$0,38 \pm 0,2^*$	$34,3 \pm 4,2^*$
	Лимфоциты	$0,29 \pm 0,12^*$	$25,3 \pm 12,6^*$
2 года n=5	Нейтрофилы	$0,74 \pm 0,08^*$	$53,0 \pm 14,7$
	Лимфоциты	$0,35 \pm 0,17^*$	$34,0 \pm 12,5$

* $p \leq 0,05$ по сравнению с новорожденными животными.

Изменения содержания кислой фосфатазы в лейкоцитах свиней свидетельствуют о метаболической активности и способности данных клеток крови к фагоцитозу и созданию клеточного иммунитета. Наибольшая

концентрация лизосомального фермента определена у свиней в 6-месячном возрасте в нейтрофилах. Концентрация кислой фосфатазы в лимфоцитах всеядных животных значительно ниже, но сохранялась высокой в крови животных в возрасте одного и двух лет. СЦК кислой фосфатазы в лейкоцитах свиней свидетельствует о метаболической активности и способности данных клеток крови к фагоцитозу.

Цитохимические показатели сукцинатдегидрогеназы в клетках периферической крови свиней в онтогенезе

Главная роль в энергетическом обеспечении клеток принадлежит аэробному превращению углеводов, активность которого стимулируется дегидрогеназами.

Необходимо выявить зависимость между метаболическими сдвигами, происходящими в организме, и содержанием сукцинатдегидрогеназы в лейкоцитах свиней в возрастном аспекте у свиней.

В нейтрофилах крови исследованных животных изучено содержание сукцинатдегидрогеназы, которая выявлялась в цитоплазме клеток по гранулам диформазама красно-фиолетового или красного цвета (Рисунок 14). При подсчете клеток обращали внимание на интенсивность окраски, расположение и концентрацию гранул.

Нашими исследованиями установлено, что у новорожденных животных содержание СДГ в нейтрофилах составляет $0,47 \pm 0,02$, положительно реагирующих клеток 46,0%. В течение первых двух недель молочного периода в организме поросят начинаются активные процессы метаболизма, что отражается на клетках крови, в частности достоверно повышается значение СДГ до $0,78 \pm 0,3$ при 55,3% «+» реагирующих нейтрофилов. Это свидетельствует об усилении аэробного клеточного дыхания. В течение 1-3 месяцев постнатального периода развития у свиней в клетках крови стабилизируются энергетические процессы и показатели содержания СДГ в нейтрофилах выравниваются ($0,57 \pm 0,19$ и $0,56 \pm 0,05$ соответственно) (Таблица 23).

Таблица 23 – Средний цитохимический коэффициент содержания сукцинатдегидрогеназы в нейтрофилах и лимфоцитах свиней различных возрастных групп (n=35), $M \pm m$

Возраст	Виды клеток	СЦК	% «+»
Новорожденные n=5	Нейтрофилы	0,47±0,02*	46,0±3,0
	Лимфоциты	0,02±0,01*	2,33±1,4
14 дней n=5	Нейтрофилы	0,78±0,3*	55,3±16,9
	Лимфоциты	0,05±0,03*	5,33±3,52
1 мес. n=5	Нейтрофилы	0,57±0,19*	55,3±19,3
	Лимфоциты	0,06±0,02*	6,66±2,72
3 мес. n=5	Нейтрофилы	0,56±0,05*	46,3±9,2
	Лимфоциты	0,07±0,02*	3,3±2,4
6 мес. n=5	Нейтрофилы	1,16±0,2*	82,3±4,0
	Лимфоциты	0,11±0,05*	7,3±4,6
1 год n=5	Нейтрофилы	0,6±0,25*	58,3±2,42
	Лимфоциты	0,1±0,04*	6,0±2,3
2 года n=5	Нейтрофилы	0,69±0,13*	69,6±13,8
	Лимфоциты	0,05±0,02*	5,0±2,5

* $p \leq 0,05$ при сравнении с новорожденными животными.

Однако у шестимесячных поросят в нейтрофилах был обнаружен наиболее высокий показатель СДГ ($1,16 \pm 0,2$), при этом количество положительно реагирующих клеток составило $82,3 \pm 4,0\%$. Именно в этот период при патологоанатомическом исследовании нами диагностировались воспалительные процессы в желудочно-кишечном тракте свиней, что подтверждалось данными световой и электронной микроскопии печени и поджелудочной железы.

У взрослых животных первого и второго года постнатального периода онтогенеза содержание СДГ в гранулоцитах стабильно ($0,6 \pm 0,25$ и $0,69 \pm 0,13$ соответственно), а количество положительно реагирующих клеток составляет $58,3 \pm 2,4$ и $69,6 \pm 13,8$. Наши данные согласуются с мнением Rozenszajn L., Shoham D. (1963), что активность дегидрогеназ и диафораз уменьшалась по мере созревания нейтрофилов, а СЦК содержания СДГ в нейтрофилах значительно снижался, что связано с нарушением целостности митохондрий и разрушением ферментативных связей.

В лимфоцитах зерна диформаза, сигнализирующие о наличии СДГ, диффузно расположены в цитоплазме. Они могут быть мелкими и трудно определяются. Наши данные согласуются со сведениями Ф.Г.Дж. Хейхоу и Д. Кваглино (1983), что этот фермент может быть обнаружен во всех клетках крови и костного мозга, за исключением зрелых лимфоцитов.

Нашими исследованиями установлено, что у новорожденных поросят СЦК сукцинатдегидрогеназы составляет $0,02 \pm 0,01$, а количество «+» реагирующих животных незначительно (2,3%). В течение первого месяца жизни содержание СДГ стабилизируется на уровне $0,05 \pm 0,03$ и $0,06 \pm 0,02$ у двухнедельных и месячных поросят при количестве «+» клеток 5,3-6,6%. У трехмесячных поросят значения реакции лимфоцитов на СДК находятся в пределах этих значений, что свидетельствует о стабилизации энергетических процессов, происходящих в агранулоцитах (Таблица 23).

Наиболее высокие показатели СЦК СДГ наблюдаются у животных 6-месячного возраста ($0,11 \pm 0,05$) и в возрасте одного года ($0,1 \pm 0,04$), что достоверно отличается от показателей новорожденных животных ($0,02 \pm 0,01$). По-видимому, обнаруженные при клиническом обследовании и патологоанатомическом вскрытии воспалительные процессы в желудочно-кишечном тракте, проявляются на гематологических и цитохимических показателях животных. При этом повышается частота появления «+» реагирующих клеток белой крови (7,3% и 6,0% соответственно).

К двухлетнему возрасту в лимфоцитах свиней СЦК сукцинатдегидрогеназы достоверно снижается по сравнению с предыдущей группой животных до 0,05, что сопоставимо с показателями месячных животных (Таблица 23).

Изменения концентрации СДГ в лейкоцитах от рождения до двухлетнего возраста носят волнообразный характер. Наивысшие значения СДГ в цитоплазме зернистых и незернистых лейкоцитов отмечаются в шестимесячном возрасте свиней ($1,16 \pm 0,2$ и $0,11 \pm 0,05$ соответственно), что связано с активизацией обменных процессов, значительной нагрузкой на желудочно-кишечный тракт. Стабилизация среднего цитохимического коэффициента СДГ в нейтрофилах наблюдается в течение второго года жизни и сохраняется на уровне $0,6 \pm 0,25$ (Таблица 23). Количество «+» реагирующих нейтрофилов и лимфоцитов ($82,3 \pm 4,0\%$ и $7,3 \pm 4,6\%$ соответственно) в крови свиней наиболее высокое в шестимесячном возрасте, что свидетельствует о высоком уровне ферментативных процессов, происходящих в лейкоцитах.

Наличие диффузного окрашивания цитоплазмы клеток в нейтрофильных гранулоцитах не позволяет более точно дать количественный анализ концентрации СДГ в клетках крови в норме и при патологии. Исходя из полученных данных можно будет прогнозировать изменения функционального состояния желудочно-кишечного тракта, подтверждая лабораторные исследования клиническим осмотром и результатами патологического вскрытия.

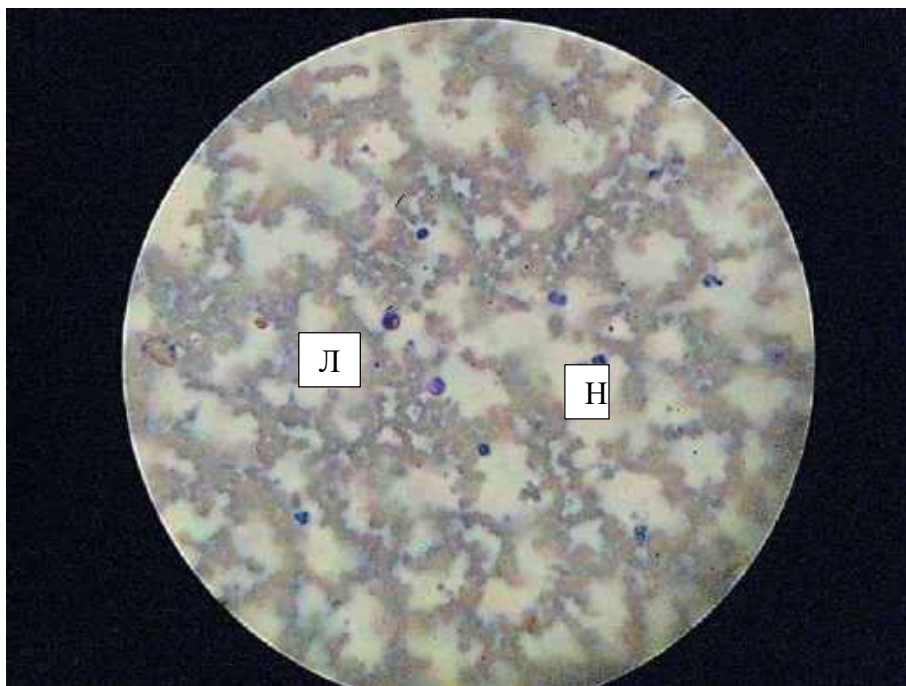


Рисунок 14 – Мазок крови свиньи, возраст 1 месяц. СДГ в нейтрофиле I степени, в лимфоците III степени. Окраска по Р.П. Нарциссову. Ув. x 400.

Выводы

1. Цикличность изменения СЦК гликогена в лейкоцитах различных форм связана с функциональными нагрузками на желудочно-кишечный тракт и совпадает с возрастными изменениями организма на разных этапах постнатального онтогенеза.

2. Изменения содержания кислой фосфатазы в лейкоцитах свиней свидетельствуют о метаболической активности и способности данных клеток крови к фагоцитозу и созданию клеточного иммунитета. Наибольшая концентрация лизосомального фермента определена у свиней в 6-месячном

возрасте в нейтрофилах. Концентрация кислой фосфатазы в лимфоцитах всеядных животных значительно ниже, но сохранялась высокой в крови животных в возрасте одного и двух лет. СЦК кислой фосфатазы в лейкоцитах свиней свидетельствует о метаболической активности и способности данных клеток крови к фагоцитозу.

3. Изменения концентрации СДГ в лейкоцитах от рождения до двухлетнего возраста носят волнообразный характер. Наивысшие значения СДГ в цитоплазме зернистых и незернистых лейкоцитов отмечаются в шестимесячном возрасте свиней ($1,16 \pm 0,2$ и $0,11 \pm 0,05$ соответственно), что связано с активизацией обменных процессов, значительной нагрузкой на желудочно-кишечный тракт и возникающими воспалительными процессами. Стабилизация среднего цитохимического коэффициента СДГ в нейтрофилах наблюдается в течение второго года жизни и сохраняется на уровне $0,6 \pm 0,25$. Количество «+» реагирующих нейтрофилов и лимфоцитов ($82,3 \pm 4,0\%$ и $7,3 \pm 4,6\%$ соответственно) в крови свиней наиболее высокое в шестимесячном возрасте, что свидетельствует о высоком уровне ферментативных процессов, происходящих в лейкоцитах.

3.2.2 Гематологические, биохимические и цитохимические показатели периферической крови свиней при моделировании ОДП

Перед нами была поставлена цель исследования: выявление зависимости между метаболическими сдвигами, происходящими в лимфоцитах, и интенсивностью проявления экспериментального панкреатита. Задача: изучить изменения содержания кислой фосфатазы (КФ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и гликогена в лимфоцитах экспериментальных животных при моделировании ОДП у свиней.

Клиническое обследование животных свидетельствовало о выявлении ярко выраженной болезненности брюшной стенки при пальпации у животных опытной группы, в то время как аналогичный симптом у животных контрольной группы не обнаружен. Животное № 1 погибло через 20 минут после завершения операции по моделированию ОДП, животное № 2 пало на 3-и сутки эксперимента.

При проведении гематологических исследований у экспериментальных животных на 7-е сутки развития острого деструктивного панкреатита отмечается ярко выраженный лейкоцитоз (23,7 тыс.), лимфоцитоз (13,9 тыс., 51%), эритропения (3,0 млн.) и ускорение СОЭ до 6 мм/час. На 14-е сутки после проведения экспериментального ОДП выявлены лейкопения (12,2 тыс.), моноцитоз (2,19 тыс., 18%) и лимфоцитоз (6,22 тыс., 51%), СОЭ – 5 мм/час (Таблица 25). У контрольных животных гематологические показатели были в пределах физиологической нормы: количество эритроцитов – $6,5 \pm 0,8$ млн., лейкоцитов – $15,0 \pm 0,1$ тыс., лимфоцитов – $5,1 \pm 0,5$ тыс. ($34,0 \pm 0,2\%$), моноцитов 300 ± 5 ($2,0 \pm 0,01\%$), СОЭ – 2 мм/час (Таблица 24).

Таблица 24 – Гематологические показатели до операции по моделированию ОДП

Показатели/ Этап эксперимента	RBC, 10^{12} /л	HGB, г/л	WBC, 10^9 /л	Лейкограмма					
				Б (%)	Э (%)	П (%)	С (%)	Л (%)	Мон (%)
Модель ОДП n=4	$2,76 \pm 0,7$	$68 \pm 0,8$	$7,65 \pm 1,6$	-	$1,1 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,8$	$60,3 \pm 1,2$	$33,2 \pm 0,7$	-
Лапаротомия n=1	3,05	70,0	10,2	2	2	9	31	55	1
Контроль n=5	$5,2 \pm 0,2$	$92 \pm 2,0$	$10,5 \pm 0,7$	$0,3 \pm 0,04$	$1,2 \pm 0,1$	$11,8 \pm 1,0$	$17,8 \pm 1,5$	$66,5 \pm 2,6$	$2,4 \pm 0,3$

Таблица 25 – Гематологические показатели после операции по моделированию ОДП

Показатели/ Этап эксперимента	RBC, 10^{12} /л	HGB, г/л	WBC, 10^9 /л	Лейкограмма					
				Б(%)	Э (%)	П (%)	С (%)	Л (%)	Мон (%)
Модель ОДП n=3	$3,6 \pm 0,9$	$108 \pm 11,4$	$23,72 \pm 3,5$	$1,8 \pm 0,5$	-	$26,1 \pm 0,8$	$11,0 \pm 1,2$	$59,1 \pm 0,7$	$2,0 \pm$
Лапаротомия n=1	5	122	12,5	-	6	3	27	64	-
Контроль n=5	$6,2 \pm 0,6$	$112 \pm 2,7$	$9,5 \pm 0,9$	$0,1 \pm 0,01$	$0,5 \pm 0,04$	$25,8 \pm 1,5$	$21,0 \pm 2,1$	$51,2 \pm 2,6$	$1,4 \pm 0,3$

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости у животных опытной группы выявило острый гепатит и диффузный панкреатит. У животных контрольной группы указанные патологии не выявлены.

При патологоанатомическом исследовании животных опытной группы были диагностированы острый панкреатит, острый гепатит, фибринозный перитонит,

острый пиелонефрит, асцит, острый серозный дуоденит, экссудативный плеврит. У животных контрольной группы патологоанатомические изменения во внутренних органах отсутствовали.

Цитохимические изменения в нейтрофилах

Гранулы гликогена одиночные, изредка образуют замкнутое кольцо вокруг ядра (Рисунок 15). При среднем значении СЦК 0,85 у.е. у контрольных животных показатели гликогена в нейтрофилах до операции были выше у животного № 2 и № 5. На 7-е сутки ОДП СЦК содержания гликогена значительно вырос (2,58), в 2,3 раза. На 14-е сутки эксперимента данный показатель был также высоким (2,64). У животного с лапаротомией хотя и снизился СЦК по сравнению с дооперационным периодом, но остался на 21-й день эксперимента высоким (2,04).

СЦК кислой фосфатазы в нейтрофилах у здоровых животных определялся в виде мелких ярко-красных зерен в цитоплазме клеток I и II степени и у контрольной группы составил 0,49 (Рисунок 16), а у животных опытной группы в среднем он равен 0,96. Наибольший подъем этого показателя наблюдается на 7-е сутки эксперимента (в 2,47 раз выше по сравнению с началом эксперимента). На 14-е сутки спад значения СЦК объясняется истощением резервных возможностей нейтрофилов и появлением молодых палочкоядерных нейтрофилов (таблица 26).

СДГ выявляется в форме ярко-красного ободка (Рисунок 17) и ее СЦК в нейтрофилах у животных контрольной группы составил 0,57, у животных в первые сутки эксперимента он был 0,33. На 7-е сутки уровень содержания СДГ повысился в 10 раз по сравнению с дооперационным периодом, что вызвано активизацией и пролиферацией нейтрофилов в очаге воспаления (Таблица 26). А к 14-м суткам ОДП его значение снижается в 2 раза по сравнению с предыдущим периодом (0,43), продолжая уменьшаться к завершению эксперимента.

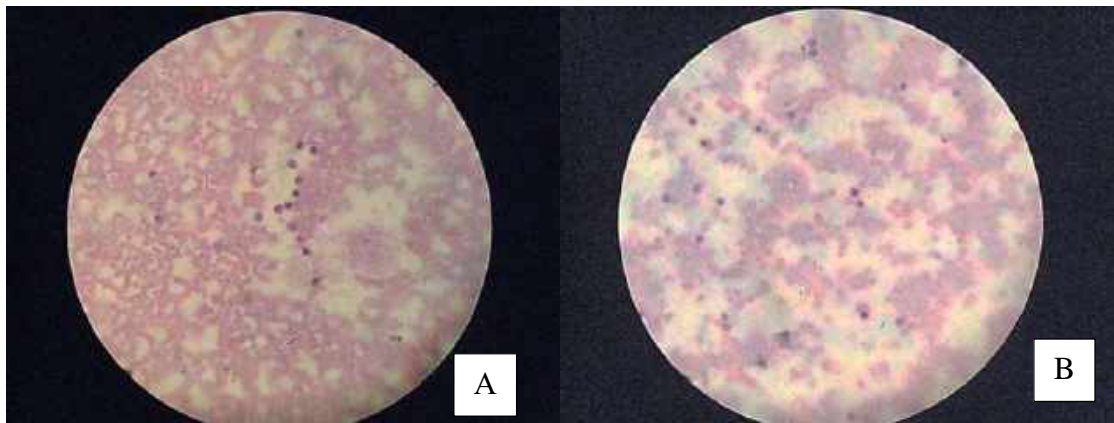


Рисунок 15 – Локализация гликогена в нейтрофилах и лимфоцитах крови свиней: А – при моделировании ОДП, 14-е сутки; В – у контрольных животных, 14-е сутки. Гранулы гликогена в нейтрофилах IV степени, в лимфоцитах III степени. Окраска по Шиффу. Ув. х 400.

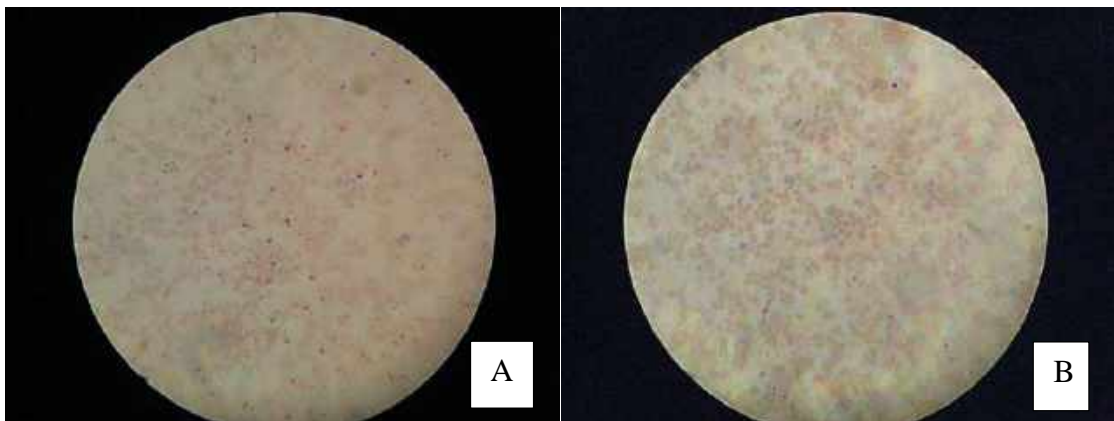


Рисунок 16 – Локализация кислой фосфатазы в нейтрофилах и лимфоцитах крови свиней: А – при моделировании ОДП, 14-е сутки; В – у контрольных животных, 14-е сутки. Гранулы кислой фосфатазы в нейтрофилах и лимфоцитах III степени. Окраска по Р.П. Нарциссову. Ув. х 400.

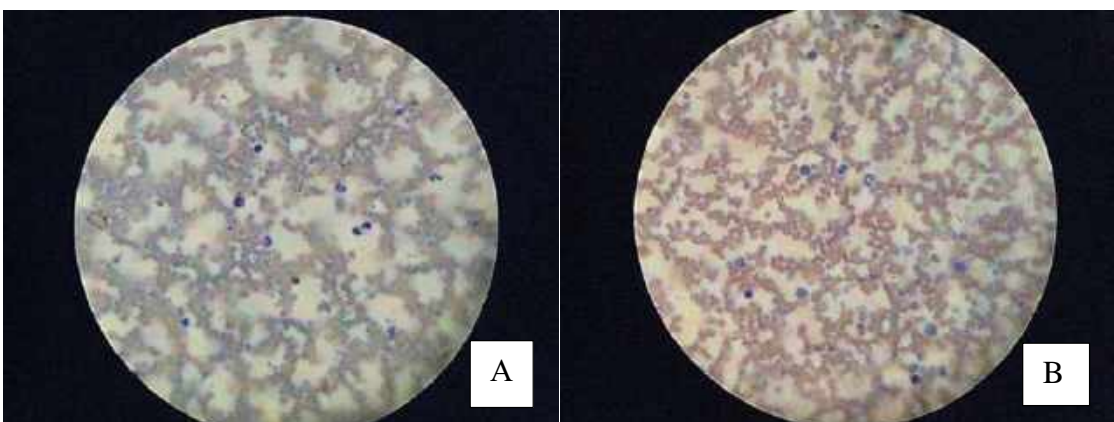


Рисунок 17 – Локализация СДГ в крови свиней: А – при моделировании ОДП, 14-е сутки; В – у контрольных животных, 14-е сутки. Гранулы СДГ в нейтрофилах и лимфоцитах II степени. Окраска по М.Г. Шубичу. Ув. х 400.

Таблица 26 – Динамика цитохимических показателей нейтрофилов свиней при моделировании острого деструктивного панкреатита

Модель панкреатита	Кол-во нейтрофилов % абсол.	Этап эксперимента	Гликоген		СДГ		Кислая фосфатаза	
			СЦК	+,%	СЦК	+,%	СЦК	+,%
Свинья №1, 1-е сутки ОДП	42% 5438	до операции	1,13	99	0,28	28	0,57	55
		после операции						
Свинья №2, 3-и сутки	30% 2025	до операции	1,84	90	0,36	30	0,84	77
	—	после операции	0	0	-	-	-	-
Свинья №3, 7-е сутки	66% 5049	до операции	1,03	75	0,08	8	0,76	58
	37% 8769	после операции	2,38	100	0,83	62	1,88	99
Свинья №4, 14-е сутки	58% 6148	до операции	1,03	95	0,93	69	1,48	93
	31% 3782	после операции	2,64	100	0,43	27	0,58	54
Свинья №5, 21-е сутки	40% 4080	до операции	2,45	100	0	0	1,17	84
	30% 3690	после операции	2,04	99	0,26	22	1,37	81
Конт-роль, свиньи, 1 мес., n=5		конт-роль, M±m	0,85± 0,28	95	0,57± 0,19	55,3± 19,3	0,49± 0,1	47,0± 9,5

У здоровых поросят в месячном возрасте СЦК КФ в лимфоцитах составляет 0,26 (Таблица 27). У животных при моделировании ОДП он составил 0,51-0,73 (ср. показатель 0,63). В первый час эксперимента у животного № 1 наблюдался анафилактический шок, показатель остался неизменным. У животного № 2 в течение трех суток СЦК КФ снизился почти в 7 раз с первоначальным значением до операции. Однако у опытного животного, выведенного из эксперимента с выраженной формой острого панкреатита, СЦК КФ повысился на 60%, что свидетельствует об активных обменных процессах, происходящих в лимфоцитах. У животного № 4 на 14-е сутки ОДП СЦК КФ незначительно снизился на 18% (до 0,56), а на 21-е сутки эксперимента СЦК КФ вновь возрастает до 1,11, что выше дооперационного периода в 2,1 раза (Рисунок 20).

СЦК содержания СДГ в лимфоцитах здоровых месячных поросят составил 0,06 у.е. При использовании в реакционной смеси в качестве красителя нитротетразолия синего наблюдается окрашивание в виде дифференциальных отложений и отдельных гранул. У животных, погибших в 1-е и 3-и сутки, СДГ не определялась. Но характерное повышение фермента отмечено на 7, 14 и 21-е сутки эксперимента (Таблица 28). Это вызвано активизацией митохондриального комплекса ферментов, в т.ч. и СДГ при воспалительном процессе.

В лимфоцитах контрольной группы СЦК гликогена равен 0,61. Снижение уровня гликогена отмечено на 7-е сутки (Рисунок 18). Его восстановление и увеличение запасов в клетке происходит на 14-е сутки эксперимента. Однако, у животных с лапаротомией происходит понижение СЦК гликогена, что, по-видимому, вызвано реставрацией пораженных участков оперативного доступа и энергетических затрат лимфоцитов на миграцию в место регенерации.

Выводы

1. В лимфоцитах свиней при остром панкреатите повышение СЦК СДГ отмечено на 7-е сутки в 4,1 раза, на 14-е сутки в 4,2 раза, на 21-е сутки почти в 20 раз (Рисунок 19).

2. На 14-е сутки при моделировании ОДП наиболее характерным признаком является повышение уровня гликогена в лимфоцитах в 2,5 раза (Рисунок 21).

3. Изменения цитохимических признаков лимфоцитов при экспериментальном остром панкреатите у свиней отличаются гетерогенностью, что можно рассматривать как проявление метаболических различий между популяциями клеток крови с различными иммунологическими функциями.

Таблица 27 – Динамика цитохимических показателей лимфоцитов свиной при моделировании острого деструктивного панкреатита

Модель панкреатита	Кол-во лимфоцитов	Этап эксперимента	Гликоген		СДГ		Кислая фосфатаза	
			СЦК	+,%	СЦК	+,%	СЦК	+,%
Свинья №1, 1-е сутки ОДП	56% 7252	до операции	1,32	94	0	0	0,53	49
		после операции						
Свинья №2, 3-и сутки	67% 4523	до операции	0,81	76	0,19	19	0,73	68
	96% 7056	после операции	0,8	80	-	-	0,1	10
Свинья №3, 7-е сутки	33% 2525	до операции	1,05	81	0,04	4	0,72	52
	59% 13983	после операции	0,69	69	0,18	18	1,21	89
Свинья №4, 14-е сутки	30% 3180	до операции	0,7	68	0,05	5	0,68	64
	51% 6222	после операции	1,62	98	0,22	19	0,56	51
Свинья №5, 21-е сутки	55% 5610	до операции	1,5	96	0,01	1	0,51	49
	64% 7872	после операции	0,99	98	0,19	19	1,11	70
Контроль, Свинья, 1 мес., n=5		контроль, M±m	0,61±		0,06±	6,66±	0,26±	24,3±
			0,27		0,02	2,72	0,15	13,5
					0,19			

Таблица 28 – Средний цитохимический коэффициент гликогена, СДГ и кислой фосфатазы у свиней при моделировании острого панкреатита

Этап эксперимента	Гликоген		Сукцинатдегидрогеназа		Кислая фосфатаза	
	нейтрофилы	лимфоциты	нейтрофилы	лимфоциты	нейтрофилы	лимфоциты
ОДП, 1-е сутки, n=5	1,22±0,6	1,32±0,4	0,75±0,13	0,01±0,008	0,95±0,08	0,1±0,06
ОДП, 3-и сутки, n=4	1,95±0,5	0,8±0,2	0,91±0,2	0,19±0,08	1,92±0,85	0,1±0,04
Контроль, 3-и сутки, n=5	1,84±0,6	0,81±0,3	0,36±0,11	0,02±0,008	0,84±0,23	0,73±0,12
ОДП, 7-е сутки, n=3	2,38±0,4	0,69±0,2	0,83±0,16	0,04±0,01	1,88±0,14	1,21±0,24
Контроль, 7-е сутки, n=5	1,03±0,4	1,05±0,03	0,38±0,12	0,18±0,07	0,76±0,17	0,72±0,05
ОДП, 14-е сутки, n=2	2,64±0,5	1,62±0,4	0,43±0,15	0,05±0,01	0,58±0,11	0,56±0,13
Контроль, 14-е сутки, n=5	1,03±0,3	0,7±0,2	0,39±0,09	0,22±0,05	1,48±0,19	0,68±0,12
ОДП, 21-е сутки, n=1	2,45	0,99	0,26	0,19	1,37	1,11
Контроль, 21-е сутки, n=5	2,04±0,03	1,5±0,4	0,35±0,08	0,01±0,009	1,17±0,22	0,51±0,05
Контрольные животные, n=5	0,85±0,28	0,59±0,1	0,51±0,17	0,06±0,01	0,49±0,12	0,53±0,04
Референтные значения, возраст 1мес. n=10*	0,85±0,28	0,61±0,27	0,57±0,19	0,06±0,02	0,42±0,07	0,26±0,15

* Животные, содержащиеся в условиях свиноводческого комплекса ЗАО «Дороничи».

Описанные цитохимические исследования проводились с помощью полуколичественного подсчета и дали возможность выявить изменения содержания гликогена, СДГ и кислой фосфатазы в клетках крови свиней при моделировании ОДП (Рисунки 21, 22).

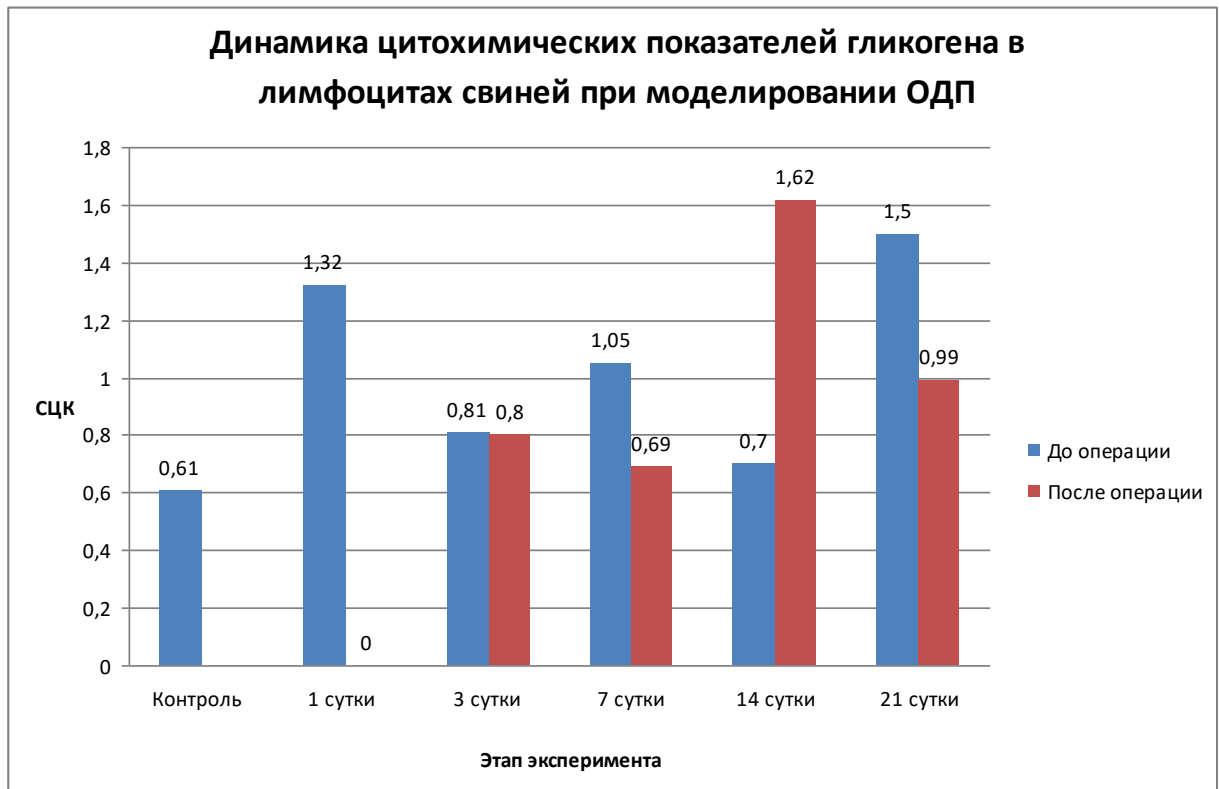


Рисунок 18 – Динамика цитохимических показателей гликогена в лимфоцитах свиней при моделировании ОДП.

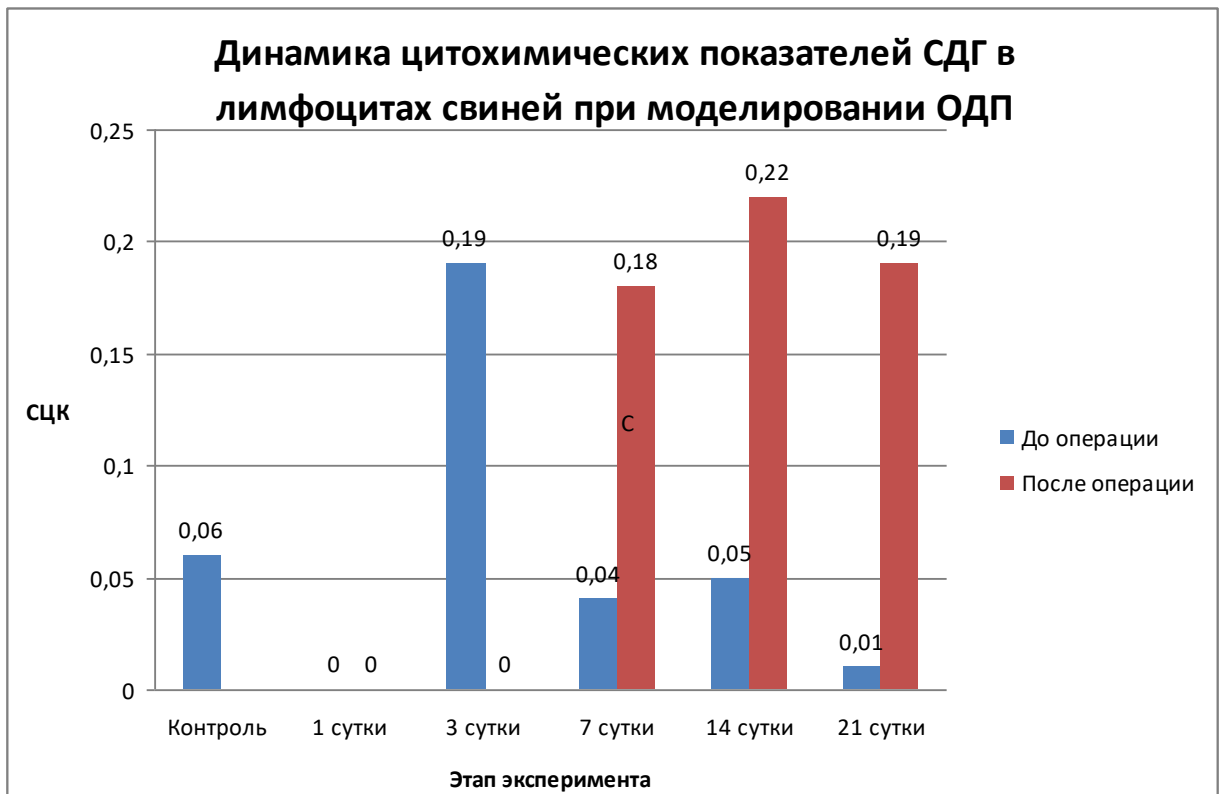


Рисунок 19 – Динамика цитохимических показателей СДГ в лимфоцитах свиней при моделировании ОДП.

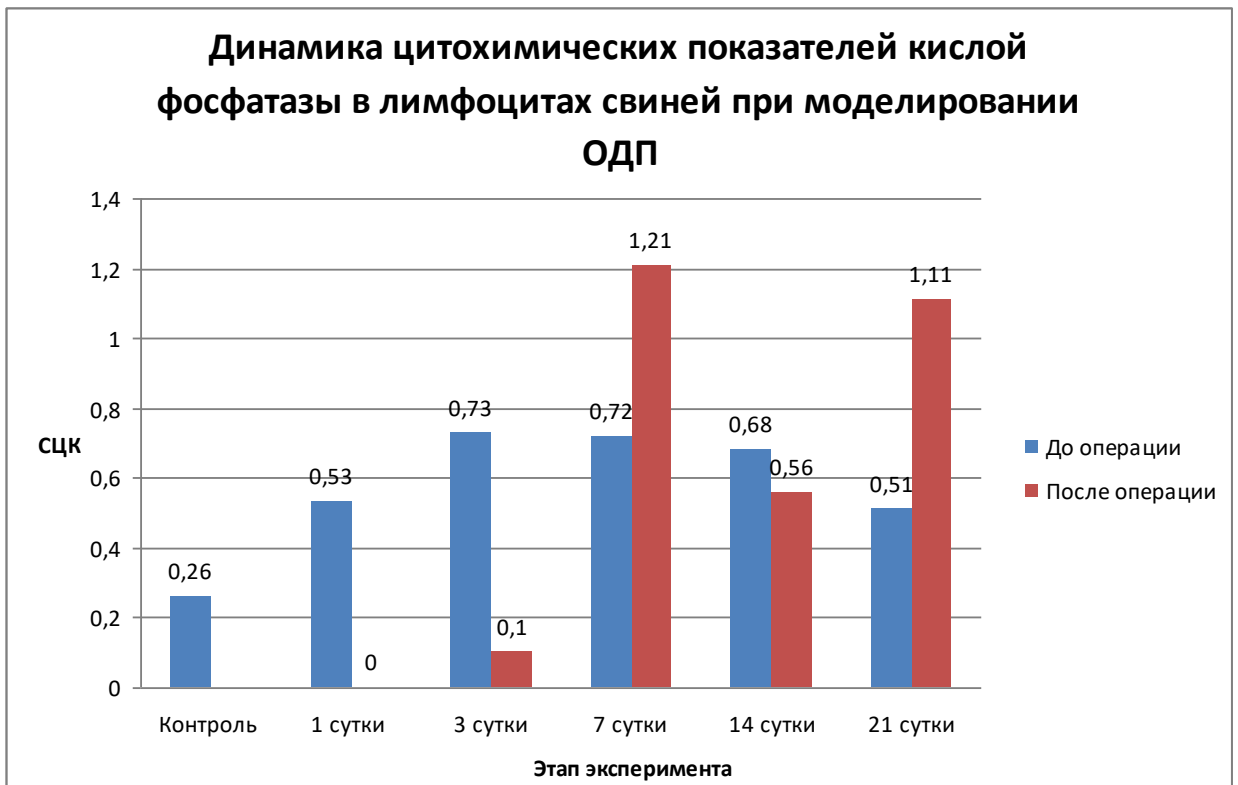


Рисунок 20 – Динамика цитохимических показателей кислой фосфатазы в лимфоцитах свиней при моделировании ОДП.

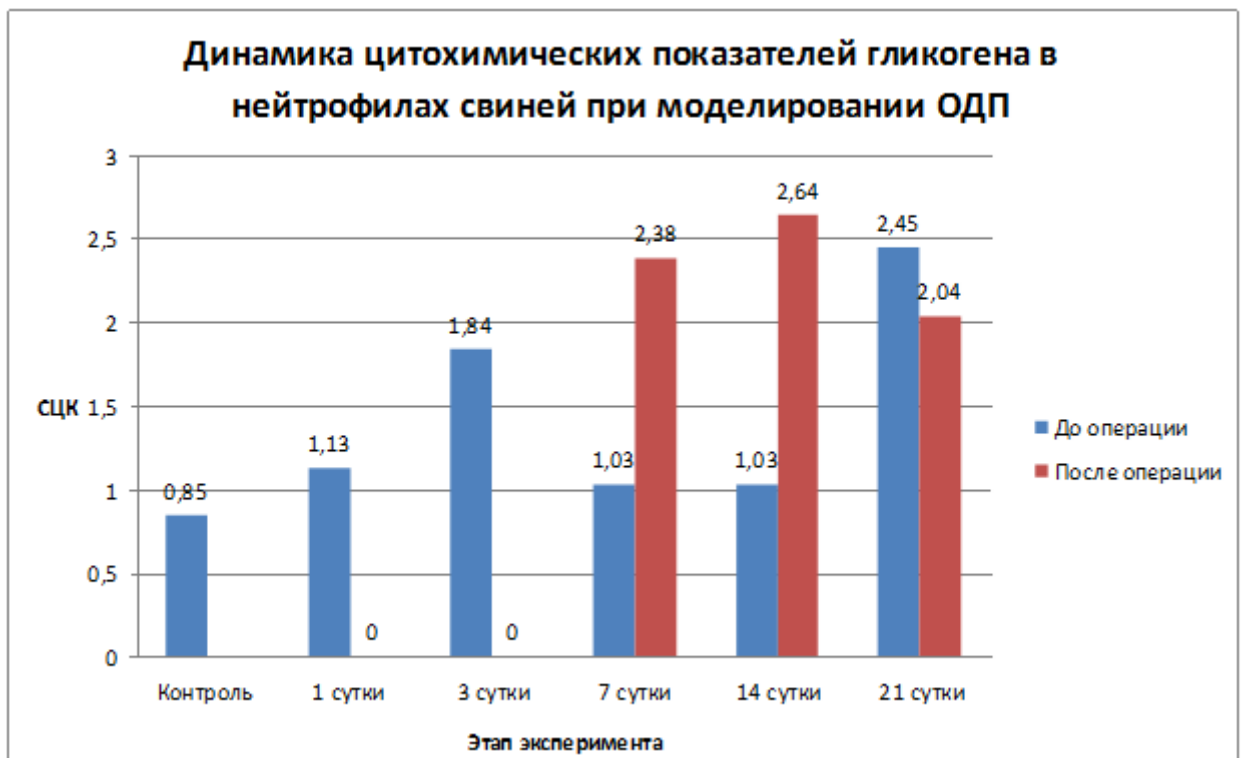


Рисунок 21 – Динамика цитохимических показателей гликогена в нейтрофилах свиней при моделировании ОДП.

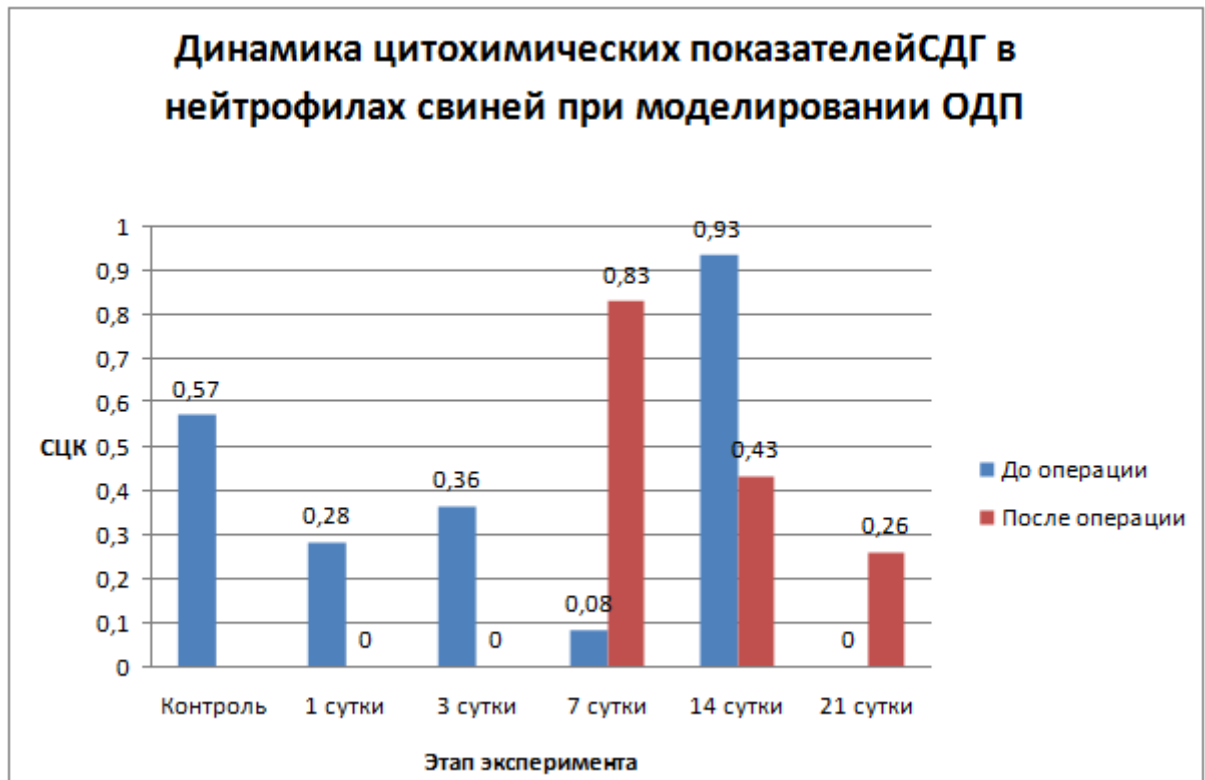


Рисунок 22 – Динамика цитохимических показателей СДГ в нейтрофилах свиней при моделировании ОДП.

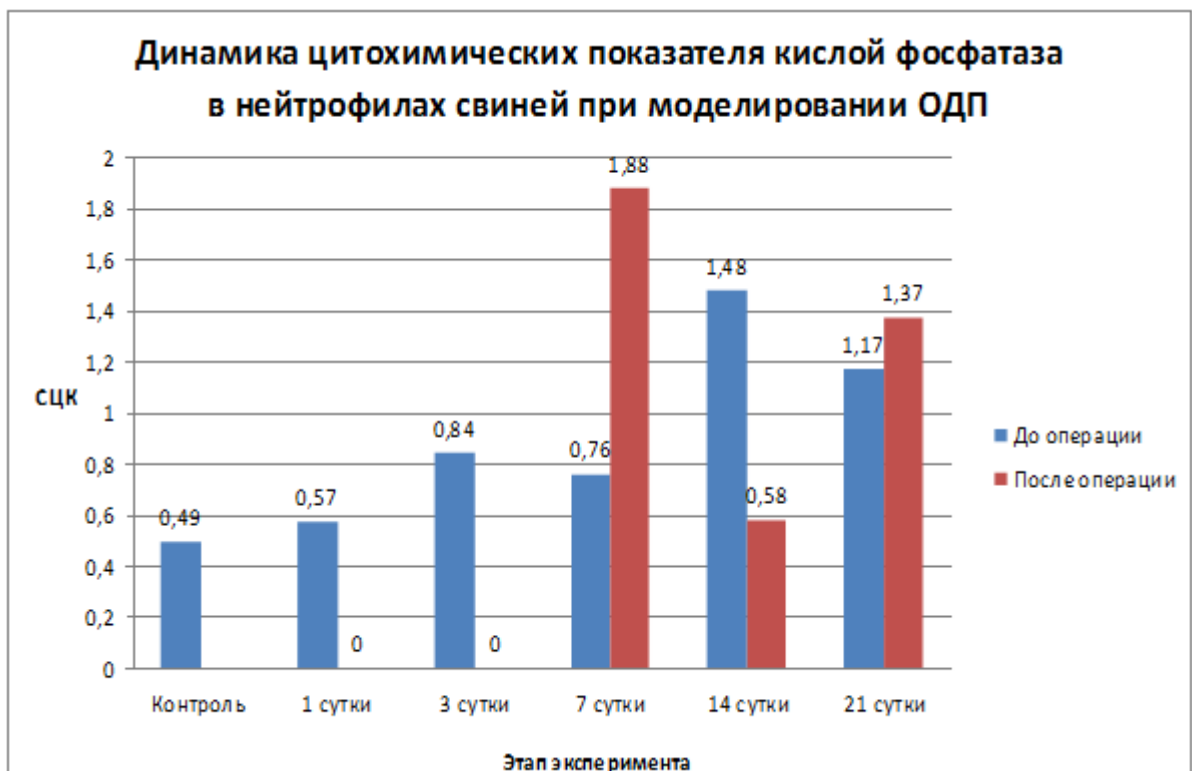


Рисунок 23 – Динамика цитохимических показателей кислой фосфатазы в нейтрофилах свиней при моделировании ОДП.

3.3 Цитоморфология, морфометрия, ультраструктура поджелудочной железы крысы в норме и при моделировании ОДП

3.3.1 Морфометрия, цитоморфология, ультраструктура поджелудочной железы интактных крыс

Поджелудочная железа интактных белых беспородных крыс-самцов, отобранных по методу аналогов, имевших среднюю массу тела $195,5 \pm 6,1$ г (Таблица 29), розового или розово-желтого цвета, расположена в эпигастрии, в левом и правом подреберье, над малой кривизной желудка и вдоль проксимальной части двенадцатиперстной кишки. Как правило, форма органа трехлопастная, которую можно разделить на левую – *lobus sinister* или желудочно-селезеночную долю, или хвост – *cauda pancreatis*; среднюю долю – *lobus medius*, или головку – *caput pancreatis*, и правую – *lobus dexter* (Рисунки 24,25).

Правая доля поджелудочной железы повернута каудально и граничит с двенадцатиперстной кишкой; средняя доля огибает сосудистый ствол чревной и краниальной брыжеечной артерий и граничит с поперечным положением ободочной кишки; левая доля вытянутой трехгранной формы соприкасается с селезенкой. Снаружи железа покрыта серозной оболочкой и тонкой соединительно-тканной капсулой. У крыс поджелудочная железа расположена интраперитонеально. От общей массы тела интактных крыс ее доля составляет 2,45% (Таблица 29).

Таблица 29 – Массовые коэффициенты органов крыс при моделировании ОДП ($M \pm m$)

Этап эксперимента	Интактные*	Лапаротомия**	1 час ОДП*	1-е сутки ОДП*	3-и сутки ОДП*	7-е сутки ОДП*	14-е сутки ОДП*
сердце	$3,61 \pm 0,1$	$3,59 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,7$	$3,4 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,6$
легкие	$5,5 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,6$	$5,7 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,1$
тимус	$1,7 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,4$
печень	$32,8 \pm 3,0$	$32,8 \pm 3,0$	$33,8 \pm 2,3$	$34,9 \pm 2,5$	$35,6 \pm 1,9$	$34,7 \pm 2,7$	$34,8 \pm 3,0$
поджелудочная железа	$4,8 \pm 0,8$	$4,8 \pm 0,7$	$4,9 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,6$	$4,9 \pm 0,9$
селезенка	$5,6 \pm 1,6$	$5,5 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,9$	$4,9 \pm 0,9$	$4,6 \pm 0,9$	$5,4 \pm 0,7$	$5,3 \pm 0,9$
почка (левая)	$7,4 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,1$	$7,4 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,8$	$6,4 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,7$

* n=5 животных в группе, **n=3 животных в группе.



Рисунок 24 – А – взаиморасположение желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы крысы; В – внешний вид поджелудочной железы крысы. Фото. Ув. x 1,25.

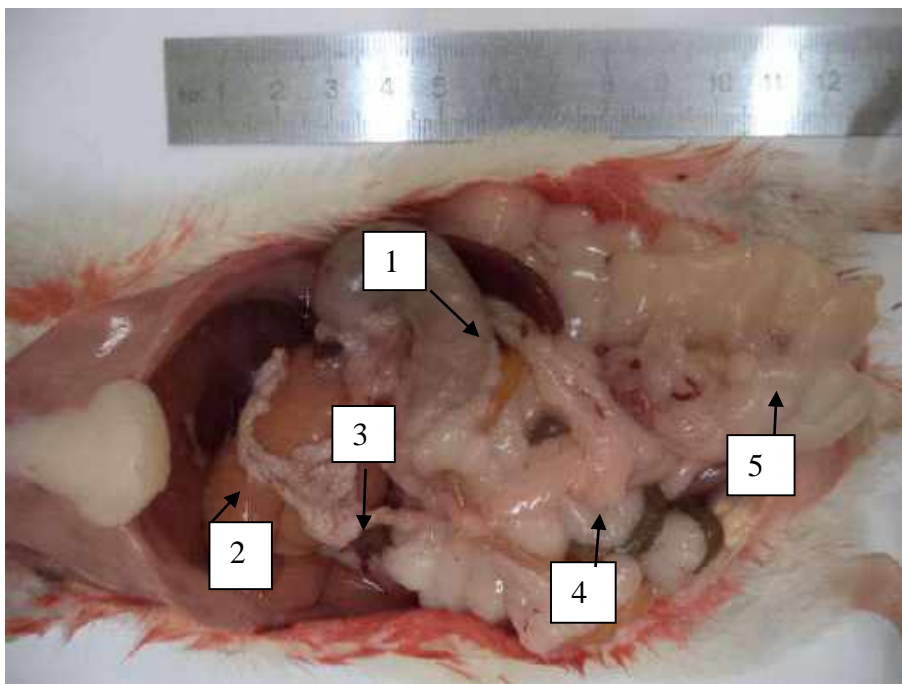


Рисунок 25 – Топография органов брюшной полости белой крысы. 1 – желудок, 2 – печень, 3 – поджелудочная железа, 4 – тонкий отдел кишечника, 5 – толстый отдел кишечника. Фото.

Умен. x 1.6.

В поджелудочной железе крыс выделяют внешнесекреторную (экзокринную) и внутрисекреторную (эндокринную) части. Нежная строма органа представлена соединительно-тканными септами, которые делят железу на дольки, основную часть которых составляют ацинусы – *acinus pancreaticus*.

Количество клеток, образующих ацинус крыс, составляет от 6 до 10 (Рисунок 26). Ациноциты имеют пирамидальную форму с широким основанием и суженной верхушкой. Часть цитоплазмы ацинарной клетки, расположенной у основания, называют базальной, а противоположную, обращенную к просвету межклеточного протока, – апикальной частью. В базальной части ациноцитов поджелудочной железы крыс находится одно, реже два крупных, округлых ядра с 1-2 отчетливо выраженными оксифильными ядрышками. В этой части цитоплазмы расположено значительное количество митохондрий. Апикальная оксифильная зона имеет гранулы секрета экзокринных клеток – зимогена, количество которых меняется в зависимости от стадии секреции клетки.

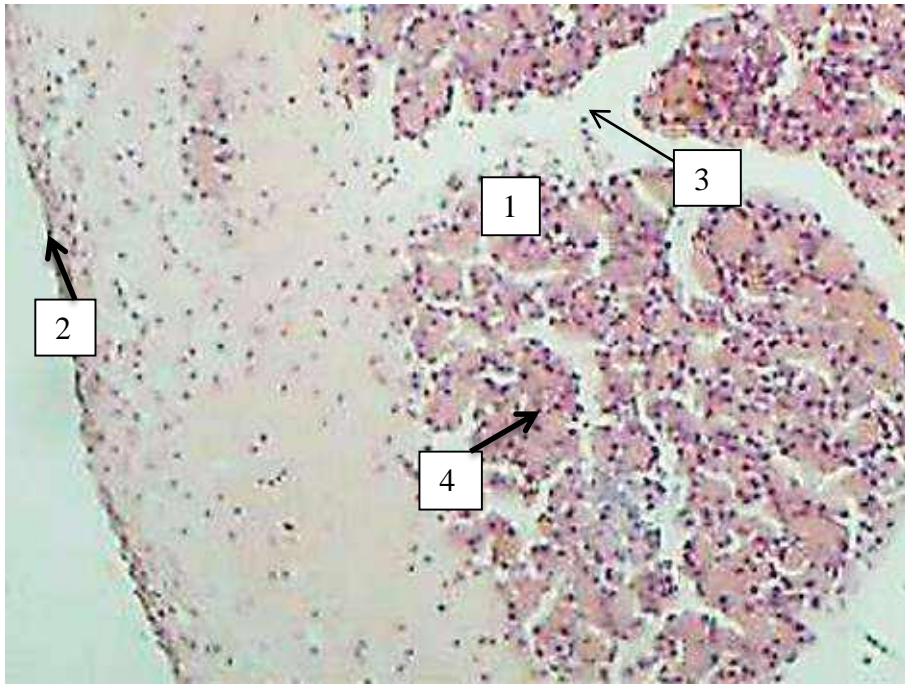


Рисунок 26 – Поджелудочная железа интактной крысы.

1 – долька, 2 – капсула, 3 – междольковая соединительная ткань (септа), 4 – ацинус. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

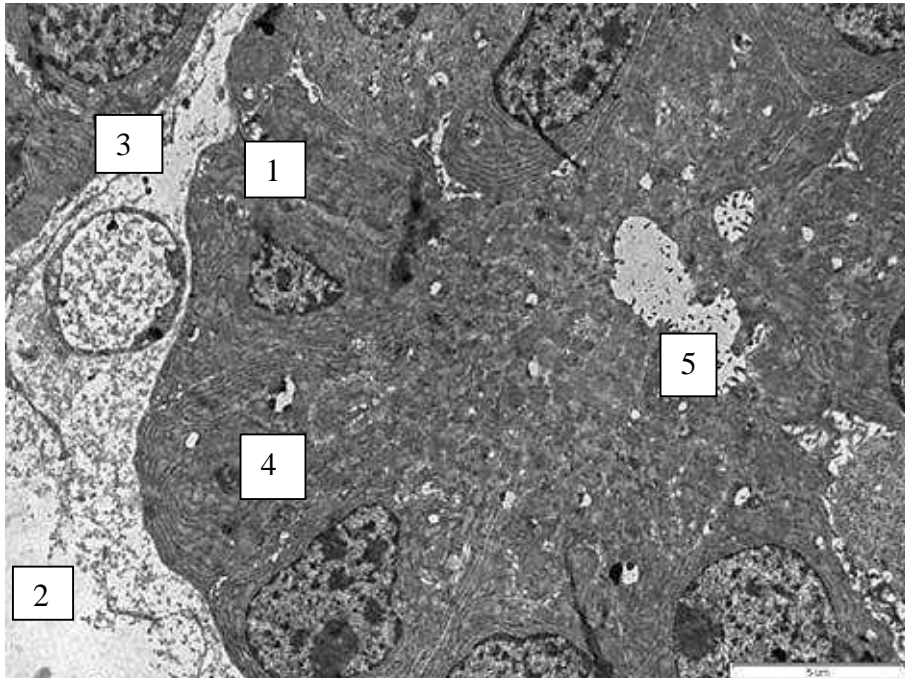


Рисунок 27 – Поджелудочная железа интактной крысы.

1 – долька, 2 – капсула, 3 – междольковая соединительная ткань (септа), 4 – ацинус, 5 – вставочный проток. Электронограмма. Ув. x 5000.

В экзокринной части нередко встречаются двоядерные ациноциты. Они имеют ядра округлой или овоидной формы. Между смежными полюсами ядер этих клеток наблюдается разряжение эндоплазматической сети с появлением бесструктурных участков. Кариолема ядер ацинарных клеток имеет ровные контуры, в ней отчетливо видны ядерные поры. Хроматин распределен в виде отдельных гранул и нитей, по периферии находится в конденсированной форме (гетерохроматин) (Рисунок 27).

Структурными компонентами ядра являются: хроматин, ядрышко, кариоплазма и кариолема. Ядро содержит двухконтурную ядерную оболочку-нуклеолемму. Выделяют внутреннюю, ровную и гладкую мембрану, а также наружную – слегка извилистую. Между ними располагается светлый промежуток, который иногда сообщается с канальцами эндоплазматического ретикулюма. Характерно наличие в ядерной оболочке многочисленных пор, расположенных в зонах слияния внутренней и наружной мембран. Ядерное вещество имеет гранулярное строение. Ядрышки различной плотности и размеров лишены оболочки и имеют вид спиралеобразных нитей, образованных мелкими гранулами.

Пластинчатый комплекс Гольджи расположен в перинуклеарной зоне. Он состоит из плотных гладких мембран, мелких пузырьков и вакуолей. Ламеллы расположены попарно, некоторые в отдельных местах расширены в виде полостей – цистерн. Среди них разбросаны мелкие пузырьки размером от 0,05 до 0,1 мкм и более крупные вакуоли.

В основании и боковых участках цитоплазмы ациноцитов расположена сильно развитая эндоплазматическая сеть, на которой сконцентрированы рибосомы. Иногда сеть находится в парануклеарной зоне. Гладкая эндоплазматическая сеть в ациноцитах крыс встречается редко. В цитоплазме могут встречаться свободные рибосомы или собранные в полисомы.

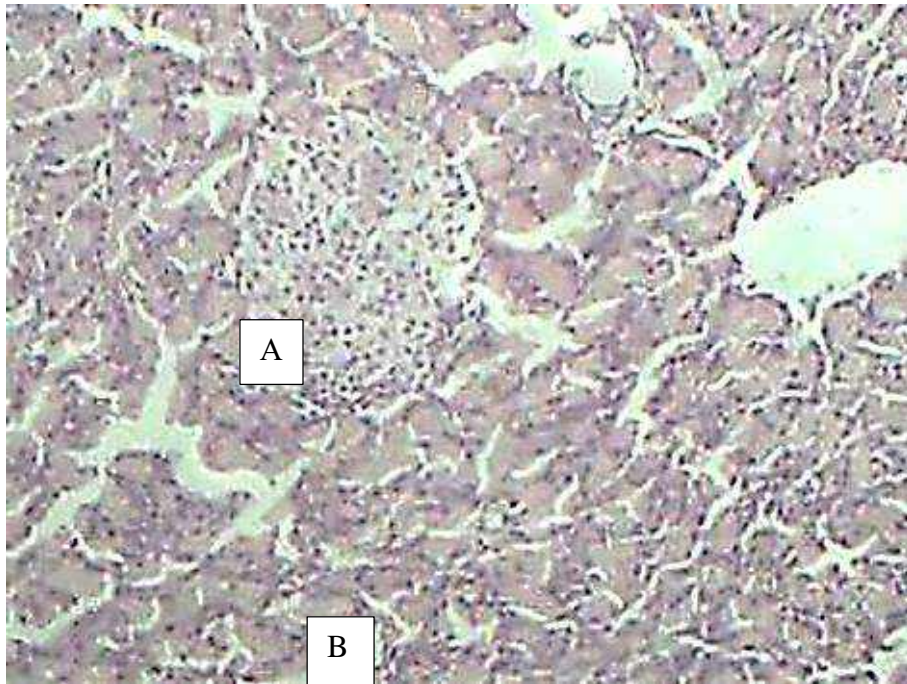


Рисунок 28 – Поджелудочная железа интактной крысы. А – панкреатический островок, В – ацинусы. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

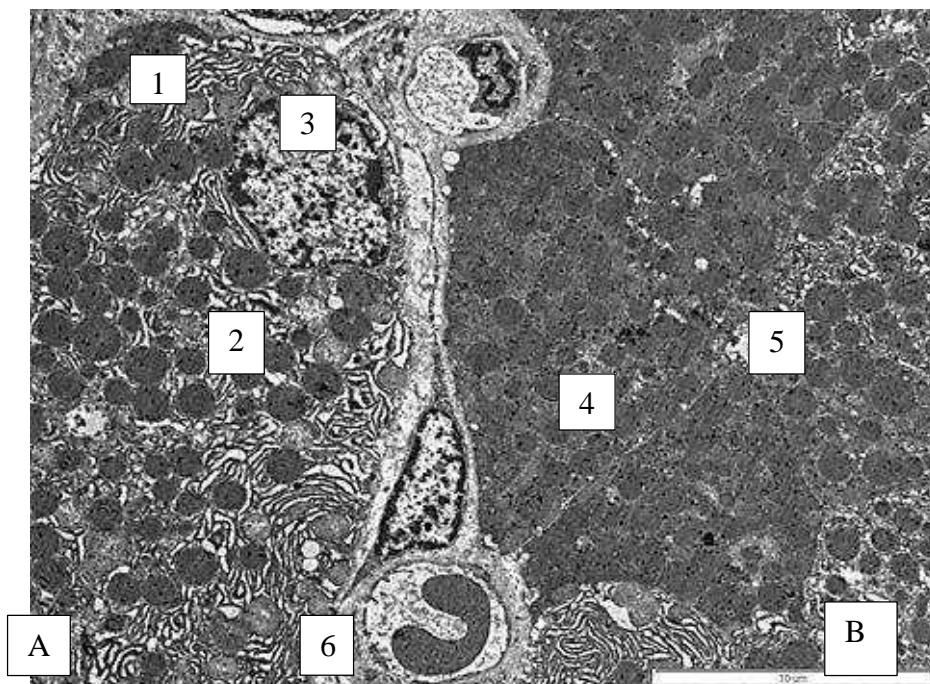


Рисунок 29 – Поджелудочная железа интактной крысы. А – эндокринная часть. 1 – В-клетка с широкопетливой ЭПС, 2 – гранулы секрета, 3 – ядро с неровными контурами; В – экзокринная часть. 4 – ациноцит пирамидальной формы с гранулами зимогена, 5 – вставочный проток, 6 – капилляр, в просвете которого расположен эритроцит; 7 – междольковая соединительная ткань. Электронограмма. Ув. x 3000.

Эндокринная часть представлена панкреатическими островками (островками Лангерганса), которые образованы связанными между собой тяжами или компактными группами светлых полигональных клеток. Между клеточными тяжами залегают синусоидные капилляры. Строму островков составляет сеть ретикулярных волокон. Островки обычно отделены от окружающей железистой паренхимы тонкой соединительной оболочкой, однако у некоторых островков она может отсутствовать (Рисунок 28).

Основными цитотипами панкреатических островков крысы являются А-, В-, Д-, РР-клетки. Критериями идентификации типов клеток панкреатических островков послужили форма и строение секреторных клеток. Также внимание уделялось форме ядра, расположению, строению цитоплазматических органелл и секреторных гранул.

При электронно-микроскопическом исследовании эндокринной части поджелудочной железы установлено, что у интактных крыс панкреатические островки овоидной формы, по периметру ПО равномерно расположены капилляры. В А-клетках содержится крупное ядро неровной эллипсоидной формы. В кариолемме располагаются глыбки гетерохроматина в конденсированной форме. Митохондрии находятся в парануклеарной части и имеют умеренную электронную плотность. В клетках отчетливо видна широкопластинчатая ЭПС (Рисунок 29). Инкреторные гранулы А-клеток равномерно распределены в цитоплазме, их диаметр $237,3 \pm 32,1$ нм. Элементарная мембрана гранул тесно прилежит к электронно-плотной сердцевине, что является характерным для А-клеток. Площадь клетки в среднем составила $100567,1 \pm 235,6$ нм².

Также у интактных животных были обнаружены клетки В-типа (Рисунки 31, 32). Они чаще наблюдались в перикапиллярной зоне. Клетки имеют более темное округлое ядро, хроматин содержится в конденсированной форме. Средняя площадь ядра В-клетки достоверно меньше ($14\ 865,4 \pm 56,9$ нм²), чем у А-клеток ($35\ 546,4 \pm 112,3$ нм²). Секреторные гранулы равномерно распределены по цитоплазме, их диаметр составил $188,0 \pm 21,1$ нм, по сравнению с гранулами А-клеток более мелкие, имеют светлый пояс. На границе эндокринной и

экзокринной части поджелудочной железы интактных крыс были обнаружены РР-клетки. Ядра клеток овальной формы с неровными контурами кариолеммы. Клетки полигональной формы, секреторные гранулы, заполняющие цитоплазму, представлены мелкозернистым материалом, диаметр гранул составил $81,5 \pm 1,2$ нм. Количество секреторных гранул значительно меньше, чем в А- и В-клетках, доля гранул составила 2,4% (Приложение, Таблица Ж.27).

В панкреатических островках интактных крыс редко встречались D-клетки. Они имели ядро овальной формы с равномерно распределенным хроматином, средняя площадь ядра составила $114\,519,9 \pm 456,2$ нм². Клетки выглядят просветленными по сравнению с другими клетками, это связано с более низкой электронной плотностью секреторных гранул, они мелкие (диаметр 91,4 нм) и концентрируются около ядра. Доля гранул составила 34,2% от площади цитоплазмы. D-клетки располагаются плотно по отношению друг к другу в сравнении с другими типами клеток (Рисунок 30).

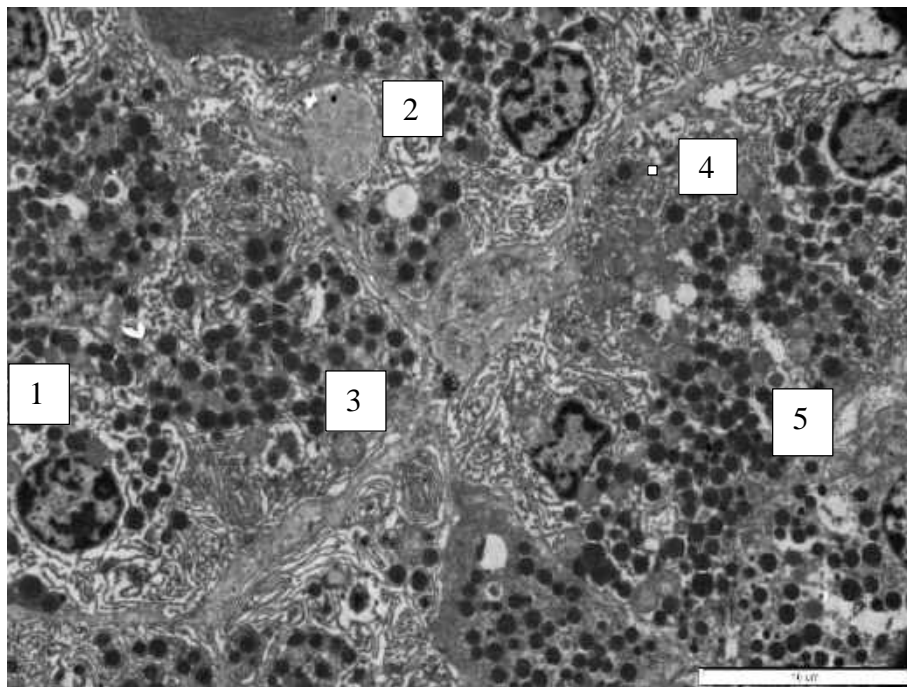


Рисунок 30 – Поджелудочная железа интактной крысы. Панкреатический островок.

1 – А-клетка, 2 – В-клетка, 3 – РР-клетка, 4 – D-клетка, 5 – секреторные гранулы.

Электроннограмма. Ув. х 3000.

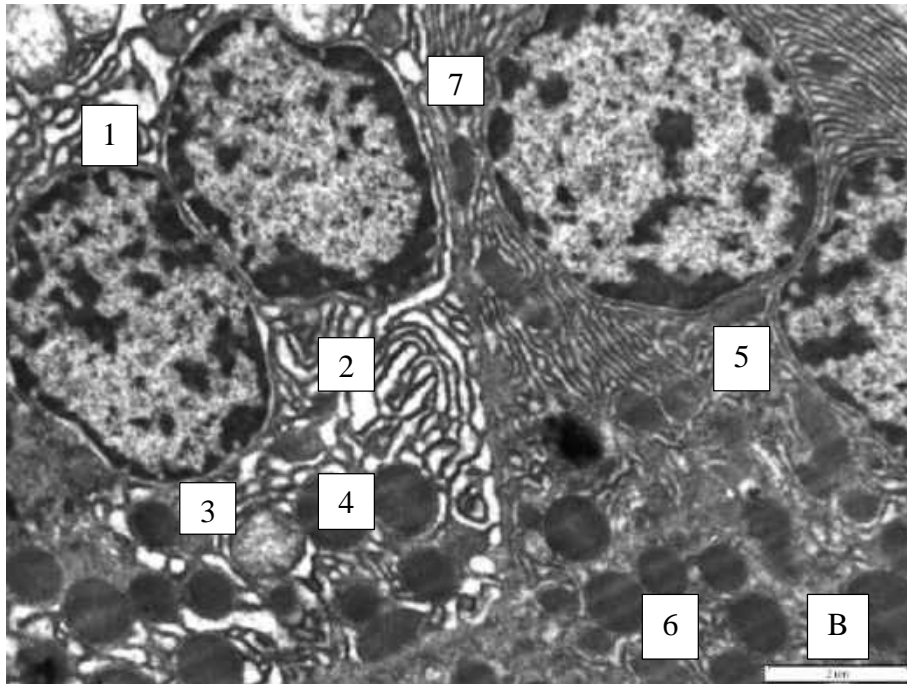


Рисунок 31 – Поджелудочная железа интактной крысы. Панкреатический островок.
1 – А-клетка с двумя ядрами, 2 – ЭПС, 3 – митохондрия, 4 – секреторные гранулы, 5 – В-клетка,
6 – секреторные гранулы. Электронограмма. Ув. x 10000.

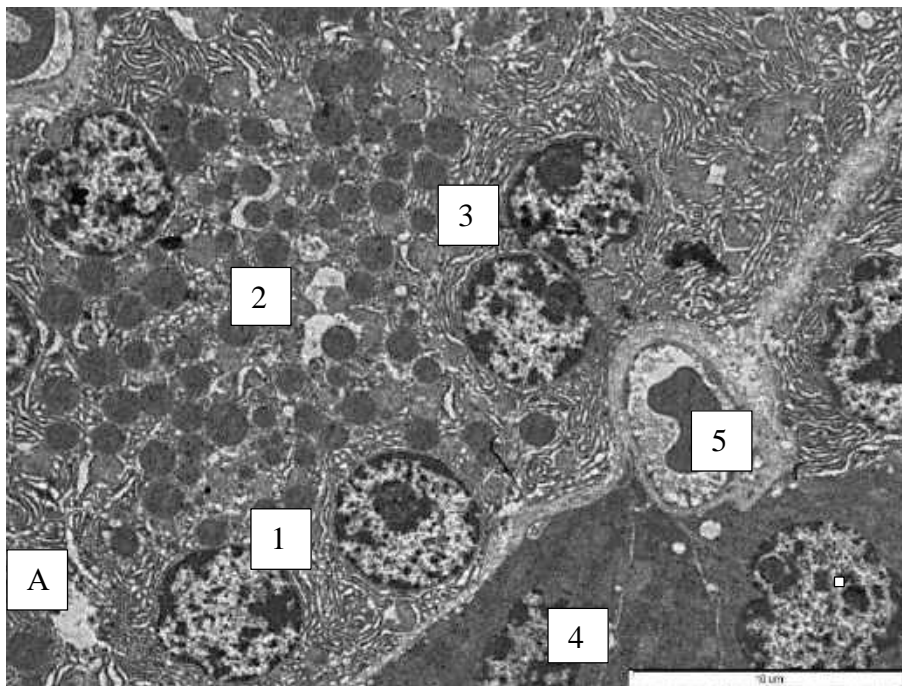


Рисунок 32 – Поджелудочная железа интактной крысы.
А – эндокринная часть. 1 – В-клетка, 2 – секреторные гранулы, 3 – А-клетка, 4 – ациноцит;
5 – капилляр. Электронограмма. Ув. x 4000.

Таблица 30 – Морфометрические показатели ультраструктурных компонентов ациноцитов поджелудочной железы крыс при остром деструктивном панкреатите, (M±m)

	интактные	1-е сут. ОДП	3-и сут. ОДП	7-е сут. ОДП	14-е сут. ОДП
S клетки, нм ²	242276,2± 140,6	185439,8± 106,8	102358,4± 160,8	125947,9± 137,7	126247,4± 135,2
S ядра, нм ²	37857,4± 281,8	24967,3± 287,3	19199,9± 245,5	5678,8± 77,3	13767,7± 119,1
Общая площадь гранул, нм ²	1734,8±91,6	714,5±30,1	447,3±24,6	393,0±26,6	634,4±52,6
S цитоплазмы, нм ²	202684,3± 1595,1	159758,2± 248,8	82710,8± 153,5	119876,1± 374,0	111845,3± 60,9
Диаметр гранулы, нм	42,6±4,38	31,4±1,02	28,5±1,56	19,3±0,84	26,8±1,22
Относительная доля гранул, %	19,8±3,42	20,3±3,45	11,4±3,41	19,4±2,18	14,0±2,45
Я-ц индекс	24,6±5,17	26,1±2,18	20,8±3,87	9,0±2,08	12,89±2,37

*p≤0,05 в сравнении с интактными животными.

Критериями идентификации типов эндокринных и экзокринных клеток поджелудочной железы интактных крыс послужили форма клеток, контуры ядра, расположение, строение цитоплазматических органелл и секреторных гранул. Цитоморфометрические показатели площади клеток, их ядер, суммарной площади секреторных гранул и ядерно-цитоплазматический индекс будут являться объективной базой для сравнительной характеристики патологических изменений при развитии острого деструктивного панкреатита.

Таблица 31 – Морфометрические показатели ультраструктурных компонентов эндокриноцитов поджелудочной железы крыс при остром деструктивном панкреатите, (M±m)

	интактные	1-е сут. ОДП	3-и сут. ОДП	7-е сут. ОДП	14-е сут. ОДП
S А-клетки, нм ²	100567,2± 312,5	98124,5± 165,7	78765,63± 145,	234725,7± 342,5	129534,2± 157,3
S В-клетки, нм ²	81235,0± 96,4	78596,5± 143,5	71883,9± 65,7	213562,8± 146,9	135558,4± 175,2
S ядра А-клетки, нм ²	35546,4± 98,6	32884,0± 87,9	42500,26± 179,4	29951,4± 86,3	31440,5± 113,9
S ядра В-клетки, нм ²	14865,4± 96,3	13422,1± 146,2	12698,4± 133,2	5509,0± 45,9	13859,2± 101,4
Общая площадь гранул А-клетки, нм ²	3560,2± 65,3	3455,8± 76,4	3342,05± 89,4	3522,3± 68,4	3667,73± 88,6
Общая площадь гранул В-клетки, нм ²	11140,7± 156,9	20459,5± 114,7	23205,13± 170,1	41531,3± 89,8	35289,8± 114,6
S цитоплазмы А- клетки, нм ²	65021,8± 1 45,8	61785,7± 131,5	36265,36± 101,3	201002,6± 178,1	94008,5± 94,3
S цитоплазмы В- клетки, нм ²	66369,6± 133,4	25253,8± 98,2	59185,5± 133,1	158472,6± 151,8	86410,5± 95,0
Диаметр гранулы А- клетки, нм	22,7±0,9	19,4±0,7	18,4±0,5	37,81±1,6	28,4±0,9
Диаметр гранулы В- клетки, нм	18,4±1,2	18,6±0,9	18,8±0,7	29,9±1,2	21,1±0,8
Относительная доля гранул А-клетки, %	3,53±0,3	3,52±0,4	10,59±1,7	15,0±3,1	2,83±0,8
Относительная доля гранул В-клетки, %	11,07±0,9	20,8±1,6	32,28±1,9	19,4±1,1	26,03±2,5
Я-ц индекс А-клетки	35,34±3,2	33,51±4,1	53,95±6,2	12,76±2,6	24,27±3,8
Я-ц индекс В-клетки	18,29±4,1	13,67±3,1	17,66±3,7	25,79±4,4	10,22±2,3

* p≤0,05 в сравнении с интактными животными.

3.3.2 Цитоморфология, ультраструктура поджелудочной железы крысы при моделировании острого деструктивного панкреатита

Через 1 час после моделирования острого панкреатита холодным агентом в поджелудочной железе крыс были обнаружены мелкие, местами более крупные очаги диапедезных кровоизлияний паренхимы без демаркационного воспаления. Размеры органа – 3,0 см х 4,0 см х 0,4 см. При гистологическом исследовании поджелудочной железы дольчатое строение железы было сохранено, выражен интерстициальный отек, в месте прямого контакта с хлорэтилом обнаруживались серовато-белые очаги. В течение первого часа эксперимента отмечаются изменения

микроциркуляторного русла в виде отека, который проявляется не только интерстициальным, но и внутриклеточным отеком, дистрофическими изменениями ацинарных клеток. По периферии долек ПЖ нарушается архитектоника ацинусов. Некоторые ациноциты, находящиеся в фокусе кровоизлияния, были сильно сдавлены и отодвинуты друг от друга скоплениями эритроцитов. Нарушаются распределение секреторных гранул во всех отделах цитоплазмы и изменение их апикальной локализации. Встречаются ациноциты на разных стадиях повреждения: с тяжелыми деструктивными изменениями, с явлениями некробиоза и некроза. Островки Лангерганса визуально изменены не были. В сосудах поврежденных долек поджелудочной железы наблюдаются признаки дилатации, а также явления гемолиза и внутрисосудистого выпадения фибрина и эритродиapedеза (Рисунок 33, 34). Диаметр капилляров экзокринной паренхимы возрастает до $6,1 \pm 0,3$ мкм (интактные животные $5,15 \pm 0,4$ мкм). Стенки капилляров были значительно расширены, их просвет был заполнен скоплением эритроцитарных масс.

Через сутки после моделирования острого панкреатита в пораженной части органа выявлялись участки коагуляционного некроза, инфильтрированные лейкоцитами. В прилежащей к ним ткани железы клетки эпителия ацинусов были в состоянии различной степени выраженности белковой дистрофии, вплоть до некробиоза. В парапанкреальной клетчатке имелась лимфоидная инфильтрация. В интактной части поджелудочной железы некрозы отсутствовали, выявлялись лишь слабовыраженная дистрофия ацинусов, полнокровие сосудов и резкий отек стромы (Рисунок 35, 36, 38).

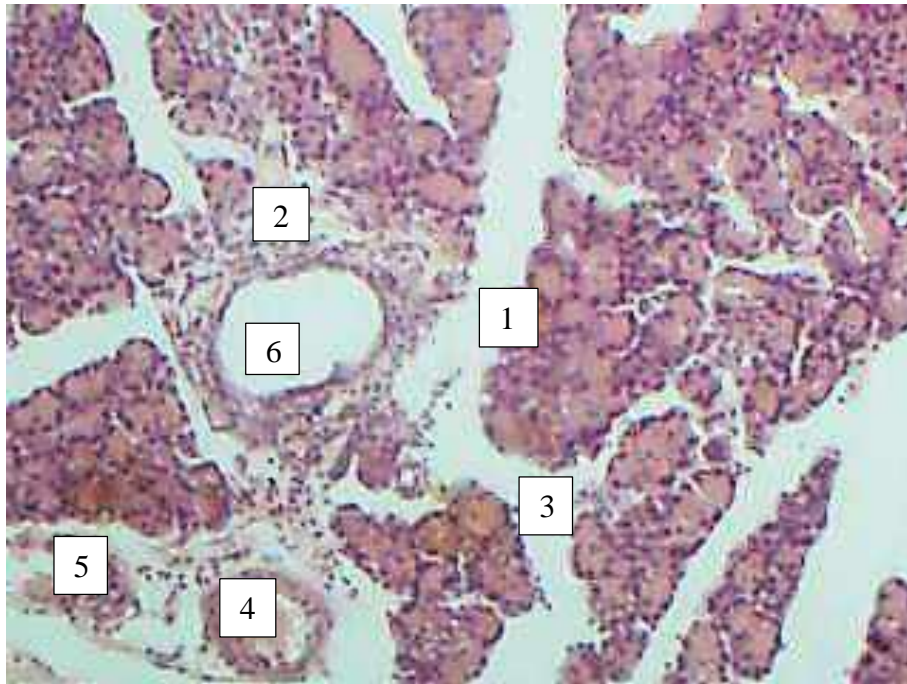


Рисунок 33 – Поджелудочная железа крысы. 1 час развития экспериментального ОДП. Ярко выраженные явления гиперемии и кровоизлияния. 1 – долька, 2 – панкреатический островок, 3 – отек интерстициальной ткани, 4 – артерия, 5 – вена, 6 – междольковый проток.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 4.

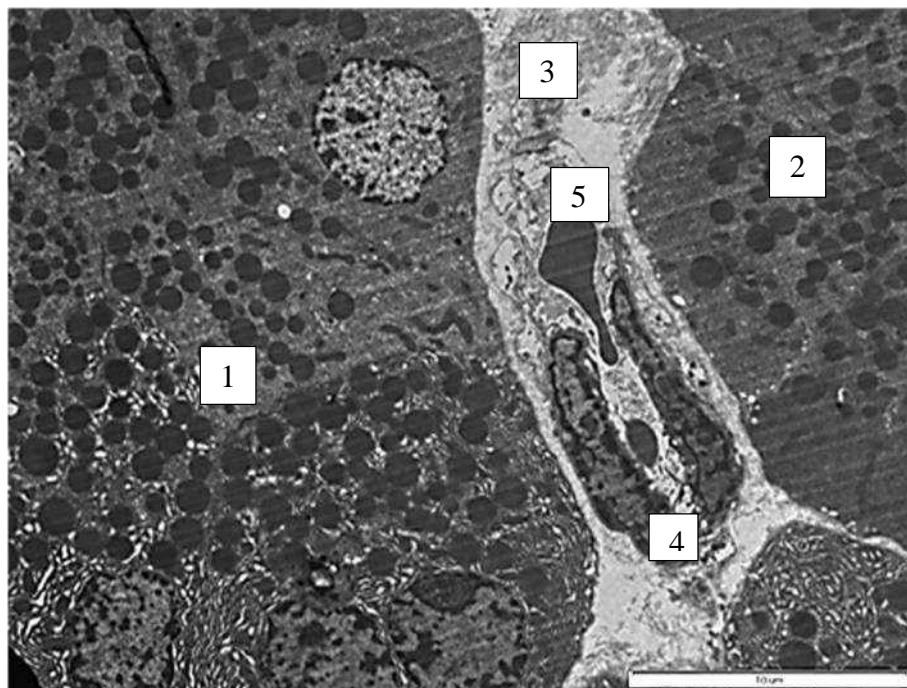


Рисунок 34 – Поджелудочная железа крысы, ОДП, 1 час. Отек интерстициальной ткани. Расширенный просвет капилляра с фибрином и выходом эритроцита. 1 – панкреатический островок, 2 – ацинус, 3 – интерстициальная ткань, 4 – капилляр, 5 – эритроцит.

Электроннограмма. Ув. x 4000.

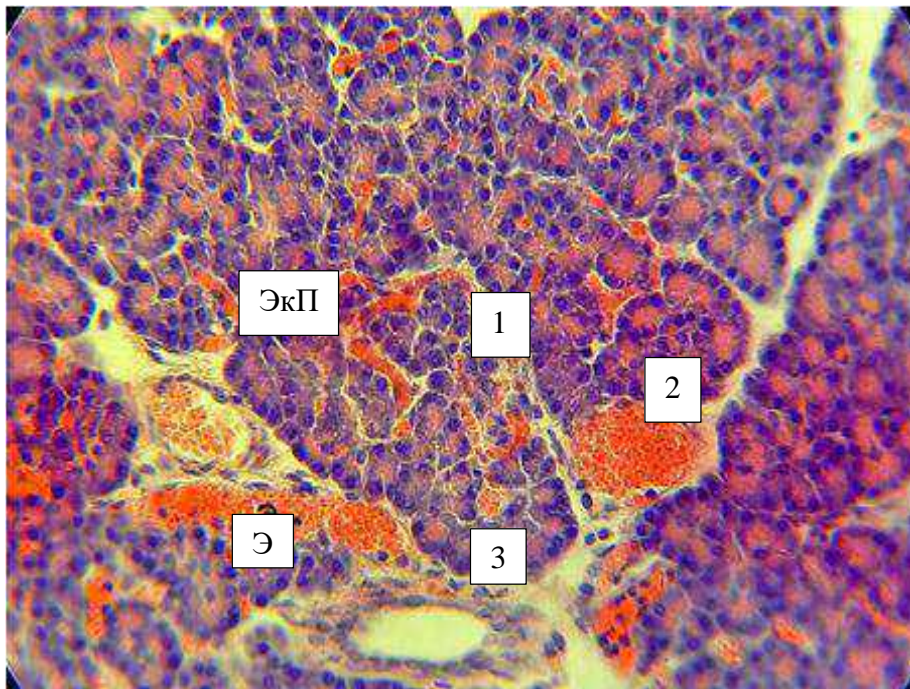


Рисунок 35 – Поджелудочная железа крысы. 1 сутки развития экспериментального ОДП. Ярко выраженные явления гиперемии и кровоизлияния. 1 – кровоизлияния в паренхиму органа, 2 – эритростаз, 3 – отек интерстициальной ткани. ЭкП – экзокринная паренхима. Э – эритроциты. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 40.

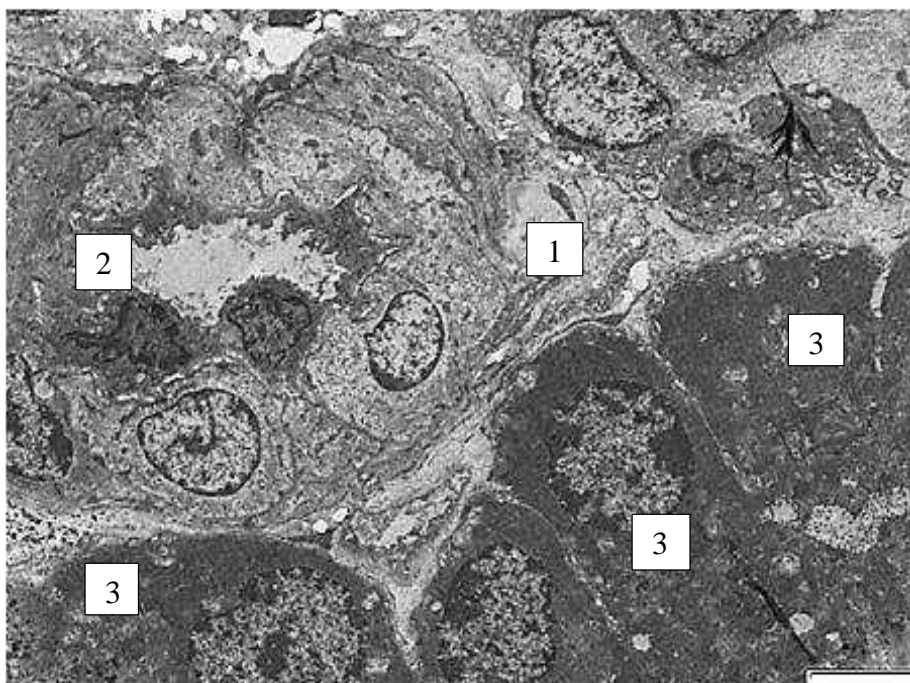


Рисунок 36 – Поджелудочная железа крысы. 1-е сутки экспериментального ОДП. 1 – Отек интерстициальной ткани и междолькового протока – 2, 3 – ациноциты. Электронограмма. Ув. х 3000.

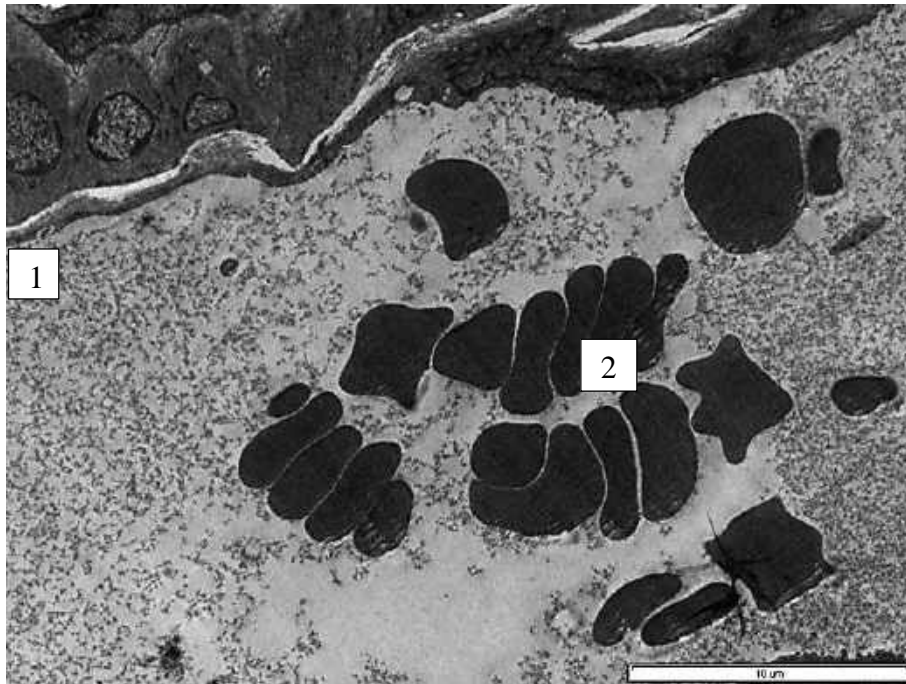


Рисунок 37 – Поджелудочная железа крысы, 1-е сутки ОДП. Посткапиллярная венула – 1 с эритроцитами в состоянии анизацитоза – 2. Электронограмма. Ув. х 4000.

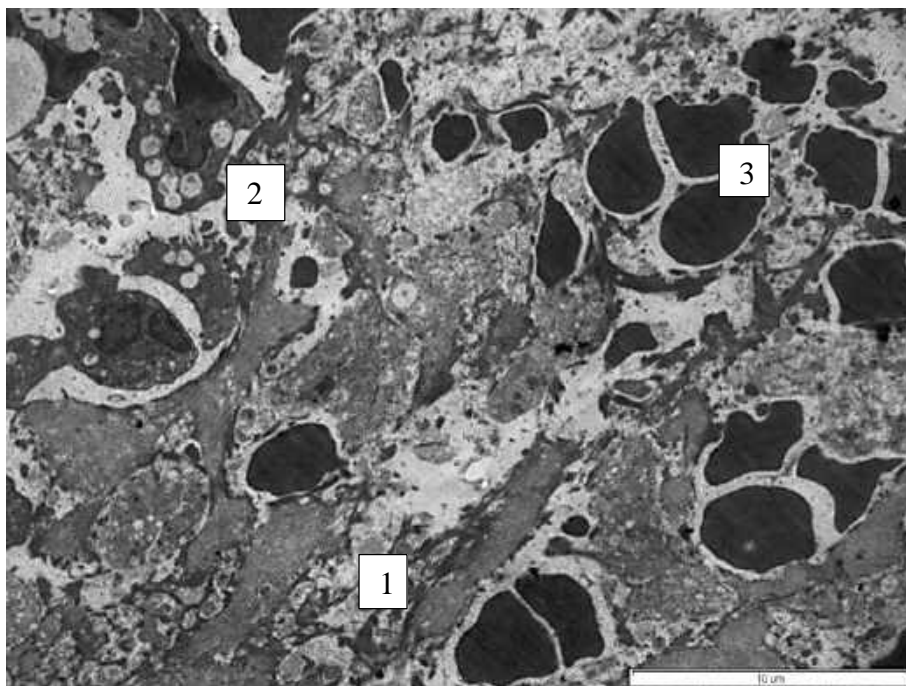


Рисунок 38 – Поджелудочная железа крысы, ОДП, 1-е сутки. 1 – отек интерстициальной ткани, 2 – некротические участки с макрофагами, 3 – диапедезные кровоизлияния, эритростаз в сосудах микроциркуляторного русла. Электронограмма. Ув. х 4000.

При электронно-микроскопическом исследовании экзокринной части ПЖ установлено, что в первые сутки развития ОДП наблюдается отек ацинусов.

Морфометрические показатели площади ацинусов уменьшились на 24,5% в сравнении с интактными животными (Таблица 30). По результатам исследования выявлено, что у интактных животных площадь ациноцитов составляла $242276,2 \pm 140,6 \text{ нм}^2$. У крыс в первые сутки эксперимента происходило достоверное снижение этого показателя ($185439,8 \pm 106,8 \text{ нм}^2$), что составило 33,5%. В участках паренхимы, граничащих с очагом воспаления, в ациноцитах встречались явления кариопикноза и кариолизиса. Ядерно-цитоплазматический индекс уменьшается на 17,7% в сравнении с интактными животными ($0,18 \pm 0,05$, $p \leq 0,05$). Гранулы зимогена диффузно рассеяны, имели высокую электронную плотность, их размеры переменны, средний показатель диаметра гранулы зимогена составил $31,4 \pm 1,02 \text{ нм}$, что в 0,7 раза меньше, чем у интактных крыс. Гранулы находятся в тесном контакте с лизосомами, встречаются участки цитоплазмы с фрагментами лизиса. Относительная площадь зерен зимогена достоверно уменьшается на 41,1% к общей площади клетки. Эти изменения свидетельствуют о дистрофических процессах, происходящих в ациноцитах. Эндокринная часть на световом уровне визуально без изменений. Островки разбросаны по всей железе и имели округлую или овальную форму, с большим содержанием крупных ядер, по-разному реагирующих на окраску. Соединительно-тканная капсула островков хорошо выделялась, наблюдался ее незначительный отек.

При электронно-микроскопическом исследовании эндокринной части поджелудочной железы было установлено, что островки овоидной формы с равномерно расположенными по периферии капиллярами. Инкреторные гранулы А-клеток были равномерно распределены в цитоплазме, элементарная мембрана ядра гранул тесно прилегала к электронно-плотной сердцевине, что является характерным для А-клеток (рисунок 34). Общая площадь секреторных гранул незначительно уменьшилась ($3660,2 \pm 65,3$ у интактных крыс, до $3455,8 \pm 76,4 \text{ нм}^2$ у крыс в первые сутки ОДП). Митохондрии находились в парануклеарной части и имели умеренную электронную плотность. В клетках отчетливо была видна широкопетлистая ЭПС. Эндокриноциты В-типа чаще наблюдались в перикапиллярной зоне. Эти клетки имеют округлое ядро. Ядра В-клеток более

темные – хроматин в конденсированной форме, мельче, чем ядра А-клеток ($32884,0 \pm 87,9$ нм и $14422,1 \pm 146,2$ нм² соответственно). Секреторные гранулы были равномерно распределены по цитоплазме, имели светлый пояс, их общая площадь с начала эксперимента незначительно увеличилась, на 2,8% ($11140,7 \pm 156,9$ нм² и $11459,5 \pm 114,7$ нм²), при том же диаметре гранулы ($18,4 \pm 1,2$ нм и $18,6 \pm 0,9$ нм соответственно у интактных животных и в 1-е сутки ОДП). Отмечено незначительное уменьшение площади А- и В-клеток (0,1% и 0,05% соответственно в сравнении с контрольными животными) (Таблица 31).

В капиллярах поджелудочной железы крыс образуются выпячивания эндотелия внутрь сосудов, что ограничивает их просвет до узкой щели и приводит к изменению формы эритроцитов. В междольковой соединительной ткани обнаруживаются сосуды, просветы которых заполнены патологически измененными эритроцитами (микроцитами, сфероцитами и стоматоцитами). В посткапиллярных венах обнаруживается сладж эритроцитов в форме «монетных столбиков», что затрудняет кровоток и приводит к тромбообразованию (Рисунок 37). Диаметр капилляров экзокринной паренхимы уменьшается до $3,6 \pm 0,2$ мкм ($p \leq 0,05$).

На третьи сутки экспериментального острого деструктивного панкреатита при визуальном осмотре поджелудочная железа была в виде тяжа размерами 5,0 см х 6,0 см х 0,5 см, отечная, мягкой консистенции, на разрезе серо-розового цвета, с отчетливой дольчатостью, местами с единичными кровоизлияниями. На третьи сутки ОДП отечность междольковой ткани уменьшается, тотальный некроз паренхимы с единичными сохранными участками, в которых отмечаются некробиотические изменения эпителия ацинусов, в которых наблюдается диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами (Рисунок 39,40,41). Сосуды экзокринной паренхимы полнокровны. В непораженной части наблюдалась «зернистая дистрофия» ациноцитов, просвет вставочного протока резко сужен. В отдельных участках по междольковым септам выявлялось скопление клеток воспалительного инфильтрата. На третьи сутки эксперимента в клетках экзокринной паренхимы поджелудочной железы крыс наблюдалось

уменьшение среднего показателя площади ядра до $19199,9 \pm 245,5$ нм² ($37857,4 \pm 218,8$ нм² у интактных животных), достоверно увеличивается ядерно-цитоплазматический индекс ($0,23 \pm 0,04$ и $0,18 \pm 0,05$), что свидетельствует о процессах дегенерации клеток. Зимогеновые гранулы становятся мелкими, их диаметр составляет $28,5 \pm 1,56$ нм, в сравнении с интактными животными ($42,6 \pm 4,38$ нм) уменьшается в 1,3 раза. Они локализируются в базальной части ациноцитов. Доля секреторных гранул снижается на 57,5% от площади клетки в сравнении с началом эксперимента. Эти изменения характеризуют снижение секреторной активности экзокринной паренхимы.

На 3-и сутки после экспериментального ОДП в эндокринных клетках развивались значительные структурные изменения. Средняя площадь А-клетки по сравнению с клетками интактных животных уменьшилась на 8,5% и составила $92110,6 \pm 145,6$ нм² (интактные $100567,2 \pm 312,5$ нм²), наряду с этим средняя площадь ядра увеличилась и составила $32500,2 \pm 179,4$ нм² (интактные $35546,5 \pm 98,6$ нм²). Ядра А-клеток имели расширенные ядерные поры, ядро меньшей электронной плотности. Ядерно-цитоплазматический индекс А-клетки увеличивается до $0,57 \pm 0,02$ (интактные крысы – $0,54 \pm 0,02$). Также происходит значительное увеличение площади секреторных гранул в А-клетках, но при этом диаметр гранул снижается с $22,7 \pm 0,9$ нм до $18,4 \pm 0,5$ нм, что свидетельствует о морфологической незрелости гранул.

Средняя площадь ядер В-клеток в панкреатических островках на 3-и сутки развития острого панкреатита уменьшается ($14865,4 \pm 96,3$ нм² у интактных крыс и $12698,4 \pm 133,2$ нм² при ОДП; $p < 0,05$). Наблюдаются ядра В-клеток, подверженные кариопикнозу и кариолизису. В гиалоплазме находится значительное количество митохондрий, имеющих вид коротких палочек, матрикс просветленный с низкой электронной плотностью. Вблизи комплекса Гольджи наблюдается вакуолизация гиалоплазмы. Ядерно-цитоплазматический индекс эндокриноцитов А- и В-клеток незначительно колеблется.

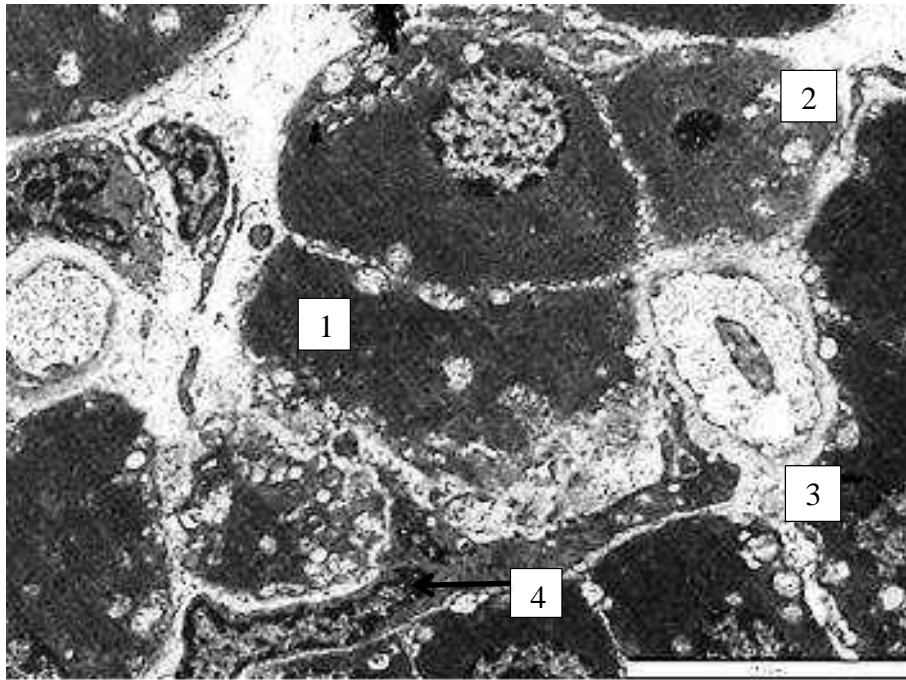


Рисунок 39 – Поджелудочная железа крысы. 3-и сутки ОДП. Ациноциты с явлениями кариолизиса – 1 и кариопикноза – 2, интерстициальный отек – 3 с мигрировавшим макрофагом – 4. Электронограмма. Ув. х 3000.

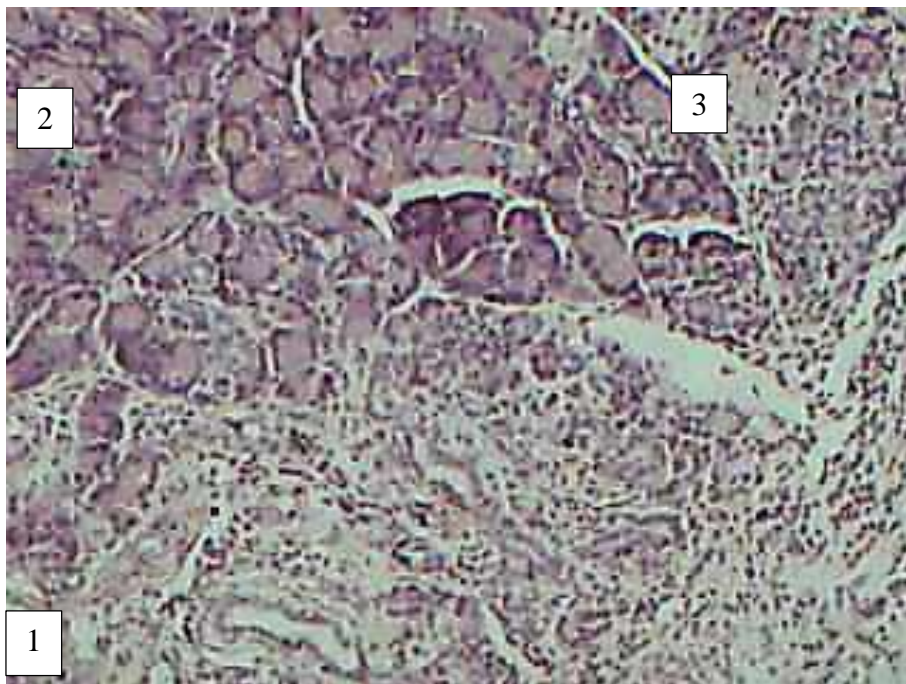


Рисунок 40 – Поджелудочная железа крысы. 3-и сутки экспериментального ОДП. 1 – тотальный некроз паренхимы с наличием фибробластов и лимфоцитов. 2 – ацинарная паренхима. 3 – панкреатический островок. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 40.

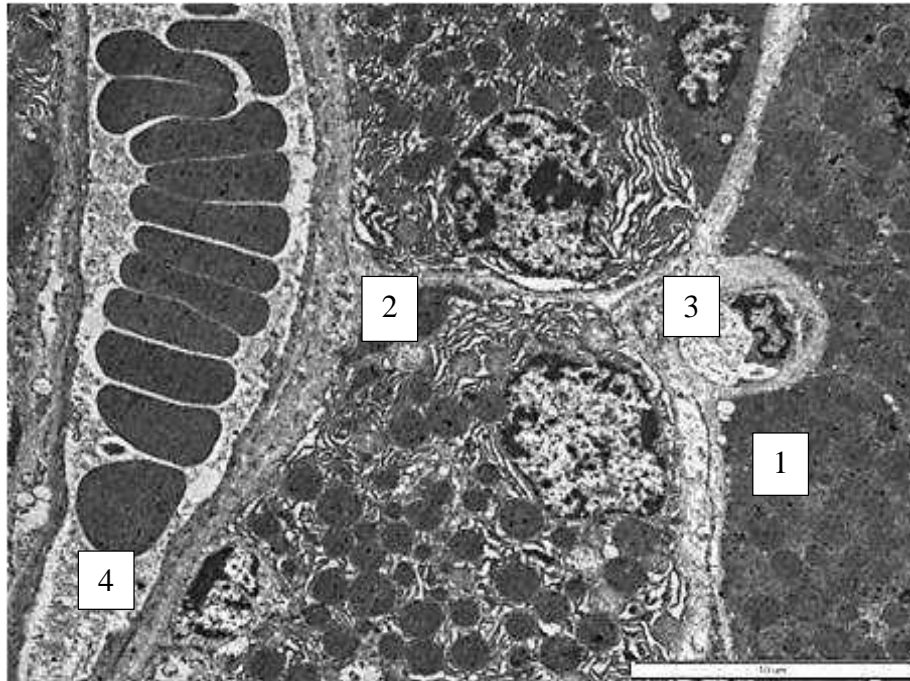


Рисунок 41 – Поджелудочная железа крысы. 3-и сутки экспериментального ОДП. 1 – ацинус, 2 – В-клетки, 3 – капилляр, 4 – сладж эритроцитов в венуле. Электронограмма. Ув. x 4000.

На седьмые сутки эксперимента при осмотре поджелудочная железа была в виде тяжа, размерами 4,0 см x 5,0 см x 0,5 см, отечная, тестоватой консистенции, на разрезе серо-желтого цвета, с отчетливой дольчатостью, местами обнаруживались дистрофические серо-белые участки размерами 2-4 мм. Клетчатка вокруг поджелудочной железы отечная, рыхлая. К седьмым суткам ОДП в пораженной части органа выявлялись обширные площади некроза, вокруг которых имелись диффузно расположенные лимфоидные инфильтраты с выраженным сосудистым полнокровием и периваскулярными кровоизлияниями. Неизмененные участки паренхимы были в виде небольших «островков» с набухшим эпителием ацинусов («зернистая дистрофия»). В интактной части имелась слабовыраженная белковая дистрофия ациноцитов и отек стромы (Рисунок 42).

На 7-е сутки развития панкреатита ацинарные клетки отличаются различной гетерогенной плотностью. Наиболее часто встречаются незрелые гранулы зимогена с небольшим диаметром ($19,3 \pm 0,84$ нм), что в 2,2 раза меньше, чем у контактных крыс. Площадь ациноцитов снижается на 7-е сутки ОДП до $125947,9 \pm 137,7$ нм², что на 51,9% ниже, чем в поджелудочной железе интактных

животных. Это свидетельствовало об истощении восстановительных возможностей пораженной секреторной ткани.

При развитии панкреатита процессы восстановления экзокринной паренхимы сопровождаются разрастанием грануляционной ткани, в очагах некроза появляются макрофаги, которые выполняют функцию очистки поврежденных участков органа (Рисунок 42,43,44,45).

На 7-е сутки эксперимента по моделированию ОДП в эндокринной части органа клетки А-типа незначительно увеличены, их площадь составила $96495,7 \pm 342,5$ нм², наряду с этим отмечается кариокноз некоторых клеток ПО, площадь ядра ($31951,4 \pm 86,3$ нм²) и ядерно-цитоплазматический индекс ($0,52 \pm 0,06$) уменьшился. Клетки А-типа повреждаются реже В-клеток в силу своей защищенности более плотной цитоплазматической мембраной.

В В-клетках начинаются регенераторные процессы, о чем говорит увеличение средней площади клеток ($85762,8 \pm 146,9$ нм²) и ядер ($13509,0 \pm 45,9$ нм²).

В панкреатических островах крыс на 7-е сутки развития панкреатита наблюдаются двуядерные А- и В-клетки (Рисунок 44). В связи с этим средняя площадь эндокриноцитов увеличивается (А-клетки до $96495,7 \pm 342,5$ нм²), что на 4,7% выше по сравнению с предыдущим сроком эксперимента; В-клетки становятся крупнее, чем у интактных животных, на 5,5%. Относительная доля секреторных гранул А- и В-клеток в эндокриноцитах увеличивается до $3,62 \pm 0,7\%$ и $14,5 \pm 1,9\%$ соответственно по сравнению с предыдущим периодом (Таблицы 30, 31).

О возрастании функциональной активности можно судить по появлению ациноинсулярных клеток. Они представляют собой участки поджелудочной железы, клетки которой имеют множества канальцев ЭПС с высоким уровнем пролиферативной активности, большим количеством митохондрий. Эти клетки могут трансформироваться как в панкреатические островки, так и в ациноциты. Ациноинсулярные клетки содержат значительное количество эндокринных гранул и единичные гранулы зимогена (Рисунок 44).

Д-клетки выглядели просветленными по сравнению с другими клетками, это связано с более низкой электронной плотностью секреторных гранул, большое количество которых располагаются плотно по отношению друг к другу по сравнению с другими типами клеток (Рисунок 45). РР-клетки обладали меньшими в 2,5-3,0 раза секреторными гранулами, чем секреторные гранулы А- и В-клеток. Средний диаметр капилляров экзокринной паренхимы составляет $3,3 \pm 0,2$ мкм ($p \leq 0,05$), что значительно уменьшает кровоснабжение пораженных участков паренхимы поджелудочной железы.

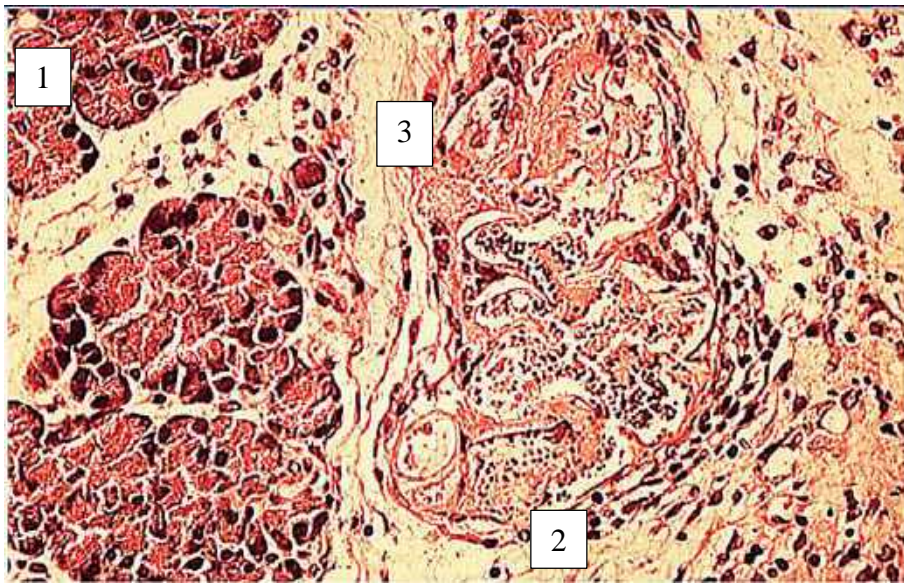


Рисунок 42 – Поджелудочная железа крысы. 7-е сутки ОДП. Экзокринная паренхима – 1, грануляционная ткань – 2 и очаговый некроз с лимфоцитарной инфильтрацией – 3.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 40.

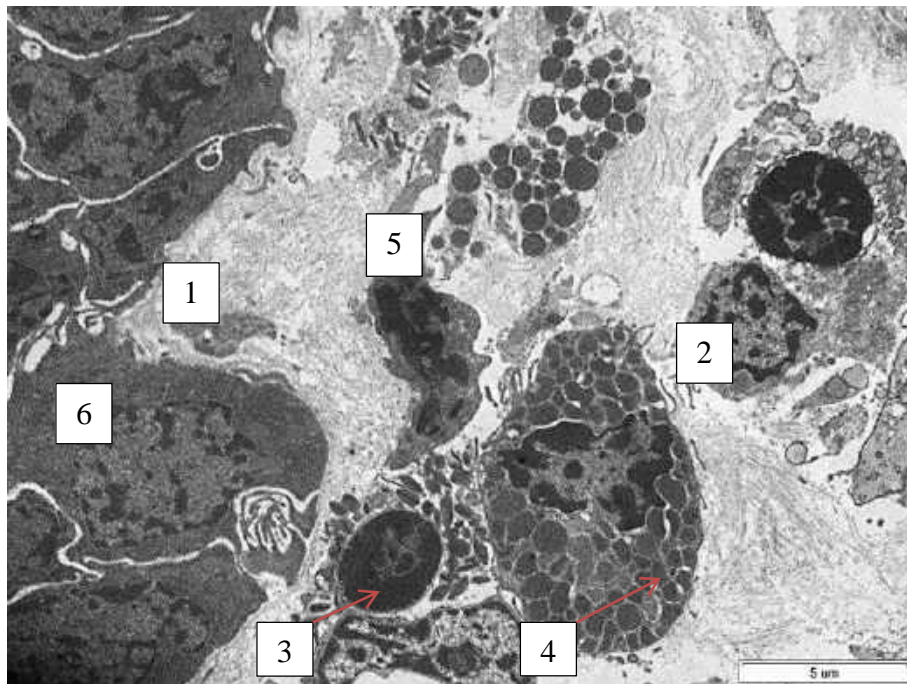


Рисунок 43 – Поджелудочная железа крысы. 7-е сутки ОДП. В интерстициальной ткани – 1 инфильтрация лимфоцитами – 2, нейтрофилами – 3, базофилами – 4, макрофагом – 5; ациноцит – 6. Электронограмма. Ув. х 4000.

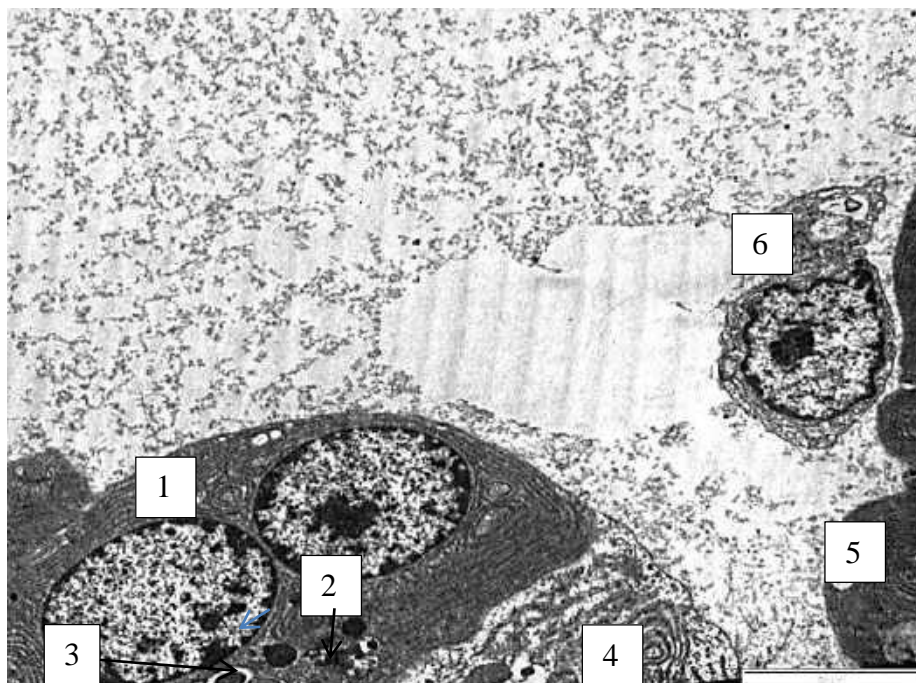


Рисунок 44 – Поджелудочная железа крысы. 7-е сутки ОДП. Ациноинсулярная клетка – 1 с единичными электронно-плотными гранулами зимогена – 2 и эндокринной гранулой В-типа – 3. А-клетка – 4; ациноцит – 5, лимфоцит – 6. Электронограмма. Ув. х 5000.

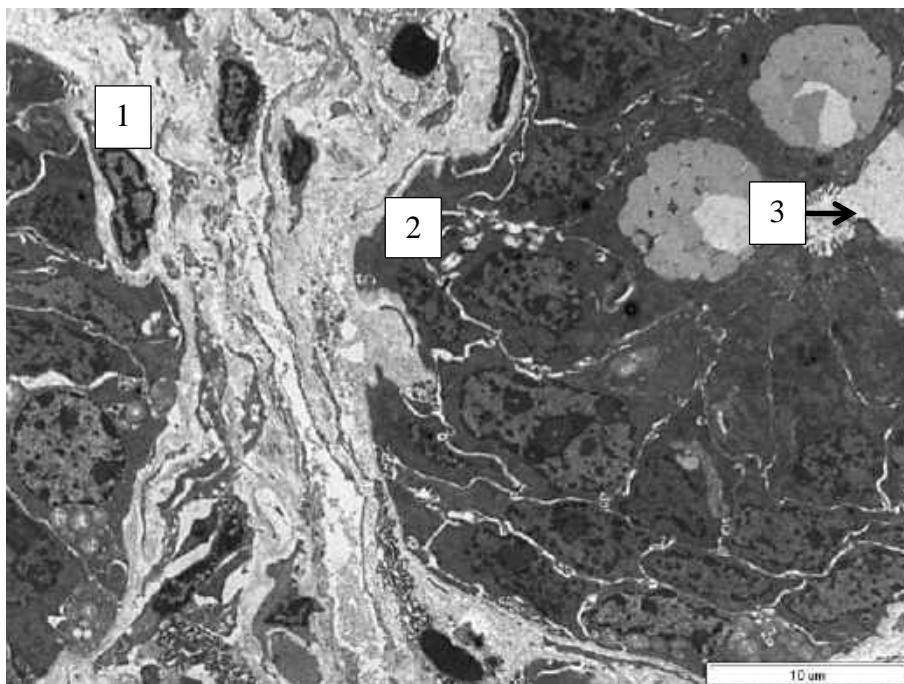


Рисунок 45 – Поджелудочная железа крысы. 7-е сутки экспериментального ОДП. Фиброз интерстициальной ткани. Фибробласты в интерстициальной ткани – 1; ацинус – 2, в просвете вставочного протока – 3 набухшие микроворсинки. Электронограмма. Ув. х 4000.

К 14-м суткам эксперимента поджелудочная железа была в виде тяжа размерами 4,0 см х 5,0 см х 0,5 см, эластичная, на разрезе серо-розового цвета с желтоватым оттенком, дольчатость органа отчетливо выражена. Клетчатка вокруг поджелудочной железы незначительно отечная. В пораженной части отмечалась выраженная белковая дистрофия эпителия ацинусов, встречались очаги микронекрозов паренхимы, отечность стромы и полнокровие сосудов. В интерстициальной ткани встречались очаги скопления лимфоцитов и полиморфно-ядерных лимфоцитов (ПЯЛ), а в парапанкреальной клетчатке – только лимфоцитарная инфильтрация.

На 14-е сутки ОДП продолжались дистрофические поражения экзокринной паренхимы с небольшим повышением ядерно-плазматического индекса ациноцитов ($0,21 \pm 0,04$). Морфометрические показатели гранул зимогена незначительно увеличиваются (диаметр гранул до $26,8 \pm 1,22$ нм), что в 1,58 раза меньше, чем у интактных животных. Их плотность в ациноцитах остается крайне низкой и составляет 14,0% от площади клетки (у интактных животных 19,8%, что

в 1,41 раза меньше. К завершению эксперимента на 14-е сутки ОДП морфометрические показатели площади ациноцитов у экспериментальных животных остаются значительно ниже, чем у интактных крыс ($126247,4 \pm 135,2 \text{ нм}^2$ и 24). Следовательно, сравнивая площади ациноцитов и их ядер в ходе эксперимента, можно судить о митотических резервах пораженной паренхимы.

К 14-м суткам эксперимента по моделированию ОДП вокруг локусов некроза зрелая соединительная ткань переходит в плотную соединительную ткань с хаотично расположенными коллагеновыми волокнами и очагами липоматоза, скоплениями лимфоцитов и нейтрофилов (Рисунки 46, 47, 48, 49).

Внутриорганные сосуды всех звеньев микроциркуляторного русла с выраженным полнокровием. Рядом с центроацинозными клетками выявляются ациноциты с нечеткими контурами, с бледно окрашенными и набухшими ядрами. Отек междольковых протоков приводит к атрофии пограничных с ними ациноцитов.

Эндокринные клетки панкреатических островков с крупными ядрами, с широкопетливой гранулярной эндоплазматической сетью, с большим количеством увеличенных митохондрий, что, вероятно, свидетельствует об их функциональной активности. Это подтверждается морфометрическими показателями: площади А- и В-клеток на 14-е сутки ОДП составили $98534,2 \pm 157,3$ и $80560,4 \pm 175,2 \text{ нм}^2$ соответственно, что ниже значений у интактных животных лишь на 2,1% у А-клеток и на 0,9% у В-клеток. Секреторные гранулы достигают размеров, сопоставимых с контролем: диаметр гранул А-клеток составил $21,1 \pm 0,8 \text{ нм}$, что меньше лишь на 0,1%, у В-клеток диаметр гранул увеличился на 14,6%.

Восстановление микроциркуляции поврежденных участков паренхимы сопровождается с проникновением в нее новых капилляров, их диаметр составляет $6,6 \pm 0,2 \text{ мкм}$ ($p \leq 0,05$).

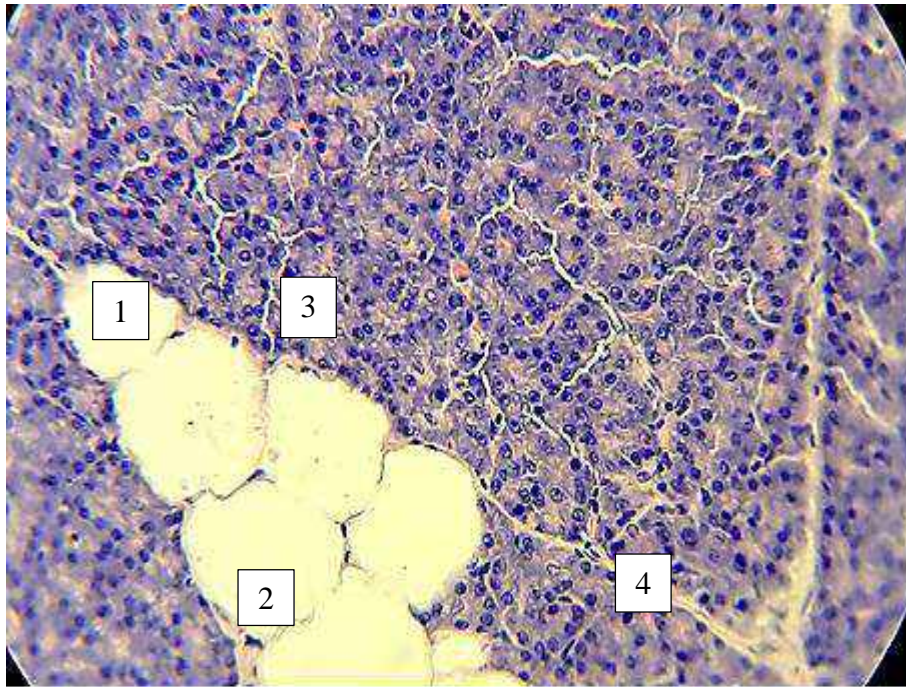


Рисунок 46 – Поджелудочная железа крысы. 14-е сутки экспериментального ОДП. Картина липоматоза – 1 с замещением клеток ПЖ липоцитами – 2. Зернистая белковая дистрофия экзокринной паренхимы – 3 и незначительный отек эндокринной части – 4.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 40.



Рисунок 47 – Поджелудочная железа крысы. 14-е сутки экспериментального ОДП. Картина липоматоза – 1, некроза – 2, зернистая белковая дистрофия экзокринной паренхимы – 3.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 40.

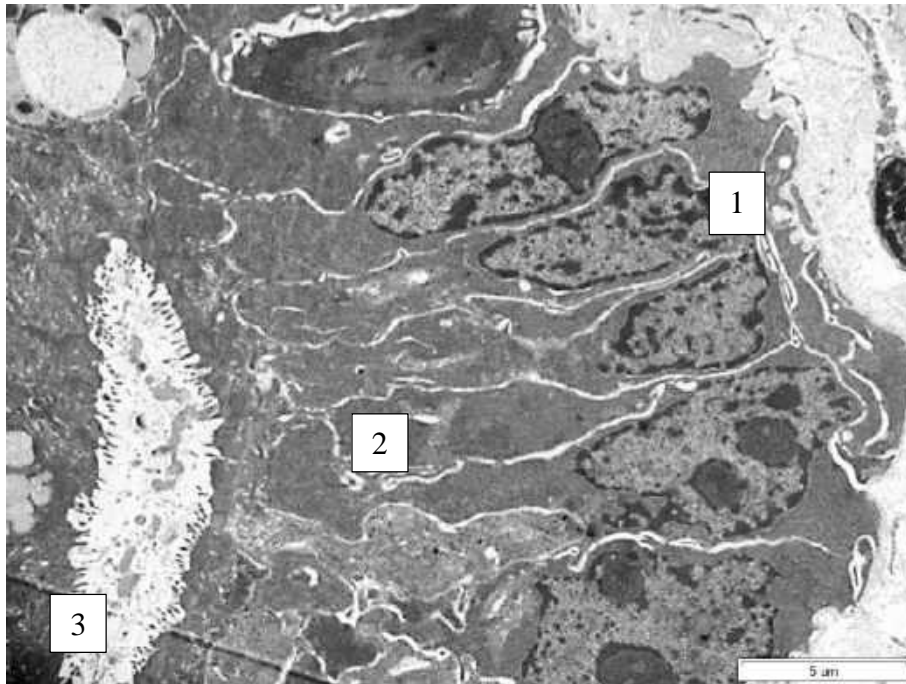


Рисунок 48 – Поджелудочная железа крысы. 14-е сутки экспериментального ОДП. Фиброз интерстициальной ткани. Фибробласт – 1, ацинус – 2, в просвете вставочного протока набухшие микроворсинки – 3. Электронограмма. Ув. х 4000.

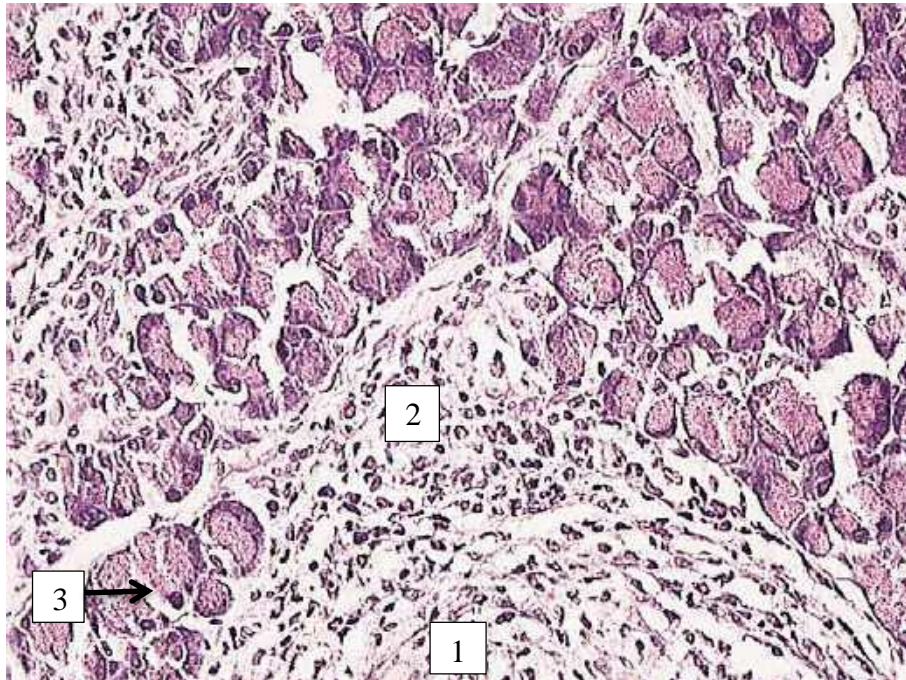


Рисунок 49 – Поджелудочная железа крысы. 14-е сутки экспериментального ОДП. Участки некроза замещаются фиброзной тканью – 1 с лимфоцитарной инфильтрацией – 2, зернистая белковая дистрофия экзокринной паренхимы – 3. Окраска гематоксилином и эозином.

Ок. х 10, об. х 20.

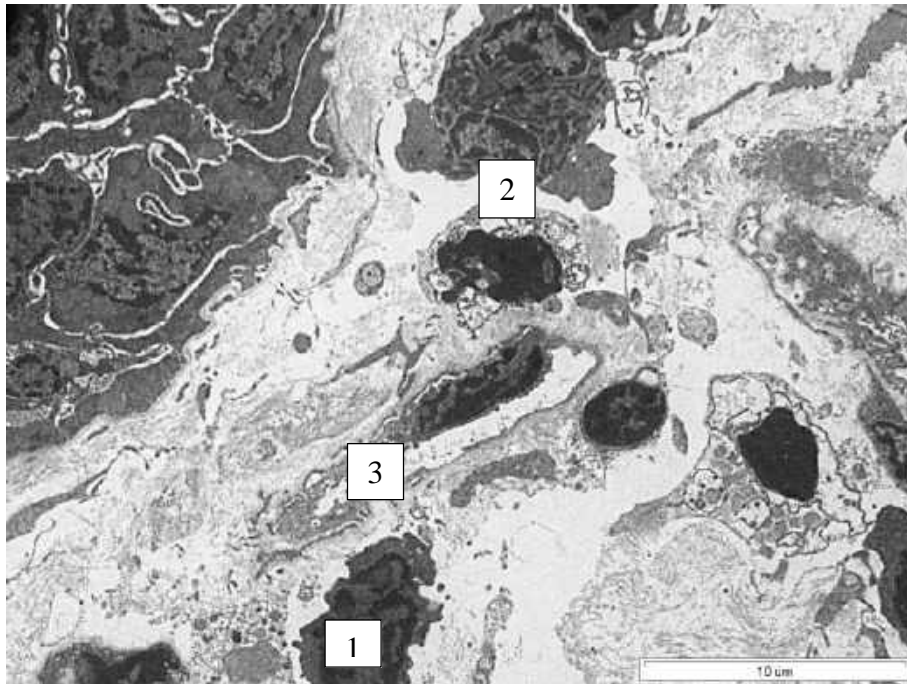


Рисунок 50 – Поджелудочная железа крысы. 14-е сутки экспериментального ОДП. В интерстициальной ткани лимфоцитарная инфильтрация – 1, 2 – эозинофил, 3 – просвет капилляра сдавлен разросшейся грануляционной тканью. Электронограмма. Ув. х 4000.

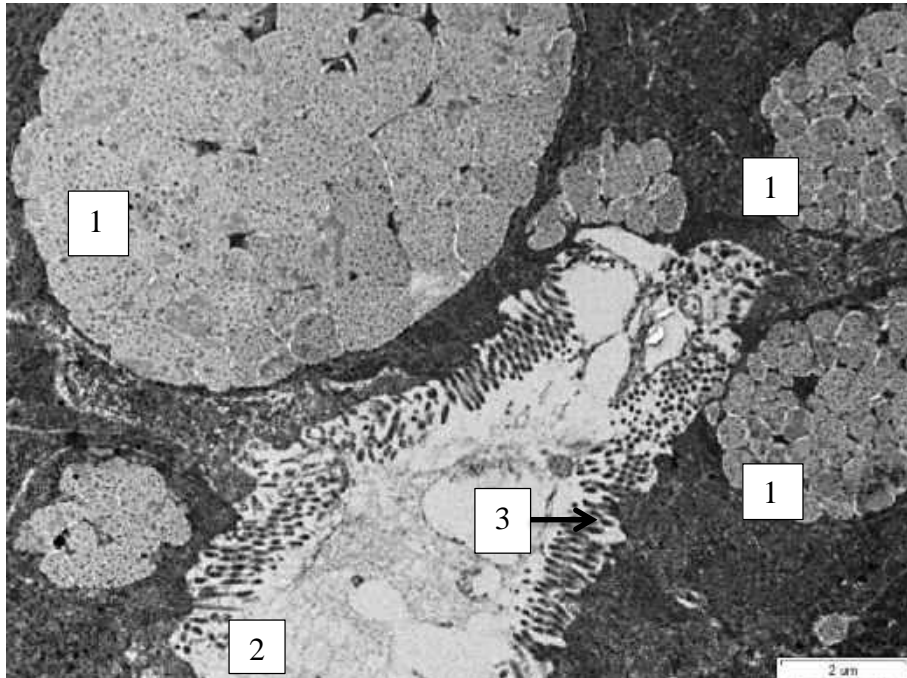


Рисунок 51 – Поджелудочная железа крысы. 14-е сутки экспериментального ОДП. Слившиеся гранулы зимогена – 1, в просвете вставочного протока – 2 набухшие и разрушенные микроворсинки – 3. Электронограмма. Ув. х 10000.

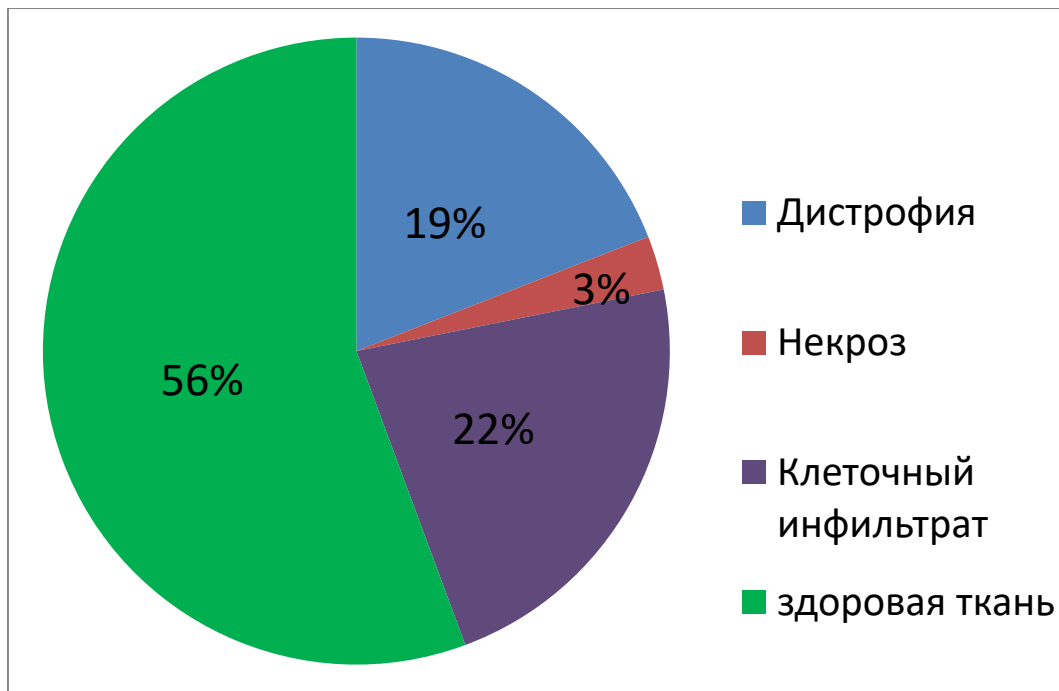


Рисунок 52 – Соотношение пораженной паренхимы и здоровой ткани поджелудочной железы.
1-й час ОДП.

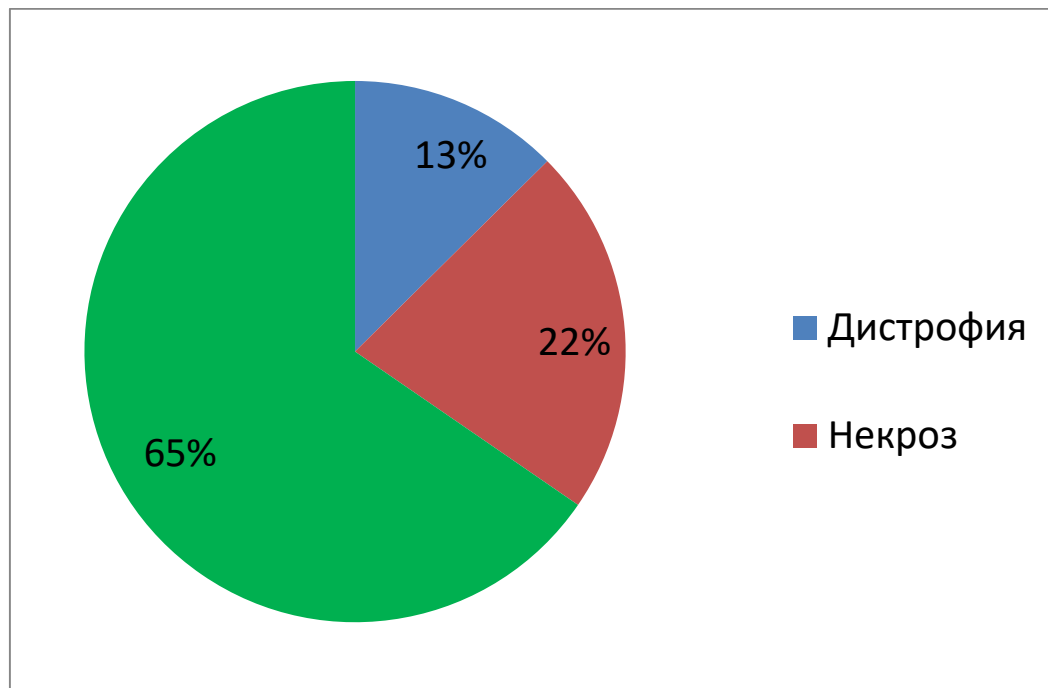


Рисунок 53 – Соотношение пораженной паренхимы и здоровой ткани поджелудочной железы.
1-е сутки ОДП.

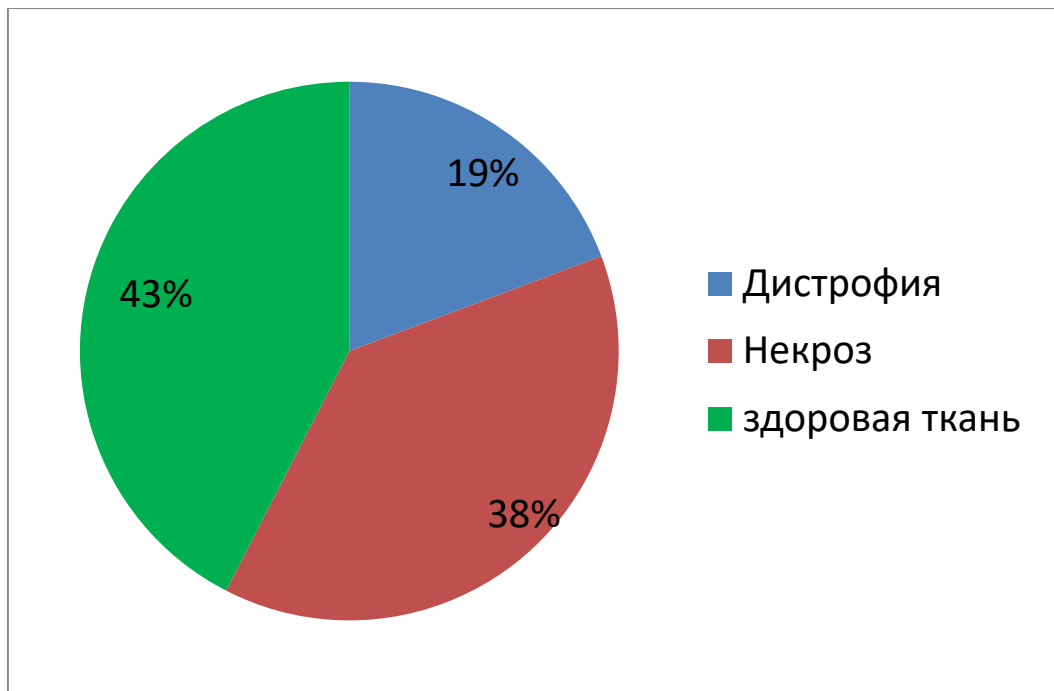


Рисунок 54 – Соотношение пораженной паренхимы и здоровой ткани поджелудочной железы.
3-и сутки ОДП.

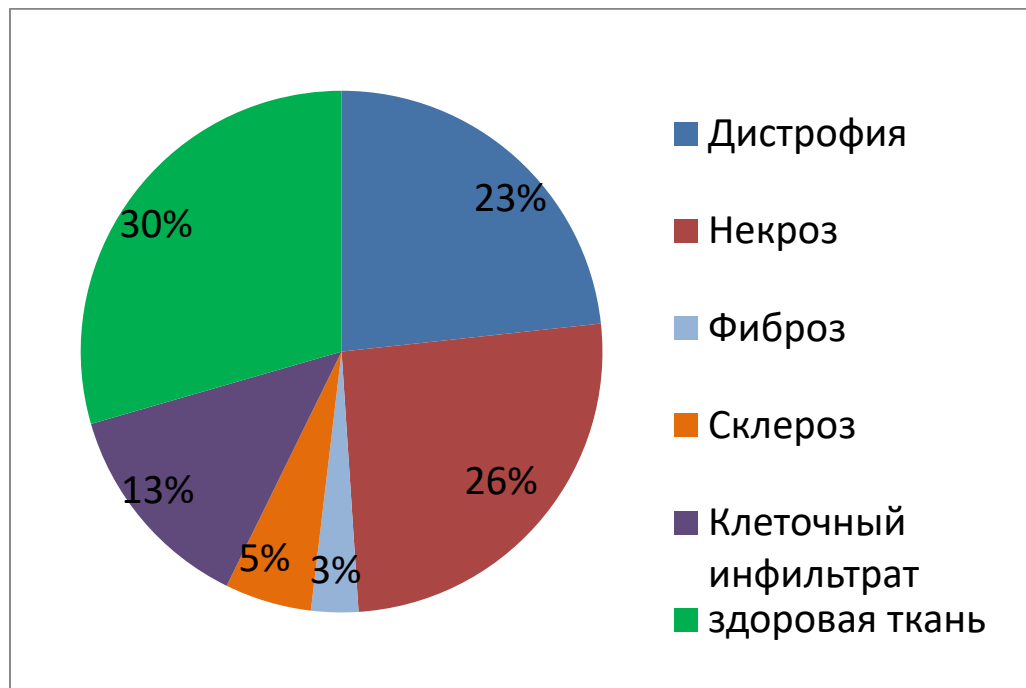


Рисунок 55 – Соотношение пораженной паренхимы и здоровой ткани поджелудочной железы.
7-е сутки ОДП.

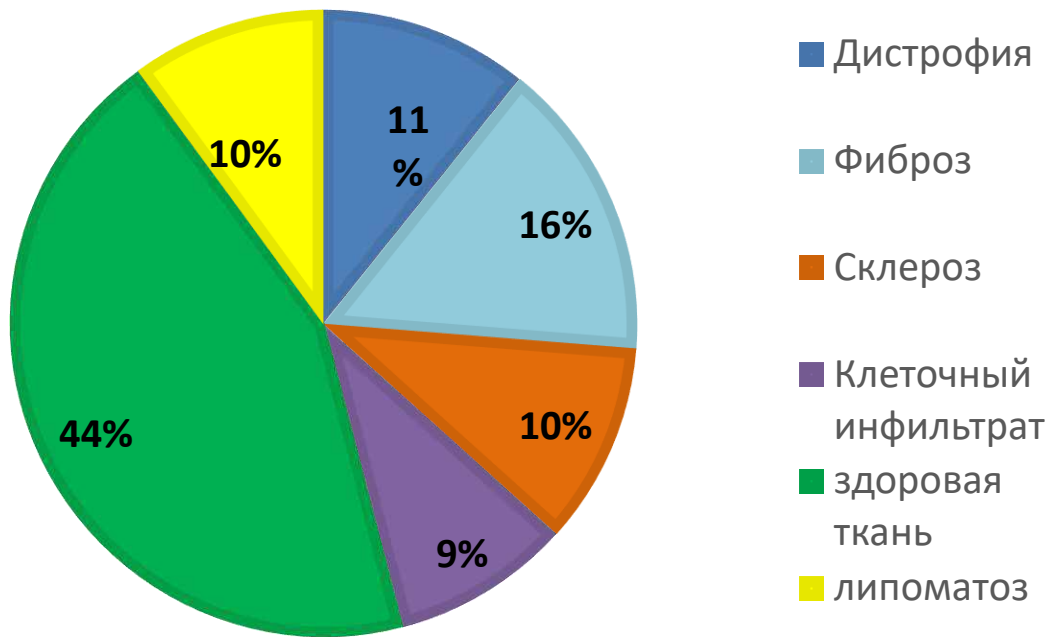


Рисунок 56 – Соотношение пораженной паренхимы и здоровой ткани поджелудочной железы.
14-е сутки ОДП.

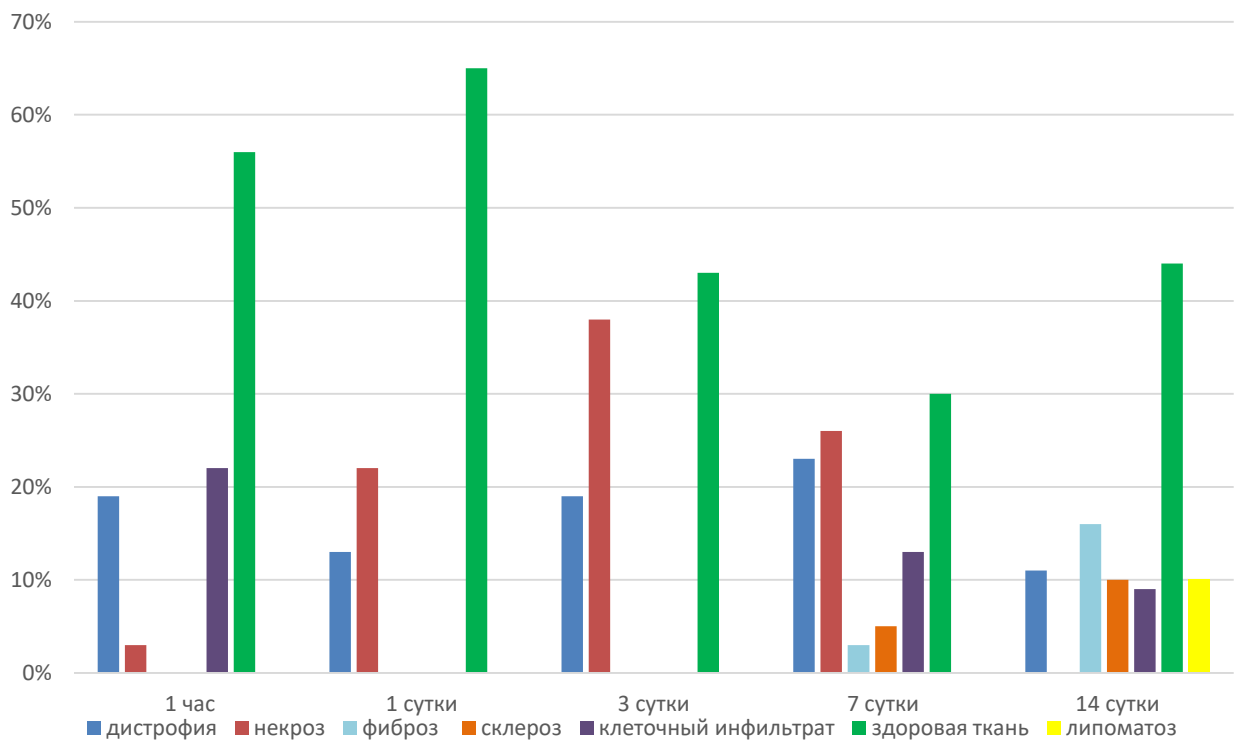


Рисунок 57 – Динамика морфометрических показателей повреждения паренхимы ПЖ при моделировании острого панкреатита.

1. Комплексное морфометрическое исследование клеток экзокринной и эндокринной паренхимы поджелудочной железы экспериментальных животных при ЭОДП способствует составлению морфологических критериев нарушения метаболизма клеток пораженного органа на различных стадиях развития патологического процесса и соотношения пораженной и неповрежденной паренхимы (Рисунки 52, 53, 54, 55, 56, 57).

2. Нашими исследованиями определены в поджелудочной железе крыс при ОДП цитоморфологические изменения в четырех цитотипах эндокриноцитов: А-, В-, РР-, Д- клетках; описана их цитоархитектоника и даны морфометрические характеристики в динамике развития воспалительного процесса.

3. В первые сутки развития острого панкреатита у крыс в панкреатических островках наблюдался незначительный отек, что отразилось на архитектонике эндокриноцитов.

4. Наиболее выраженные структурные изменения эндокриноцитов выявлены на 3-и сутки ОДП в клетках В-типа, которые представлены изменением архитектоники ядра, вакуализацией гиалоплазмы, нарушением матрикса митохондрий, фрагментацией ЭПС.

5. А-клетки в силу своих удаленных топографических взаимоотношений с сосудистым руслом панкреатических островков претерпевают меньшие деструктивные изменения, что отражается на запоздалой ответной цитологической реакции к 7-м суткам развития воспалительного процесса в поджелудочной железе.

6. К 7-м суткам ОДП происходит нормализация секреторных процессов в панкреатических островках, о чем свидетельствуют оптимизация диаметра гранул А- и В-клеток и увеличение их общей площади.

7. Обнаруженные ациноинсулярные клетки на 7-е сутки ОДП свидетельствуют о регенераторных возможностях паренхимы органа в ответ на действие стрессорного фактора.

3.4 Цитоморфология, морфометрия, ультраструктура поджелудочной железы свиньи в онтогенезе и при моделировании ОДП

3.4.1 Цитоморфология, морфометрия, ультраструктура поджелудочной железы свиней в пренатальном и постнатальном онтогенезе

Развитие и формирование ПЖ животных происходит по общим закономерностям органогенеза и топографическим особенностям (Рисунок 58,59), но имеет определенные характерные для этого органа черты.

Нами установлено, что у плодов свиньи в возрасте 49 суток ПЖ треугольной формы, бледно-розового цвета; клетки экзокринной паренхимы ПЖ рыхло соединяются друг с другом, ацинусы имеют овальную форму (Рисунки 60, 61), отделены рыхлой соединительной тканью. Диаметр ацинуса $25,20 \pm 0,56$ мкм², ациноциты округлой формы площадью $52,27 \pm 0,41$ мкм², гетерохроматин смещен к периферии ядра, редкие гранулы зимогена низкой электронной плотности диаметром $0,22 \pm 0,01$ мкм. Площадь ядер клеток экзокринной паренхимы колеблется $15,12 \pm 0,09$ мкм. Ядерно-цитоплазматический индекс составил $0,4 \pm 0,02$ (Приложение А. Таблица А 1). Эндокринная часть поджелудочной железы плодов в возрасте 49 суток имеет островки, редко разбросанные в рыхлой соединительной ткани, диаметр которых составил $45,55 \pm 2,47$ мкм. В панкреатических островках можно различить эндокриноциты четырех видов: А-клетки площадью $80,70 \pm 2,44$ мкм², в протоплазме видны немногочисленные гранулы диаметром $0,21 \pm 0,01$ мкм, в В-клетках (Рисунок 60) ядро расположено в центре, гетерохроматин смещен к цитоплазматической мембране, гранулы невысокой электронной плотности, имеют узкий светлый ободок, диаметр гранул меньше, чем в А-клетках, и составил $0,15 \pm 0,09$ мкм, относительная доля гранул 8,13% от площади клеток, ядерно-цитоплазматический индекс В-клеток $0,1 \pm 0,01$. Д-клетки крупные, с массивными гранулами диаметром $0,19 \pm 0,02$ мкм, ядерно-цитоплазматический индекс $0,32$, что объясняется наличием относительно крупного ядра диаметром $5,01 \pm 0,04$ мкм. РР-

клетки отличаются присутствием мелких гранул $0,03 \pm 0,005$ мкм, рассеянных в цитоплазме (Приложение Б, Таблица Б.1).



Рисунок 58 – Плод свињи, 49-е сутки. Фото макропрепарата, вид слева.

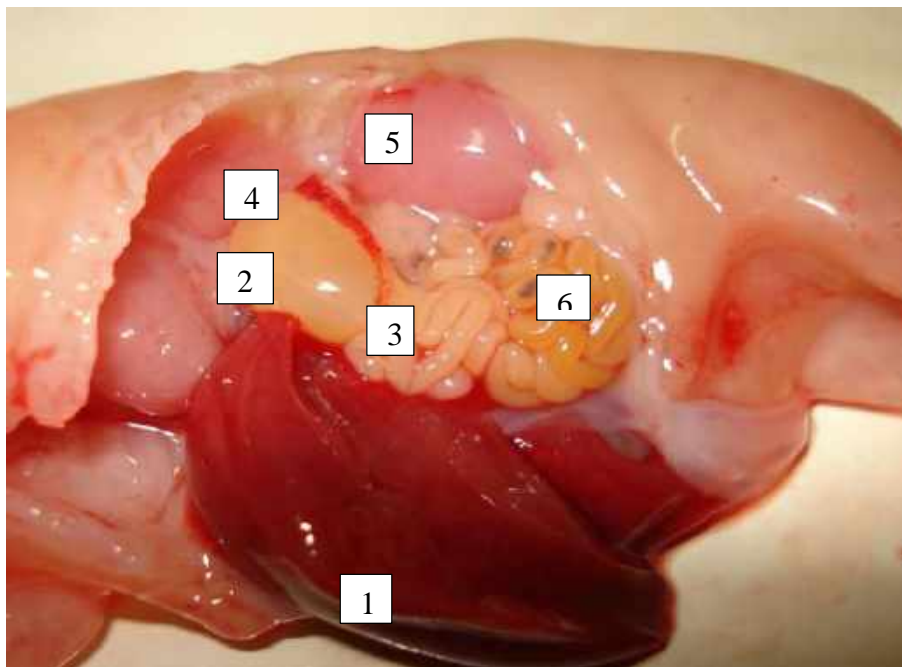


Рисунок 59 – Топография органов брюшной полости плода свињи, 49-е сутки. Печень – 1, желудок – 2, поджелудочная железа – 3, селезенка – 4, почка – 5, кишечник – 6.

Фото макропрепарата, вид слева. Ув. х 2,5.

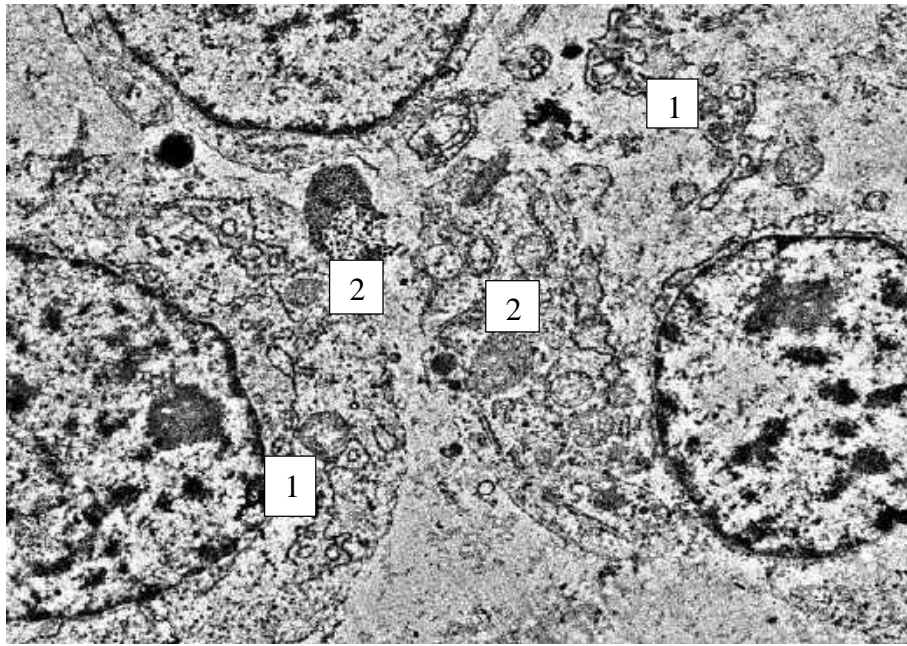


Рисунок 60 – Эндокринная паренхима ПЖ свињи, плод 49 суток. Редко расположенные В-клетки – 1 со слабо развитой гранулярной эндоплазматической сетью, секреторные гранулы – 2 немногочисленные. Электронограмма. Ув. x 5000.

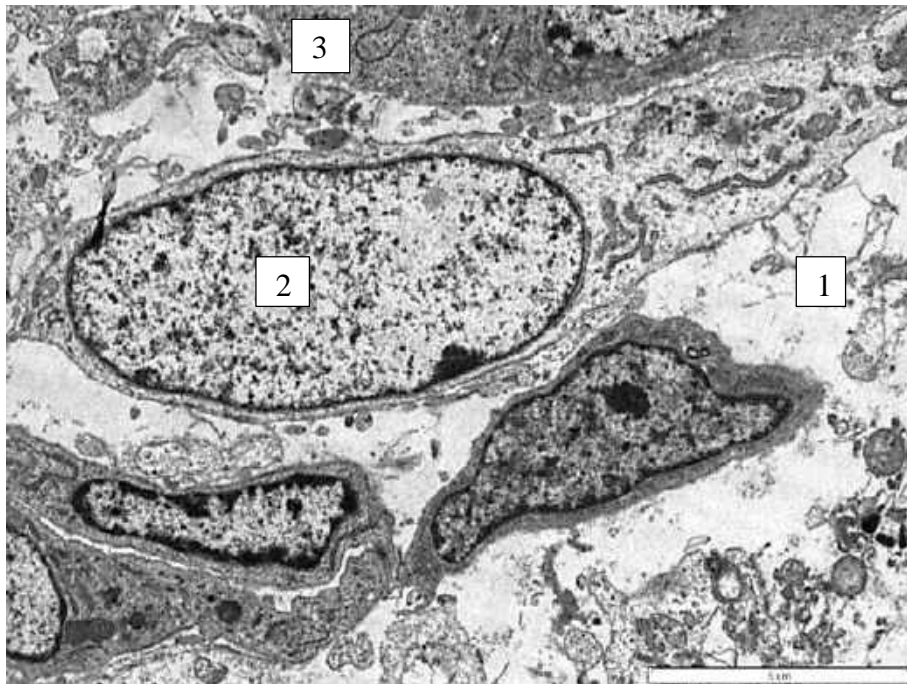


Рисунок 61 – Экзокринная паренхима ПЖ свињи, плод 49 суток. Интерстициальная ткань – 1, фибробласт – 2, ациноцит – 3. Электронограмма. Ув. x 5000.

У свиней плодного периода (84 суток) поджелудочная железа нежной консистенции бледно-розового цвета (Рисунок 62), на световой микроскопии ацинусы хорошо просматриваются, эндокринные островки рыхло отделены от

экзокринной паренхимы (Рисунок 63). На электронограммах интерстициальная ткань представлена нежными коллагеновыми волокнами с редко расположенными фибробластами с ядром овальной формы и фиброцитами с вытянутым ядром (Рисунок 64, 65). Экзокринная паренхима представлена ацинусами диаметром $39,98 \pm 0,76$ мкм, состоящими из $6,05 \pm 0,55$ ациноцитов, имеющих крупные ядра площадью $20,33 \pm 0,21$ мкм², что в 1,34 раза больше в сравнении с плодами в возрасте 49 суток (Приложение А. Таблица А.1). Площадь клеток, образующих ацинус, составляет $80,56 \pm 1,35^*$ мкм² в данной возрастной группе и увеличилась в 1,41 раза. В ацинусе плодов в возрасте 84 суток ациноциты пирамидальной формы высотой $6,43 \pm 0,22^*$ мкм, тесно прилежат друг к другу. Ядра богаты гетерохроматином, имеют округлую или овальную форму. Кариолемма ядер имеет ровные контуры, в ней отчетливо видны ядерные поры. Вставочный проток с небольшим просветом. На апикальном полюсе ациноцитов большое количество мелких зерен зимогена и микроворсинок. Цитоплазма содержит небольшое количество светлых вакуолей. Вокруг ацинуса расположена нежная рыхлая соединительная ткань с небольшим количеством коллагеновых волокон.

Эндокринная часть поджелудочной железы плодов свиней (84 суток) представлена островками округлой формы, количество клеток $20,04 \pm 1,08$ диаметром $68,38 \pm 4,33$ мкм и площадью $3561,64 \pm 26,68$ мкм², которая увеличилась в 6,83 раза в сравнении с предыдущей группой плодов (49 суток). Этот показатель возрос как за счет увеличения количества клеток с $12,12 \pm 0,15$ до $20,04 \pm 1,08$ в 1,63 раза, так и за счет увеличения площади эндокриноцитов (Приложение Б., Таблица Б.1). Характерные для В-клеток незначительные секреторные гранулы с сердцевинкой низкой электронной плотности и светлым «пояском» (Рисунки 66, 67) стали крупнее $0,17 \pm 0,02$ (Приложение Б, Таблица Б.1) в 1,13 раза.

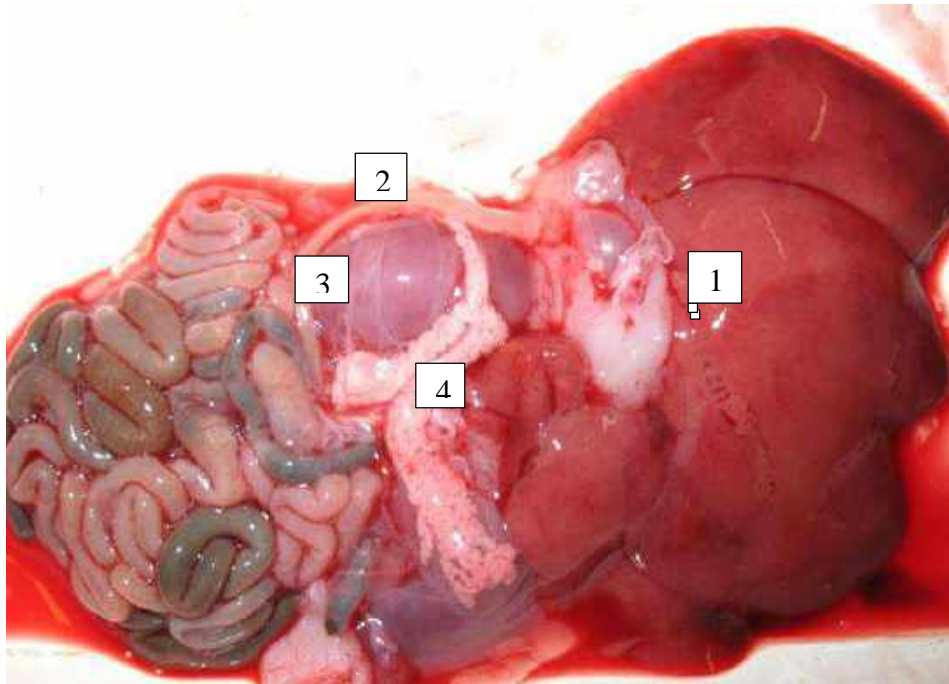


Рисунок 62 – Топография органов брюшной полости плода свиньи, 84 сутки. Печень – 1, двенадцатиперстная кишка – 2, почка – 3, поджелудочная железа – 4. Фото макропрепарата, вид справа. Ув. x 1,5.

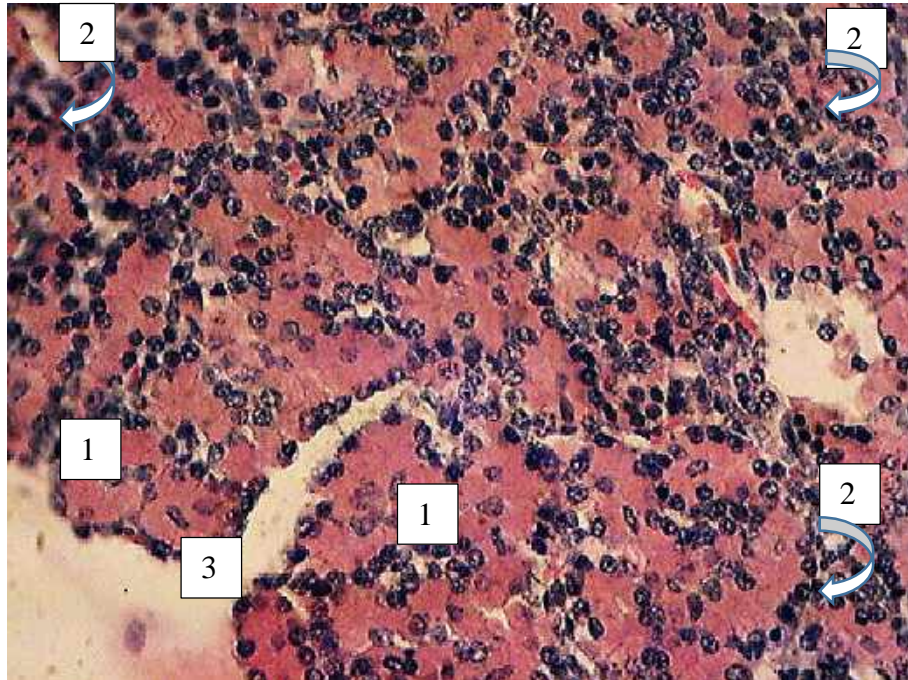


Рисунок 63 – Поджелудочная железа свиньи, плод 84 суток. Четко ограниченные ацинусы – 1 с базально расположенными ядрами ациноцитов, панкреатические островки – 2, интерстициальная ткань – 3. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 40.

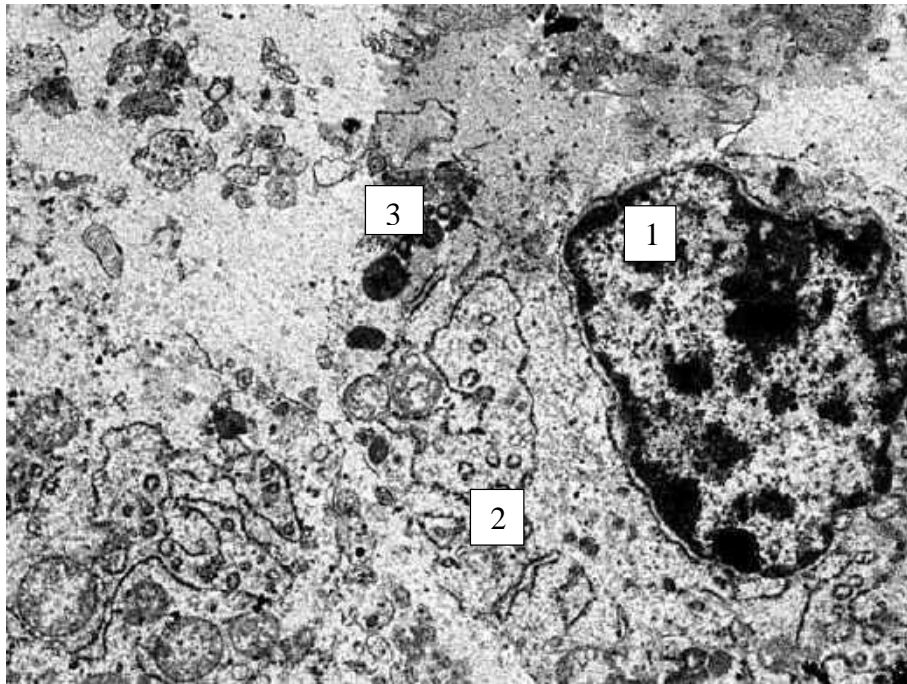


Рисунок 64 – Поджелудочная железа плода свиньи, 84 суток. Ядро ациноцита – 1 с выемками, в цитоплазме слабо выражена гранулированная эндоплазматическая сеть, одиночные гранулы зимогена. Электронограмма. Ув. x 5000.

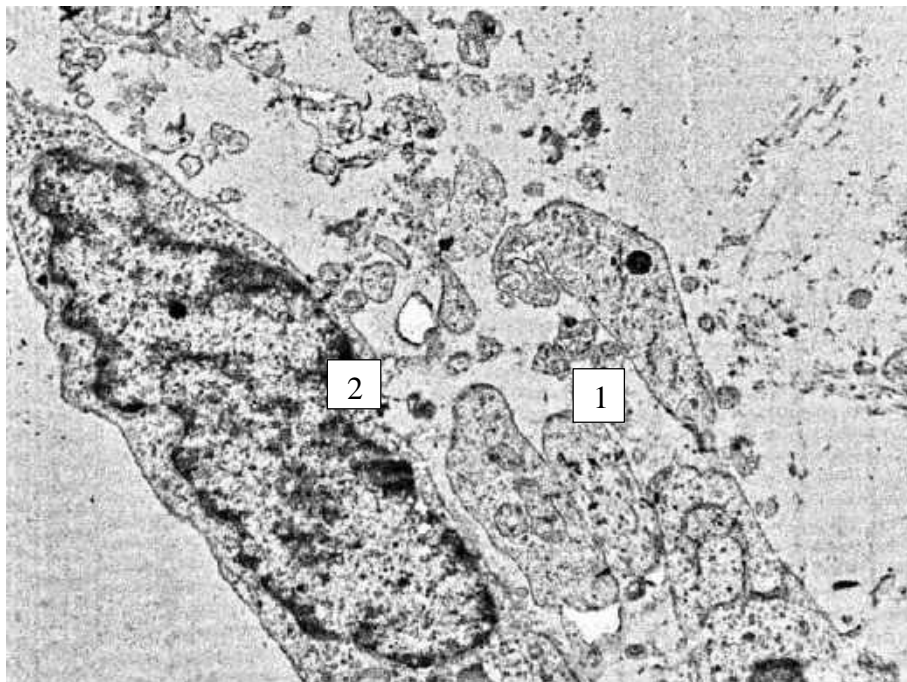


Рисунок 65 – Поджелудочная железа плода свиньи, 84 суток. Рыхлая интерстициальная ткань – 1, фибробласт – 2. Электронограмма. Ув. x 5000.

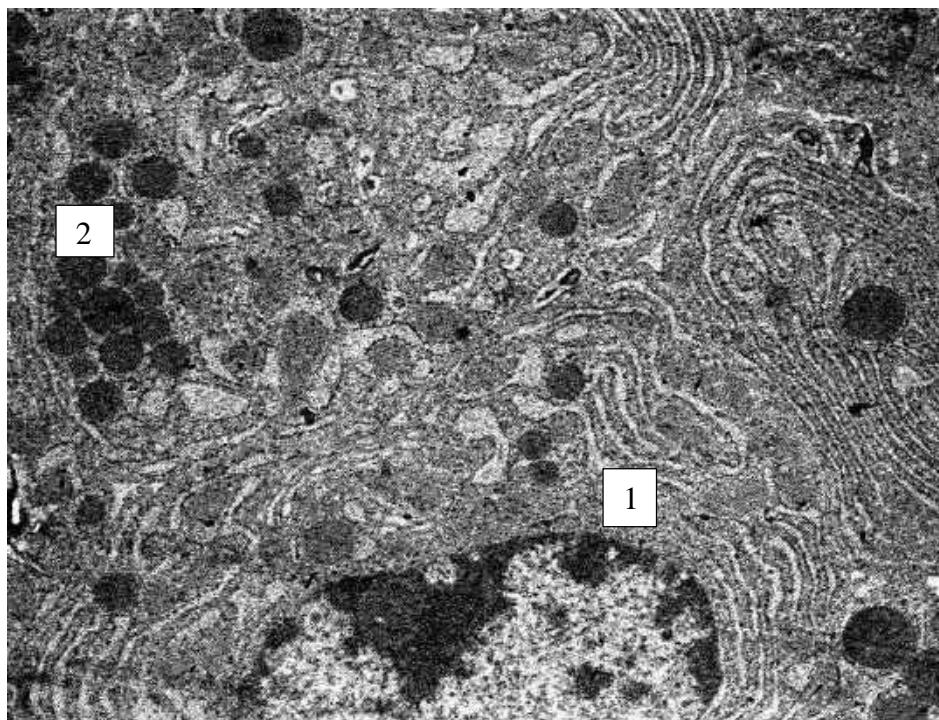


Рисунок 66 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи, плод 84 суток. В-клетка с плотной гранулированной эндоплазматической сетью – 1, секреторные гранулы – 2.

Электроннограмма. Ув. x 5000.

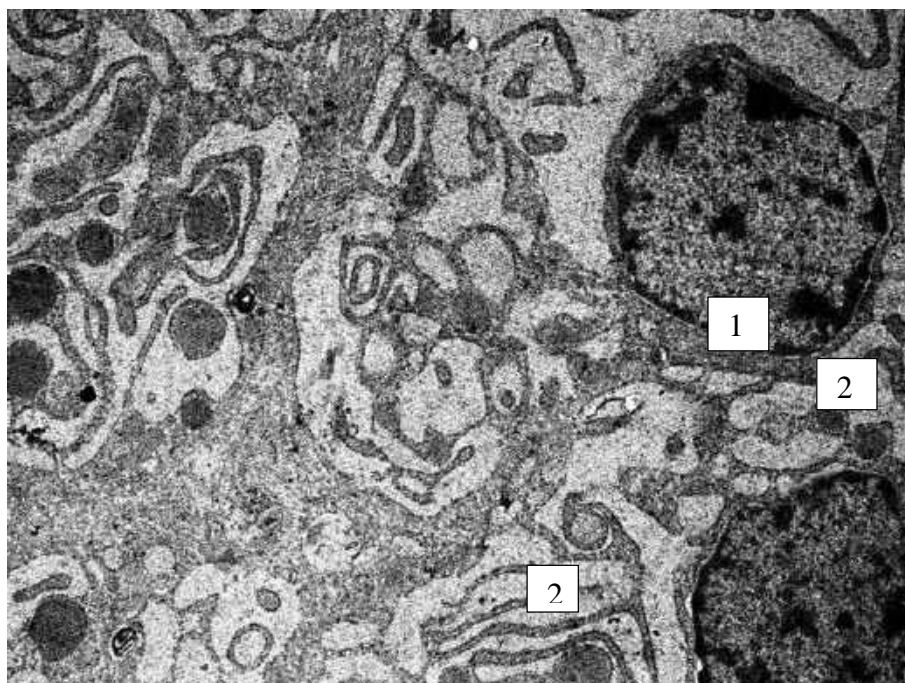


Рисунок 67 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи, плод 84 суток. Двухъядерная А-клетка – 1 с гранулами различной электронной плотностью – 2. Электроннограмма. Ув. x 5000.

У поздних плодов в возрасте 100 суток при внешнем осмотре ПЖ бледно-розового цвета мелкой дольчатой структуры. При микроскопии установлено, что соединительнотканые прослойки уплотняются, их ширина уменьшается, ацинусы плотно соприкасаются друг с другом (Рисунок 68). При анализе морфометрических данных по характеристике экзокринной части поджелудочной железы установлено, что диаметр ацинуса увеличился в 1,13 раза по сравнению с плодами в возрасте 84 суток, площадь ациноцита составила $80,56 \pm 1,35^*$ мкм², что на 6,35 мкм² больше по сравнению с предыдущим периодом, а средняя площадь ядер достигла $23,23 \pm 0,65$ мкм² (Приложение А. Таблица А.1).

В цитоплазме ацинусов становится заметна зернистость, которая представлена гранулами зимогена, что свидетельствует о нарастающей секреторной активности. Диаметр гранул ациноцитов составил $0,49 \pm 0,02^*$ мкм, что в 1,2 раза больше, чем у плодов в возрасте 84 суток.

Эндокринная часть паренхимы плодов 100-дневного возраста представлена округлыми островками площадью $5011,37 \pm 96,43$ мкм², что на 71,05% выше, и количеством клеток $36,67 \pm 0,85$, что в 1,82 раза больше, чем в предыдущий период. Между эндокриноцитами внутри панкреатических островков располагаются синусоидные кровеносные капилляры. В цитоплазме клеток обнаруживается большое количество как зрелых, так и незрелых секреторных гранул низкой электронной плотности (Рисунок 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75). Наибольшую площадь среди эндокриноцитов имеют А-клетки ($96,32 \pm 4,61$ мкм²), несколько уступают по размерам В- и Д-клетки ($95,31 \pm 1,56$ и $90,45 \pm 2,31$ мкм² соответственно), и наиболее мелкими являются РР-клетки ($55,21 \pm 1,22$ мкм²). Наибольшим диаметром гранул обладают А-клетки ($0,29 \pm 0,02$ мкм) и Д-клетки ($0,26 \pm 0,05$ мкм), хотя и не такие многочисленные, как в В-клетках (Приложение Б. Таблица Б.1). Размеры секреторных гранул РР-клеток меньше в 3,0 и 4,3 раза меньше, чем у В- и Д-клеток. Таким образом, к рождению плода свиньи наличие секреторных гранул эндокриноцитов и ациноцитов свидетельствует о ранней дифференцировке внутрисекреторного и внешнесекреторного отделов поджелудочной железы.

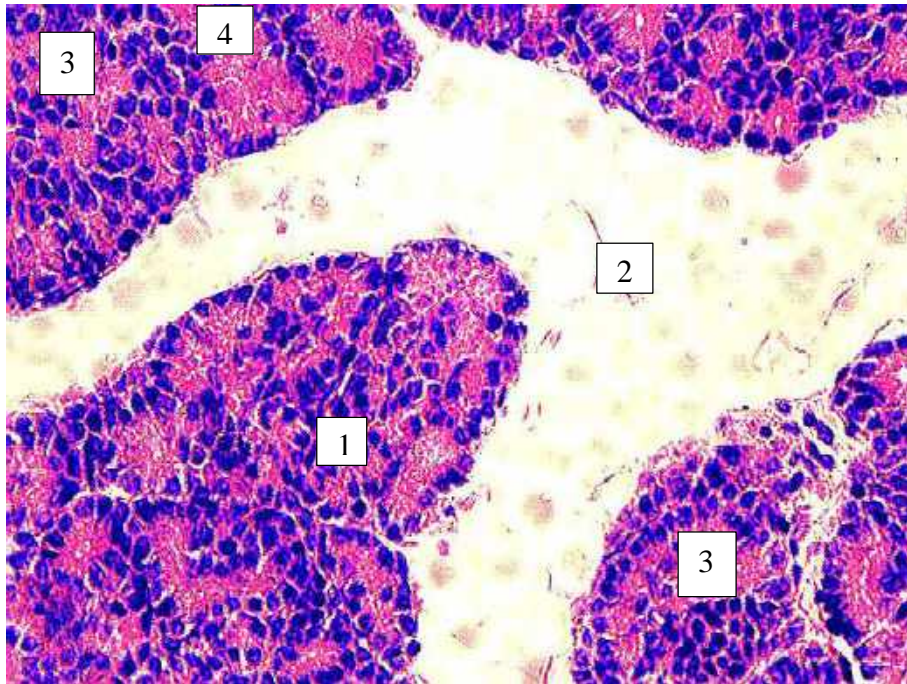


Рисунок 68 – Поджелудочная железа плода свиньи, 100 суток. Дольки ПЖ – 1, интерстициальная ткань – 2, панкреатический островок – 3, ацинус – 4. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Ок. x 10, об. x 20.

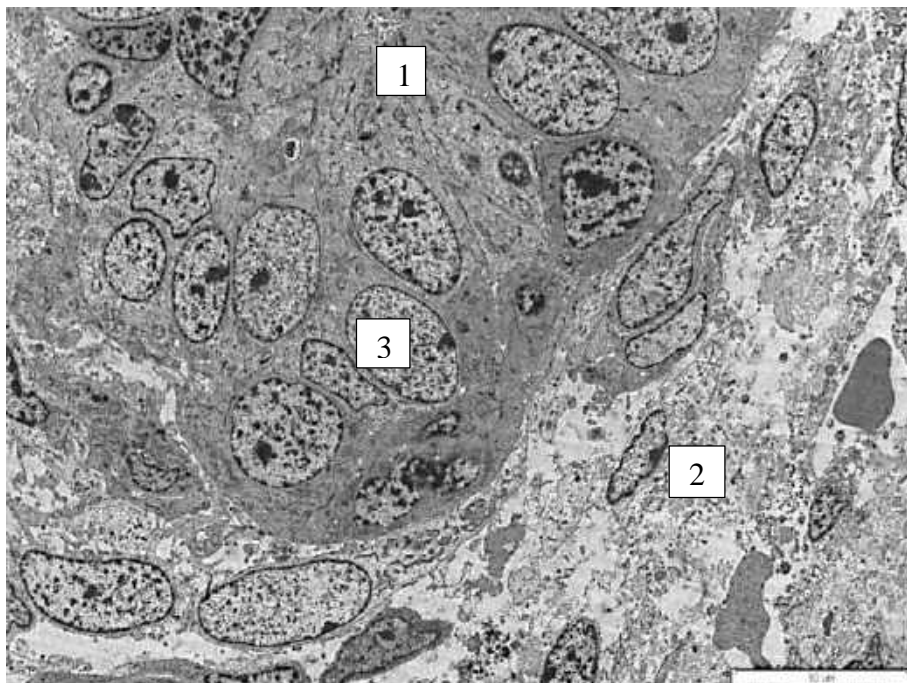


Рисунок 69 – Поджелудочная железа плода свиньи, 100 суток. Оформленный ацинус – 1, окружен рыхлой интерстициальной тканью – 2. Ядра ациноцитов – 3 овальной формы, в цитоплазме вблизи апикального конца расположены гранулы зимогена. Электронограмма.

Ув. x 2500.

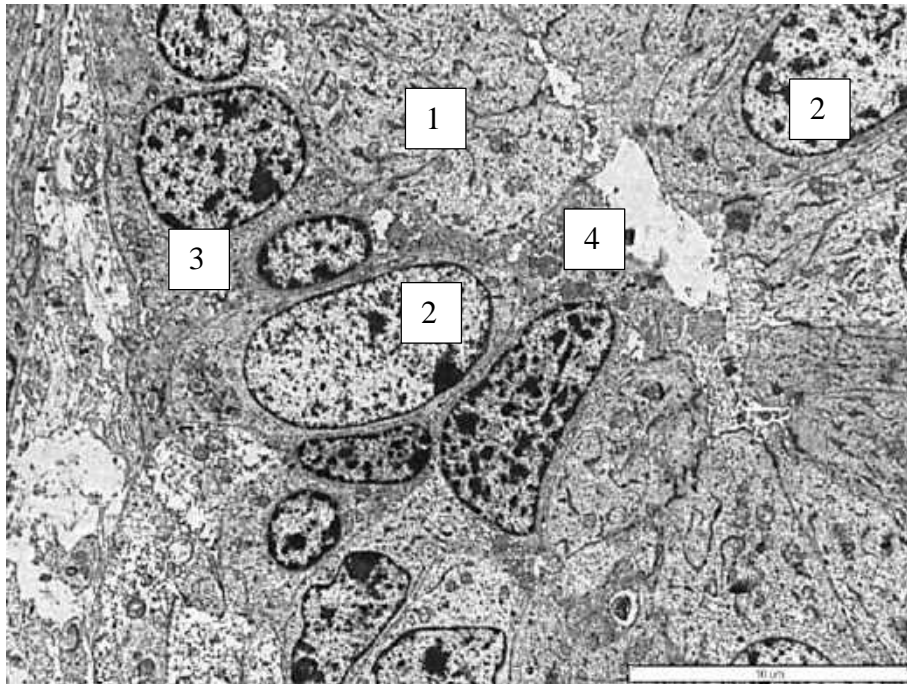


Рисунок 70 – Поджелудочная железа плода свиньи (100 суток). Оформленный ацинус – 1. Центр-ацинозные клетки – 2 вставлены между ациноцитами с ядрами овальной формы – 3, в их цитоплазме вблизи апикального конца расположены немногочисленные гранулы зимогена, вставочный проток – 4. Электронограмма. Ув. х 3000.

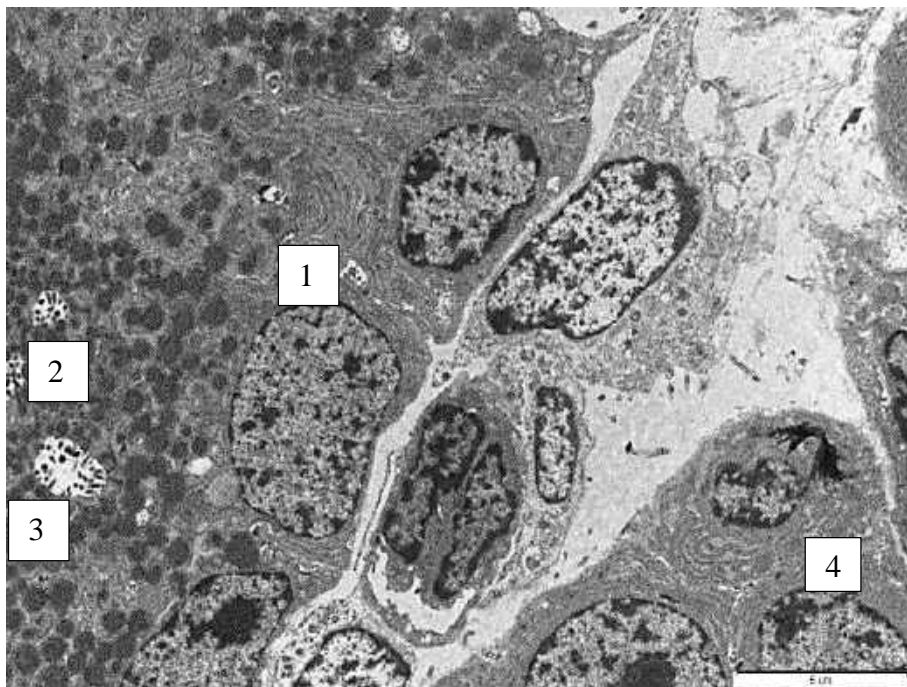


Рисунок 71 – Поджелудочная железа плода свиньи (100 суток). Ядра ациноцитов овальной формы – 1, в цитоплазме вблизи апикального конца расположены зимогенные гранулы. Во вставочной протоке хорошо различимы ворсинки – 3, панкреатический островок – 4. Электронограмма. Ув. х 3000.

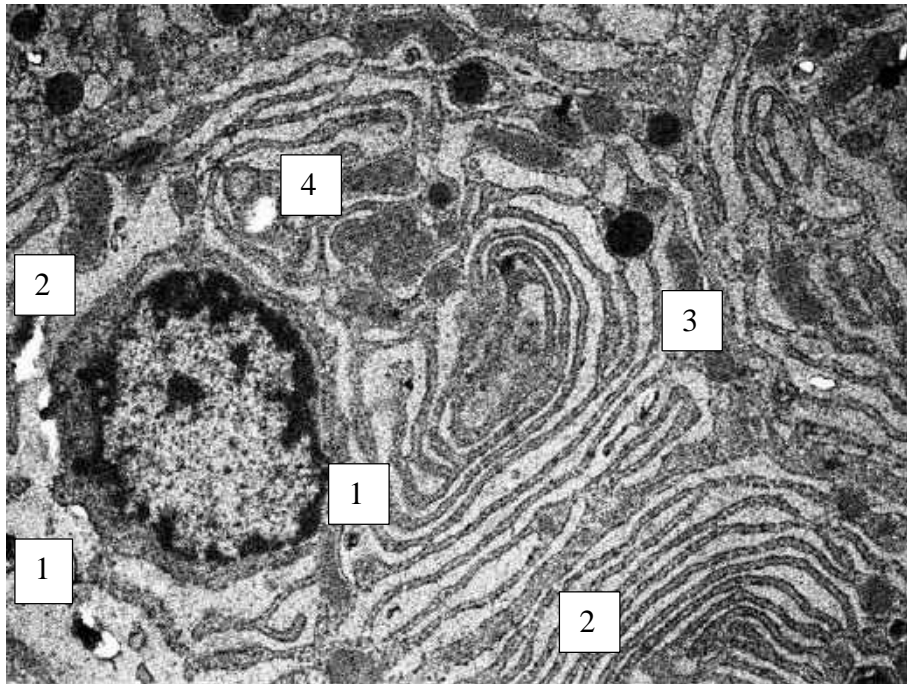


Рисунок 72 – Поджелудочная железа плода свиньи, 100 суток. А-клетка – 1 с широпетливой гранулярной эндоплазматической сетью – 2 и одиночными секреторными гранулами – 3, митохондриями – 4. Электронограмма. Ув. x 8000.

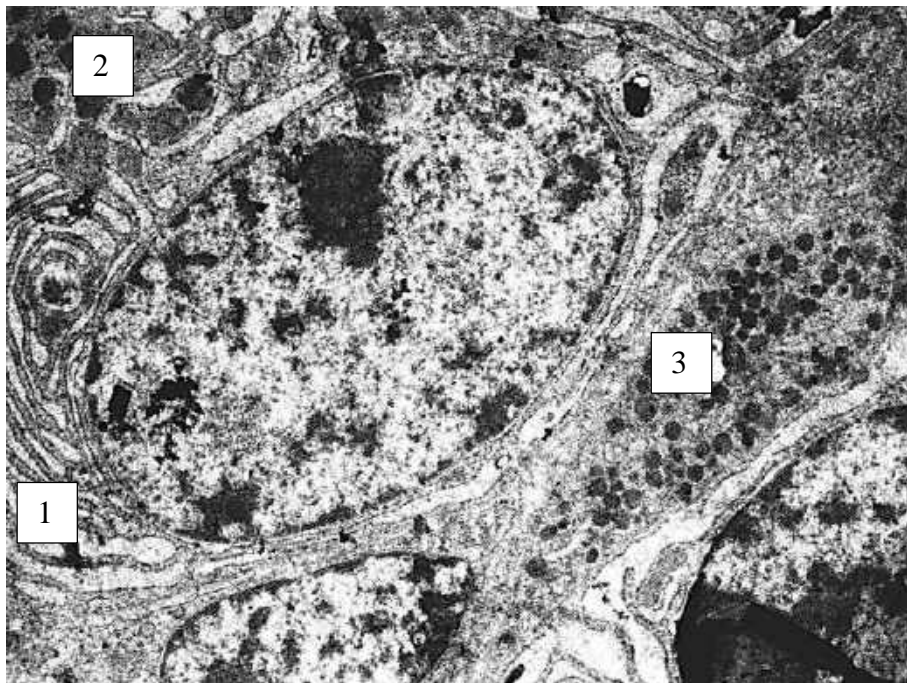


Рисунок 73 – Поджелудочная железа плода свиньи, 100 суток. Д-клетка – 1 с редкими секреторными гранулами – 2, РР-клетка – 3 панкреатического островка с мелкими секреторными гранулами. Электронограмма. Ув. x 8000.

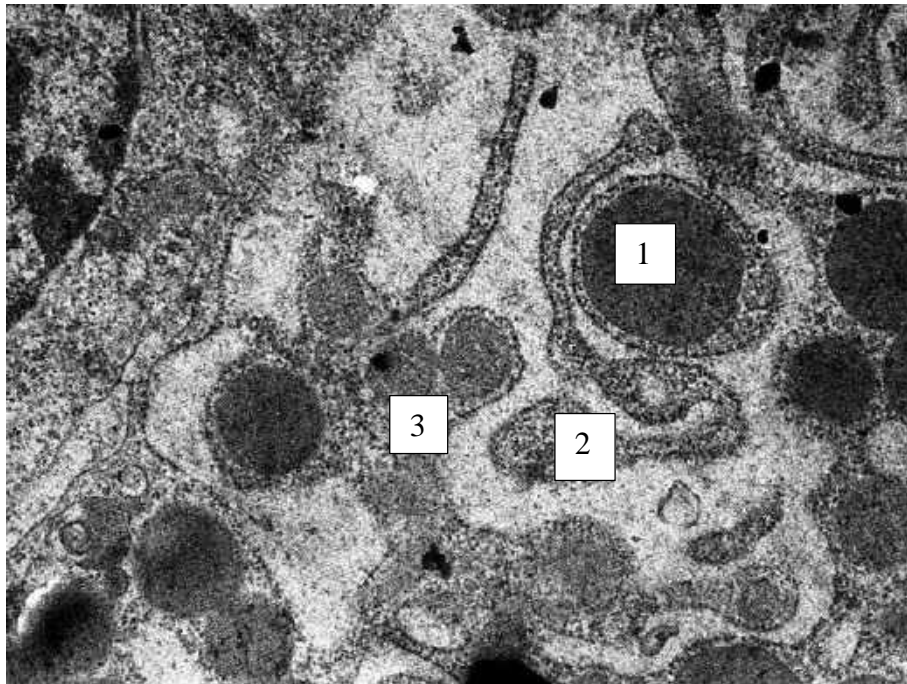


Рисунок 74 – Поджелудочная железа плода свиньи, 100 суток. Фрагмент В-клетки панкреатического островка с секреторной гранулой, имеющий светлый ободок – 1, гранулярная эндоплазматическая сеть – 2, митохондрии – 3. Электронограмма. Ув. x 10000.

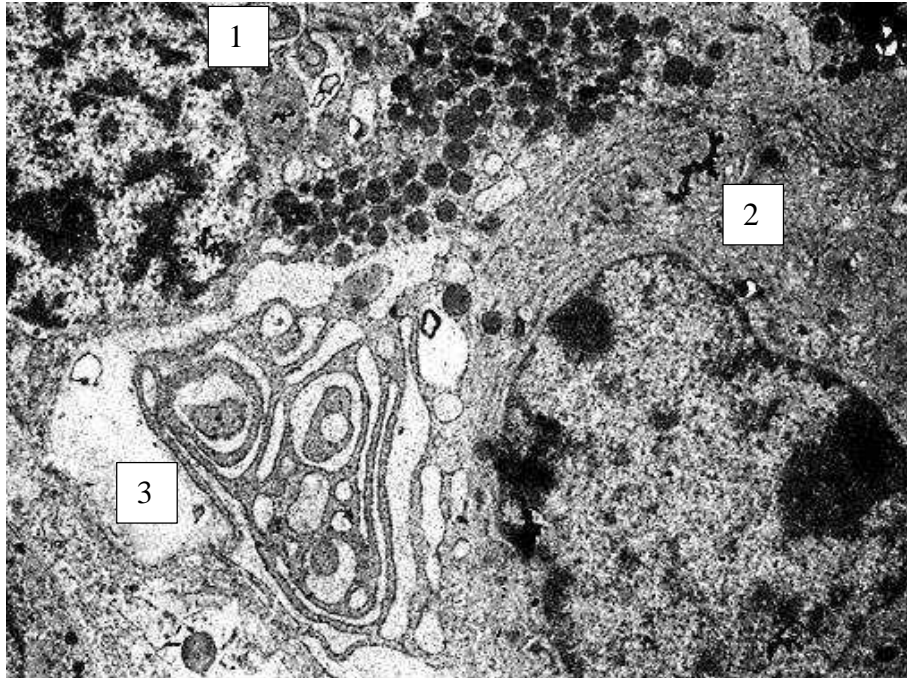


Рисунок 75 – Поджелудочная железа плода свиньи (100 суток). В панкреатическом островке РР-клетка с мелкими многочисленными инкреторными гранулами – 1, Д-клетка имеет широкопетлистую гранулярную эндоплазматическую сеть – 2. Ув. x 5000.

У новорожденных животных поджелудочная железа розового цвета, расположена в эпигастрии вдоль малой кривизны желудка, имеет неправильную треугольную форму (Рисунок 76). Граничит с селезенкой слева, с малым сальником и 12-перстной кишкой справа. Тело поджелудочной железы соприкасается с висцеральной поверхностью печени. При оценке гистологической картины установлено, что соединительно-тканная строма становится более плотной, коллагеновые волокна не имеют извилистости, ацинусы плотно расположены по отношению друг к другу (Рисунок 77). Диаметр ацинуса составляет $51,20 \pm 1,8$ мкм, что на 12,5% больше, чем у плодов возрасте 100 суток. Количество клеток в одном ацинусе достигает $7,05 \pm 0,13$. Ациноциты новорожденного животного имеют пирамидальную форму высотой $9,07 \pm 0,55$ мкм, тесно прилежат друг к другу. Ядра богаты гетерохроматином, имеют округлую или овальную форму. Кариолема ядер имеет ровные контуры, в ней отчетливо видны ядерные поры. На апикальном полюсе ациноцитов незначительное количество мелких зерен зимогена (Рисунок 78, 79, 80, 81, 82, 83). Ядерно-цитоплазматический индекс незначительно увеличился в сравнении с 49-суточными плодами ($0,49 \pm 0,02^*$ и $0,4 \pm 0,02$ соответственно), что функционально оправдано отсутствием секреторной активности перед рождением животного. Вокруг ацинуса расположена нежная рыхлая соединительная ткань с небольшим количеством коллагеновых волокон.

Эндокринная паренхима представлена островками с площадью $5321,44 \pm 106,75$ мкм², в сравнении с 49-суточными плодами площадь ПО увеличилась в 10,2 раза как за счет увеличения диаметра с 45,55 мкм до $81,55 \pm 4,71$ мкм (в 1,7 раза), так и за счет роста и размножения эндокриноцитов (с 12,12 до $42,12 \pm 1,05$), т.е. на 30 клеток стало больше в ПО. Увеличилась площадь всех цитотипов эндокринных клеток: А-клеток в 1,04 раза, В-клеток в 1,02 раза, Д-клеток в 1,04 раза, РР-клеток в 1,07 раза в сравнении с предыдущим периодом, т.е. наблюдается синхронность в развитии и росте эндокриноцитов (Приложение Б, Таблица Б.1).

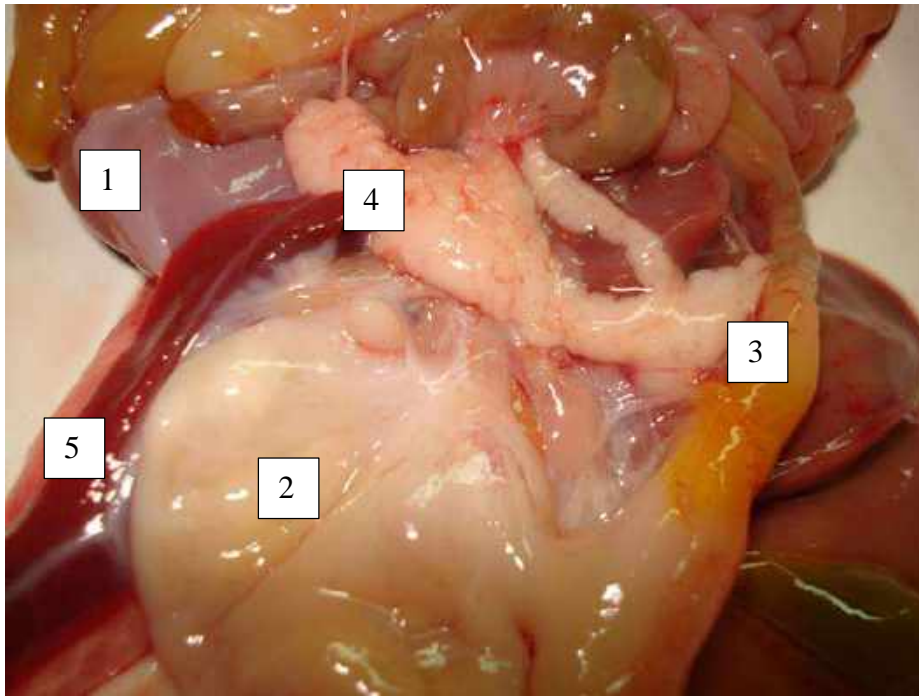


Рисунок 76 – Топография органов брюшной полости свиньи, возраст 1 сутки. Печень – 1, желудок – 2, двенадцатиперстная кишка – 3, поджелудочная железа – 4, селезенка – 5. Фото макропрепарата. Ув. x 1,5.

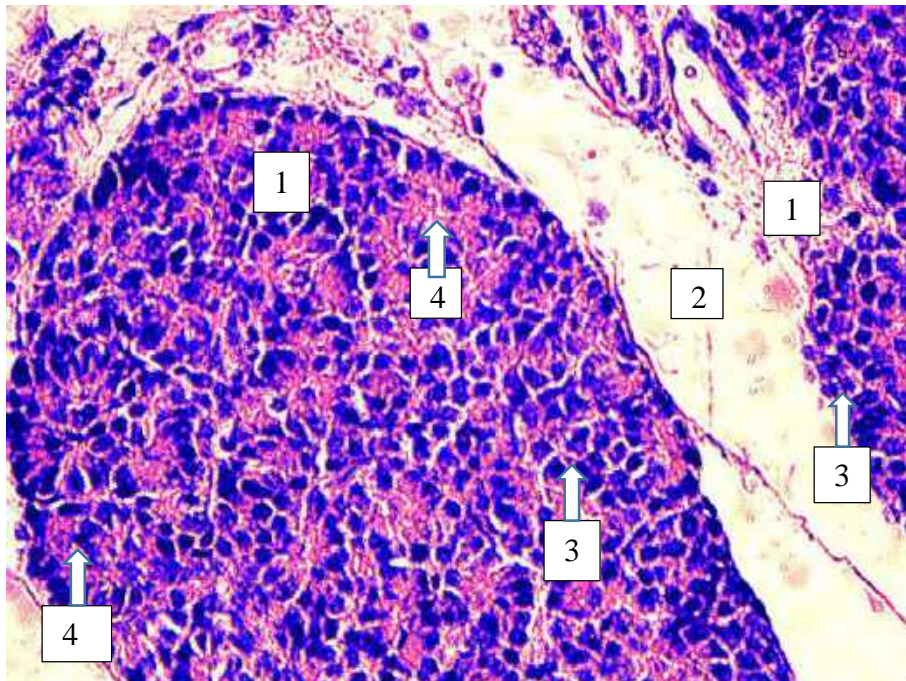


Рисунок 77 – Поджелудочная железа свиньи. 1-е сутки. Дольки ПЖ – 1, интерстициальная ткань – 2, панкреатический островок – 3, ацинусы – 4. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Ок. x 10, об. x 20.

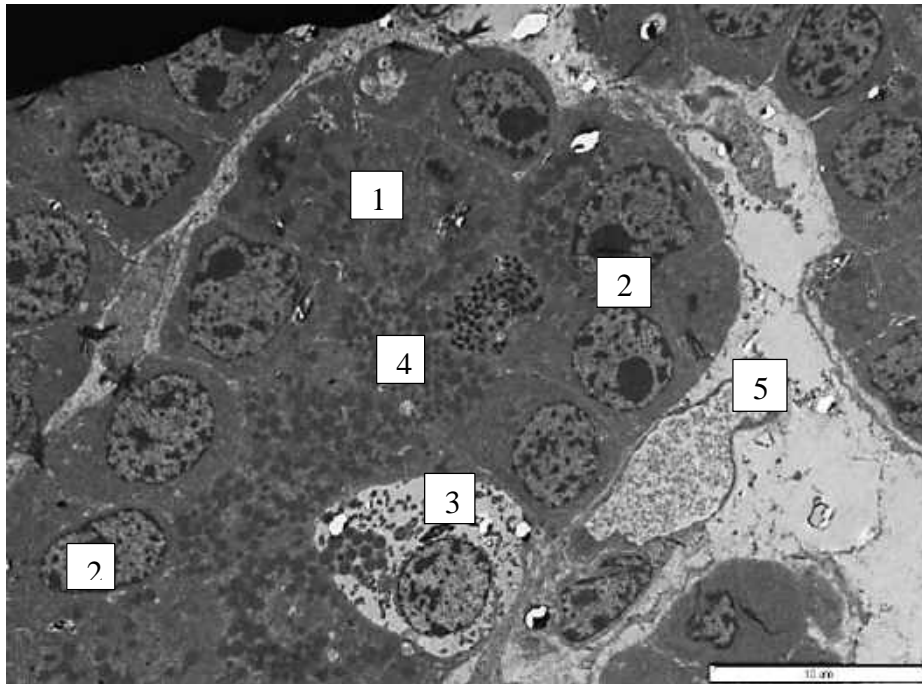


Рисунок 78 – Экзокринная часть поджелудочной железы свиньи, возраст 1 сутки. Ацинус – 1, ациноциты – 2, центроацинозная клетка – 3, секреторные гранулы – 4, интерстициальная ткань – 5. Электронограмма. Ув. x 2000.

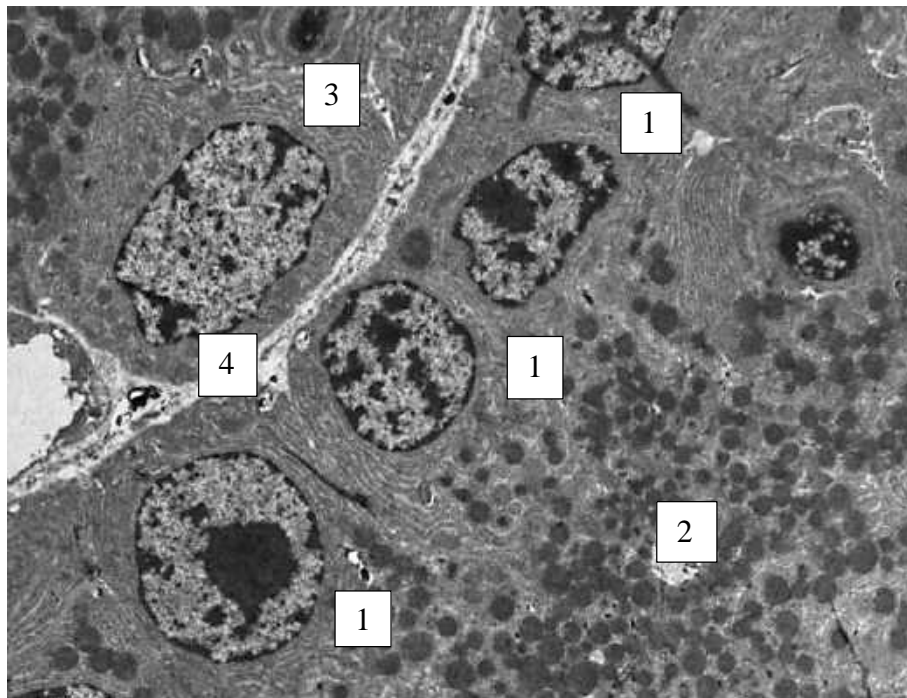


Рисунок 79 – Экзокринная часть поджелудочной железы свиньи, возраст 1 сутки. 1 – ациноциты, 2 – вставочный проток, 3 – А-клетка панкреатического островка, 4 – интерстициальная ткань. Электронограмма. Ув. x 3000.

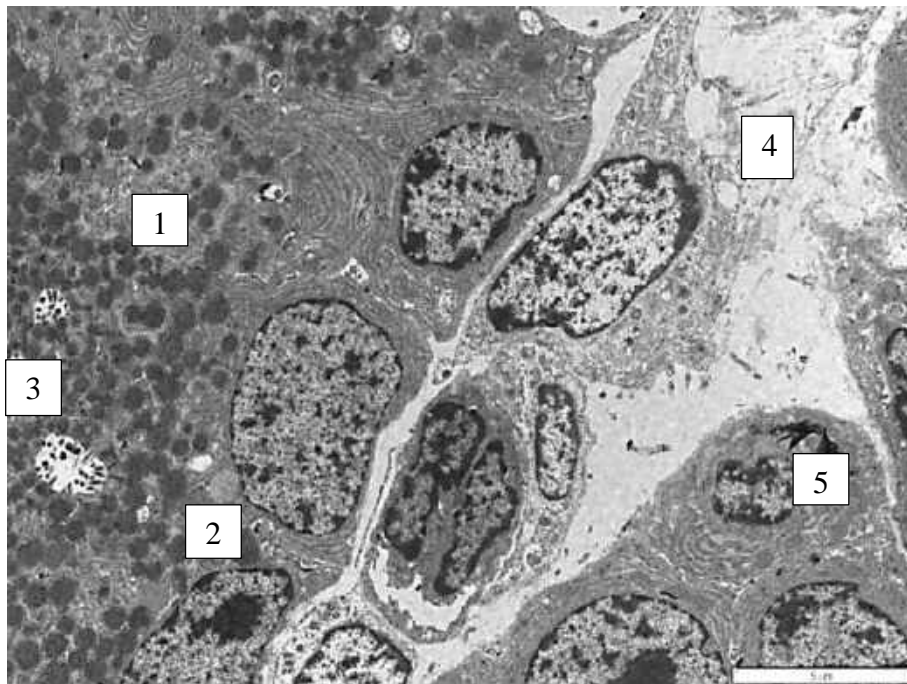


Рисунок 80 – Экзокринная часть поджелудочной железы свиньи, возраст 1 сутки. 1 – ацинус, 2 – ациноциты, 3 – вставочный проток. 4 – интерстициальная ткань, 5 – фрагмент панкреатического островка. Электронограмма. Ув. x 3000.

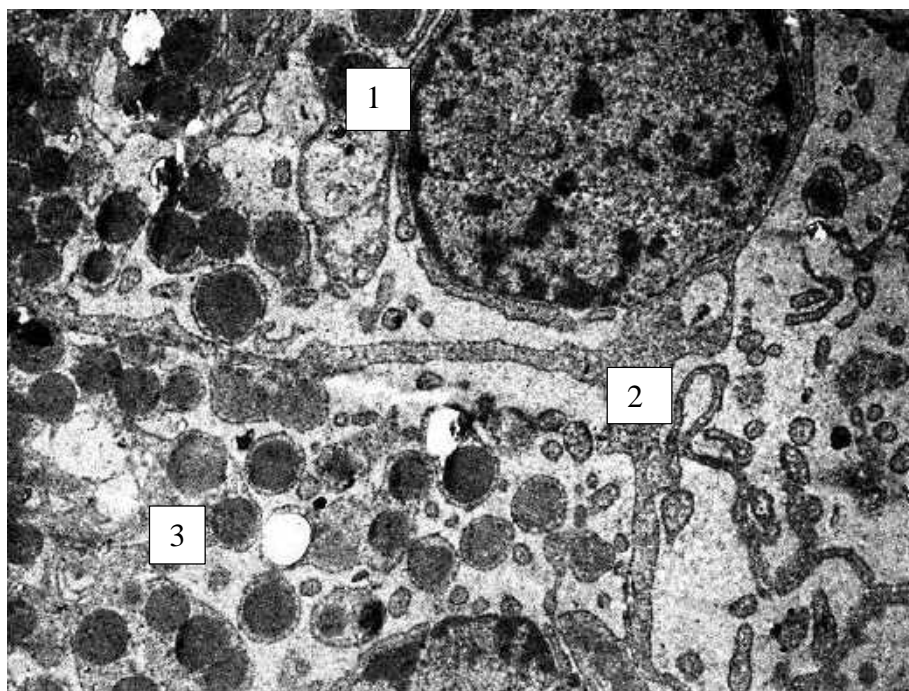


Рисунок 81 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи, возраст 1 сутки. В-клетка с секреторными гранулами с «ободком». Ядро эндокриноцита – 1, эндоплазматическая сеть – 2, секреторные гранулы – 3. Электронограмма. Ув. x 5000.

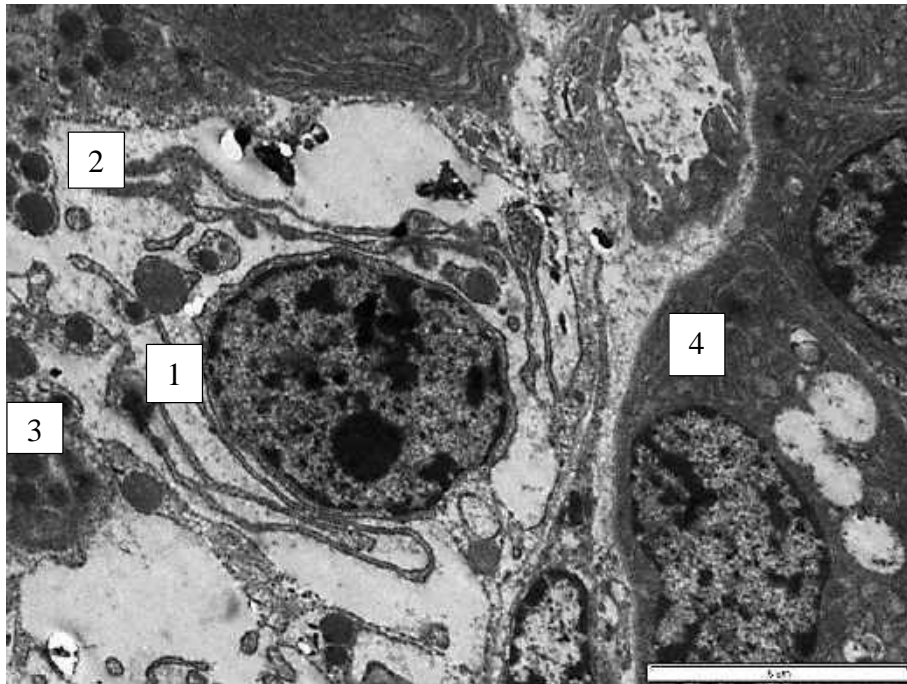


Рисунок 82 – Эндокринная и экзокринная части поджелудочной железы свиньи, возраст 1 сутки. А-клетка с секреторными гранулами. Ядро эндокриноцита – 1, гранулярная эндоплазматическая сеть – 2, секреторные гранулы – 3, ациноциты – 4. Электронограмма.

Ув. x 5000.

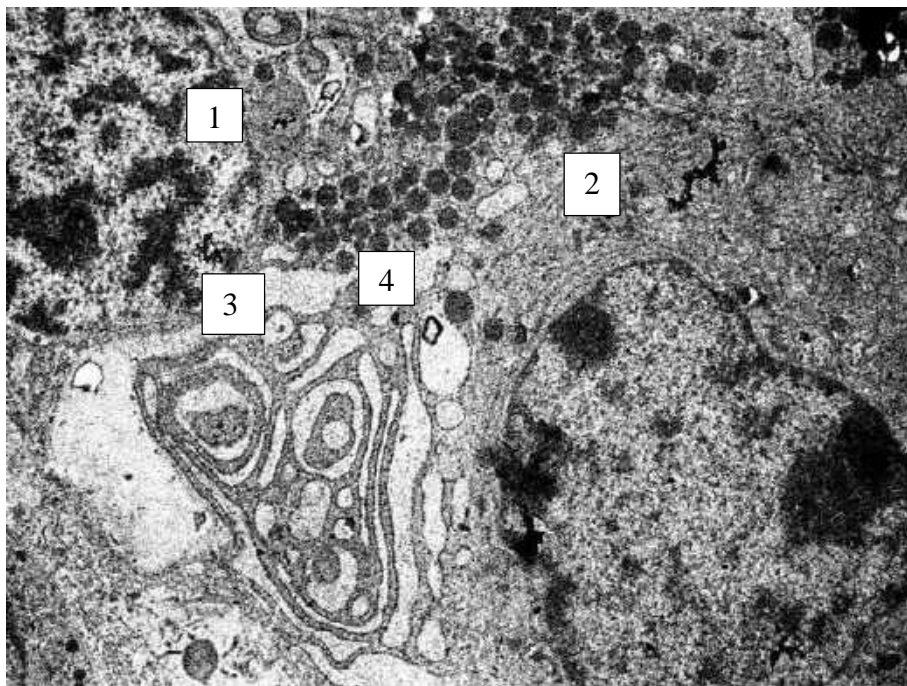


Рисунок 83 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи, возраст 1 сутки. PP-клетка с секреторными гранулами – 1, D-клетка – 2, гранулярная эндоплазматическая сеть – 3, одиночные секреторные гранулы – 4. Электронограмма. Ув. x 8000.

ПЖ свиней в возрасте 14 суток розового цвета, с хорошо выраженной дольчатостью, которая просматривается на гистологическом препарате. Ацинусы плотно прилегают друг к другу. Интерстициальная ткань с большим количеством фибробластов (Рисунок 84). Количество клеток в ацинусе составило $7,51 \pm 0,11$. Вставочный проток имеет очень широкий просвет и большое количество микроворсинок. В просвете протока находится небольшое количество секрета (Рисунок 85). Площадь ациноцита $83,81 \pm 1,53$ мкм², а площадь ядра составляет $37,37 \pm 0,47$ мкм², данный показатель увеличился в 1,37 раза по сравнению с новорожденными животными ($5,89 \pm 0,04$), что изменило ЯЦИ до $0,8 \pm 0,01$. Ядра ациноцитов с различным количеством гетерохроматина, имеют 1-2 ядрышка. Гранулы зимогена низкой электронной плотности, что свидетельствует об их неполноценном функциональном состоянии. Их диаметр остался почти таким, что и у новорожденных поросят $0,54 \pm 0,01$ мкм (Приложение А. Таблица А.1).

Панкреатические островки неправильной формы площадью $5359,89 \pm 116,25$ мкм². Количество панкреатоцитов увеличилось до $48,67 \pm 2,36$, что выше на 12,25% по сравнению с показателем предыдущего периода ($42,12 \pm 1,05$). В панкреатических островках наблюдаются четыре цитотипа эндокриноцитов (Приложение Б. Таблица Б.1). Наиболее крупными в данной возрастной группе являются В-клетки, их площадь составляет $109,30 \pm 2,93$ мкм², она увеличилась на 11,1% по сравнению с показателем у новорожденных поросят. Диаметр ее гранул составил $0,21 \pm 0,01$ мкм, а относительная доля гранул увеличилась до 12,31% от площади клетки. Несколько меньше по размерам А-клетки (площадь $105,32 \pm 4,61$ мкм²), Д-клетки (площадь $102,90 \pm 3,79$ мкм²). Диаметр секреторных гранул возрастает до $0,35 \pm 0,02$ и $0,32 \pm 0,05$ мкм соответственно, что прямо пропорциональному росту по сравнению с предыдущим периодом. Самые небольшие РР-клетки площадью $64,60 \pm 2,39$ мкм² имеют мелкие гранулы диаметром $0,09 \pm 0,06$ мкм.

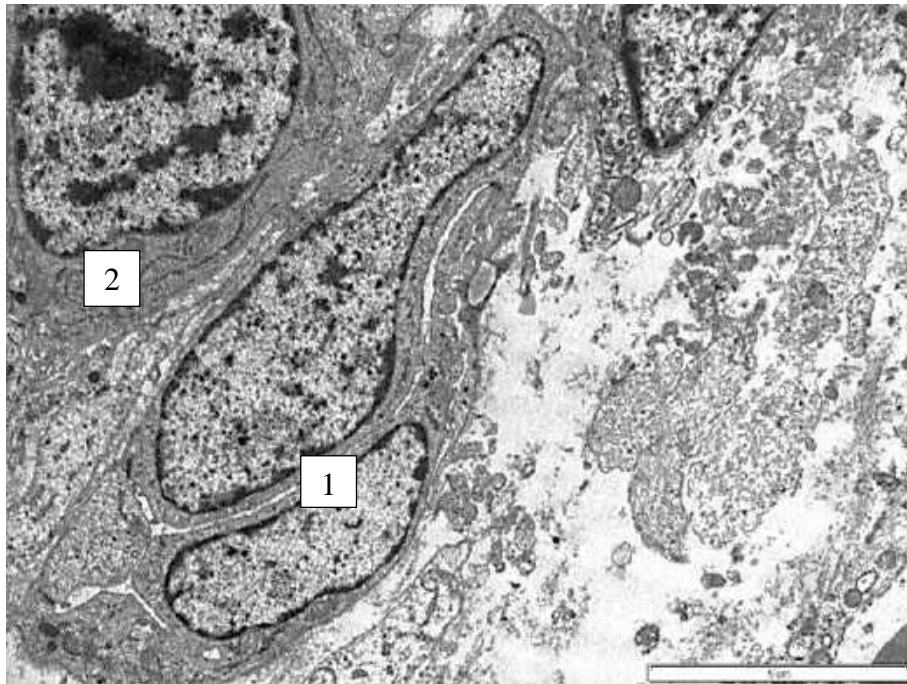


Рисунок 84 – Поджелудочная железа плода свиньи, возраст 14-е сутки. Интерстициальная ткань с фибробластами – 1, ациноцит – 2. Электронограмма. Ув. x 5000.

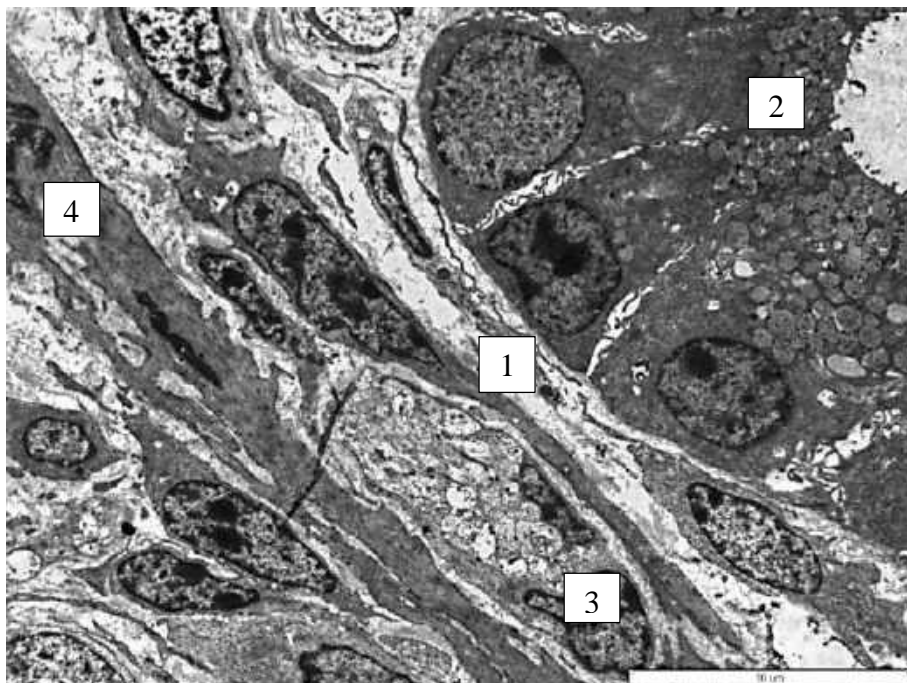


Рисунок 85 – Экзокринная часть поджелудочной железы свиньи, возраст 14-е сутки. 1 – ацинус со вставочным протоком – 2, интерстициальная ткань – 3 с фибробластами – 4. Электронограмма. Ув. x 2000.

У поросят первого месяца жизни при внешнем осмотре поджелудочная железа розового цвета, дольчатой консистенции. Топография органа соответствует анатомическому расположению в брюшной полости. В строении органа коллагеновые волокна становятся более толстыми, уменьшаются соединительно-тканые прослойки между ацинусами (Рисунок 86). Диаметр ацинуса увеличился по сравнению с новорожденными животными в 1,19 раза и составил $61,20 \pm 2,83$ мкм. При цитоморфометрии установлено, что площадь ациноцитов увеличилась до $86,48 \pm 1,23$ мкм², а площадь ядер ациноцитов составила $40,58 \pm 0,42$ мкм². Количество клеток, образующих ацинус, $7,25 \pm 0,18$, осталось примерно такое же, что и в предыдущей группе 14-суточных поросят, $7,51 \pm 0,11$. ЯЦИ равен $0,88 \pm 0,03$. Диаметр гранул зимогена увеличился до $0,58 \pm 0,01$ мкм, в сравнении с новорожденными животными этот показатель увеличился в 1,09 раза.

Панкреатические островки у животных первого месяца жизни овальной формы площадью $5642,24 \pm 141,06$ мкм², что больше на 5,7% по сравнению с новорожденными животными. Диаметр островка составил $84,29 \pm 2,11$ мкм, а количество эндокриноцитов увеличилось в 1,28 раза по сравнению с суточными поросятами (Приложение Б. Таблица Б.1) и составило $54,26 \pm 1,36$.

В составе панкреатического островка отмечены четыре цитотипа эндокриноцитов. А-клетки отличались наибольшей площадью среди эндокриноцитов – $115,67 \pm 3,81$ мкм², у которых диаметр секреторных гранул увеличился до $0,38 \pm 0,01$ мкм, что в сравнении с новорожденными животными больше в 1,26 раза. В-клетки панкреатических островков немного меньше, их площадь составляет $111,35 \pm 2,0$ мкм², в них относительная доля секреторных гранул возросла в 1,25 раза, а диаметр гранул увеличился в 1,15 раза по сравнению с новорожденными животными.

Площадь Д- и РР-клеток также увеличилась с аналогичным периодом в 1,1 и 1,33 раза соответственно. Их гранулы хотя и остались самыми мелкими, но диаметр гранул увеличился в 1,37 раза и составил $0,41 \pm 0,02$ и $0,11 \pm 0,005$ мкм.

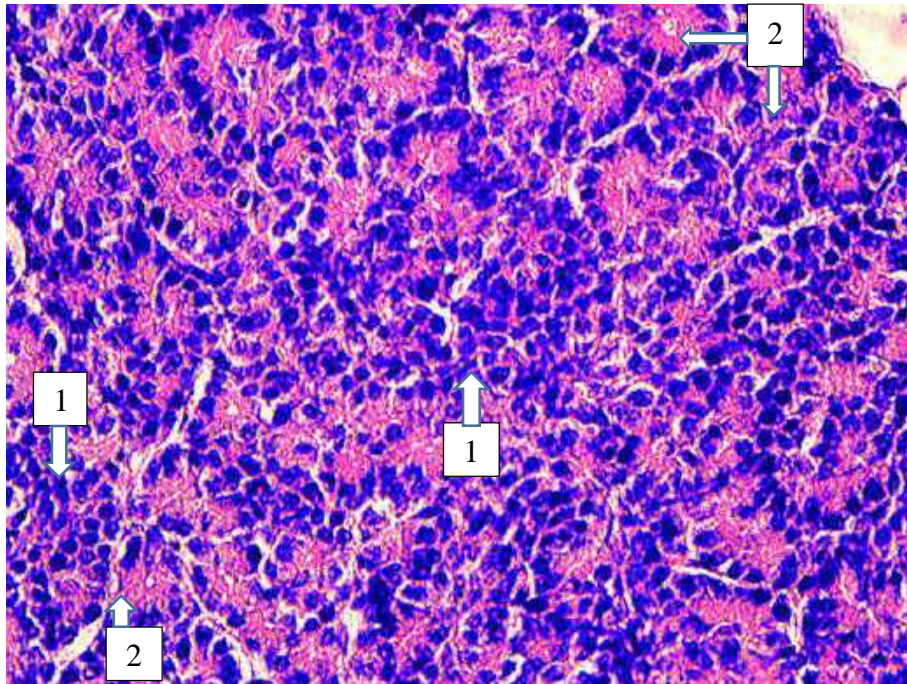


Рисунок 86 – Поджелудочная железа свиньи. Возраст 1 месяц. Панкреатический островок – 1, ацинус – 2. Сформированная экзо- и эндокринная паренхима. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

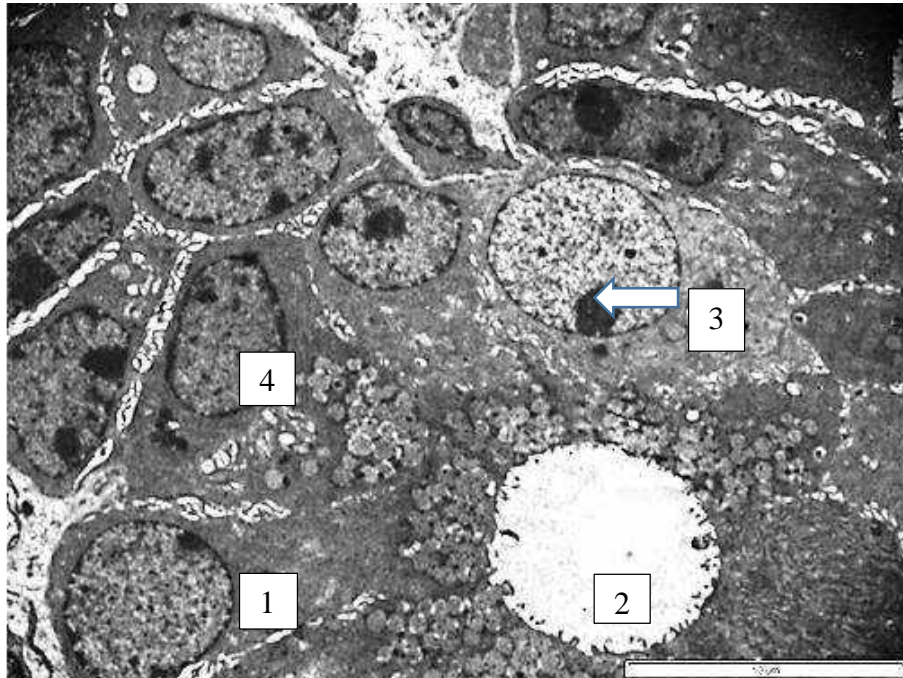


Рисунок 87 – Поджелудочная железа свиньи. Возраст 1 месяц. Ацинус – 1 с широким вставочным протоком – 2, центроацинозная клетка – 3, ациноциты – 4.

Электроннограмма. Ув. x 3000.

К трехмесячному возрасту свиной ацинусы имеют $8,97 \pm 0,22$ клеток с базально расположенным овальным или круглым ядром, с четкой линией кариолеммы и большим количеством гетерохроматина (Рисунок 88, 89). Диаметр ацинуса увеличился незначительно – в 1,06 раза по сравнению с предыдущим периодом (у поросят в возрасте 1 месяца) и составил $65,31 \pm 1,95$ мкм. Площадь ациноцита составила $94,36 \pm 1,41$ мкм², увеличение показателя произошло как за счет увеличения площади ядра ($43,22 \pm 0,49$ мкм²), так и за счет возрастания площади цитоплазмы и гранул зимогена. Однако следует отметить, что в некоторых ациноцитах появилась вакуолизация протоплазмы (Рисунок 89), которая на световой микроскопии характеризуется как «зернистая» или белковая дистрофия. В пораженных клетках экзокринной паренхимы наблюдались повреждения структуры ядер в форме кариопикноза и/или кариорексиса (Рисунок 91).

На границе с ацинусом расположены эндокринные клетки, не оформленные в строго ограниченный панкреатический островок. Стенки эндокриноцитов контактируют с кровеносным сосудом синусоидного типа (Рисунок 90). Просвет капилляра в участках пораженной паренхимы резко уменьшен за счет подушкообразного выпячивания ядра эндотелиоцита (Рисунок 93). В поврежденных эндокриноцитах отмечалась вакуолизация протоплазмы и изменения архитектоники ядра в форме кариопикноза (Рисунки 91, 92). Непораженные панкреатические островки сохранили количественный состав ($52,45 \pm 1,31$ клетки), несколько уменьшившись по сравнению с предыдущим периодом ($54,26 \pm 1,36$ клетки) у поросят первого месяца постнатального периода онтогенеза.

Относительная доля секреторных гранул панкреатоцитов увеличилась у всех цитотипов: у А- и В-клеток в 1,33 раза, у Д-клеток в 1,01 раза, у РР-клеток в 1,1 раза, как за счет увеличения диаметра, так и общего количества гранул в сравнении с новорожденными животными (Приложение Г. Таблица Г.2).

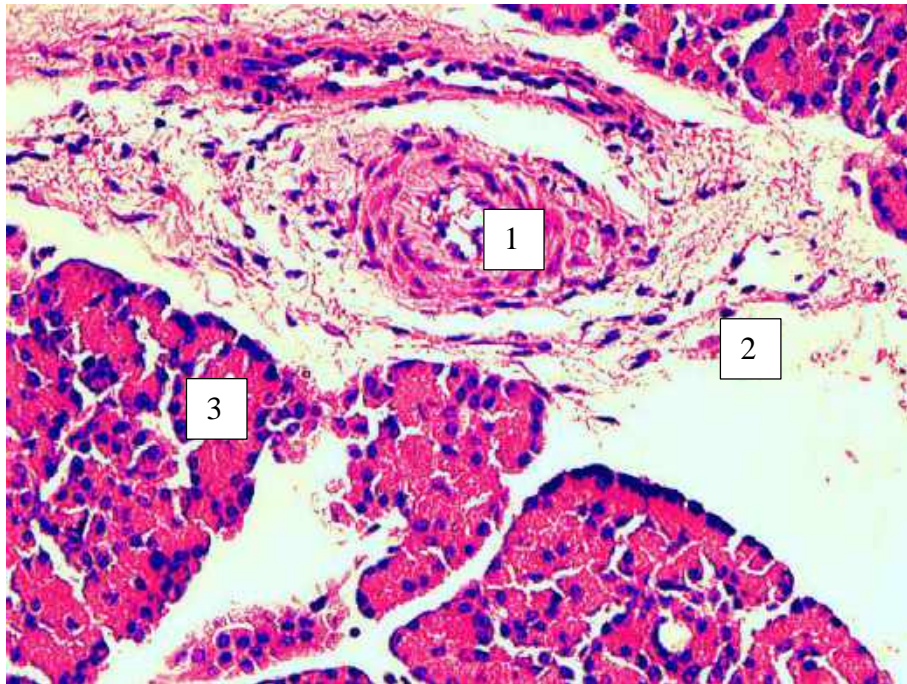


Рисунок 88 – Поджелудочная железа свиньи. Возраст 3 месяца. Междольковая артерия – 1, интерстициальная ткань – 2 с незначительным отеком, экзокринная паренхима – 3.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

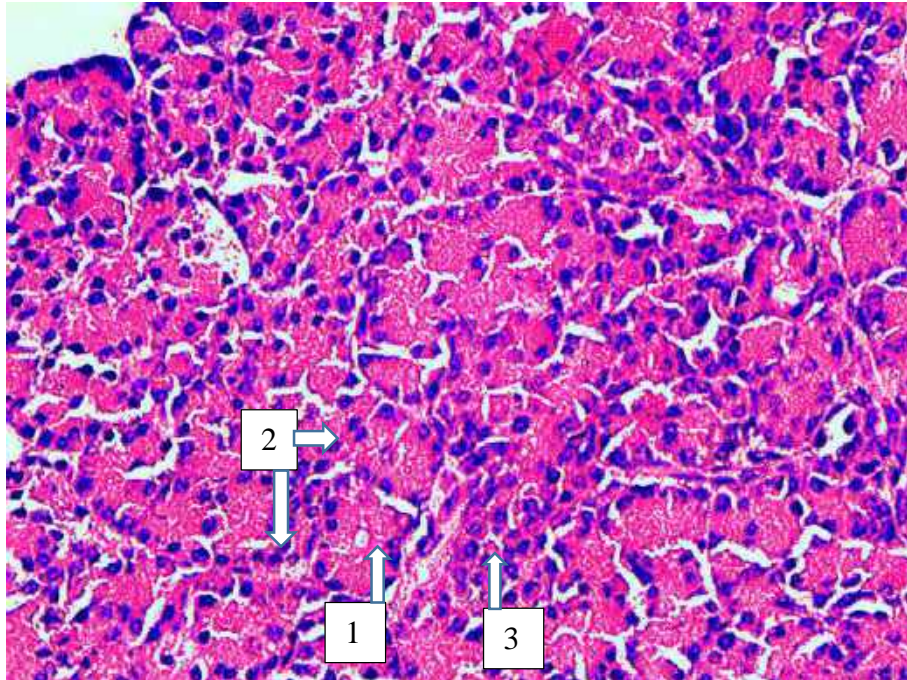


Рисунок 89 – Поджелудочная железа свиньи. Возраст 3 месяца. Интерстициальная ткань – 1, ацинусы с зернистой дистрофией – 2, панкреатический островок – 3.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

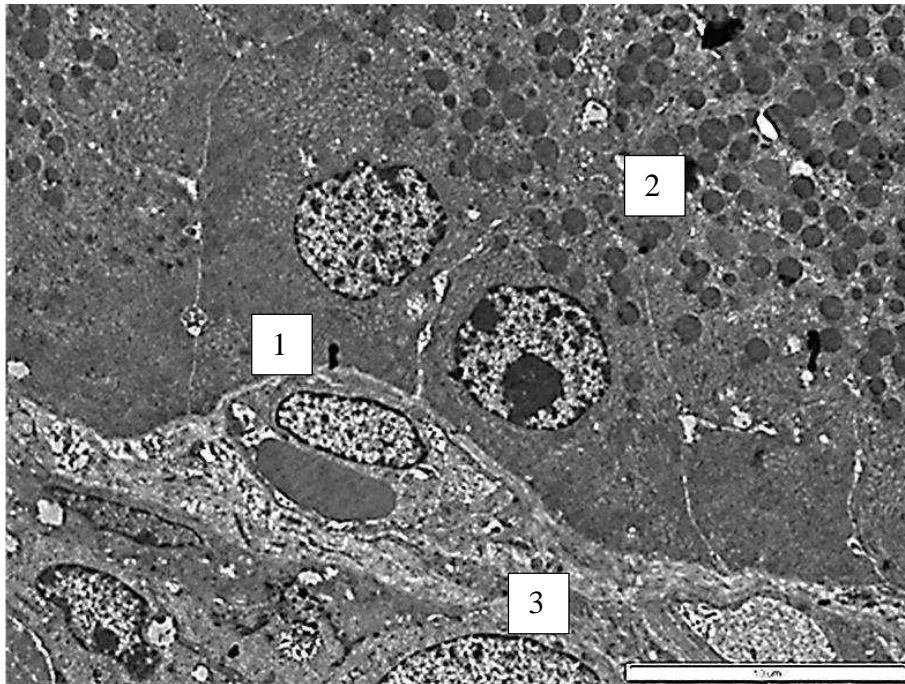


Рисунок 90 – Поджелудочная железа свиньи. Возраст 3 месяца. Ядра ациноцитов расположены у базального полюса – 1. Плотные гранулы зимогена – 2 смещены к апикальному полюсу, интерстициальная ткань – 3. Электронограмма. Ув. х 3000.

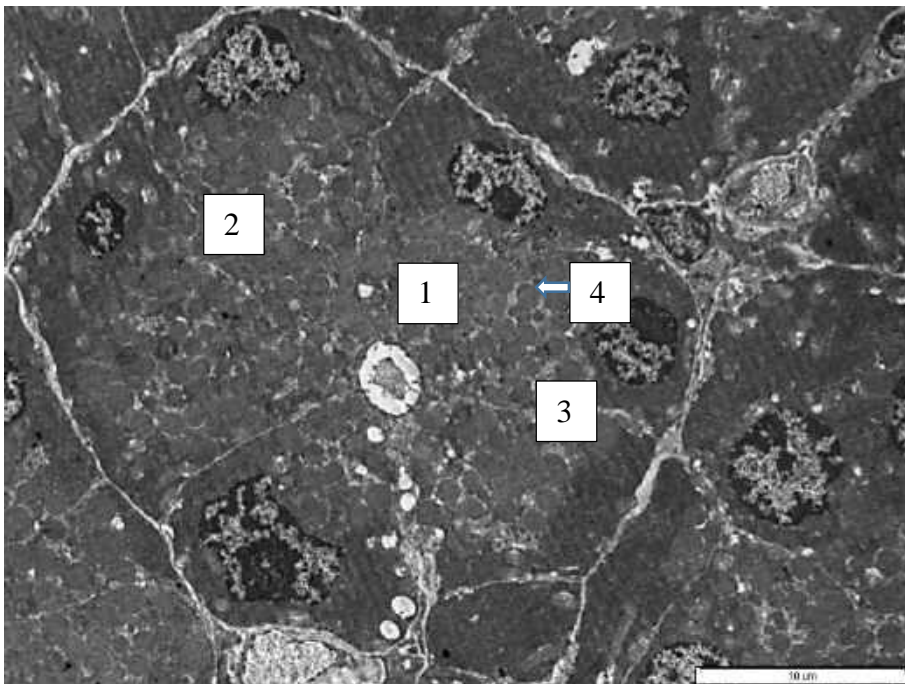


Рисунок 91 – Экзокринная часть поджелудочной железы свиньи. Возраст 3 месяца. Ацинус – 1, в ациноцитах наблюдается кариопикноз, вакуолизация цитоплазмы – 3, вставочный проток – 4. Электронограмма. Ув. х 2000.

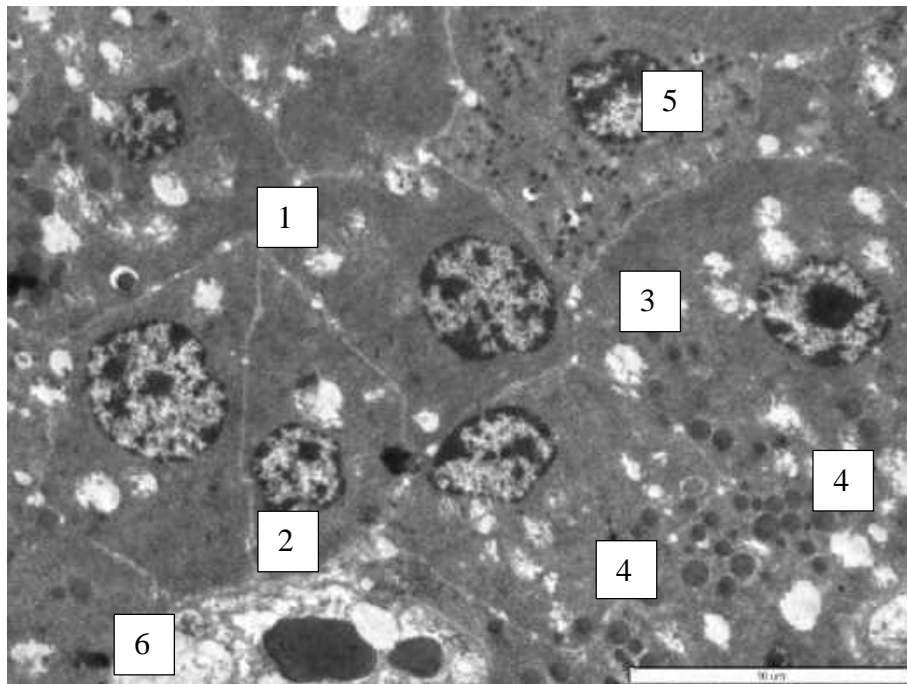


Рисунок 92 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи. Возраст 3 месяца. Панкреатический островок – 1, в эндокриноцитах наблюдается кариопикноз – 2, вакуолизация цитоплазмы – 3 в В-клетках – 4, РР-клетка – 5, синусоидный капилляр – 6.

Электроннограмма. Ув. х 4000.

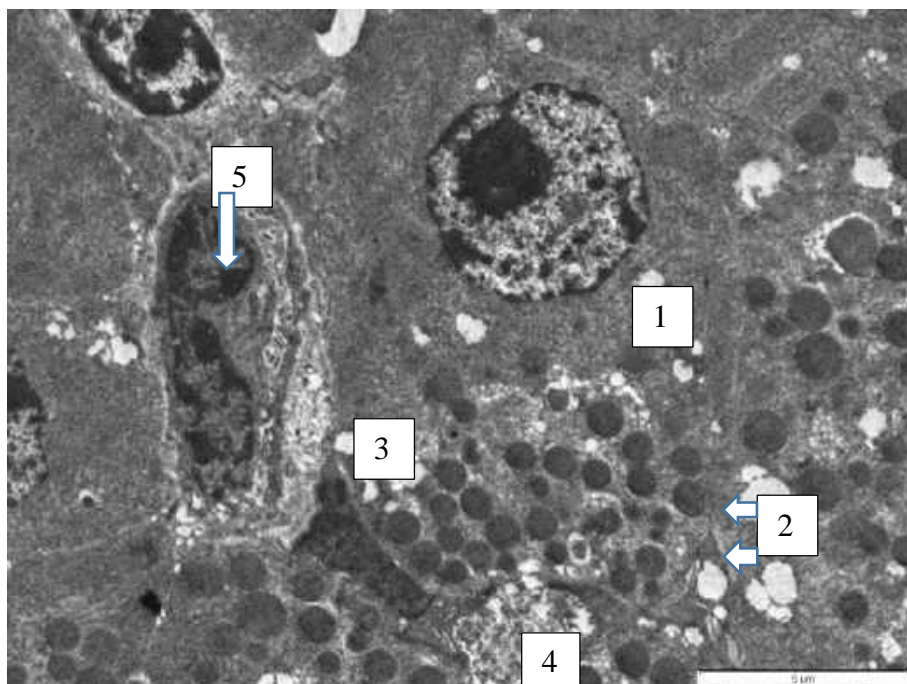


Рисунок 93 – Экзокринная часть поджелудочной железы свиньи. Возраст 3 месяца. В ациноцитах – 1 наблюдается вакуолизация цитоплазмы – 2, гранулы зимогена – 3, вставочный проток с разрушенными ворсинками ациноцитов – 4, просвет капилляра уменьшен из-за набухшего эндотелиоцита – 5. Электроннограмма. Ув. х 6000.

У шестимесячных животных поджелудочная железа розового цвета, расположена в эпигастрии вдоль малой кривизны желудка, имеет неправильную треугольную форму. Граничит с селезенкой и желудочно-селезеночной связкой слева, с малым сальником и двенадцатиперстной кишкой справа. Тело поджелудочной железы соприкасается с висцеральной поверхностью печени. При внешнем осмотре железы отмечены диффузные очаги поражения паренхимы. При гистологическом исследовании патологического материала наблюдалось: умеренное кровенаполнение паренхимы, эритросты в крупных кровеносных сосудах (Рисунок 94), стенки междольковых артерий утолщены, синусоидные капилляры панкреатических островков кровенаполнены. Стенки внутри- и междольковых протоков не изменены.

На участках непораженной экзокринной паренхимы ПЖ шестимесячных животных диаметр ацинусов составил $68,10 \pm 2,04$ мкм, количество ациноцитов, образующих ацинусы, осталось на прежнем уровне ($8,15 \pm 0,23$) по сравнению с трехмесячными животными ($8,97 \pm 0,22$). Площадь ацинарных клеток увеличилась незначительно – в 1,18 раза, чем у новорожденных животных. Диаметр гранул зимогена уменьшился с $0,62 \pm 0,02$ мкм у трехмесячных свиней до $0,58 \pm 0,012$ мкм у шестимесячных животных (Приложение А. Таблица А.1). При этом наблюдалась асинхронизация секреторного цикла: встречались гранулы зимогена с различной электронной плотностью, то есть более темные и светлые.

Панкреатические островки имели площадь $5837,81 \pm 145,95$ мкм², что меньше в 1,04 раза, чем у трехмесячных животных ($6078,85 \pm 151,97$ мкм²). Это объясняется снижением общего количества эндокриноцитов, формирующих инсулярную часть поджелудочной железы ($48,16 \pm 1,29$), состоящую из 4 цитотипов клеток (Рисунок 97, 98, 99, 100, 101). Цитоморфологическая характеристика установила, что относительная доля гранул уменьшилась в В-клетках до $12,40 \pm 0,58\%$ в сравнении с предыдущим 3-месячным периодом, тогда как в других цитотипах эндокриноцитов незначительно возрасла (Приложение Г. Таблица Г.3).

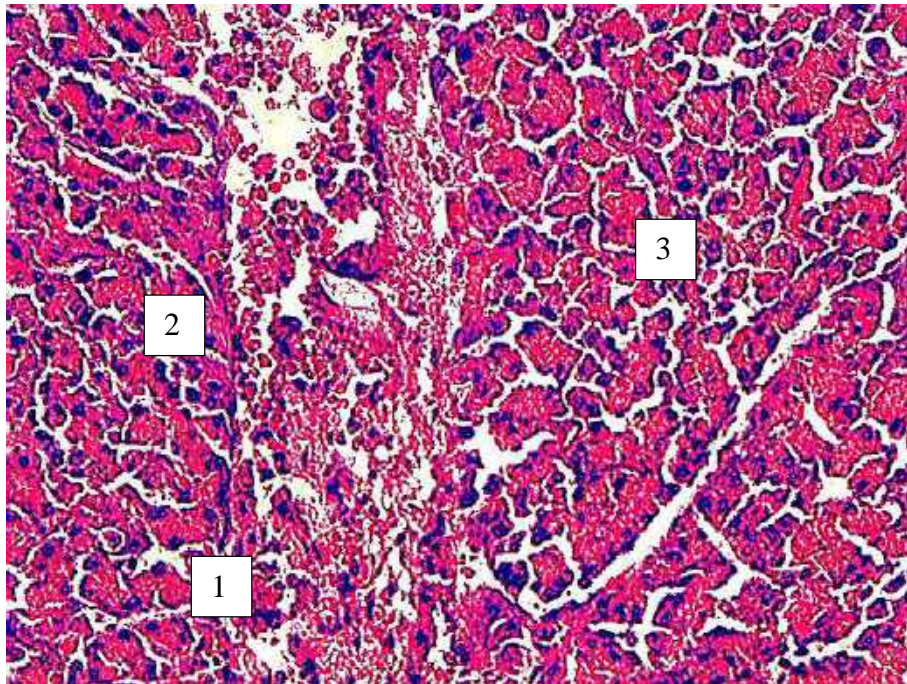


Рисунок 94 – Поджелудочная железа свиньи. Возраст 6 месяцев. Интерстициальная ткань – 1 с наполненной междольковой артерией – 2, в просвете которой видны сгустки эритроцитов, экзокринная паренхима – 3 с ациноцитами в состоянии «зернистой» или белковой дистрофии.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

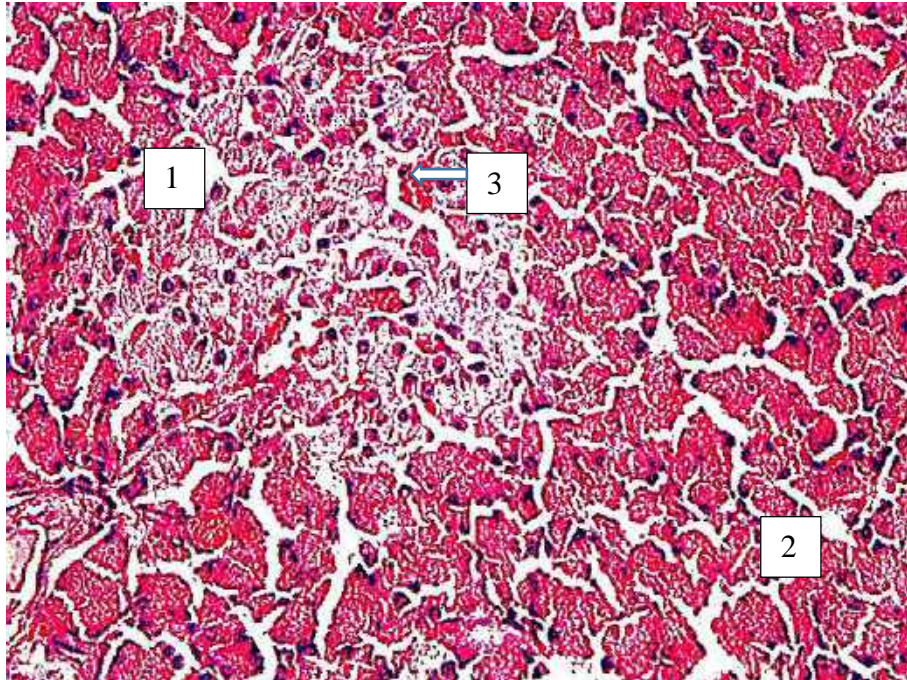


Рисунок 95 – Поджелудочная железа свиньи. Возраст 6 месяцев. Панкреатический островок – 1, окруженный экзокринной паренхимой – 2, в ациноцитах отмечена «зернистая» или белковая дистрофия. Сосуды островка кровенаполнены – 3.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 40.

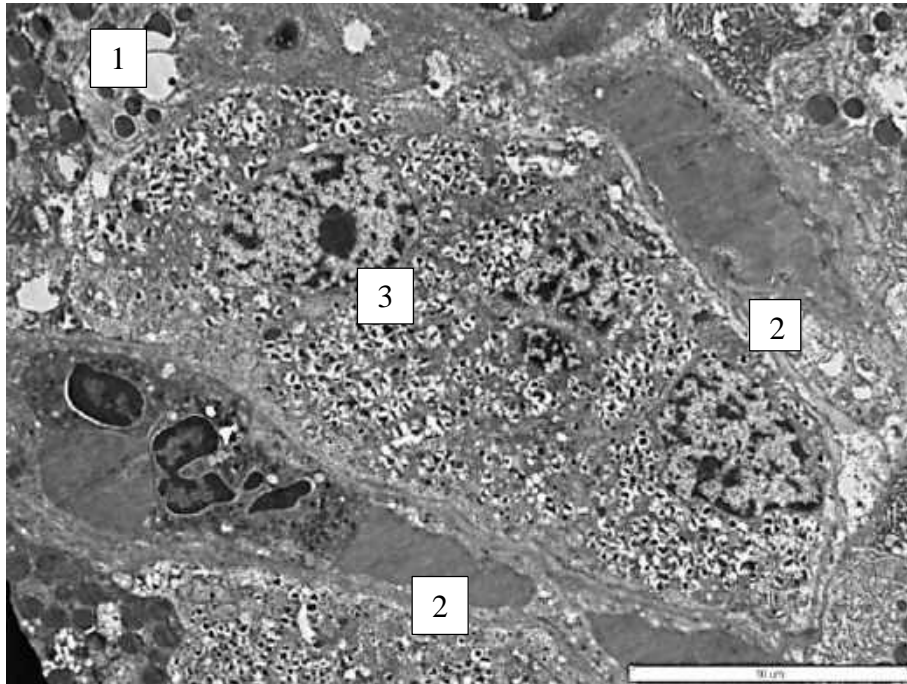


Рисунок 96 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи. Возраст 6 месяцев. Панкреатический островок – 1 с капиллярами со слабоумеренным наполнением – 2, граничат с PP-клетками с мелкими секреторными гранулами – 3. Электронограмма. Ув. х 4000.

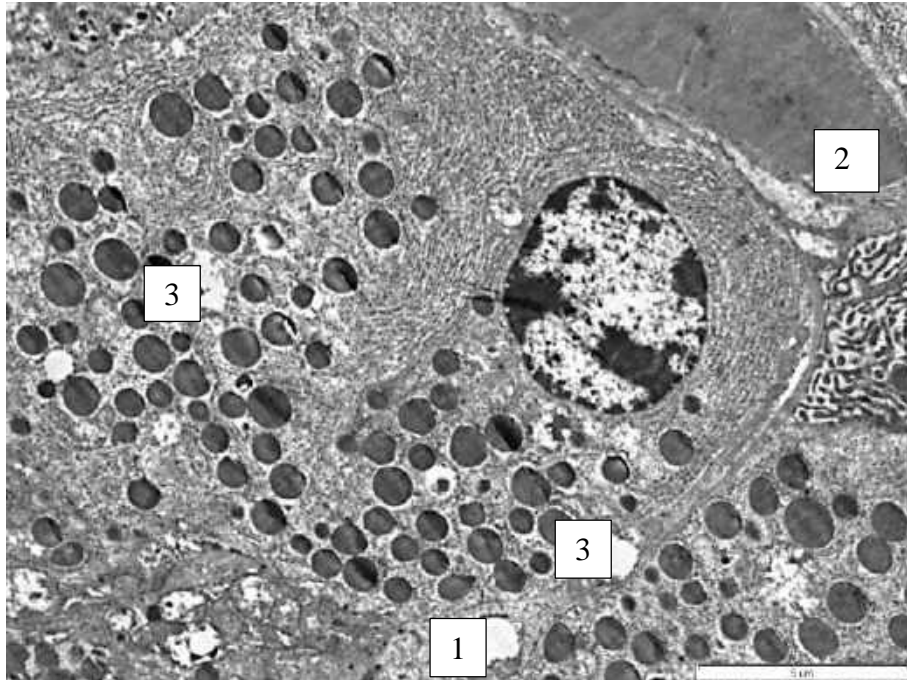


Рисунок 97 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи. Возраст 6 месяцев. Панкреатический островок – 1 с капилляром – 2, В-клетка с секреторными гранулами с «ободком» – 3. Электронограмма. Ув. х 4000.

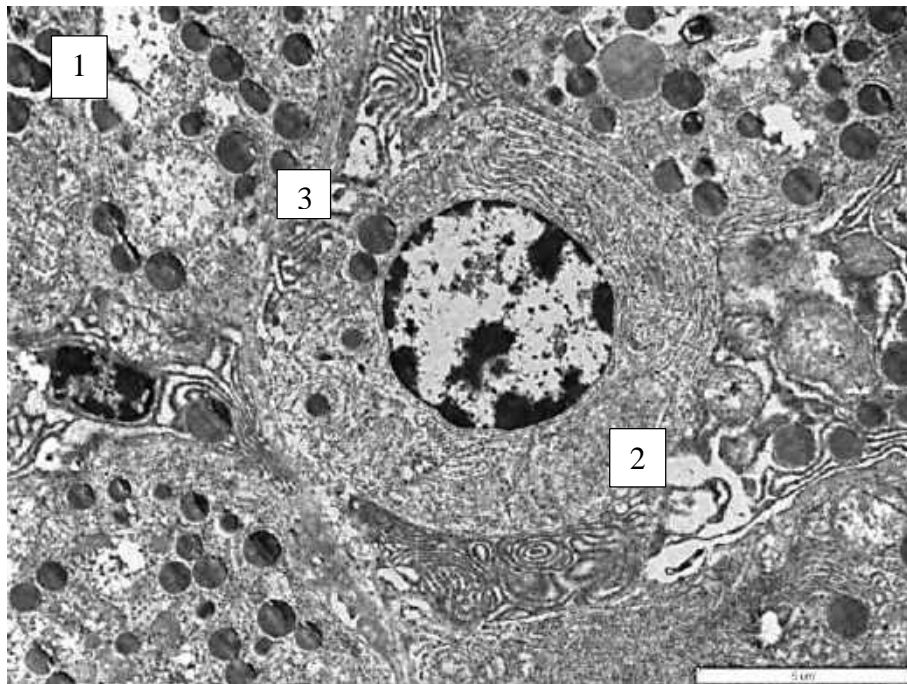


Рисунок 98 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи. Возраст 6 месяцев. Панкреатический островок – 1, А-клетка – 2 с мелкими одиночными секреторными гранулами – 3. Электронограмма. Ув. х 6000.

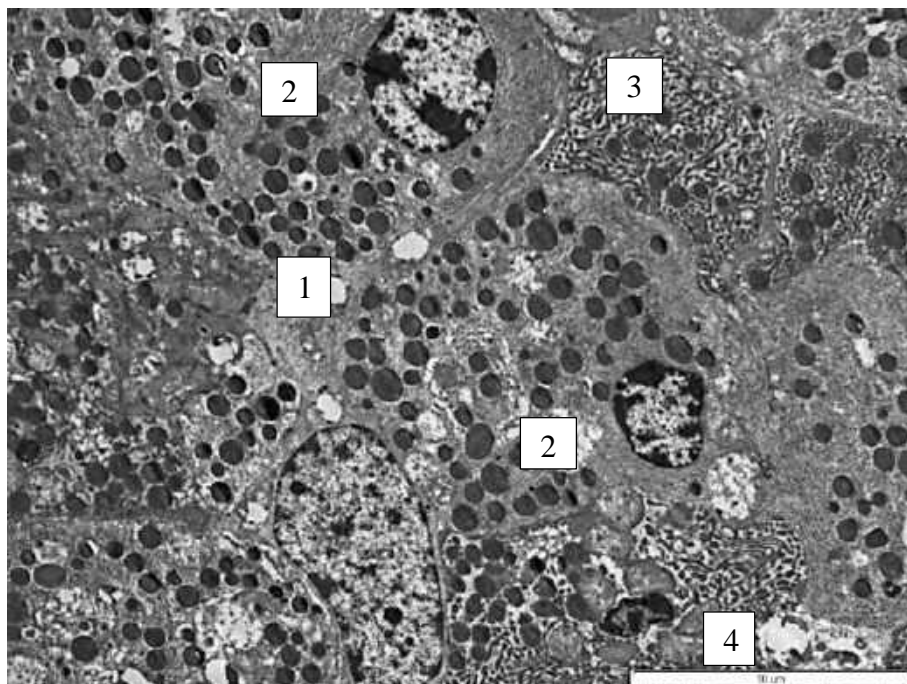


Рисунок 99 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи. Возраст 6 месяцев. Панкреатический островок – 1, В-клетки – 2, РР-клетки с мелкими секреторными гранулами – 3, В-клетка с пикнотическим ядром – 4. Электронограмма. Ув. х 4000.

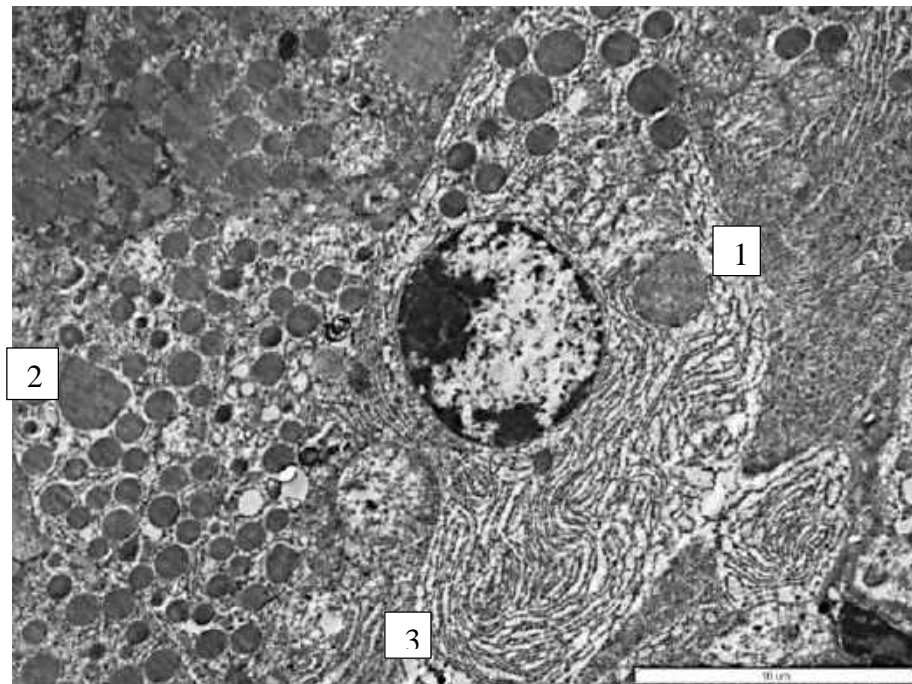


Рисунок 100 – Поджелудочная железа свиньи. Возраст 6 месяцев. Панкреатический островок – 1, В-клетка – 2, А-клетки с гранулярной широкопетливой ЭПС – 3. Электронограмма. Ув. х 4000.

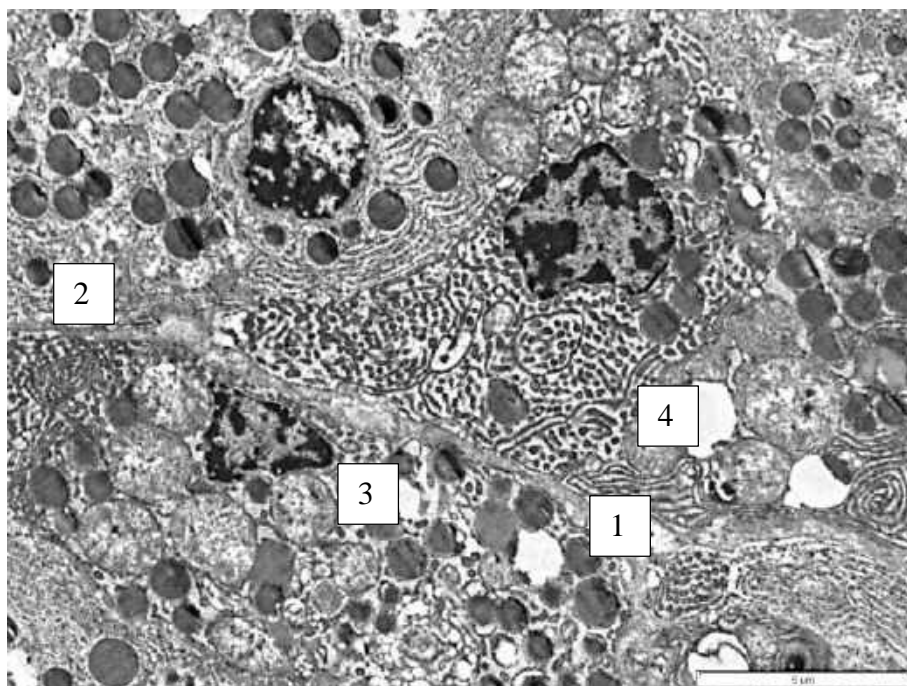


Рисунок 101 – Поджелудочная железа свиньи. Возраст 6 месяцев. Панкреатический островок – 1, В-клетка – 2, В-клетка с пикнотическим ядром, секреторными гранулами различной электронной плотностью – 3, РР-клетки с мелкими секреторными гранулами и набухшими митохондриями с просветленным матриксом – 4. Электронограмма. Ув. х 4000.

У свиней первого года жизни при внешнем осмотре поджелудочная железа розового цвета, дольчатой консистенции. Топография органа соответствует анатомическому расположению в брюшной полости. В строме органа коллагеновые волокна становятся более толстыми, их толщина увеличилась в 1,92 раза по сравнению с новорожденными животными и составила $5,90 \pm 0,34$ мкм (Рисунок 102). В ПЖ неравномерное кровенаполнение сосудов. Встречаются участки слабого и выраженного венозно-капиллярного полнокровия органа. Незначительный диффузный отек стромы. Клеточная реакция ациноцитов в виде белковой или «зернистой» дистрофии. Панкреатические островки в состоянии умеренного кровенаполнения (Рисунок 103). Протоки в состоянии нерезкого спазма, стенки междольковых протоков не изменены.

Диаметр ацинусов непораженной экзокринной паренхимы составляет $69,94 \pm 1,92$ мкм, ядра набухшие площадью $50,02 \pm 0,45$ мкм². Ациноциты площадью $89,36 \pm 1,56$ мкм² сдавлены отеком стромы, диаметр гранул зимогена уменьшился по сравнению с предыдущим периодом в 1,28 раза и составил $0,45 \pm 0,03$ мкм, что сопоставимо с показателем позднеплодного периода ($0,49 \pm 0,02$ мкм).

Панкреатические островки разнообразны по размерам, их площадь составила $5682,06 \pm 95,05$ мкм² с общим количеством $49,61 \pm 1,21$ 4 цитотипов клеток (Рисунок 104, 105). Уменьшилась по сравнению с предыдущим периодом (у шестимесячных животных) площадь А- и РР-клеток ($121,90 \pm 3,73$ и $79,80 \pm 2,88$ мкм² соответственно) как за счет уменьшения площади ядра у А-клеток ($6,98 \pm 0,22$ мкм²), так и из-за снижения площади цитоплазмы у РР-клеток ($57,37 \pm 1,14$ мкм²). В-клетки стали с уменьшенной площадью секреторных гранул ($12,77 \pm 0,78$ мкм²) и меньшими по диаметру гранулами $0,21 \pm 0,05$ мкм, в результате относительная доля секреторных гранул снизилась в 1,1 раза. Д-клетки набухшие, на данном этапе постнатального периода наиболее крупные, их площадь составила $132,40 \pm 4,85$ мкм² (Приложение Г. Таблица Г.4).

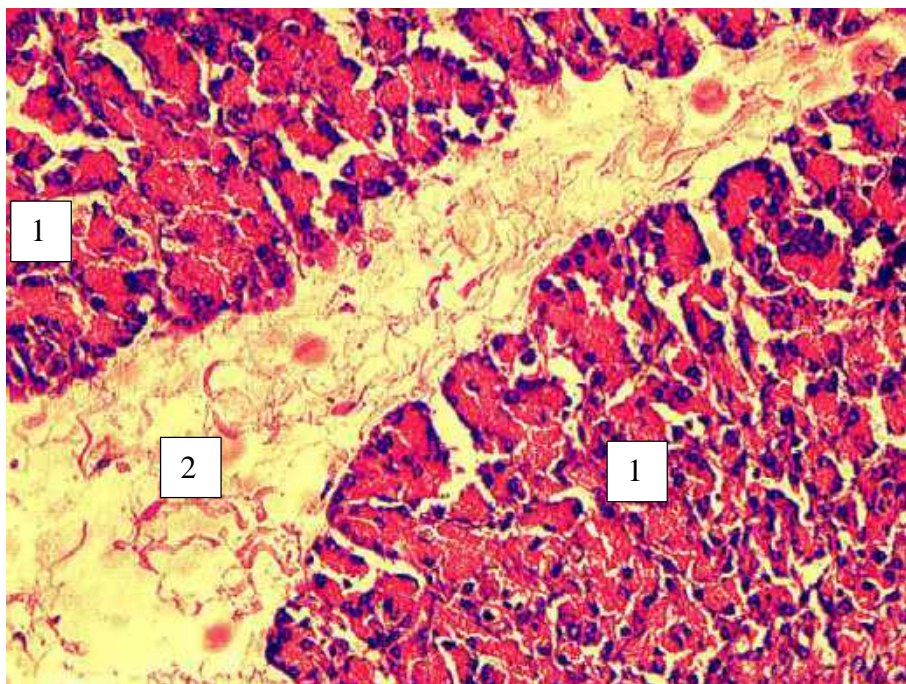


Рисунок 102 – Поджелудочная железа свиньи. Возраст 1 год. Дольки – 1 и инстициальная ткань с грубыми коллагеновыми волокнами, проникающими внутрь долек, – 2.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 40.

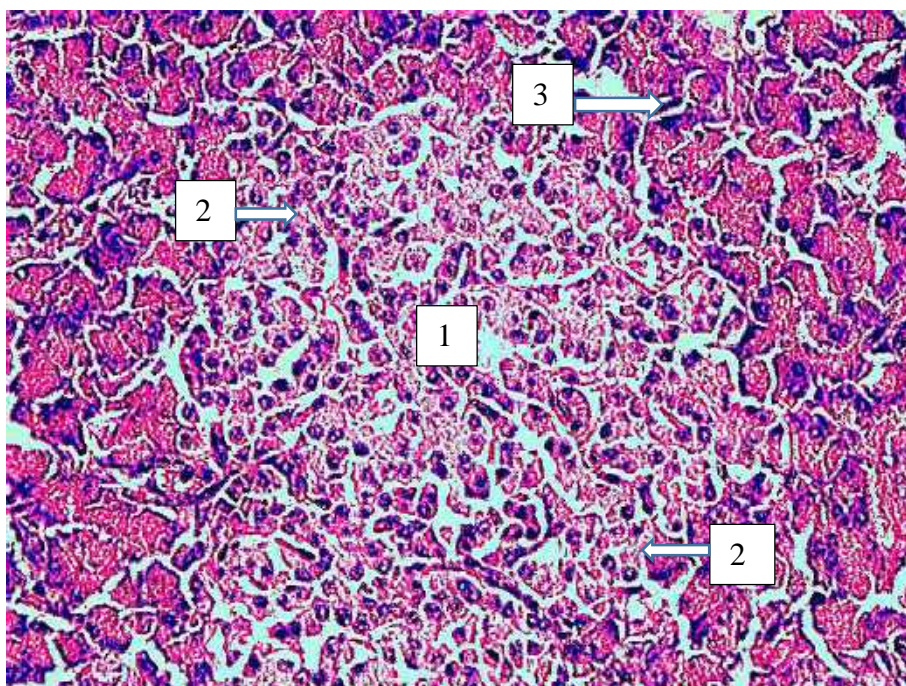


Рисунок 103 – Поджелудочная железа свиньи. Возраст 1 год. Панкреатический островок – 1 с многочисленными наполненными капиллярами – 2, окруженный экзокринной паренхимой – 3, в ациноцитах – «зернистая» или белковая дистрофия.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 40.

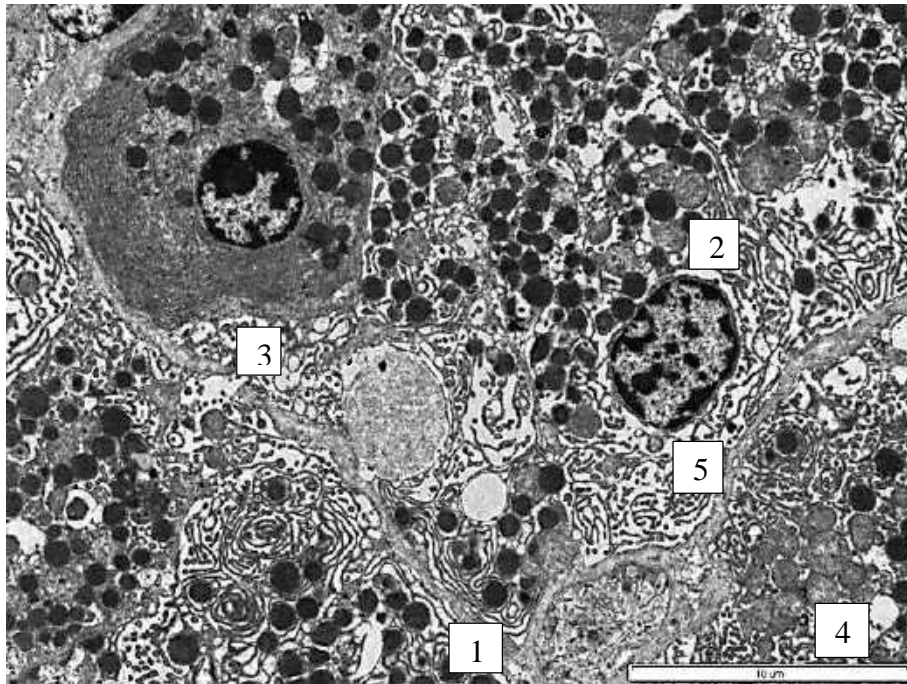


Рисунок 104 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи. Возраст 1 год. Панкреатический островок – 1, В-клетка – 2 с фрагментированной ЭПС, А-клетка с уплотненной ЭПС – 3, В-клетка с набухшими митохондриями – 4, утолщенная интерстициальная ткань – 5. Электронограмма. Ув. x 4000.

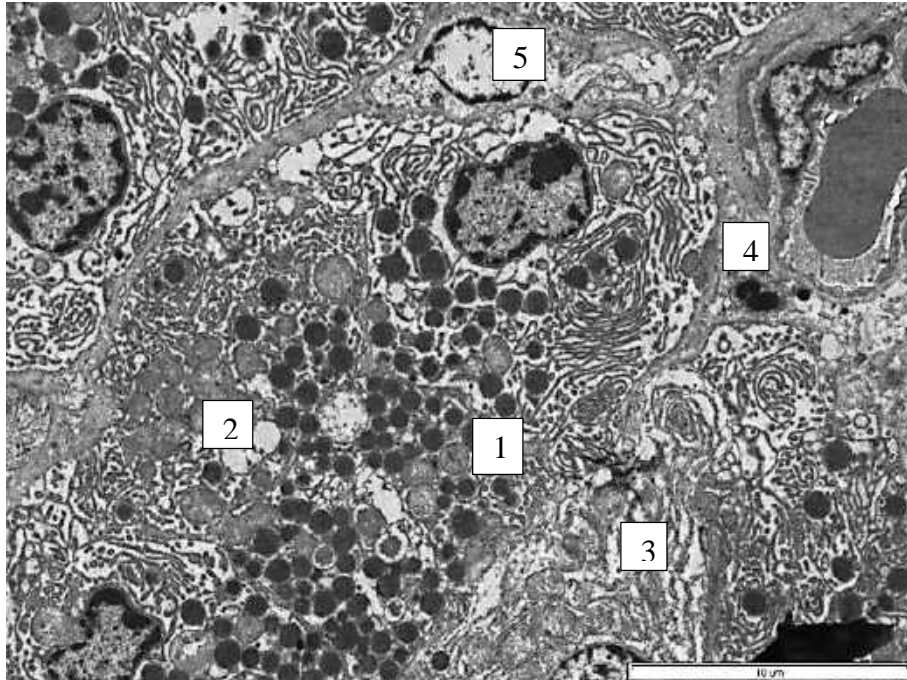


Рисунок 105 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи. Возраст 1 год. Панкреатический островок – 1, В-клетки с набухшими митохондриями – 2, А-клетка с разреженной гранулярной ЭПС – 3, РР-клетки с мелкими секреторными гранулами – 3, капилляр с «подушкообразным» эндотелиоцитом – 4, фибробласт в интерстициальной ткани – 5. Электронограмма. Ув. x 4000.

У свиней второго года жизни при внешнем осмотре поджелудочная железа желто-розового цвета, дольчатой консистенции, расположена правом и левом подреберье в эпигастрии брюшной полости. При внешнем осмотре отмечается у большинства исследованных животных умеренное кровенаполнение органа с диапедезными кровоизлияниями в паренхиму. В строме органа толщина трабекул составила $5,98 \pm 0,15$ мкм и увеличилась в 1,93 раза по сравнению с новорожденными животными. Сосудистые стенки утолщены за счет склеротических изменений, в интерстициальной ткани наблюдалась пролиферация фибробластов (Рисунок 108). В сосудистом русле различных звеньев встречались эритроциты и сладжи форменных элементов крови. Очаги некроза наблюдались как в экзокринной, так и в эндокринной паренхиме органов свиней данной возрастной группы (Рисунок 106). Ациноциты пораженных участков паренхимы в состоянии белковой или «зернистой» дистрофии. Панкреатические островки с признаками гиперплазии, отеком стромы и переполненными синусоидными капиллярами (Рисунок 107).

Диаметр ацинусов составляет $69,36 \pm 1,22$ мкм, что в 1,35 раза больше, чем у новорожденных животных ($51,20 \pm 1,81$), площадь ациноцитов увеличилась незначительно – в 1,15 раза за аналогичный период. Диаметр гранул зимогена $0,52 \pm 0,02$ мкм коррелирует с показателями животных первого месяца жизни. Панкреатические островки встречались с признаками различных патологических изменений (гиперплазии, отека, очагами некроза. Площадь ПО составила $5706,67 \pm 112,67$ мкм², количество эндокриноцитов в островке $45,45 \pm 1,19$, что на 9,4% ниже, чем у годовалых животных (Приложение Б. Таблица Б.1). Диаметр секреторных гранул уменьшился у А-клеток в 1,18 раза ($0,32 \pm 0,01$ мкм), у В-клеток в 2,04 раза ($0,21 \pm 0,05$ мкм), у Д- и РР-клеток остался неизменным ($0,44 \pm 0,08$ и $0,11 \pm 0,006$ мкм). Наибольшее снижение показателя общей площади секреторных гранул у В-клеток – в 1,33 раза по сравнению с предыдущим периодом постнатального онтогенеза свиней (Приложение Г. Таблица Г.4)

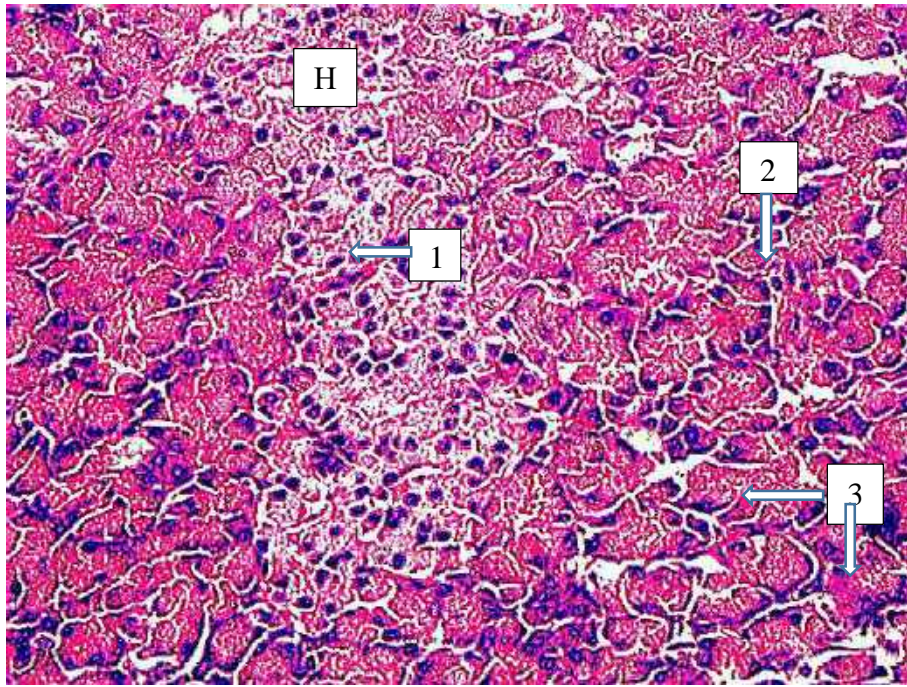


Рисунок 106 – Поджелудочная железа свиньи. Возраст 2 года. Панкреатический островок с локусом некроза-Н и кровенаполненными капиллярами – 1, окруженный экзокринной паренхимой с диапедезными кровоизлияниями – 2 и ациноцитами в состоянии белковой дистрофии – 3. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 40.

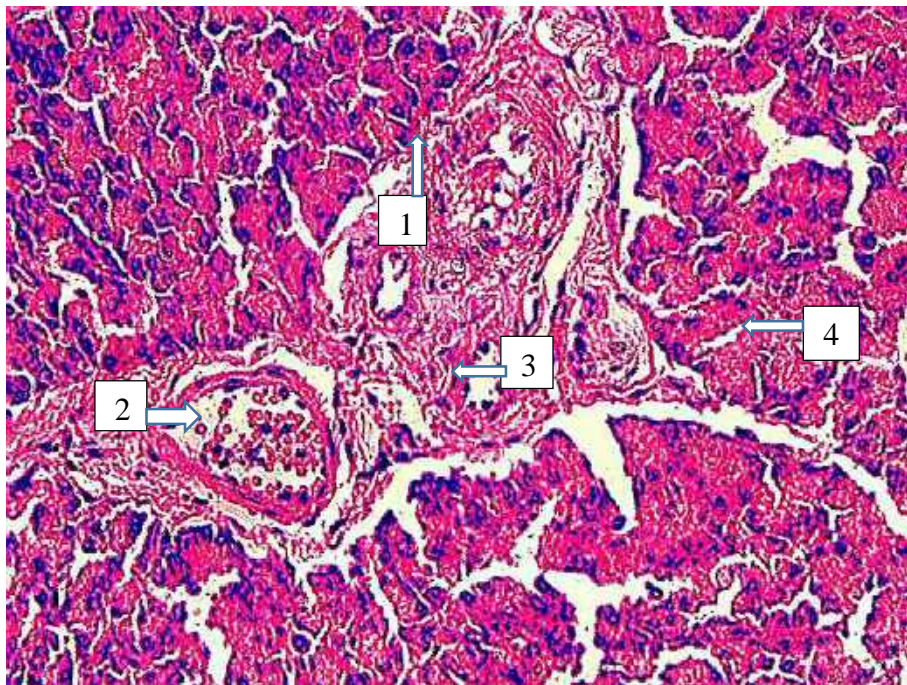


Рисунок 107 – Поджелудочная железа свиньи. Возраст 2 года. Склероз кровеносных сосудов: артерии – 1, вены – 2, протока – ацинусы с фрагментами аутолиза и белковой, «зернистой» дистрофии – 4. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 40.

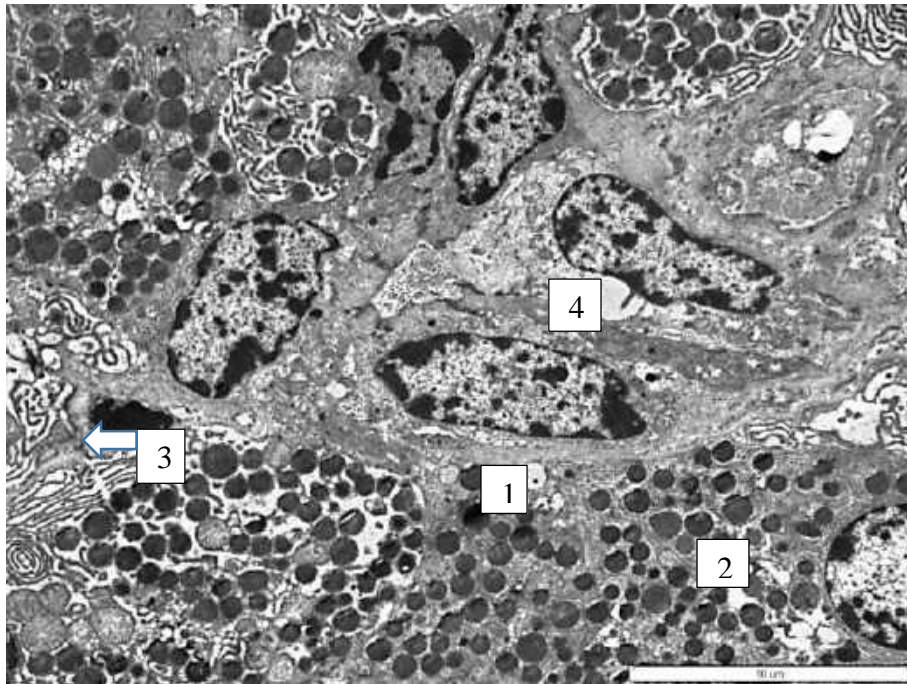


Рисунок 108 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи. Возраст 2 года.

Панкреатический островок – 1, В-клетка с гранулами различной плотности – 2, А-клетка с пикнотическим ядром – 3, фибробласты – 4 внутри островка. Электронограмма. Ув. х 3000.

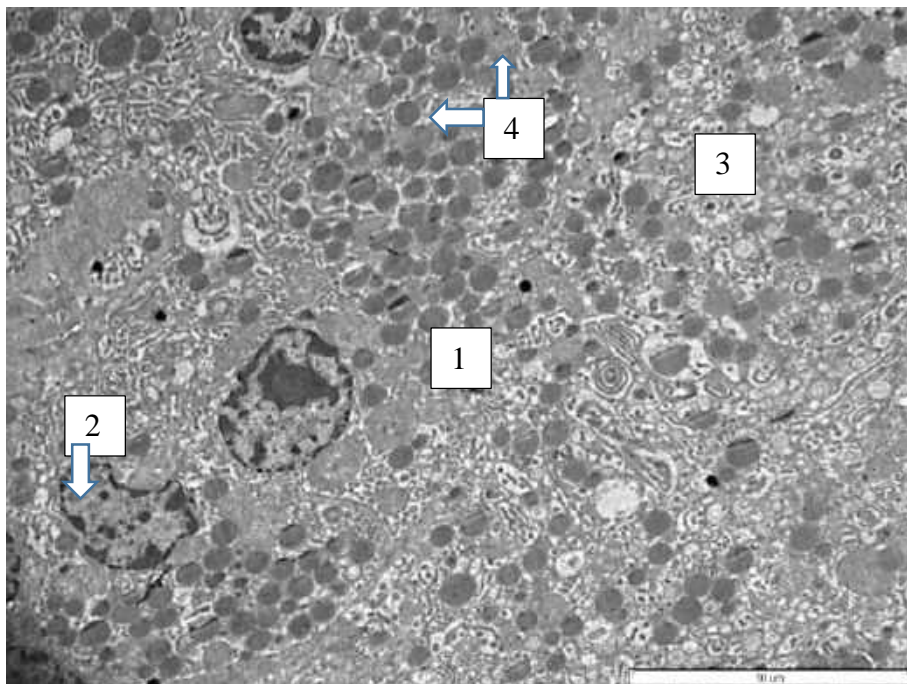


Рисунок 109 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи. Возраст 2 года.

Панкреатический островок, деструкция эндокриноцитов – 1, В-клетка с кариопикнозом – 2, РР-клетки с мелкими секреторными гранулами и кариолизисом – 3, секреторные гранулы (светлые и темные) В-клетки – 4. Электронограмма. Ув. х 3000.

Таким образом, при анализе морфометрических данных по экзокринной части поджелудочной железы в пренатальном периоде развития поджелудочной железы свиньи установлено, что диаметр ацинуса увеличился в 1,13 раза по сравнению с плодами в возрасте 84 суток, площадь ациноцита составила $80,56 \pm 1,35$ $\mu\text{м}^2$, что на $6,35$ $\mu\text{м}^2$ больше по сравнению с предыдущим периодом, а площадь ядер достигла $23,23 \pm 0,65$ $\mu\text{м}^2$.

В цитоплазме ацинусов становится заметна зернистость, которая представлена гранулами зимогена, что свидетельствует о нарастающей секреторной активности. Диаметр гранул ациноцитов составил $0,49 \pm 0,02$ $\mu\text{м}$, что в 1,2 раза больше, чем у плодов в возрасте 84 суток. Эндокринная часть паренхимы плодов 100-дневного возраста представлена округлыми островками площадью $5011,37 \pm 96,43$ $\mu\text{м}^2$, что на 71,05% выше, и количеством клеток $36,67 \pm 0,85$, что в 1,82 раза больше, чем в предыдущий период (плоды в возрасте 84 суток). Размеры секреторных гранул РР-клеток в 3,0 и 4,3 раза меньше, чем у В- и Д-клеток. Таким образом, к рождению свиньи наличие секреторных гранул эндокриноцитов и ациноцитов свидетельствует о ранней дифференцировке внутрисекреторного и внешнесекреторного отделов поджелудочной железы.

В течение первого месяца постнатального периода развития свиней наблюдалось активное развитие экзокринной паренхимы; диаметр ацинуса увеличился по сравнению с новорожденными животными в 1,19 раза и составил $61,20 \pm 2,83$ $\mu\text{м}$, а количество эндокриноцитов возросло в 1,28 раза по сравнению с суточными поросятами и составило $54,26 \pm 1,36$ клеток.

В поджелудочной железе трехмесячных поросят в некоторых ациноцитах и эндокриноцитах появилась вакуолизация протоплазмы, которая на световой микроскопии характеризуется как «зернистая» или белковая дистрофия. В пораженных клетках экзокринной и эндокринной паренхимы наблюдались повреждения структуры ядер в форме кариопикноза и/или кариорексиса. Относительная доля секреторных гранул панкреатоцитов увеличилась у всех цитотипов: у А- и В-клеток в 1,33 раза, у Д-клеток в 1,01 раза, у РР-клеток в 1,1 раза

как за счет увеличения диаметра, так и общего количества гранул в сравнении с новорожденными животными.

На участках непораженной экзокринной паренхимы ПЖ шестимесячных животных диаметр ацинусов составил $68,10 \pm 2,04$ мкм, количество ациноцитов, образующих ацинусы, осталось на прежнем уровне по сравнению с трехмесячными животными ($8,97 \pm 0,22$). Площадь ацинарных клеток незначительно больше (в 1,18 раза), чем у новорожденных животных. На участках непораженной экзокринной паренхимы ПЖ шестимесячных животных диаметр ацинусов составил $68,10 \pm 2,04$ мкм, количество ациноцитов, образующих ацинусы, осталось на прежнем уровне ($8,15 \pm 0,23$) по сравнению с трехмесячными животными ($8,97 \pm 0,22$).

У годовалых свиней в ПЖ диаметр ацинусов непораженной экзокринной паренхимы составил $69,94 \pm 1,92$ мкм, ядра набухшие площадью $50,02 \pm 0,45$ мкм². Ациноциты площадью $89,36 \pm 1,56$ мкм² сдавлены отеком стромой, диаметр гранул зимогена уменьшился по сравнению с предыдущим периодом в 1,28 раза и составил $0,45 \pm 0,03$ мкм, что сопоставимо с показателем позднеплодного периода ($0,49 \pm 0,02$ мкм). Характерным для данного периода явилось уменьшение количество секреторных гранул эндокриноцитов, в частности В-клетки стали с уменьшенной площадью секреторных гранул ($12,77 \pm 0,78$ мкм²) и меньшими по диаметру гранулами $0,21 \pm 0,05$ мкм, в результате относительная доля секреторных гранул снизилась в 1,1 раза.

В ПЖ большинства исследованных двухлетних животных встречалось умеренное кровенаполнение органа с диапедезными кровоизлияниями в паренхиму. В строме органа толщина трабекул составила $5,98 \pm 0,15$ мкм и увеличилась в 1,93 раза по сравнению с новорожденными животными. Диаметр гранул зимогена $0,52 \pm 0,02$ мкм коррелирует с показателями животных первого месяца жизни. В эндокриноцитах наибольшее снижение показателя общей площади секреторных гранул у В-клеток – в 1,33 раза по сравнению с предыдущим периодом постнатального онтогенеза свиней.

3.4.2 Цитоморфология, морфометрия, ультраструктура поджелудочной железы свиньи при моделировании острого деструктивного панкреатита

Воспроизведение экспериментального панкреатита проводили на 10 свиньях крупной белой породы массой 5-5,5 кг, в возрасте 30 суток постнатального периода развития, содержащихся на рационе, характерном для периода отъема. Животных разделили на 2 группы: контрольную (5 животных) и экспериментальную (5 животных).

У контрольной группы животных вскрытие проводилось после эвтаназии в 1-е, 3-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки.

При вскрытии контрольных животных и внутреннем осмотре брюшной полости расположение органов анатомически правильное. Брюшина серо-розового цвета, не утолщена, гладкая и блестящая.

Слизистая оболочка желудка серо-розового цвета, гладкая, блестящая, без наложений, не утолщена. Слизистая оболочка тонкой кишки серо-розового цвета, не утолщена, гладкая, блестящая. В кишечнике содержимое кашицеобразное, со специфическим запахом, имело серо-желтый цвет.

Поджелудочная железа дольчатая, упругая, розового цвета, рисунок паренхимы выражен (Рисунки 110, 111, 112, 113). Печень не увеличена в объеме, умеренно плотной консистенции, окрашена в коричневый цвет. Кровенаполнение печени умеренное. На разрезе рисунок долек не выражен. Селезенка не увеличена в объеме, удлинённой трехгранной формы, упругой консистенции, на разрезе малинового цвета, соскоб пульпы умеренный, рисунок трабекул не выражен. Серозная и слизистая оболочки толстой кишки на всем протяжении имели серо-розовый цвет, гладкие, блестящие, не утолщены. Правая почка бобовидной формы, красно-коричневого цвета, капсула снимается легко, с поверхности гладкая, блестящая, упругой консистенции, граница коркового и мозгового слоев хорошо выражена, серо-красного цвета, левая почка овально-плоской формы, красно-коричневого цвета, с поверхности гладкая, блестящая, упругой консистенции, граница коркового и мозгового слоев хорошо выражена.

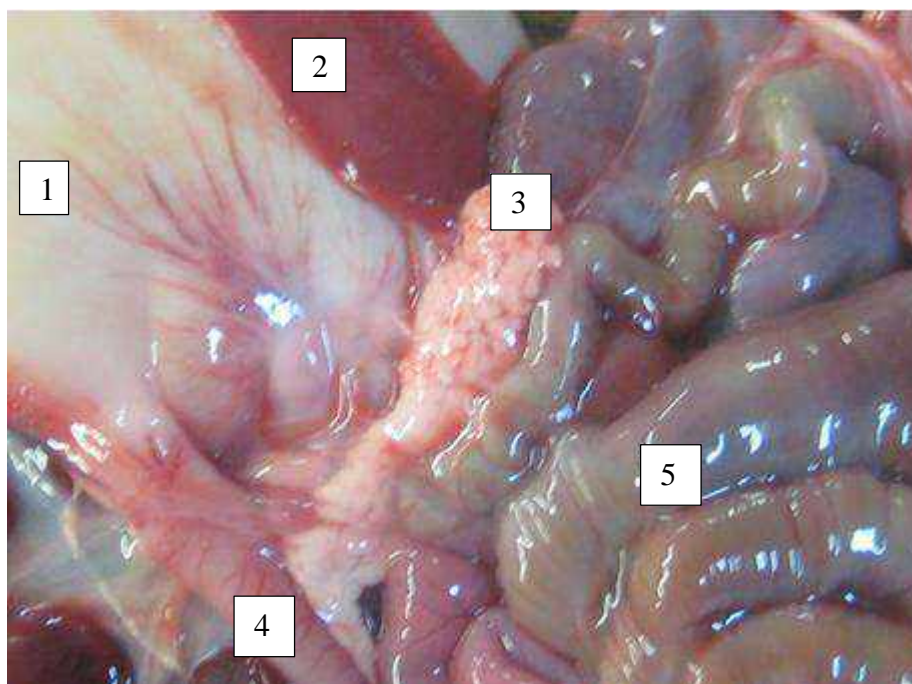


Рисунок 110 – Макропрепарат органов брюшной полости контрольных поросят 30-суточного возраста. Желудок – 1, селезенка – 2, поджелудочная железа – 3, двенадцатиперстная кишка – 4, толстая кишка – 5. Ув. x 1,3.

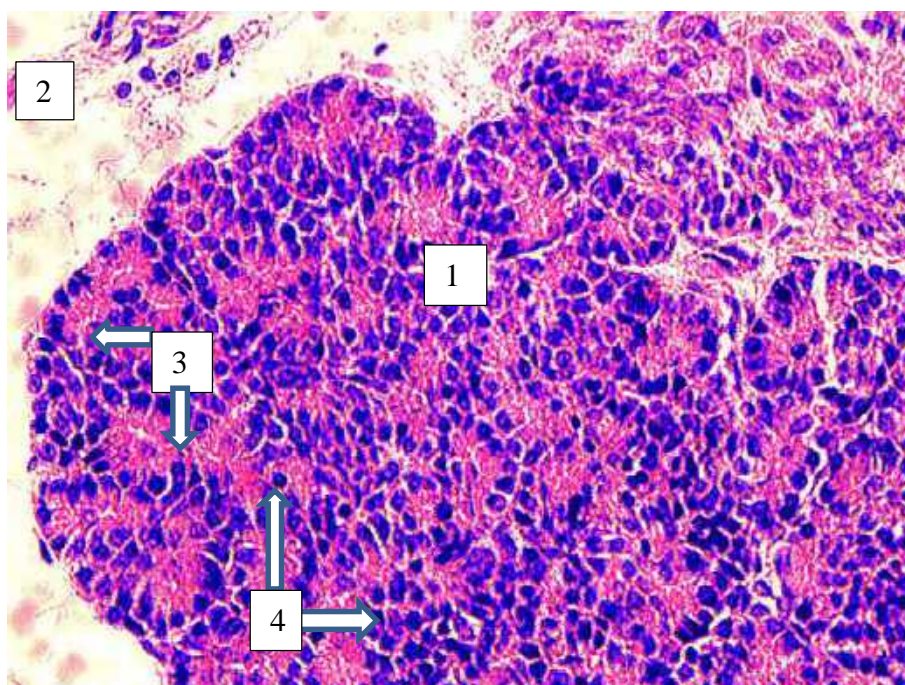


Рисунок 111 – Поджелудочная железа свиньи. Контроль, 1 месяц. Долька – 1, интерстициальная ткань – 2, ацинус – 3, панкреатический островок – 4. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

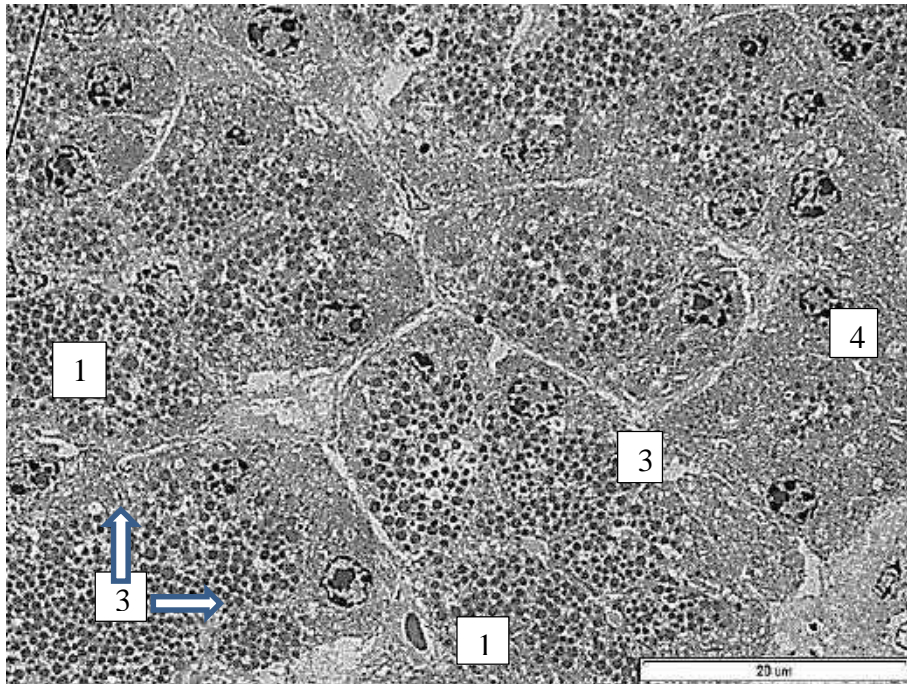


Рисунок 112 – Поджелудочная железа свиньи. Контроль, возраст 1 месяц. Хорошо выражен дольчатый рисунок органа. Ацинусы – 1, гранулы зимогена – 2, интерстициальная ткань – 3, фрагмент панкреатического островка – 4. Электронограмма. Ув. х 2000.

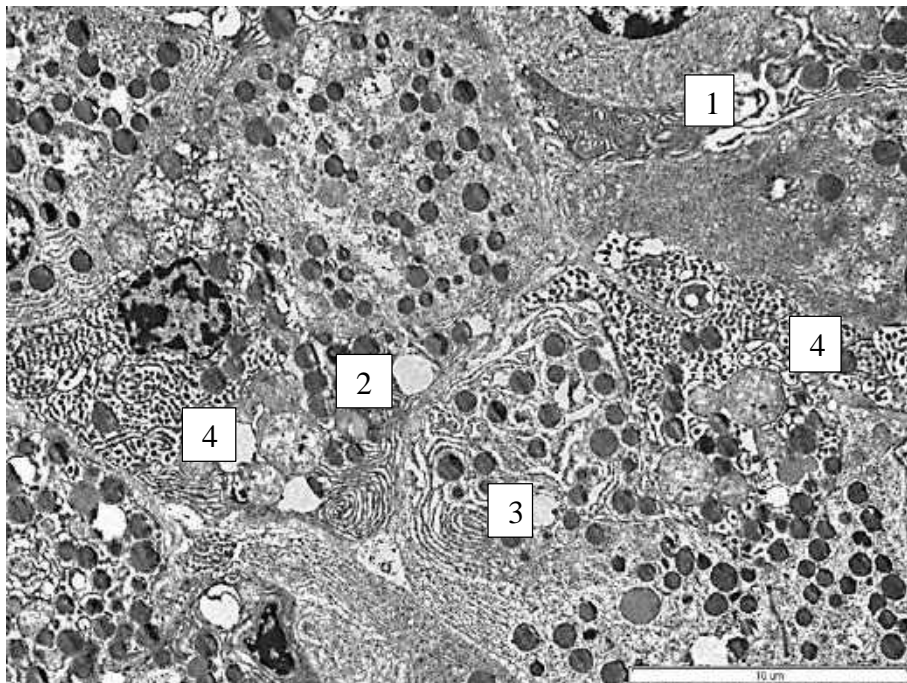


Рисунок 113 – Поджелудочная железа свиньи. Контроль, возраст 1 месяц. Панкреатический островок: А-клетка – 1 с плотной гранулярной ЭПС, В-клетка со светлыми и темными секреторными гранулами – 2, Д-клетка с широкопетливой гранулярной ЭПС – 3, РР-клетки с мелкими секреторными гранулами – 4. Электронограмма. Ув. х 3000.

После завершения хирургической части опыта по моделированию острого деструктивного панкреатита животное № 1 погибло через 3 часа после операции. При вскрытии поджелудочная железа сохранила дольчатость, отекшая, светло-серого цвета с красноватым оттенком. На гистологическом препарате поджелудочной железы экспериментального животного № 1 (Рисунок 114) отмечено неравномерное кровенаполнение сосудов экзокринной и эндокринной паренхимы, участки слабого кровенаполнения граничат с очагами выраженного венозно-капиллярного полнокровия, в сосудах наблюдались эритроциты и пойкилоцитозные эритроциты (Рисунок 115).

Участки, непосредственно подвергшиеся криовоздействию, в форме очагов средней величины некротизированной ткани железы с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией (Рисунок 114). Экзокринная часть железы отекшая, диаметр ацинуса $63,23 \pm 0,53$ мкм, что на 3,3% больше, чем у интактных животных (Приложение Е. Таблица Е.1). Площадь ацинуса увеличилась за счет внутриклеточного отека, что привело к уменьшению площади ядра $39,46 \pm 0,31$ мкм². Гранулы зимогена набухшие, диаметром $0,6 \pm 0,02$ мкм. Панкреатические островки средней величины и с признаками слабоумеренного отека.

Площадь эндокриноцитов незначительно возросла за счет внутриклеточного отека: А-клеток в 1,03 раза, В-клеток – в 1,02 раза, Д-клеток в 1,01 раза, РР-клеток в 1,01 раза. Общая площадь секреторных гранул всех цитотипов панкреатических островков изменилась, наибольший показатель у В-клеток ($17,31 \pm 0,27$ мкм²), что в 1,05 раза выше, чем у интактных животных. Относительная доля секреторных гранул выше в В-клетках на 0,44%, Д-клеток на 3,93%, что, по-видимому, и привело к внутриклеточному аутолизу эндокриноцитов.

Описанная макро- и микрокартина изменений свидетельствует о развитии у экспериментального животного № 1 острого очагового деструктивного панкреатита или панкреонекроза с поражением экзокринной и эндокринной части паренхимы.

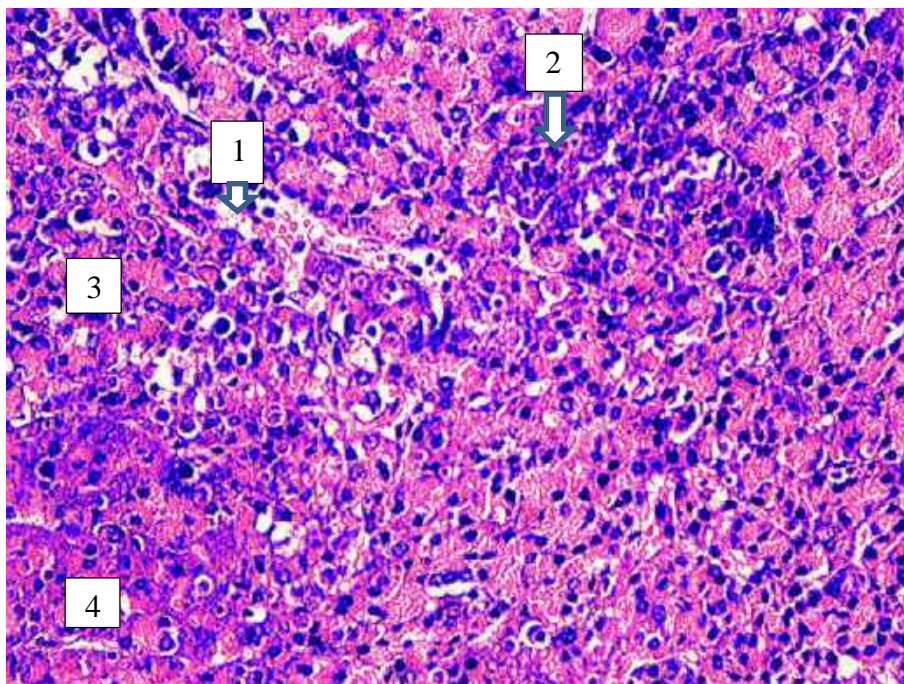


Рисунок 114 – Поджелудочная железа свиньи. 1-е сутки ОДП. Гиперемия экзокринной паренхимы – 1, панкреатический островок – 2 с кровенаполненными капиллярами, внутриклеточный отек ациноцитов – 3, очаг некроза – 4.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

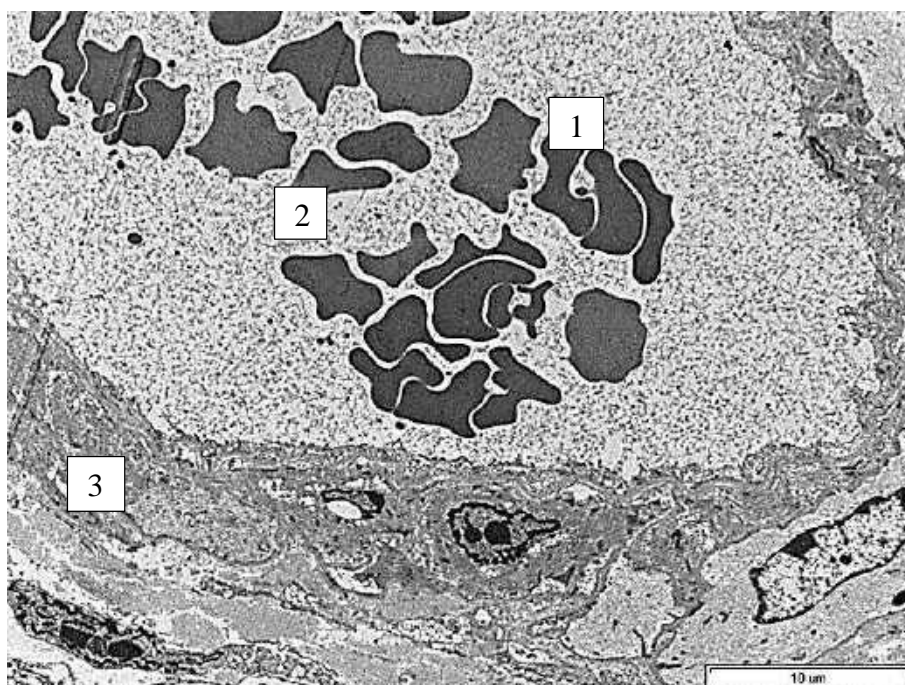


Рисунок 115 – Поджелудочная железа свиньи. 1-е сутки ОДП. Эритростаз – 1 и пойкилоцитоз – 2 эритроцитов в просвете артерии – 3.
Электроннограмма. Ув. x 3000.

Животное № 2 погибло на 3-и сутки после операции. При вскрытии поджелудочная железа отекшая, светло-серого цвета с красноватым оттенком. В поджелудочной железе экспериментального животного № 2 (Рисунок 116) отмечено неравномерное кровенаполнение сосудов экзокринной и эндокринной паренхимы. В нескольких полях зрения встречались очаги некроза ткани железы с выраженной нейтрофильной инфильтрацией. Интерстициальная ткань значительно отекшая.

Ультрамикроскопическая картина пораженного участка экзокринной и эндокринной паренхимы свидетельствовала о признаках некроза всех цитотипов эндокриноцитов и ациноцитов с явлениями разрушения цитоплазматической мембраны, кариопикноза и кариорексиса (Рисунок 117). Неповрежденные или пограничные с некрозом участки ацинусов в состоянии «зернистой» дистрофии. Диаметр ацинусов уменьшился по сравнению с контрольными животными в 1,12 раза ($54,43 \pm 1,33$ и $61,20 \pm 2,83$ мкм² соответственно); площадь ациноцитов сократилась в 1,22 раза как за счет уменьшения высоты клеток, так и из-за уменьшения площади ядер на фоне кариопикноза и/или кариорексиса. Диаметр гранул зимогена уменьшился в 2,0 раза ($0,29 \pm 0,03$ мкм), что морфологически свидетельствует о снижении секреторной активности органа.

Эндокринная часть ПЖ экспериментального животного № 2 с явлениями гипоплазии в виде уменьшения площади всех цитотипов эндокриноцитов и сокращения общей площади секреторных гранул: А-клеток в 1,41 раза, В-клеток в 1,62 раза, Д-клеток в 1,63 раза, РР-клеток в 1,4 раза (Приложение Д. Таблица Д.1) по сравнению с контрольными животными. Уменьшение площади ядер клеток панкреатических островков привело к снижению ЯЦИ как показателя уровня компенсаторных реакций пораженных участков органа (ЯЦИ А-клеток $0,34 \pm 0,01$, В-клеток $0,36 \pm 0,02$, Д-клеток $0,39 \pm 0,02$, РР-клеток $0,23 \pm 0,0$) до самых низких значений в течение эксперимента.

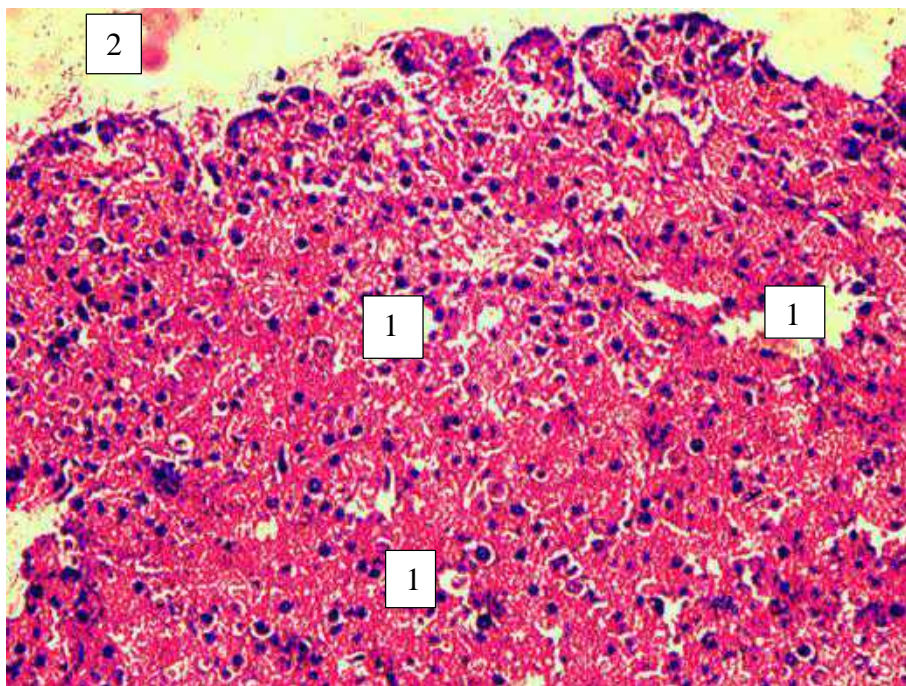


Рисунок 116 – Поджелудочная железа свиньи. 3-и сутки ОДП. Очаги некроза паренхимы – 1.
 Деструкция паренхимы органа. Отек интерстициальной ткани – 2.
 Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

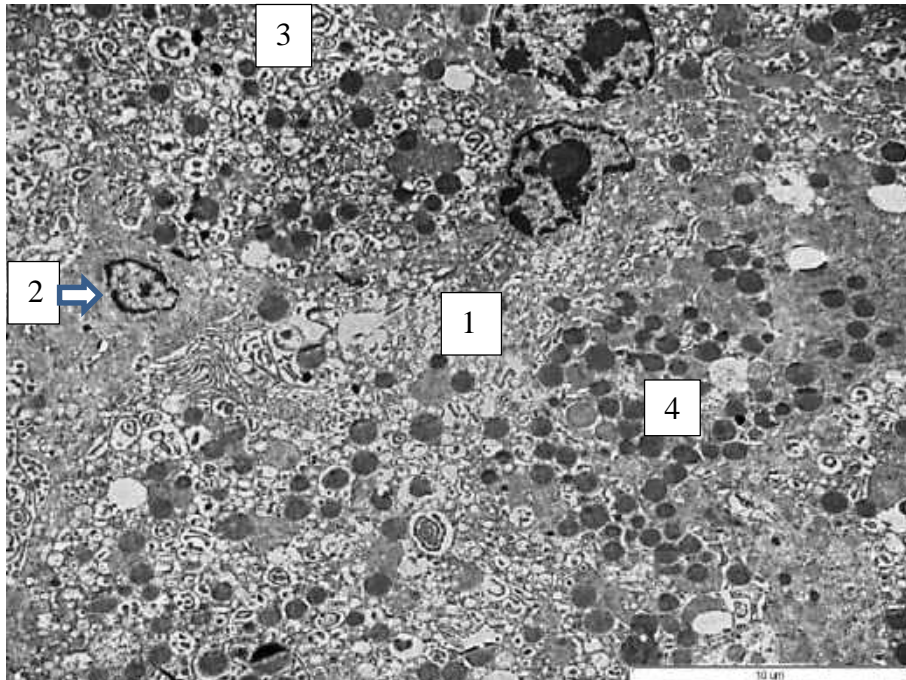


Рисунок 117 – Эндокринная часть поджелудочной железы свиньи. 3-и сутки ОДП.
 Панкреатический островок, некроз эндокриноцитов – 1, А-клетка с кариорексисом – 2,
 РР-клетки с мелкими секреторными гранулами и кариолизисом – 3, секреторные гранулы
 (светлые и темные) фрагмента В-клетки – 4. Электронограмма. Ув. x 3000.

Экспериментальное животное № 3 выведено из опыта методом эвтаназии. При патологоанатомическом вскрытии поджелудочная железа отекшая, с неравномерным наполнением сосудов. При гистологическом исследовании встречались тотальные и локальные очаги некроза паренхимы органа с деструкцией ацинусов и панкреатических островков. Интерстициальная ткань с резко выраженным отеком (Рисунок 118). В непораженных некрозом участках экзокринной паренхимы в ациноцитах отмечена вакуолизация цитоплазмы, секреторные гранулы различной электронной плотности смещены к апикальному полюсу клетки (Рисунок 119).

Диаметр ацинусов ПЖ свиньи на 7-е сутки эксперимента увеличился до $55,29 \pm 1,17$ мкм, что больше морфометрического показателя у животного № 2 на $0,86$ мкм, но меньше, чем у животных контрольной группы ($61,20 \pm 2,83$ мкм). Площадь ациноцитов возросла в $1,05$ раза в сравнении с животным предыдущего этапа эксперимента, но осталась меньше в $1,16$ раза, чем у здоровых свиней этой возрастной группы. Диаметр гранулы зимогена составил $0,31$ мкм, что меньше в $1,8$ раза в сравнении с размерами секреторной гранулы свиней контрольной группы, что является морфологическим критерием снижения секреторной функции органа (Приложение Е. Таблица Е.1).

Площадь эндокриноцитов в сравнении с группой контроля остается ниже: у А-клеток в $1,2$ раза, В-клеток в $1,01$ раза, Д-клеток в $1,02$ раза, РР-клеток в $1,03$ раза. Общая площадь секреторных гранул эндокриноцитов увеличилась в сравнении с животным, павшим на 3-и сутки эксперимента, но остается ниже, чем у здоровых свиней контрольной группы: А-клеток в $1,28$ раза, В-клеток в $1,35$ раза, Д-клеток в $1,44$ раза, РР-клеток в $1,39$ раза (Приложение Д. Таблица Д. 2). ЯЦИ всех цитотипов эндокриноцитов повысился как морфологический показатель регенераторных возможностей клеток. Диаметр секреторных гранул увеличился в сравнении с предыдущим этапом, но их незначительное количество свидетельствует о снижении активности панкреатических островков экспериментального животного.

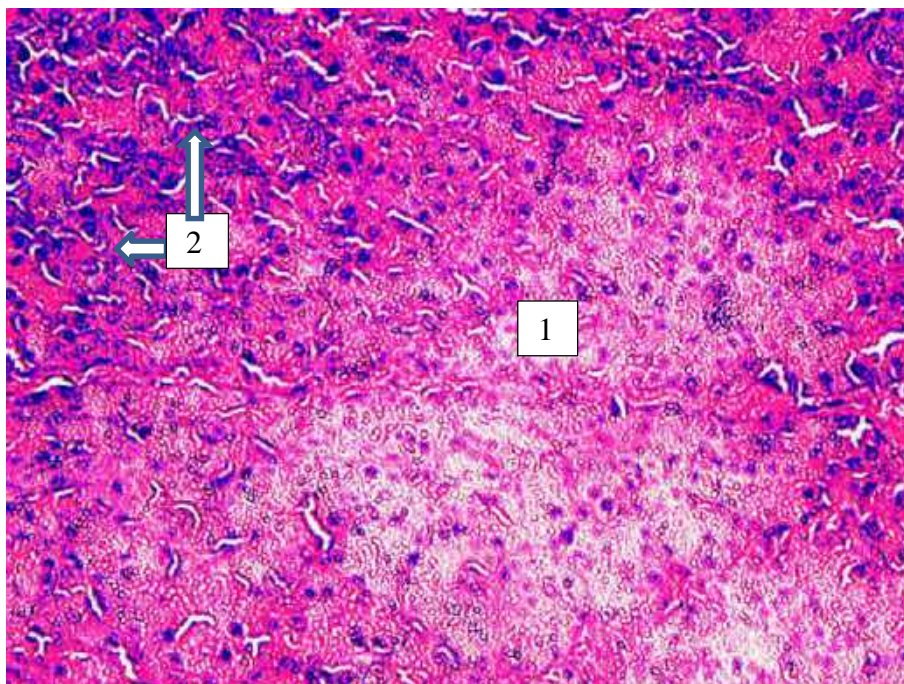


Рисунок 118 – Поджелудочная железа свиньи. 7-е сутки ОДП. Тотальный некроз паренхимы с нейтрофильной инфильтрацией – 1, в пограничных участках в ацинасах – 2 белковая дистрофия. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

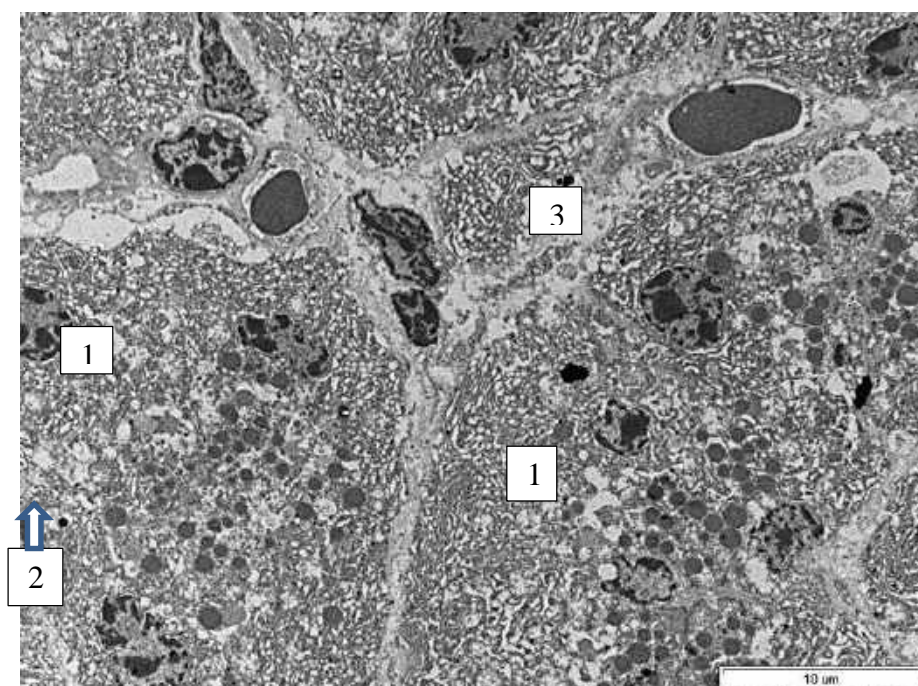


Рисунок 119 – Поджелудочная железа свиньи. 7-е сутки ОДП. В неповрежденных ациноцитах мелкие гранулы различной электронной плотности сконцентрированы на апикальном полюсе – 1, вакуолизация цитоплазмы ациноцитов – 2, незначительный отек интерстициальной ткани – 3. Электронограмма. Ув. x 3000.

На 14-е сутки эксперимента по моделированию острого панкреатита при патологоанатомическом осмотре установлено, поджелудочная железа животного № 4 с незначительным отеком, на участке аппликации холодовым агентом бледно-розового цвета, с диапедезными кровоизлияниями, что подтверждалось ультрамикроскопическими исследованиями (Рисунок 120). Стенки синусоидных капилляров панкреатических островков растянуты, просвет заполнен сладжированными эритроцитами, что сдавливает ядро эндотелиоцита. Экзокринная паренхима с немногочисленными мелкими очагами некроза и ацинусами, диаметр которых незначительно увеличен ($57,21 \pm 0,54$ мкм) в сравнении с животным № 3 предыдущего этапа как за счет увеличения количества клеток до $6,25 \pm 0,36$, так и площади ациноцитов ($84,98 \pm 1,31$ мкм²), что на 6,6% меньше, чем у здоровых животных (Приложение Е. Таблица Е. 1). Диаметр гранул зимогена у животного № 4 меньше в 1,75 раза, чем у свињи контрольной группы, что морфологически подтверждает гипофункцию экзокринной паренхимы поджелудочной железы.

Панкреатические островки в пораженных участках органа с разрушенными клетками, не имеющие цитоплазматических мембран, с ядрами в состоянии кариопикноза и/или кариорексиса и секреторными гранулами, рассеянными среди паренхимы (Рисунок 121). В неповрежденных панкреатических островках площадь эндокриноцитов незначительно превышала показатели предыдущего этапа эксперимента. Наибольшие показатели площади у А-клеток ($112,67 \pm 1,53$ мкм²), наименьшие у РР-клеток ($17,26 \pm 0,11$ мкм²). Общая площадь секреторных гранул эндокриноцитов увеличилась во всех цитотипах клеток ПО, особенно в А- и В-клетках ($14,5 \pm 0,25$ и $14,21 \pm 0,1$ мкм² соответственно) за счет увеличения диаметра гранул и относительной доли гранул в цитоплазме клеток панкреатических островков (у А-клеток данный показатель $8,80 \pm 0,35\%$, у В-клеток $12,79 \pm 0,38\%$, у Д-клеток $8,37 \pm 0,51\%$, у РР-клеток $6,74 \pm 0,11\%$), что меньше в 1,24 раза, в 1,15 раза, в 1,1 раза и 1,5 раза соответственно, чем у здоровых животных.

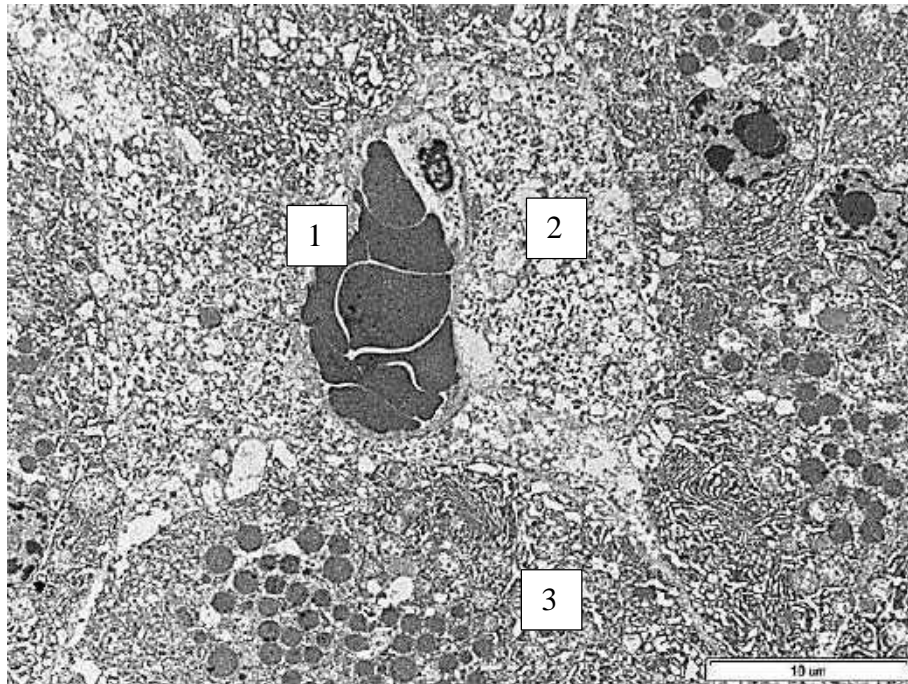


Рисунок 120 – Поджелудочная железа свиньи. 14-е сутки ОДП. Синусоидный капилляр – 1 панкреатического островка с эритростазом в локусе некроза – 2, В-клетки с разрушенными секреторными гранулами – 3. Электронограмма. Ув. х 3000.

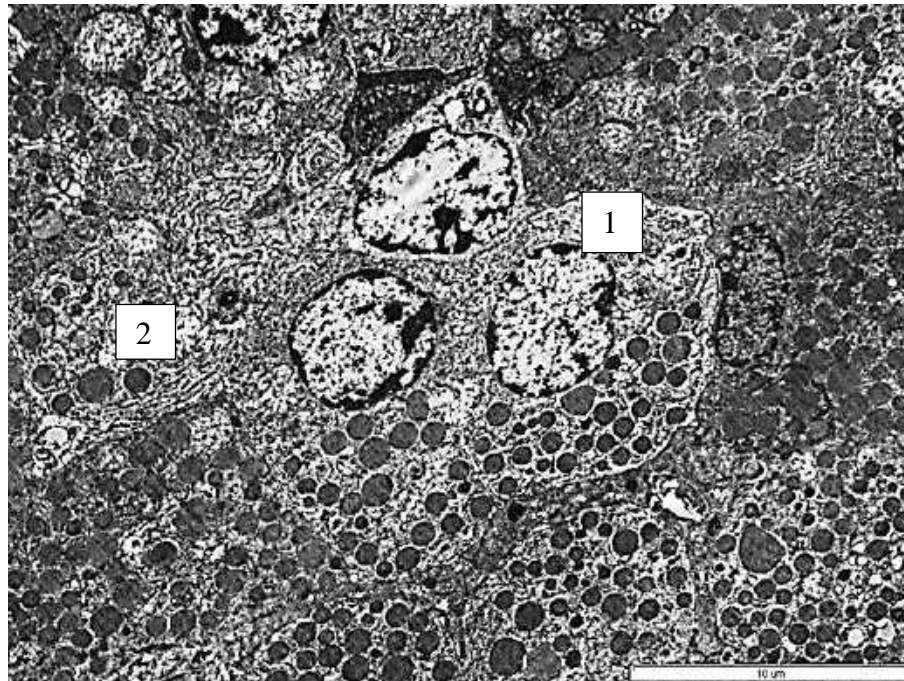


Рисунок 121 – Поджелудочная железа свиньи. 14-е сутки ОДП. Панкреатический островок с 2-ядерной В-клеткой и секреторными гранулами с «ободком» – 1, А-клетка – 2 с широпетливой гранулярной ЭПС. Электронограмма. Ув. х 3000.

Завершение эксперимента по моделированию острого панкреатита происходило на 21-е сутки. При вскрытии поджелудочная железа с незначительной отечностью, розово-серого цвета. На гистологическом препарате поджелудочной железы экспериментального животного № 5 (Рисунок 122) отмечено разрастание интерстициальной ткани со значительным количеством коллагеновых волокон. Стенки кровеносных сосудов и протоков умеренно утолщены за счет склеротических изменений. Обнаружены локусы паренхимы с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, инкапсулированные от соседней паренхимы (Рисунок 123) соединительной тканью.

Ацинусы неповрежденной паренхимы органа имели диаметр $60,33 \pm 0,87$ мкм, что незначительно отличалось от показателей у здорового животного ($61,20 \pm 2,83$ мкм) с ациноцитами площадью $85,11 \pm 0,38$ мкм², что только на 1,6% меньше, чем у здоровых животных. Диаметр гранул зимогена составил $0,38 \pm 0,001$ мкм, что меньше в 1,52 раза в сравнении с контролем, что отразилось на общей площади гранул и соответственно на секреторной активности органа.

Эндокринная часть ПЖ экспериментального животного № 5 на непораженных участках представлена эндокриноцитами, площадь которых превышала показатели предыдущего этапа, но несколько отставала от значений здоровых животных: у А-клеток на 0,7%, у В-клеток выше на 1,03% (за счет двуядерных клеток), у Д-клеток и РР-клеток значения одинаковые, что и у контрольных животных. Общая площадь секреторных гранул снизилась у В-клеток в 1,13 раза, у Д-клеток в 1,09 раза, осталась на том же уровне у А-клеток ($14,28 \pm 0,61$ мкм²) и увеличилась в 1,12 раза у РР-клеток. Асинхронизация секреторных циклов цитотипов эндокриноцитов связана как с увеличением диаметра, так и с неравномерным увеличением площади цитоплазмы (А-клеток на 2,7%, В-клеток на 6,1%, Д-клеток на 3,0%, РР-клеток на 2,0%) и относительной доли гранул (Приложение Д. Таблица Д. 2).

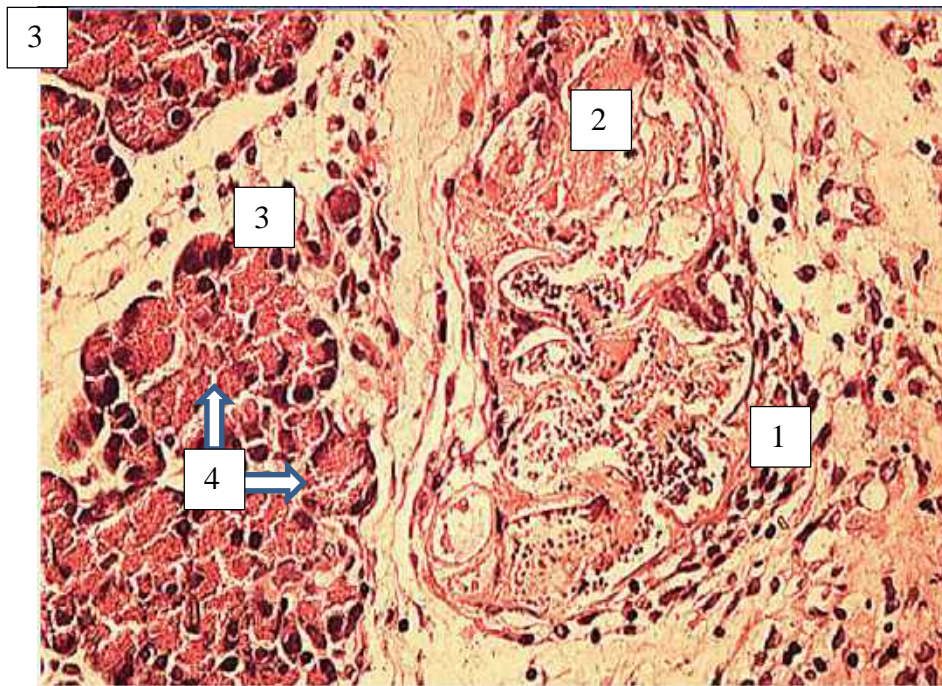


Рисунок 122 – Поджелудочная железа свиньи. 21-е сутки ОДП. Формирование грануляционной ткани – 1 и абцесса – 2 в интерстициальной ткани, долька – 3 с ациноцитами – 4 в состоянии белковой дистрофии. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

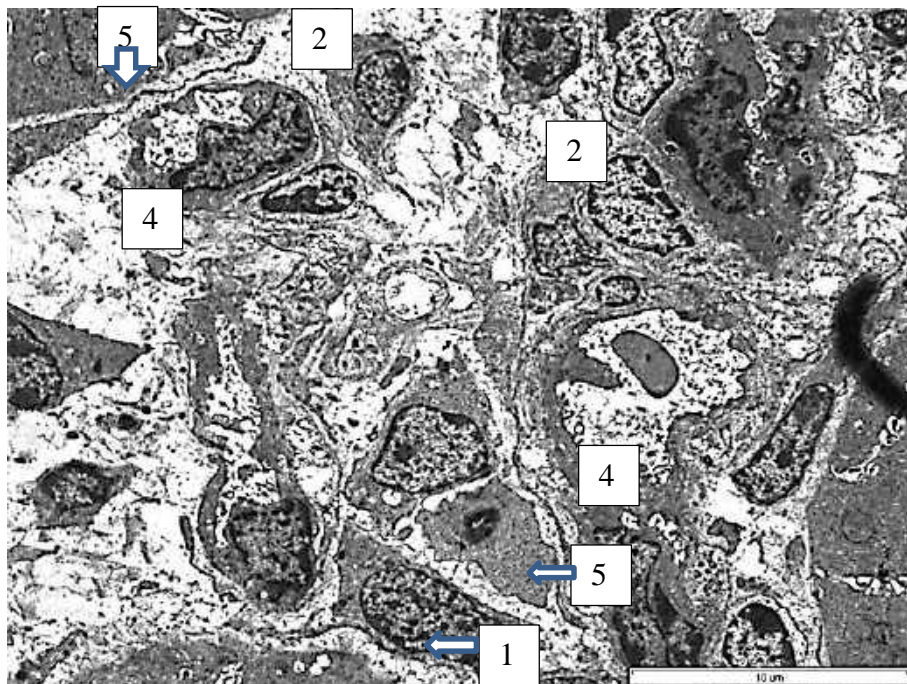


Рисунок 123 – Поджелудочная железа свиньи. 21-е сутки ОДП. Сформированная гранулярная ткань на поврежденном участке органа. Фибробласт – 1, фиброцит – 2, лимфоцит – 3, капилляр – 4, коллагеновые волокна – 5. Электронограмма. Ув. х 3000.

3.5 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики внутренних органов в норме и при моделировании острого деструктивного панкреатита

3.5.1 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики печени крыс и свиней

3.5.1.1 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики печени крыс

Печень – это непарный паренхиматозный орган красно-коричневого цвета. Большая часть органа находится в правом подреберье и частично в левом подреберье эпигастрия (Рисунок 124). У белых беспородных крыс-самцов абсолютная масса печени составляет $32,8 \pm 3,0$ г, относительная масса самого большого органа брюшной полости колеблется в пределах $17,26 \pm 0,44\%$, то есть 1/6 от массы тела (Таблица 32).

Таблица 32 – Массовые коэффициенты органов крыс при моделировании ОДП, г ($M \pm m$), масса крыс $190,0 \pm 30,0$ г

Этап эксперимента	Интактные*	Лапаротомия**	1 час ОДП*	1-е сутки ОДП*	3-и сутки ОДП*	7-е сутки ОДП*	14-е сутки ОДП*
Печень, абсолютная масса, г	$32,8 \pm 3,0$	$32,8 \pm 3,0$	$33,8 \pm 2,3$	$34,9 \pm 2,5$	$34,6 \pm 1,9$	$33,7 \pm 2,7$	$34,8 \pm 3,0$
Печень, относительная масса, %	$17,26 \pm 0,44$	$17,26 \pm 0,44$	$17,78 \pm 0,36$	$18,36 \pm 0,87$	$18,21 \pm 1,56$	$17,73 \pm 1,84$	$18,31 \pm 0,74$

*n=5 животных в группе, **n=3 животных в группе.

На печени крыс различают диафрагмальную и висцеральную поверхность печени. В центре висцеральной поверхности расположены ворота печени, в которые входят сосуды, нервы и выходят печеночные протоки. Печень междольевыми вырезками подразделяется на шесть долей: правую (латеральную и медиальную), левую (латеральную и медиальную), хвостатую и добавочную, которая расположена наиболее краниально. От каждой доли отходят печеночные

протоки, которые сливаются и образуют общий желчный проток, впадающий в проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки. В общий желчный проток впадают 3-5 выводных протоков поджелудочной железы. Отличительная особенность печени крыс – отсутствие желчного пузыря, в результате недопонированная желчь поступает в кишечник.

Строма образована тонкой соединительно-тканной капсулой, покрывающей орган снаружи и переходящей в висцеральный листок брюшины. Отходящие от капсулы прослойки соединительной ткани разделяют паренхиму органа на дольки, которые являются структурными и функциональными единицами органа. Классические печеночные дольки в печени крыс имеют форму шестигранных призм размером до 1,5 мм, не имеют четких границ. Об их форме можно судить по расположению портальных зон и центральной вены дольки (Рисунок 125). Гепатоциты интактных крыс имеют неправильную многоугольную форму; на долю нормальных гепатоцитов приходилось $95,0 \pm 0,5\%$, а митотический индекс составил $0,5 \pm 0,068\%$ как показатель интенсивности пролиферации паренхимы органа. Печеночные клетки располагаются неправильными рядами, соединяющимися и расходящимися между собой. Диаметр гепатоцитов составил $15,53 \pm 0,5$ мкм. Ядра округлые, диаметром $7,35 \pm 0,4$ мкм, часть клеток обладала двумя ядрами. Крайне редко встречались трехъядерные гепатоциты. Синусоидные капилляры с незначительным количеством форменных элементов крови. Диаметр синусоидов интактных крыс составил $7,5 \pm 0,5$ мкм.

Триады печеночных долек состоят из междольковых кровеносных сосудов и желчных протоков. Междольковые вены имеют широкий просвет и тонкую стенку, выстланную изнутри эндотелием. Диаметр междольковых артерий незначительно меньше вен. Междольковые желчные протоки выстланы кубическим низкопризматическим эпителием. Границы эпителиоцитов довольно хорошо различимы. Их округлые и овальные ядра клеток слабо окрашены.

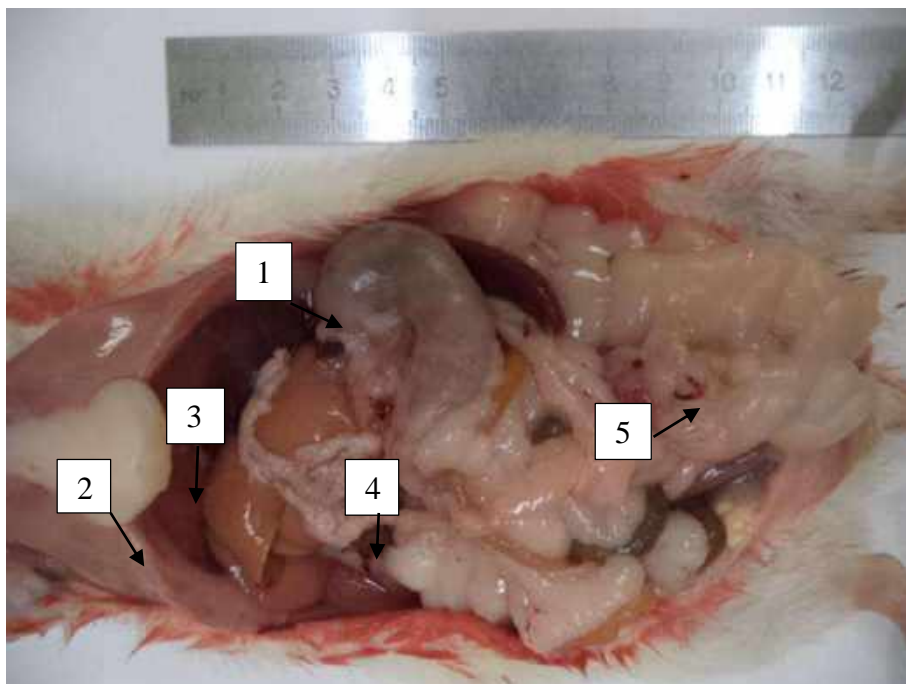


Рисунок 124 – Топография органов брюшной полости белой крысы. 1 – желудок, 2 – печень, 3 – поджелудочная железа, 4 – тонкая кишка, 5 – толстая кишка. Фото. Умен. х 1.6.

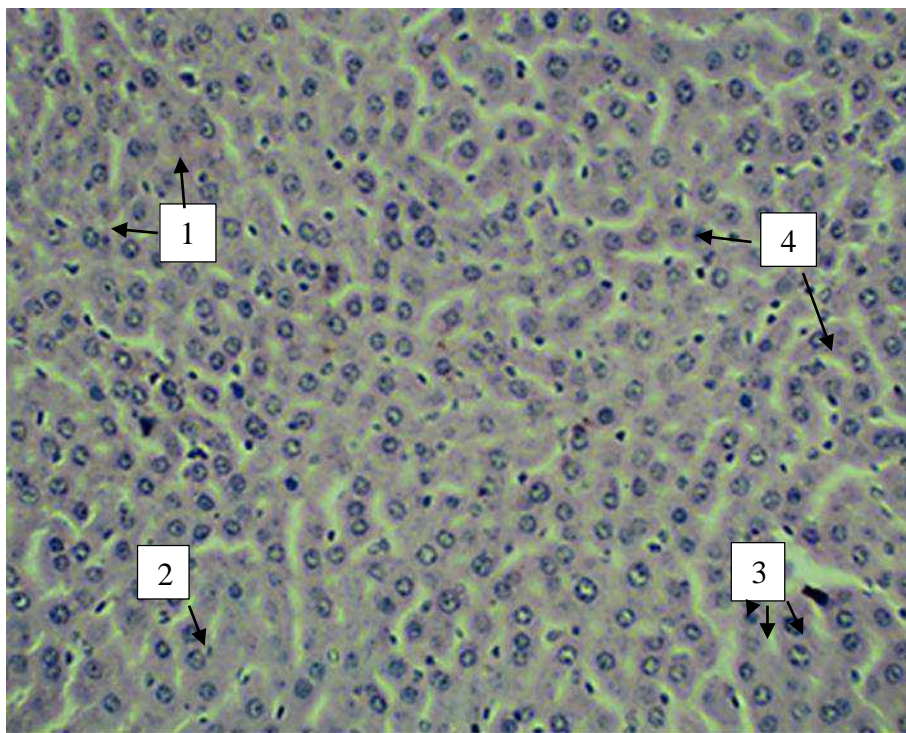


Рисунок 125 – Печень интактной крысы. 1 – нормальные гепатоциты, 2 – дегенеративные гепатоциты, 3 – двуядерные гепатоциты, 4 – синусоиды. Окраска гематоксилином и эозином.

Ок. 10, об. 10.

Таблица 33 – Динамика изменений морфометрических индексов печени при моделировании ОДП крыс

Этап эксперимента, n=5*	%НГ	% ДГ	МИ	КНП
Контроль	95,0±0,5%	5,0±0,5%	0,5±0,068‰	5,26±0,46
1 час	88,7±0,31%	11,3±0,31%	0,30±0,058‰	7,7±0,21
1 сутки	87,5±0,45%	12,5±0,45%	0,29±0,064‰	7,01±0,15
3 сутки	87,2±0,22%	12,8±0,22%	0,43±0,071‰	6,82±0,17
7 сутки	87,8±0,40%	12,2±0,40%	0,29±0,066‰	7,43±0,24
14 сутки	88,2±0,45%	11,8±0,45%	0,42±0,061‰	7,5±0,01

* количество животных в группе, $p \leq 0,05$.

Таблица 34 – Морфометрическая характеристика гепатоцитов крыс при моделировании ОДП ($M \pm m$),

Этап эксперимента, n=5*	Площадь ядра, $\mu\text{м}^2$	Площадь гепатоцита, $\mu\text{м}^2$	Ядерно-цитоплазматический индекс
Интактные	42,4±5,6	189,32±12,5	0,28±0,07
1 час ОДП	60,92±5,7	259,73±11,6	0,23±0,04
1 сутки ОДП	47,63±6,2	239,03±8,35	0,19±0,02
3 сутки ОДП	36,08±3,8	213,71±5,25	0,17±0,04
7 сутки ОДП	39,01±3,9	190,79±3,21	0,20±0,03
14 сутки ОДП	41,83±4,1	215,01±6,55	0,19±0,02

* количество животных в группе, $p \leq 0,05$.

При морфологическом исследовании через 1 час после операции по моделированию острого панкреатита в печени крыс отмечались лишь выраженное полнокровие центральных вен и синусоидов и незначительная жировая дистрофия гепатоцитов. В печени крыс опытной группы дольчатая структура сохранена. В большей части гепатоцитов не наблюдалось видимых изменений. Клетки, формирующие печеночные балки, имеют полигональную форму и зернистую цитоплазму, которая на электронограммах определялась по набухшим митохондриям. Круглые ядра гепатоцитов характеризовались хорошо очерченной кариолеммой и отчетливо видимым ядрышком (рисунок 126). Площадь таких гепатоцитов составляет $259,73 \pm 11,6 \mu\text{м}^2$, в 1,37 раза больше, чем у интактных крыс, что происходило за счет эксудата, пропитывающего клетки паренхимы

печени, а площадь ядер возросла в 1,43 раза в сравнении с контрольными животными и составила $60,92 \pm 5,7$ мкм².

Синусоидные капилляры частично заполнены форменными элементами крови, поэтому центральная вена дольки принимала растянутые размеры со слабовыраженным полнокровием. В паренхиме печени экспериментальных животных в 1-е сутки ОДП встречались сильновакуолизированные гепатоциты, которые имели сморщенные ядра и набухшие митохондрии. Доля дегенеративных гепатоцитов увеличилась в 2,26 раза и составила $11,3 \pm 0,31\%$. Количество двуядерных гепатоцитов стало значительно меньше. Митотический индекс снизился в 1,66 раза и составил $0,30 \pm 0,058\%$, КНП= $7,7 \pm 0,21$ (таблица 33). Ядерно-цитоплазматический индекс уменьшился в 1,21 раза по сравнению с интактными животными.

Отчетливой разницы в структурной организации между центральными и периферическими отделами долек печени экспериментальных крыс на этом этапе не обнаружено.

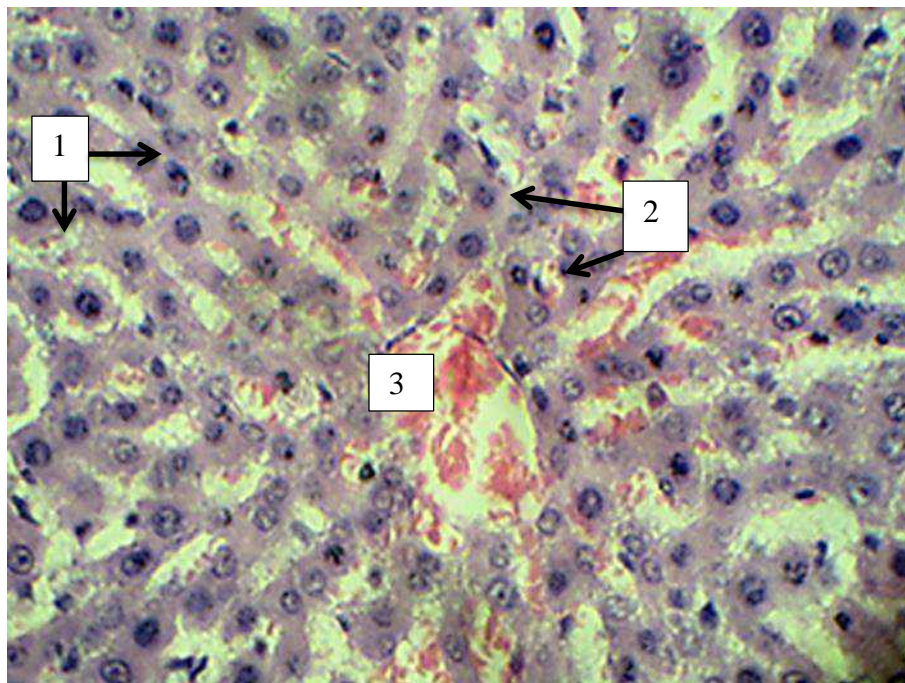


Рисунок 126 – Печень крысы. 1 час ОДП. Слабовыраженное полнокровие центральных вен и синусоидов печени. 1 – гепатоциты, 2 – синусоидные капилляры с эритроцитами, 3 – центральная вена дольки. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. об. 40.

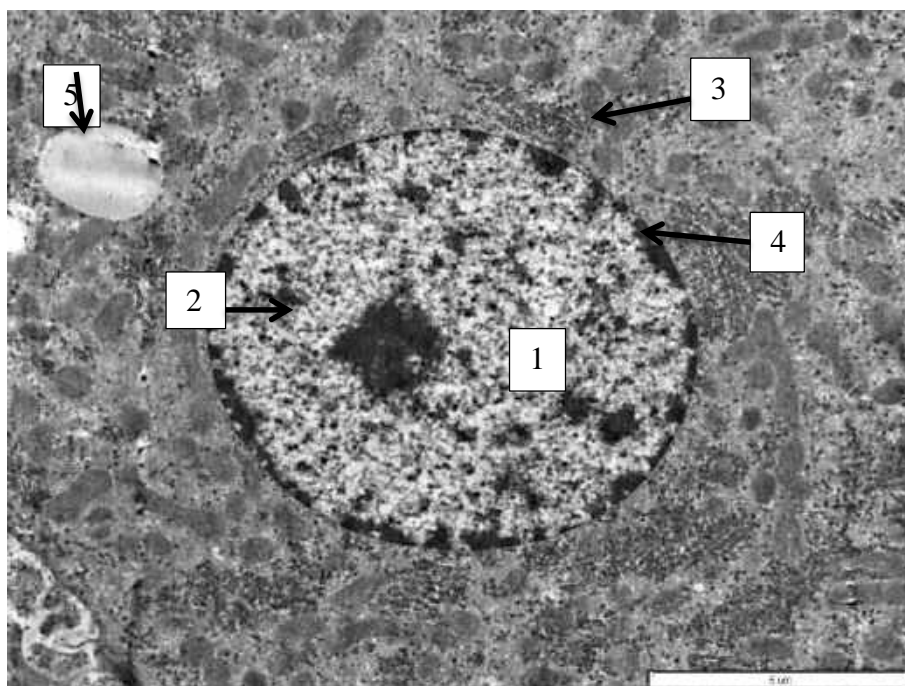


Рисунок 127 – Печень крысы. 1 час ОДП. 1 – ядро, 2 – ядрышко, 3 – митохондрии, 4 – гранулярная ЭПС, 5 – липидная капля. Электронограмма. Ув. х 8000.

На 1-е сутки эксперимента по моделированию ОДП в печени сохранялись явления слабовыраженной дистрофии гепатоцитов центральных отделов долек с незначительным полнокровием центральных вен и синусоидов. Возросло количество дегенеративных гепатоцитов до $12,5 \pm 0,45\%$, что в 2,5 раза больше, чем у интактных животных. КНП составил $7,01 \pm 0,01$. МИ значительно снизился до $0,29 \pm 0,064\%$, что в 1,72 раза меньше, чем у интактных крыс. Площадь гепатоцита сократилась до $239,03 \pm 8,35$ мкм², так же, как и площадь ядра. Появились гепатоциты с явлениями кариопикноза и/или кариорексиса. В связи с этим значение ЯЦИ снизилось до $0,19 \pm 0,02$.

В печени крыс на 3-и сутки развития ОДП дольковое строение сохранено, однако встречались довольно обширные деструктивные изменения, которые затрагивают в большей степени центральные участки печёночных долек, в просветах центральных вен содержатся фрагменты дегенеративных клеток печени. Однако коэффициент нормализации паренхимы остался невысоким ($6,82 \pm 0,01$), что характеризует незначительные регенераторные возможности органа на данном этапе эксперимента (Таблицы 33, 34). К 3-м суткам ОДП дистрофические

изменения в печени увеличились, а уровень расстройства кровообращения остался на неизменном уровне. МИ составил $0,43 \pm 0,071\%$, он достоверно повысился по сравнению с предыдущим этапом ОДП ($0,29 \pm 0,064\%$).

Нередко обнаруживаются хорошо сохранившиеся гепатоциты (Рисунок 128). Их цитоплазма насыщена набухшими митохондриями, что придает ей зернистый вид. Ядра округлые, с отчетливой кариолеммой и хорошо видимыми ядрышками. Площадь гепатоцитов составляет $213,71 \pm 5,25 \text{ мкм}^2$, а площадь ядер – $36,08 \pm 3,8 \text{ мкм}^2$. Изредка встречаются мелкие очаговые некрозы, которые вызваны дискомплексацией печеночных балок. В желчных капиллярах наблюдался холестаз из хлопьевидного осадка (Рисунок 128).

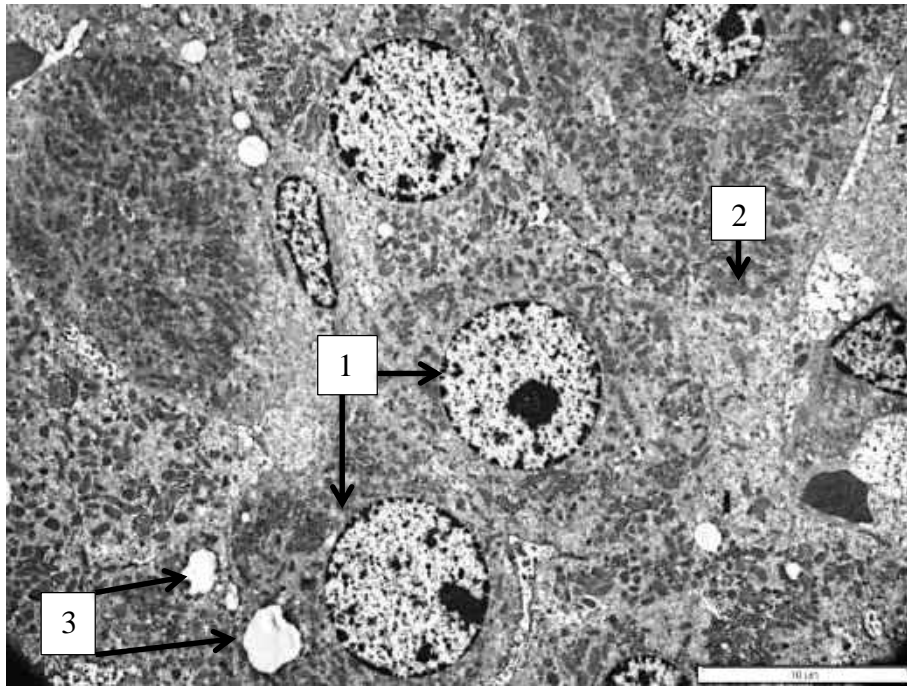


Рисунок 128 – Печень крысы. 1-е сутки ОДП. 1 – ядра гепатоцитов с многочисленными митохондриями, 2 – пространство Диссе, сдавленное гепатоцитами, 3 – белковые включения.

Электроннограмма. Ув. х 3000.

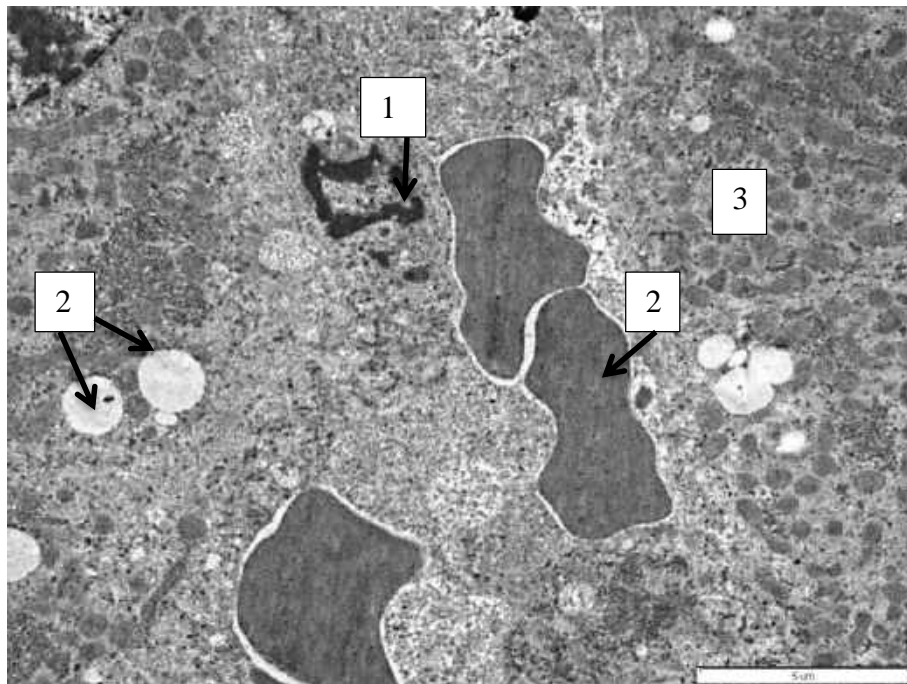


Рисунок 129 – Печень крысы. 1-е сутки ОДП. Синусоидный капилляр с эритроцитами – 1, белковые включения – 2, гепатоцит – 3. Электронограмма. Ув. х 6000.

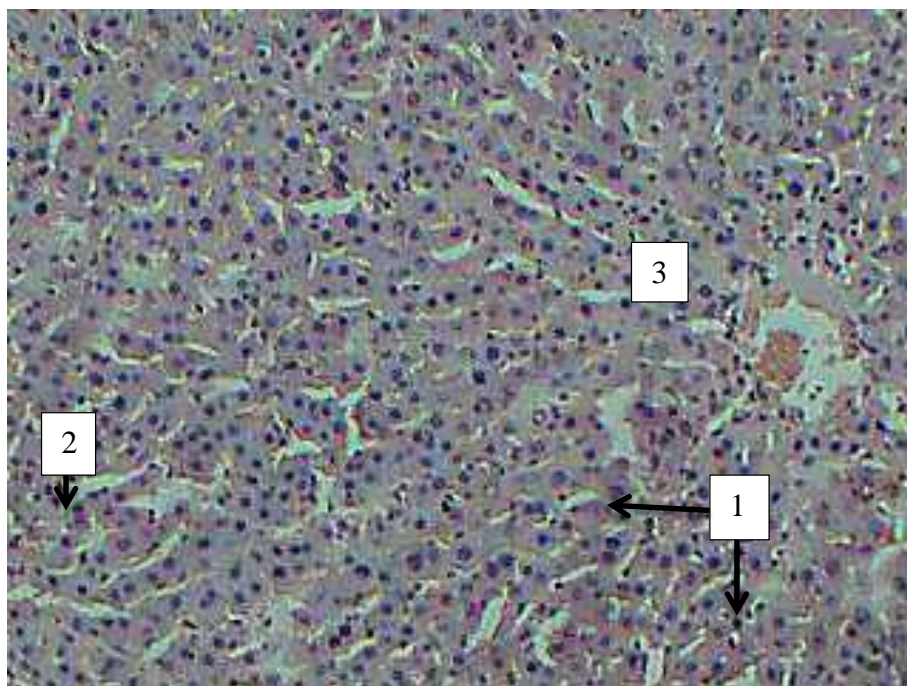


Рисунок 130 – Печень крысы. 3-и сутки ОДП. В печени явления слабовыраженной дистрофии гепатоцитов – 1 центральных отделов долек с незначительным полнокровием синусоидов – 2 и центральной вены – 3. Окраска гематоксилином и эозином.

Ок. 10, об. 20.

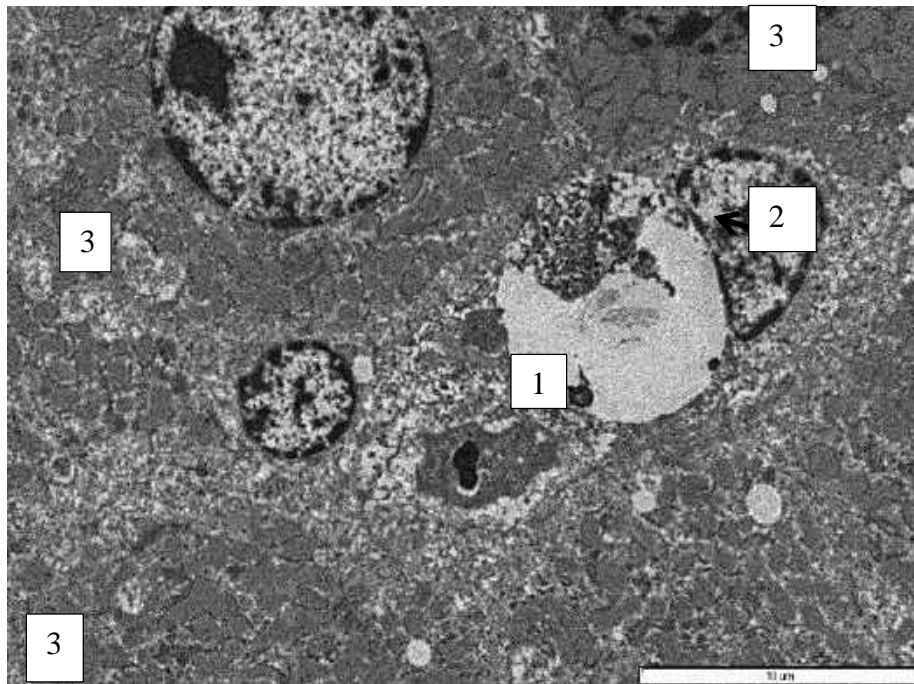


Рисунок 131 – Печень крысы. 3-и сутки ОДП. Расширенный желчный капилляр – 1, содержащий хлопьевидный материал, ядро эндотелиоцита увеличено – 2, гепатоциты с белковыми включениями и набухшими митохондриями – 3. Электронограмма. Ув. x 4000.

На 7-е сутки ОДП в печени крыс частично сохранена дольчатая структура. В центральных участках печеночных долек нарушена радиальная ориентация печеночных балок в результате разрушения части гепатоцитов. Паренхима органа пронизана отдельными крупными тонкостенными синусоидными капиллярами. Они расположены между клетками печени, нередко также расширены и кровенаполнены. Просветы синусоидных капилляров заполнены конгломератами фибрина (рисунок 132, 133, 134, 135). Их диаметр составил $9,45 \pm 0,5$ мкм.

Многочисленные участки паренхимы печени образованы безъядерными гепатоцитами, а также клетками, в которых ядра сморщены или имеют размытые границы. Гепатоциты в состоянии белковой зернистой дистрофии, часть клеток деформирована, количество дегенеративных гепатоцитов достигло $12,2 \pm 0,40\%$ (таблицы 33, 34). МИ составил $0,29 \pm 0,066\%$, а коэффициент нормализации паренхимы повысился до $7,43 \pm 0,02$. Площадь гепатоцитов составила $190,79 \pm 3,21$ мкм², что в 1,12 раза меньше по сравнению с предыдущим периодом. В некоторых клетках хорошо сохранившиеся ядра печеночных клеток окружены деструктивной цитоплазмой с многочисленными набухшими митохондриями. Площадь ядер

гепатоцитов составила $39,01 \pm 3,9$ $\mu\text{м}^2$, ядерно-цитоплазматический индекс незначительно повысился – до $0,20 \pm 0,03$.

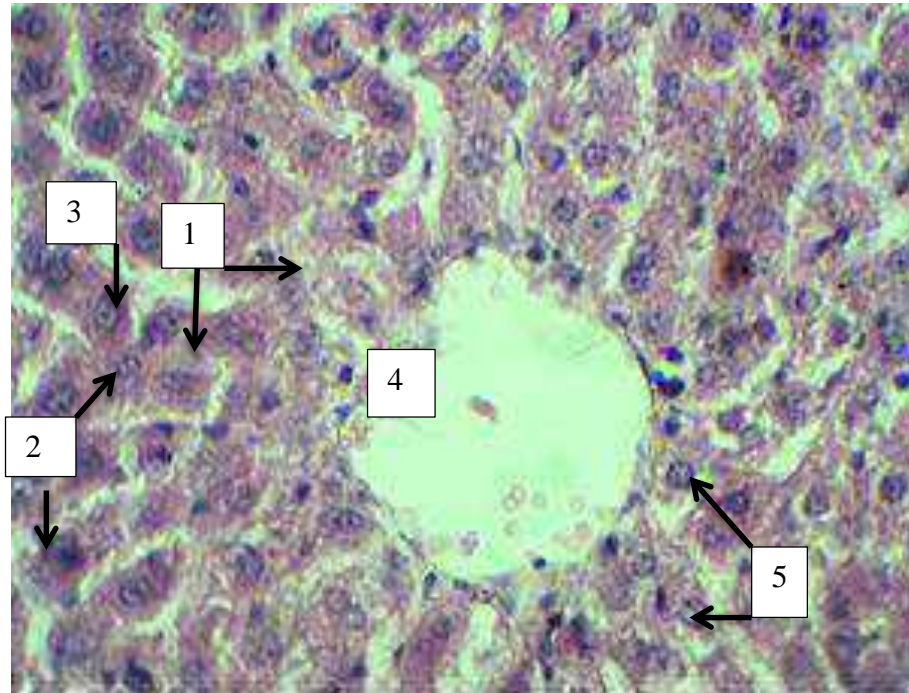


Рисунок 132 – Печень крысы. 7-е сутки ОДП. Выраженная дистрофия гепатоцитов центральных участков печеночных долек. 1 – дегенеративные гепатоциты, 2 – нормальные гепатоциты, 3 – двуядерные клетки, 4 – центральная вена, 5 – отек перисинусоидальных пространств Диссе. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 40.

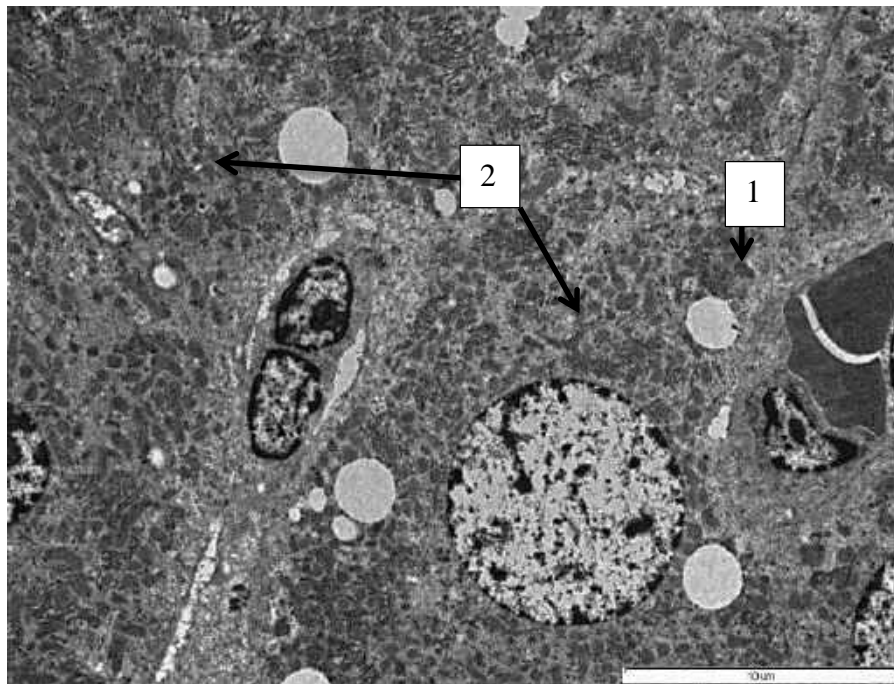


Рисунок 133 – Печень крысы. 7-е сутки ОДП. Полнокровие синусоидного капилляра – 1, гепатоциты набухшие, в состоянии выраженной белковой зернистой дистрофии – 2. Электронограмма. Ув. х 4000.

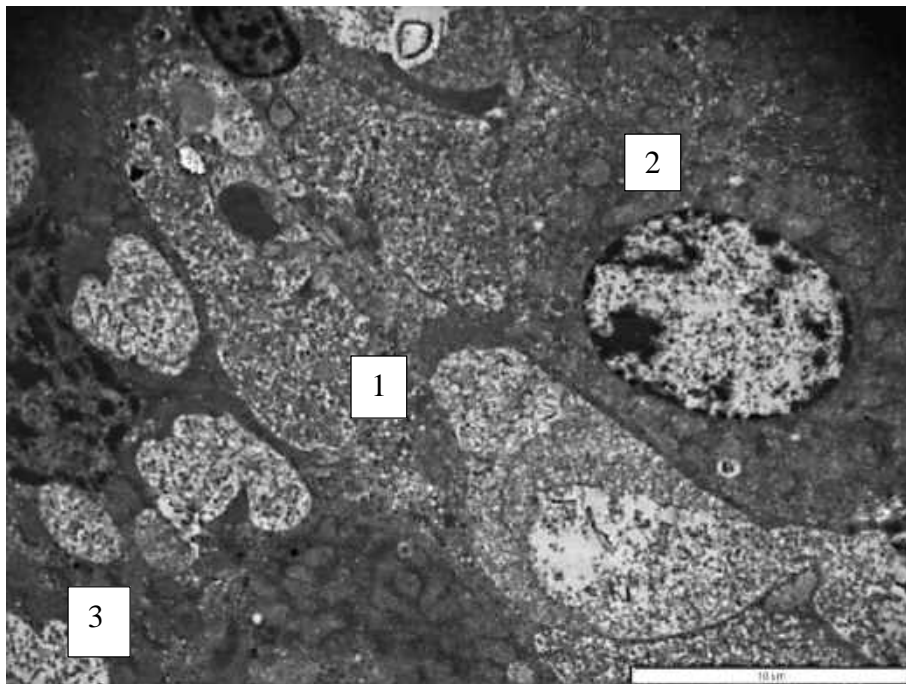


Рисунок 134 – Печень крысы. 7-е сутки ОДП. В просвете синусоидного капилляра – 1 конгломераты фибрина, 2 – нормальный гепатоцит, 3-дегенеративный с карниопикнозом. Электронограмма. Ув. х 5000.

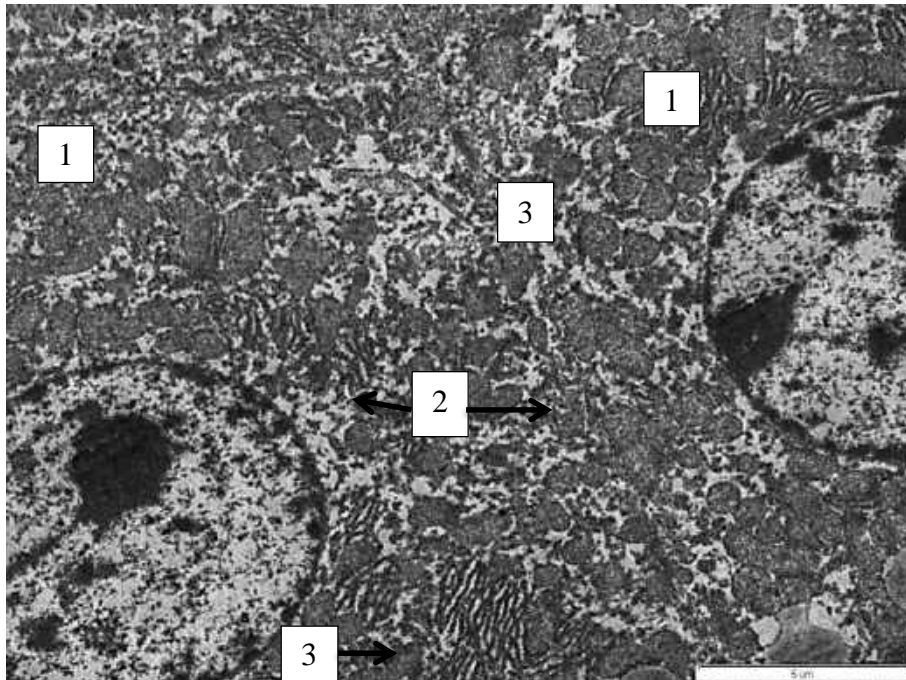


Рисунок 135 – Печень крысы. 7-е сутки ОДП. Гепатоциты – 1 с набухшими митохондриями – 2 и фрагментированной гранулярной ЭПС – 3. Электронограмма. Ув. х 5000.

На 14-е сутки в печени обнаружены существенные альтеративные процессы: гепатоциты центра долек в состоянии выраженной белковой дистрофии, в периферических отделах – умеренно выраженной. Синусоиды и центральные вены расширены, сосуды портальных трактов умеренно полнокровны. КНП=7,50±0,01. В паренхиме печени обнаружены активированные клетки Ито (липоциты), переполненные жировыми каплями (Рисунки 136, 137). Среди гепатоцитов встречались двуядерные клетки без видимых структурных изменений. Их цитоплазма зернистая, границы различимы с трудом. МИ составил 0,42±0,061% и увеличился в 1,41 раза по сравнению с предыдущим периодом. Округлые и овальные ядра располагаются в центре клеток и характеризуются наличием хорошо очерченной кариолеммы, а также видимых ядрышек и глыбок хроматина. Площадь ядер гепатоцитов увеличилась до 41,83±4,1 мкм², что лишь на 1,5% отличается от показателя интактных крыс. Коэффициент нормализации паренхимы составил 7,5±0,01, это самый высокий показатель за весь период эксперимента.

Среди гепатоцитов обнаруживались дегенеративные печеночные клетки в количестве 11,8±0,45%: одни из них – с вакуолизированной цитоплазмой жировыми или белковыми каплями, другие – с ядрами в состоянии кариопикноза и/или кариолизиса.

Таким образом, нами установлено, что при ОДП печень вовлекается в патологический процесс, причем максимальные изменения возникают на 7-е сутки. По сравнению с нормой МИ достоверно увеличился во все сроки наблюдения. Динамика восстановительного процесса в печени после моделирования деструктивного панкреатита носит волнообразный характер. Установлено, что при увеличении количества дегенерирующих гепатоцитов повышается митотическая активность печени.

Фазовые изменения в печени коррелируют с динамикой деструктивных изменений поджелудочной железы, что свидетельствует о развитии синдрома системного воспалительного ответа.

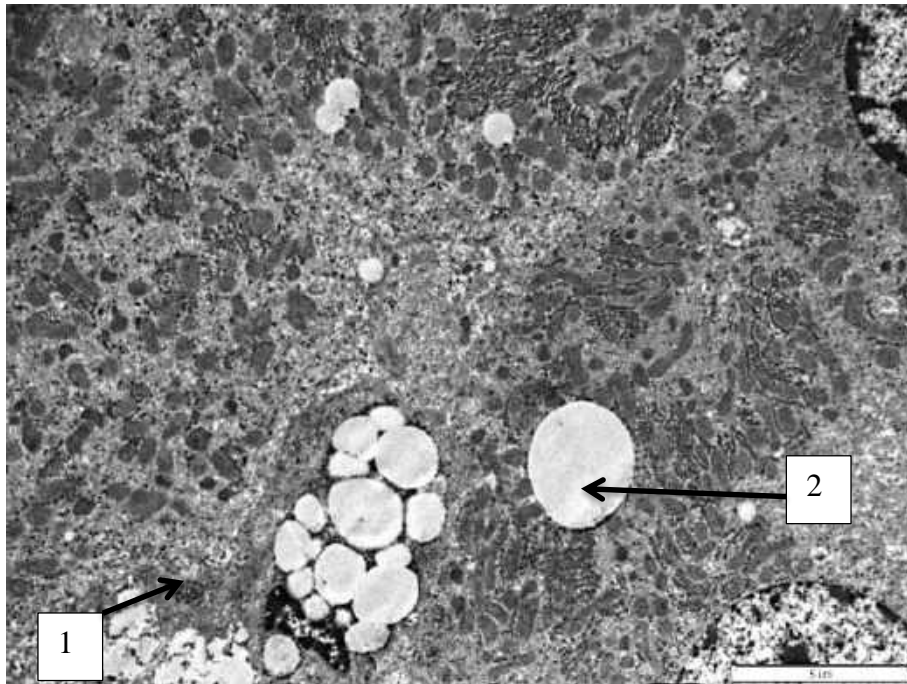


Рисунок 136 – Печень крысы. 14-е сутки ОДП. Клетка Ито – 1 активирована и переполнена жировыми включениями, гепатоцит с жировой каплей – 2. Электронограмма. Ув. х 5000.

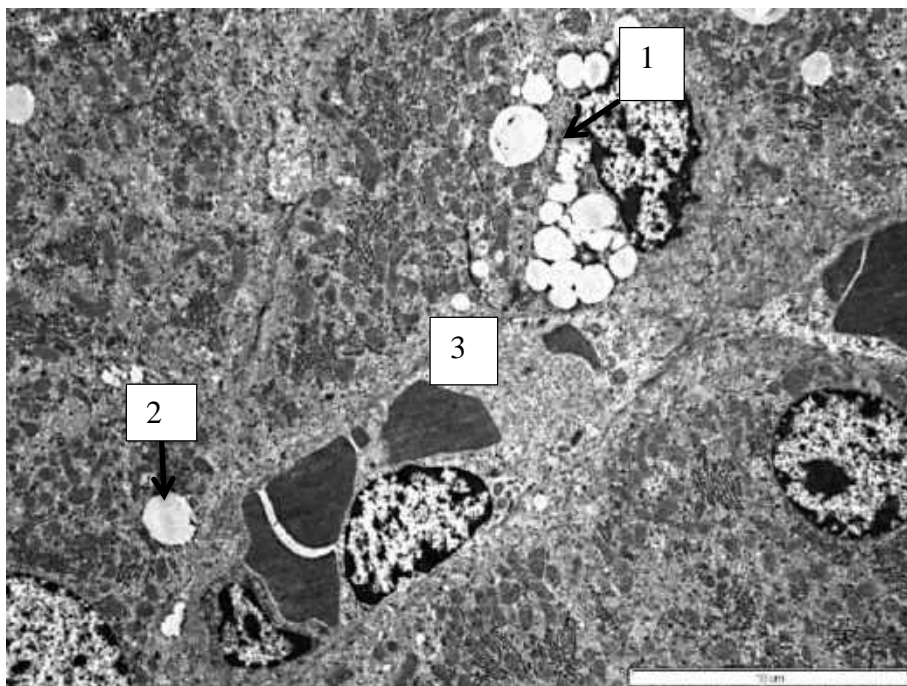


Рисунок 137 – Печень крысы. 14-е сутки ОДП. Клетка Ито – 1, гепатоцит с жировой каплей – 2, наполненный эритроцитами синусоидный капилляр – 3. Электронограмма. Ув. х 4000.

3.5.1.2 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики печени свиней в онтогенезе и при моделировании ОДП у свиней

Печень свиньи разделена вырезками на шесть долей: левая латеральная и левая медиальная, правая латеральная и правая медиальная, квадратная доля (треугольной формы) и хвостатая доля. Квадратная доля своим концом не достигает вентрального края печени. Хвостатая доля сильно выступает своим хвостатым отростком в правую сторону, и по нему проходит каудальная полая вена. Желчный пузырь вдавленный. На поверхности печени хорошо видны дольки. Они сравнительно большие – 1570-1700 мкм, имеют хорошо развитые междольковые прослойки, что придает печени рябоватый вид. Почечное вдавливание отсутствует. Центральные края двух левых и правой медиальной долей касаются вентральной брюшной стенки и даже заворачиваются назад. Венечная и правая треугольные связки расположены между дорсальным краем правых долей и диафрагмой. Левая треугольная связка очень мала. Серповидная связка спускается от венечной связки вниз только на 3-4 см. Желчный и поджелудочный протоки открываются на расстоянии 2-5 см от пилоруса (Андреева С.Д., Шестакова А.Н., Сапожников А.Ф., 2012).

Печень в правом подреберье достигает позвоночного конца 14-го ребра, в левом подреберье доходит до уровня позвоночного конца 10-го ребра, вентральный край касается в области мечевидного хряща брюшной стенки (Рисунок 138). Треугольные связки короткие. Относительная масса печени варьирует от $3,12 \pm 0,18\%$ у 40-суточных плодов до $1,12 \pm 0,25\%$ у животных в возрасте двух лет; абсолютная масса органа у исследованных нами животных увеличилась от $0,005 \pm 0,0002$ кг до $2,24 \pm 0,32$ кг в соответствующих возрастных группах.

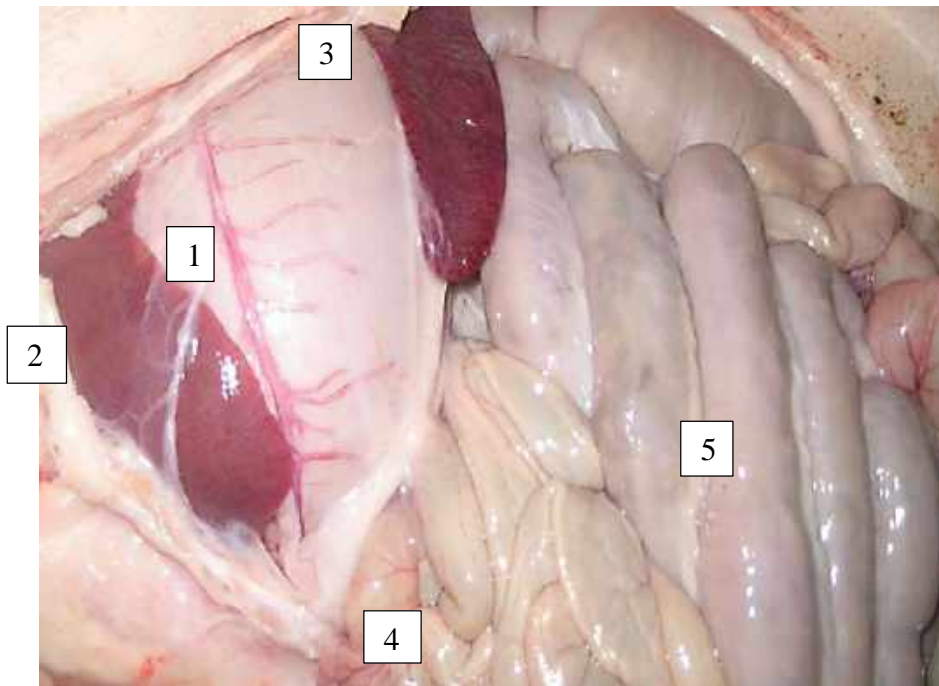


Рисунок 138 – Топография органов брюшной полости свиньи. Возраст 1 месяц. Вид слева.

1 – желудок, 2 – печень, 3 – селезенка, 4 – тонкая кишка, 5 – толстая кишка.

Макрофото. Умен. х 4.

Среди разнообразных клеток паренхимы печени нами были изучены гепатоциты, как наиболее полно характеризующие структурно-функциональные особенности органа. К нормальным клеткам печени относили клетки с целой цитоплазматической мембраной, четко дифференцированным ядром и оформленным ядрышком. К дегенеративным клеткам относили гепатоциты с изменениями ядра (кариопикноз, кариолизис, кариорексис) и цитоплазмы (белковая, жировая дистрофия), а также безъядерные клетки.

Нами установлено, что в ранний плодный период (49 суток) относительная масса печени составила $3,12 \pm 0,18\%$ от общей массы тела плода, паренхима печени представлена рыхлыми тяжами клеток вытянутой многоугольной формы, отделенных друг от друга широкими просветами. Площадь нечетко выделенной дольки – $0,010 \pm 0,001 \text{ мкм}^2$. Межклеточные контакты осуществлялись по типу простого соединения. В паренхиме активно продолжался процесс гемопоэза и наблюдались очаги кроветворения.

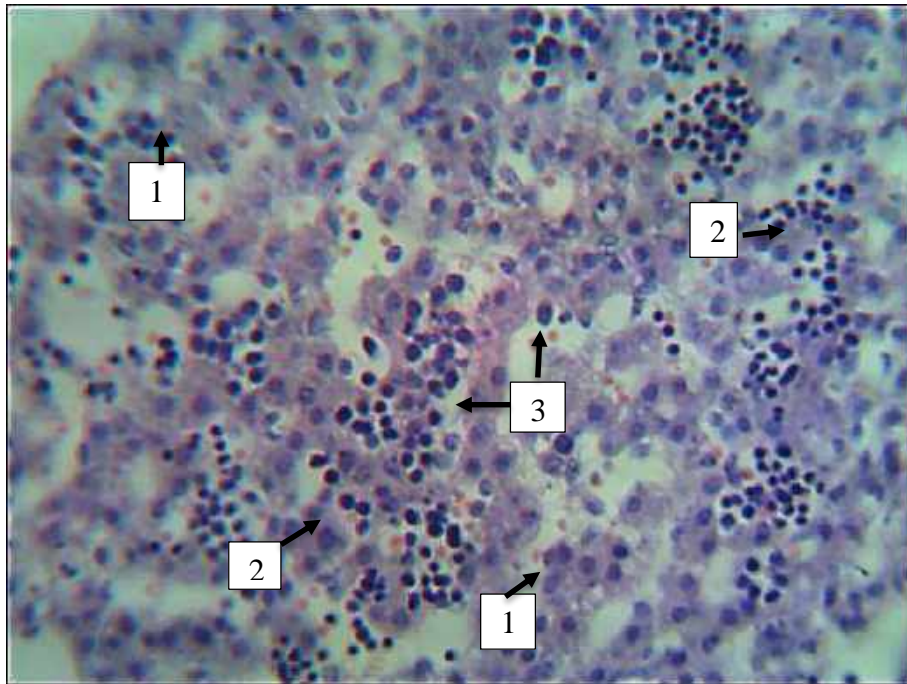


Рисунок 139 – Печень плода свиньи. Возраст 49 суток. Отсутствуют дольчатость паренхимы и радиальная направленность гепатоцитов, многочисленные очаги кроветворения.

Гепатоциты – 1, эритроидные элементы – 2, расширенные синусоидные капилляры – 3.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

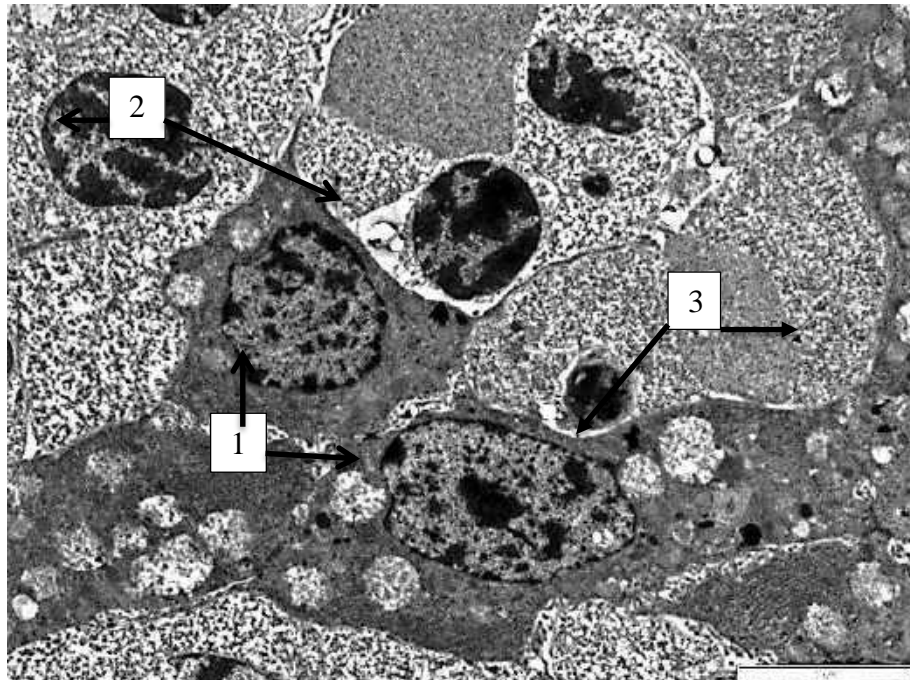


Рисунок 140 – Печень плода свиньи в возрасте 49 суток. Гепатоциты неправильной многоугольной формы – 1 граничат с эритроидными элементами – 2 очага кроветворения,

3 – микротельца. Электронограмма. Ув. x 4000.

Ядра гепатоцитов округлые. Гетерохроматин образует скопления вдоль ядерной мембраны и вокруг ядрышка, которое расположено в центре ядра. Двухядерные клетки встречаются нечасто ($8,2 \pm 0,21\%$). Гранулярная ЭПС представлена короткими и длинными канальцами. Митохондрии крупной, округлой формы с немногочисленными кристами. Комплекс Гольджи расположен вблизи ядра со стороны билиарного полюса. Лизосомы рассеяны единично вблизи комплекса Гольджи.

Наиболее характерным для данной возрастной группы является большое количество микротелец неправильной формы с мелкозернистым матриксом. Жировых включений не обнаружено, гранулы гликогена встречаются редко. Дегенеративных гепатоцитов немного – $11,3 \pm 0,31\%$. При сравнительно крупном ядре (площадь ядра в гепатоцитах плодов составила $22,7 \pm 0,7$ мкм²) ядерно-цитоплазматический – один из наиболее высоких ($0,26 \pm 0,04$) за весь изученный период онтогенеза у свиней (Приложение Ж, таблица Ж.4), что свидетельствует о напряженной функциональной нагрузке на печень в эмбриогенезе.

У плодов позднего этапа пренатального периода развития происходил активный рост печени: у 84-суточных поросят он превосходил массу органа на предыдущем этапе (49 суток) в 3,8 раза, а у животных перед рождением – в 6,4 раза и составил $0,032 \pm 0,08$ кг. Изменение морфометрических показателей происходило как за счет увеличения площади печеночных долек (с $0,010 \pm 0,001$ мм² у 49-суточных плодов до $0,057 \pm 0,009$ мм² перед рождением), так и роста гепатоцитов (с $108,3 \pm 11,2$ до $121,8 \pm 12,3$ мм² соответственно), то есть в 57 раз возросла площадь дольки и в 1,12 раза стала больше площадь гепатоцита. Таким образом, можно предположить, что количество клеток в печеночной дольке в поздний плодный этап развития свиньи за 50 суток возросло в 50,89 раза (Приложение Ж, таблица Ж.4).

Изменилась микрокартина органа: гепатоциты плотно прилегают друг к другу, хотя и не формируют печеночные балки. Среди клеток дольки можно выделить темные и светлые клетки (Рисунки 142, 143, 144), среди которых дегенеративные гепатоциты составили $7,6 \pm 0,05\%$ – это самый низкий показатель в позднеплодном этапе пренатального периода развития свиней. Коэффициент нормализации

паренхимы печени у 100-суточных плодов превысил аналогичные морфологические значения у животных предыдущих возрастных групп и достиг $12,15 \pm 0,02$. Ядерно-цитоплазматический индекс гепатоцитов к рождению поросят составил $0,28 \pm 0,04$, это наивысший показатель интенсивности цитогенеза основных морфофункциональных клеток печени в позднеплодный период. Данные морфометрические характеристики печени свидетельствовали о динамичном процессе развития органа (Приложение Ж, таблица Ж.4).

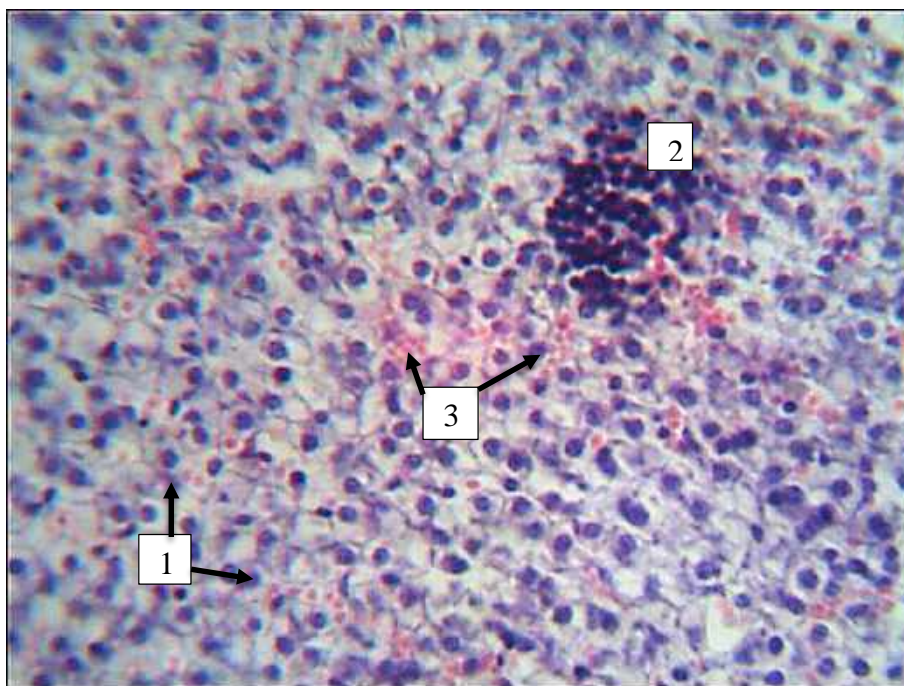


Рисунок 141 – Печень плода свиньи в возрасте 84 суток. Гепатоциты плотно расположены друг к другу – 1, очаг кроветворения – 2, синусоидные капилляры с эритроцитами – 3.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 10.

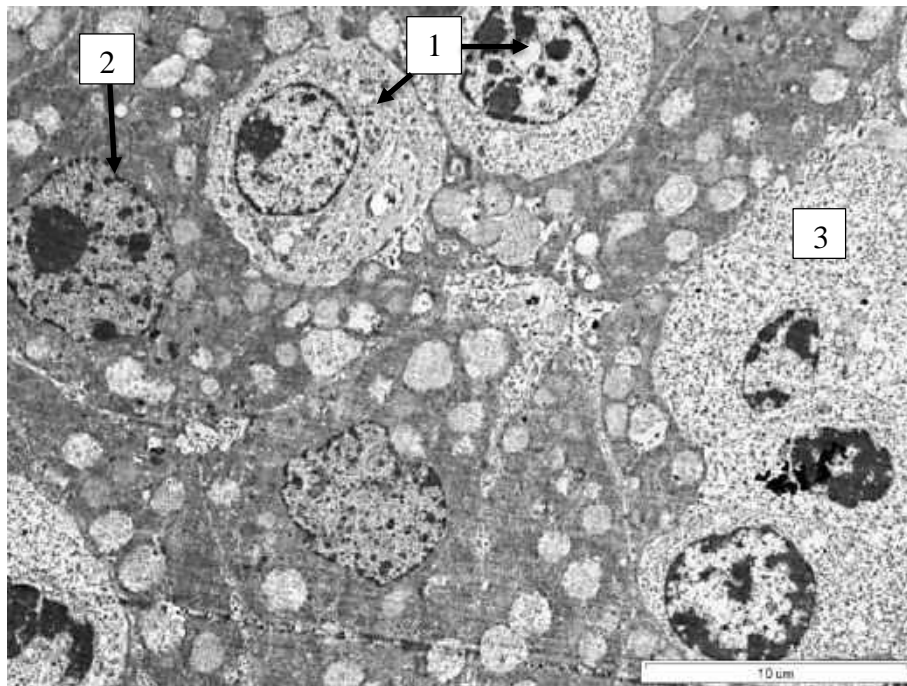


Рисунок 142 – Печень плода свиньи в возрасте 84 суток. Гепатоциты светлые – 1, гепатоциты темные – 2, синусоидный капилляр с форменными элементами – 3.

Электроннограмма. Ув. х 4000.

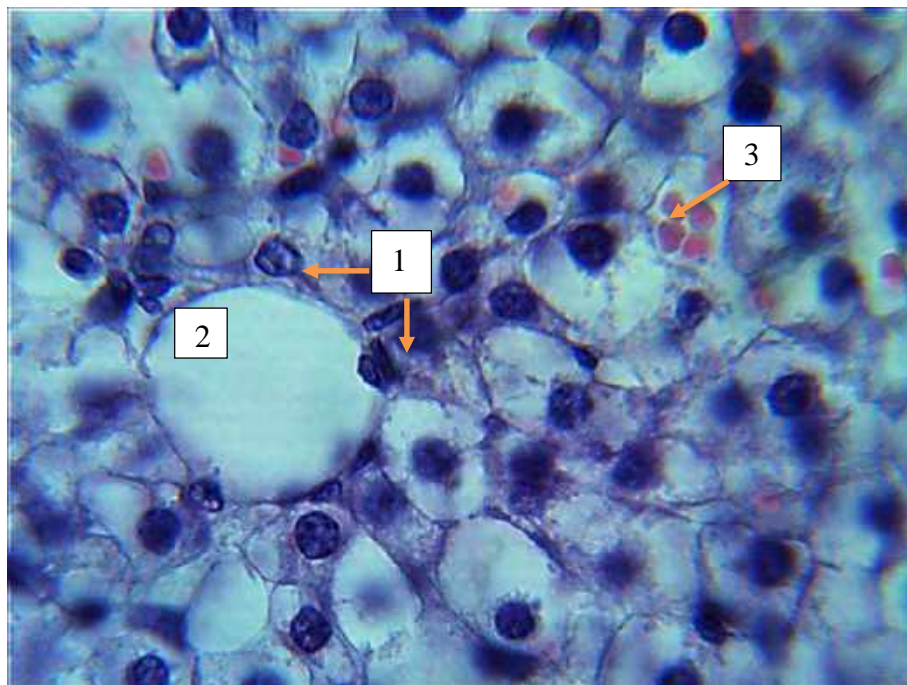


Рисунок 143 – Печень плода свиньи в возрасте 100 суток. Центральная часть дольки. Радиальная ориентация гепатоцитов – 1, центральная вена дольки – 2, синусоидные капилляры с форменными элементами крови – 3. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 100.

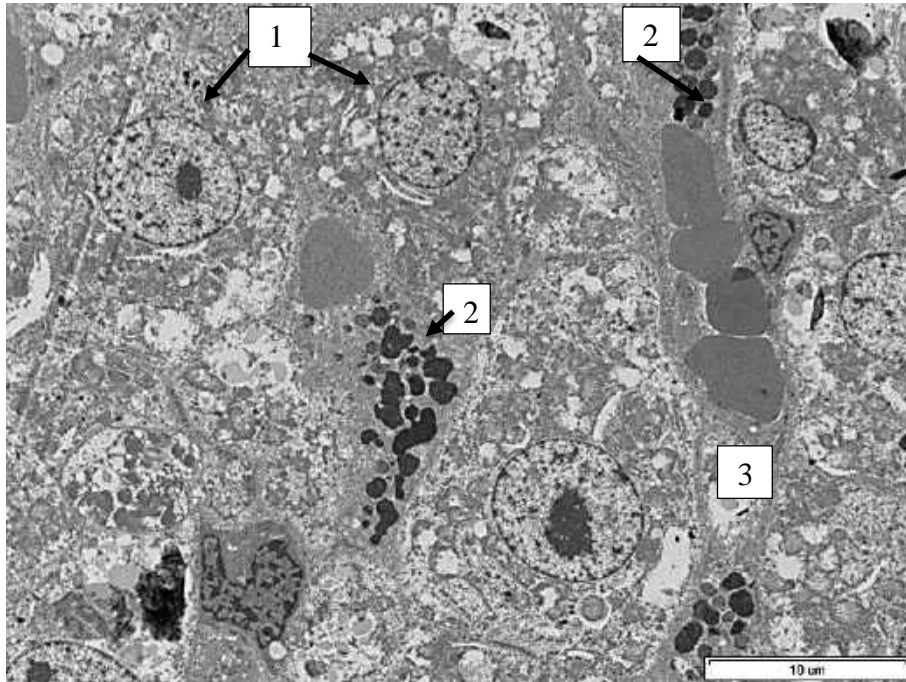


Рисунок 144 – Печень плода свиньи в возрасте 100 суток. Гепатоциты – 1, Pit-клетка – 2, синусоидный капилляр с форменными элементами – 3. Электронограмма. Ув. х 3000.

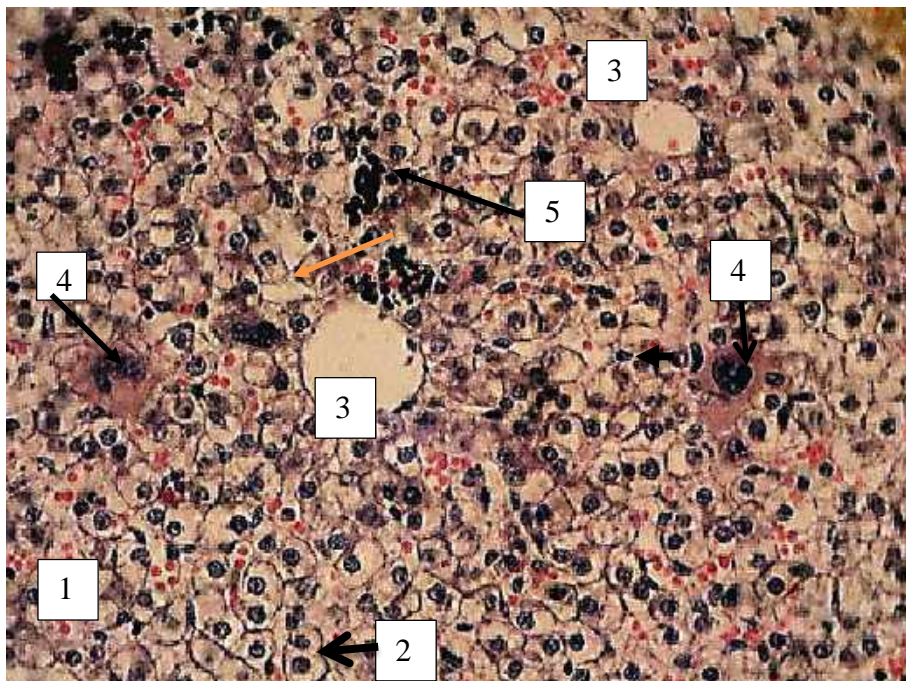


Рисунок 145 – Печень свиньи. Возраст 1 сутки. Центральный участок печеночной дольки. 1 – гепатоциты, 2 – двуядерные гепатоциты, 3 – центральная вена, 4 – мегакарициты, 5 – очаги кроветворения. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

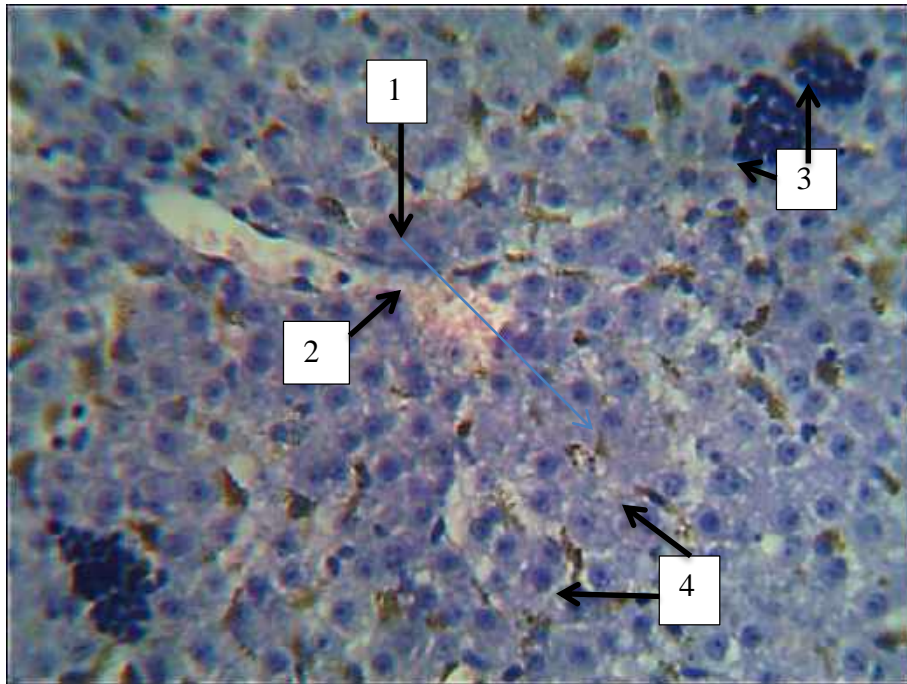


Рисунок 146 – Печень свиньи. Возраст 1 сутки. Очагово-диффузный гемосидероз. Центральный участок печеночной дольки. 1 – гепатоциты, 2 – центральная вена, 3 – очаги кроветворения, 4 – зерна гемосидерина. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

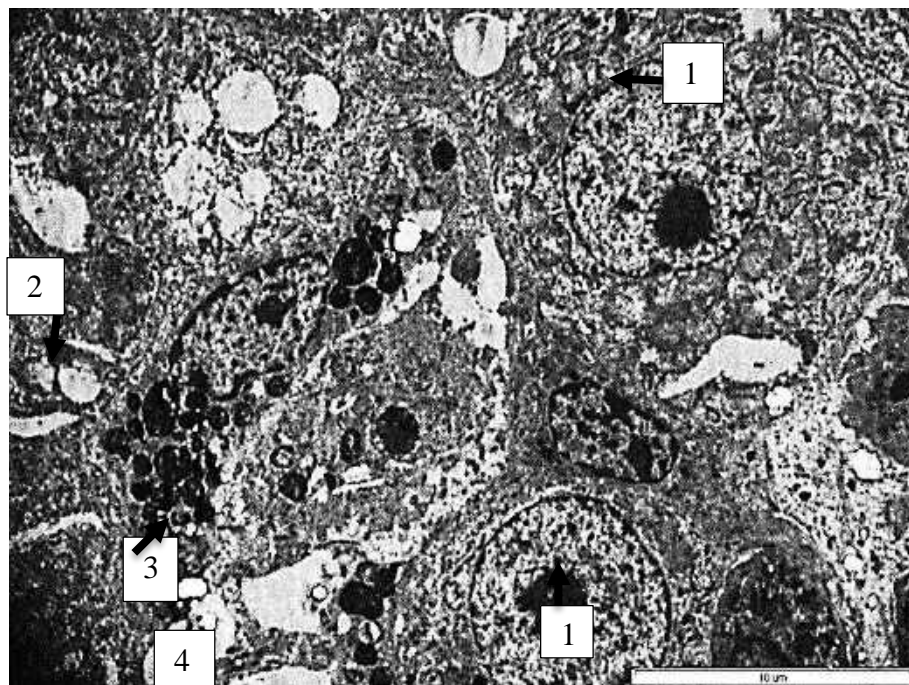


Рисунок 147 – Печень свиньи. Возраст 1 сутки. 1 – гепатоцит, 2 – Pit-клетка, 3 – клетка Купфера, 4 – синусоидный капилляр. Электронограмма. Ув. x 4000.

Гепатоциты у новорожденных поросят расположены компактно по отношению друг к другу, имеют полигональную форму и крупное центрально расположенное ядро. Гетерохроматин распределяется небольшими глыбками вдоль ядерной мембраны. ЭПС лежит правильными параллельными канальцами. Чаще наблюдается гранулярная ЭПС. Единичные лизосомы соседствуют с митохондриями округлой формы. Комплекс Гольджи расположен вблизи билиарного полюса гепатоцита. Гранулы гликогена концентрируются вдоль гранулярной ЭПС. Межклеточные контакты по типу «замка» и десмосом. Площадь гепатоцита достоверно увеличилась по сравнению с раннеплодным периодом (49 суток) в 1,14 раза ($108,3 \pm 11,2$ и $123,5 \pm 18,1$ мкм² соответственно) как за счет увеличения площади цитоплазмы, так и ядра клетки ($22,7 \pm 0,7$ мкм² и $28,0 \pm 3,8$ мкм² соответственно). Площадь печеночной дольки незначительно возросла перед рождением животного и составила $0,059 \pm 0,008$ мкм².

Среди гепатоцитов в печени поздних плодов и новорожденных поросят расположены Pit-клетки в стенке синусоидных капилляров (Рисунок 147). В их цитоплазме имеются немногочисленные гранулы с плотной сердцевиной и светлым ободком, содержащие серотонин и др. вещества. Эти клетки преобладают в перипортальных отделах, где соседствуют с клетками Купфера, которые имеют отростчатую форму и способны к двигательной активности (рисунок 147). Специальные функциональные клетки располагаются в просвете синусоида или в пространстве Диссе, при этом отростки клетки могут проникать через поры в эндотелиальную выстилку (Андреева С.Д., Шестакова А.Н., Сапожников А.Ф., 2012). Количество дегенеративных гепатоцитов незначительно увеличилось по сравнению с предыдущим периодом позднеплодного этапа развития ($9,0 \pm 0,25\%$ и $7,6 \pm 0,05\%$). Взаимосвязан с этим показателем и КНП, у новорожденных поросят он составил $10,1 \pm 0,03$, что в 1,2 раза ниже, чем у поздних плодов (таблица). Морфологическая и морфометрическая характеристики печени новорожденных поросят свидетельствует о дифференцировке клеточного состава паренхимы органа.

Печень у клинически здоровых поросят в период новорожденности обладала активным ростом, масса органа увеличилась в 1,82 раза и достигла у 14-суточных животных $0,075 \pm 0,01$ кг. Микрокартина печени не обладала дефинитивной структурной организацией. В органе наблюдались множественные фетальные очаги клеток эритробластического ряда (Рисунок 146). В паренхиме слабо выражено дольчатое строение, незначительно развита междольковая соединительная ткань, расположение клеток паренхимы в виде балок отсутствовало, вокруг расширенных центральных вен плотно прилегали друг к другу светлые гепатоциты (Рисунок 146). Площадь печеночной дольки увеличилась в сравнении с новорожденным периодом на 5% и составила $0,062 \pm 0,014$ мм². Количество дегенеративных гепатоцитов с ядрами в состоянии кариопикноза и/или кариорексиса возросло до $11,9 \pm 0,31$. Коэффициент нормализации паренхимы снизился в 1,36 раза. Двухядерные клетки встречались в 1,4 раза реже, чем у новорожденных поросят (Приложение Ж. таблица Ж.15). В ультраструктурной организации клеток печеночных долек у клинически здоровых животных первых двух недель жизни наблюдались множественные митохондрии округлой формы и островки гранулярной эндоплазматической сети. Были обнаружены незначительные диффузно рассеянные гранулы гликогена, отдельные липидные включения и округлые ядра с ядрышком и светлой кариоплазмой. В просвете синусоидных капилляров встречались клетки Купфера, специализированные макрофаги печени.

У 14-дневных поросят гепатоциты имеют центрально расположенное ядро, структура и локализация гетерохроматина как у новорожденных животных. ЭПС с многочисленными канальцами плотно распределена по цитоплазме, скопления рибосом локализуются вблизи ядра. Митохондрии разнообразны по форме и количеству крист. Комплекс Гольджи с расширенными цистернами, контактирует с лизосомами различного размера. Микротельца мелкие, округлой формы. Липидные капли отличаются разнообразием размеров (Рисунок 148). Возрастающая нагрузка на печень отражается на клеточных морфометрических характеристиках: ядерно-цитоплазматический индекс незначительно снизился по

сравнению с периодом новорожденности ($0,27\pm 0,08$ и $0,29\pm 0,04$ соответственно), при той же площади ядра ($28,3\pm 2,0$ мкм²) увеличилась площадь гепатоцита ($129,8\pm 21,6$ мкм²), что связано с возросшей нагрузкой на цитоплазму и органоиды, выполняющие соответствующие функции.

Печень месячных поросят светло-коричневого цвета, плотной консистенции, массой $0,229\pm 0,05$ кг увеличилась в 5,58 раза в сравнении с новорожденными животными, при этом относительная масса органа составила $2,82\pm 0,03\%$ (Приложение Ж, таблица Ж.4). Продолжалось формирование дольчатой структуры и междольковых соединительно-тканых трабекул (Рисунок 149) из клеток фибробластического ряда и светлых гепатоцитов. Площадь дольки составила $0,097\pm 0,018$ мкм², что в 1,64 раза больше, чем при рождении животного. Количество дегенеративных гепатоцитов осталось таким же, как у новорожденных поросят (Приложение Ж, таблица Ж.7). Коэффициент нормализации паренхимы печени составил $9,86\pm 0,08$, что свидетельствует об активности регенераторных процессов в период новорожденности и первого месяца жизни. На ультраструктурном уровне в гепатоцитах выявляется крупное ядро площадью $31,5\pm 5,0$ мкм², которое в 1,12 раза больше, чем у новорожденных животных, а площадь клетки возросла на 10% при сравнении с аналогичным периодом (таблица). В перисинусоидальном пространстве встречаются клетки Купфера, как свободно расположенные, так и прикрепленные к стенке сосуда. Хорошо выявлялись митохондрии с плотным матриксом, рассеянные по цитоплазме и контактирующие с гранулярной эндоплазматической сетью (Рисунок 149).

У поросят трехмесячного возраста за период отъема масса печени увеличилась в 13,5 раза в сравнении с периодом новорожденности и составила $0,554\pm 0,02$ кг (Приложение Ж, таблица Ж.4). Завершилось формирование дольчатой структуры органа и образование крупных долек площадью $0,315\pm 0,13$ мкм², что в 5,3 раза больше, чем у поросят первых суток жизни. Морфометрические характеристики паренхимы печени увеличились как за счет увеличения площади гепатоцита ($242,5\pm 35,2$ мкм²), так и количественного роста. ЯЦИ сохранился за трехмесячный период высоким и колебался от $0,21\pm 0,24$ до

0,29±0,04. Однако количество двуядерных гепатоцитов снизилось в 1,8 раза, что свидетельствует о снижении митотических возможностей паренхимы печени. Это отражается как на микрокартине органа, так и на его ультраструктуре (Рисунок 150). Печень 3-месячных поросят имеет хорошо развитую соединительную ткань, гепатоциты правильной 6-угольной формы, контактируют между собой разнообразными вариантами (Рисунок 151). Ядро площадью $42,1 \pm 3,2$ мкм² эксцентрично расположено с одним-двумя ядрышками. ГЭПС равномерно распределена по цитоплазме. Комплекс Гольджи с объемными вакуолями и цистернами граничит с лизосомами. Митохондрии имеют овальную форму. Гранулы гликогена сконцентрированы в перинуклеарной зоне. Активно работающая печень при откорме свиней выполняет разнообразные функции, что отражается на клеточной структурной организации: площадь гепатоцита составила $242,5 \pm 35,2$ мкм², ядерно-цитоплазматический индекс снизился до $0,21 \pm 0,24$ (Приложение Ж, таблица Ж.18), на цитоплазму приходится 82,64% от всей площади гепатоцита.

Данные показатели демонстрируют стабилизацию роста паренхимы и формирование материальной основы для функциональных возможностей печеночных клеток у свиней в трехмесячном возрасте. Однако среди здоровых гепатоцитов количество дегенеративных гепатоцитов составляло почти 10% (Приложение Ж, таблица Ж.16). Можно встретить клетки с вакуолизированной цитоплазмой, а также некробиотические гепатоциты с ядрами в состоянии кариорексиса и/или кариопикноза, набуханием гранулярной эндоплазматической сети и увеличением количества лизосом. В просвете желчных капилляров пораженной паренхимы обнаруживался хлопьевидный осадок (Рисунок 153), что свидетельствовало о развитии белковой дистрофии печени.

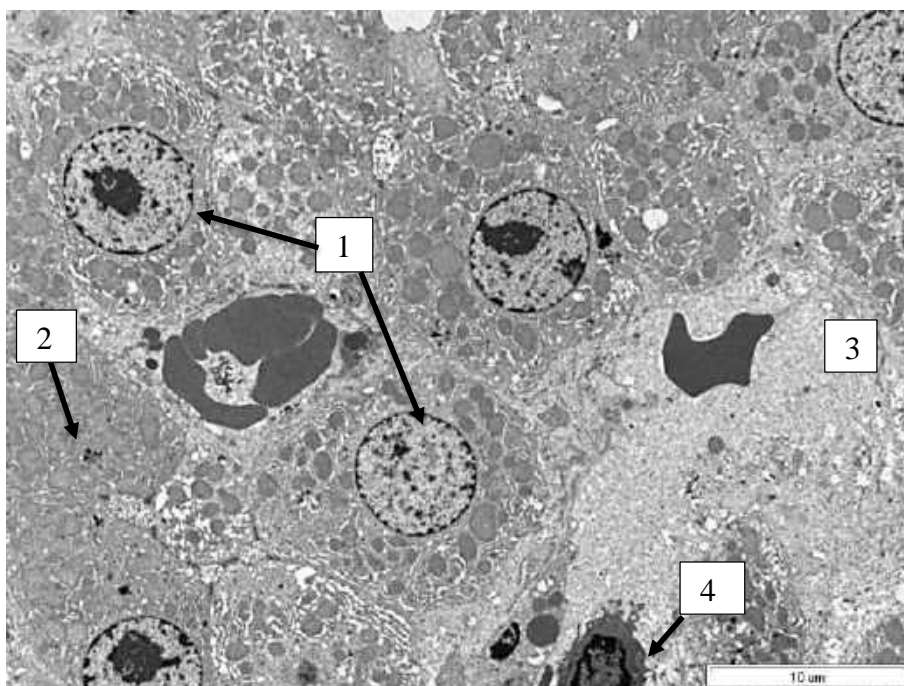


Рисунок 148 – Печень свиньи в возрасте 14 дней. Межклеточные и сосудистые контакты гепатоцитов. Гепатоциты светлые – 1, гепатоциты темные – 2, синусоидный капилляр – 3, клетка Купфера – 4. Электронограмма. Ув. х 3000.

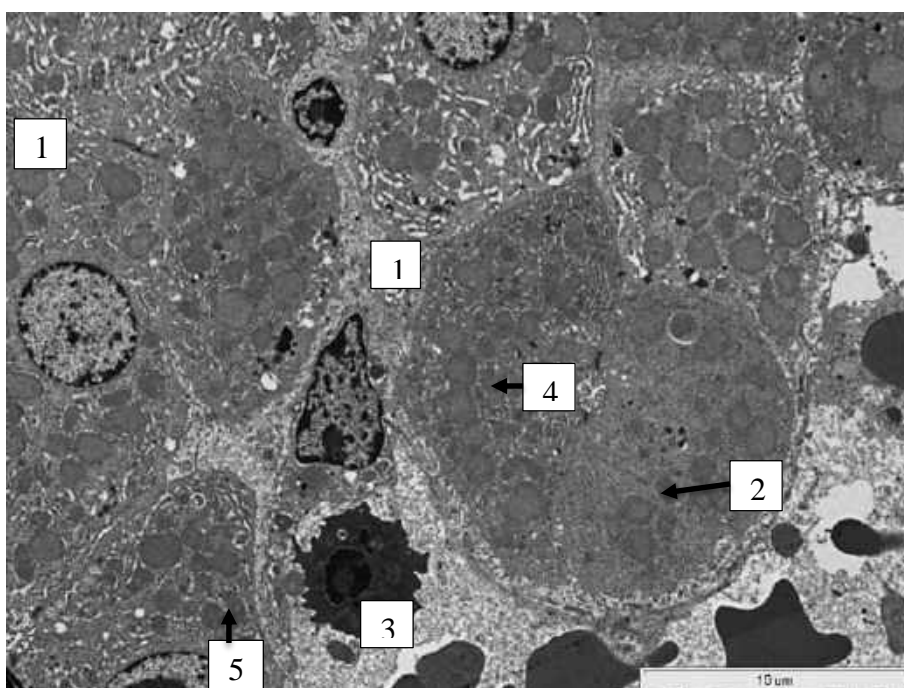


Рисунок 149 – Печень свиньи в возрасте 1 месяц. Гепатоциты – 1, пространство Диссе – 2, синусоидный капилляр – 3, желчный капилляр – 4, клетка Купфера – 5. Электронограмма. Ув. х 4000.

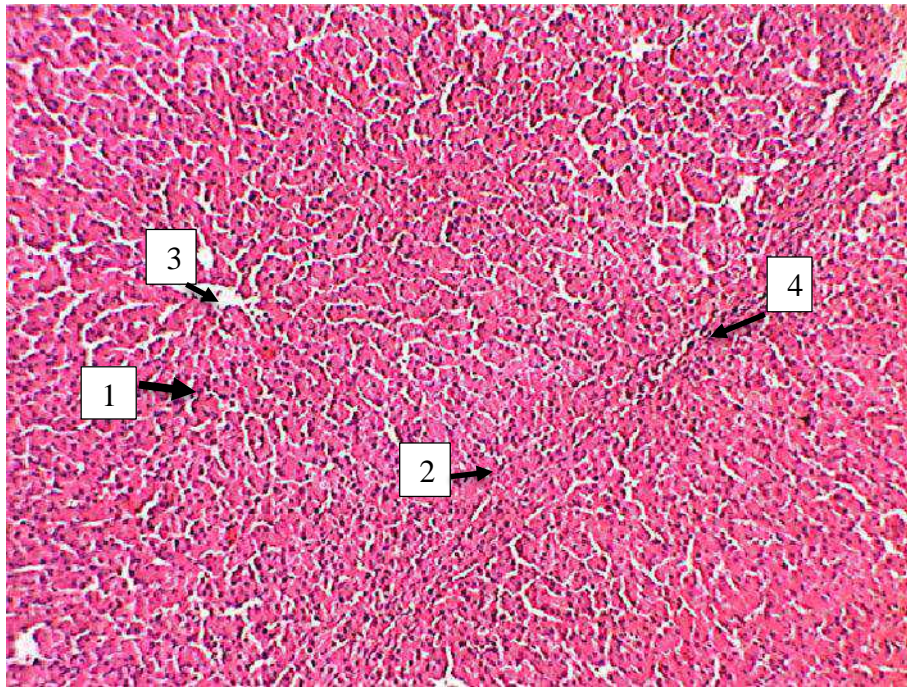


Рисунок 150 – Печень свиньи. Возраст 3 месяца. Печеночная долька, радиальность хорошо выражена. 1 – темные гепатоциты, 2 – светлые гепатоциты, 3 – центральная вена, 4 – интерстициальная ткань. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

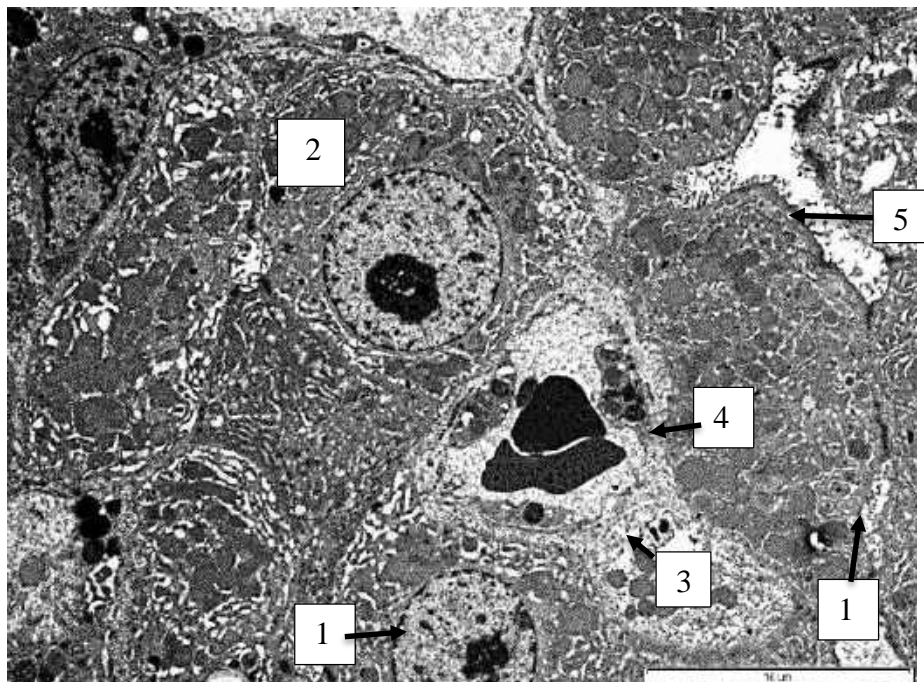


Рисунок 151 – Печень свиньи. Возраст 3 месяца. Межклеточные и сосудистые контакты гепатоцитов. Гепатоциты светлые – 1, гепатоциты темные – 2, синусоидный капилляр – 3, клетка Купфера – 4, желчный капилляр – 5. Электронограмма. Ув. х 3000.

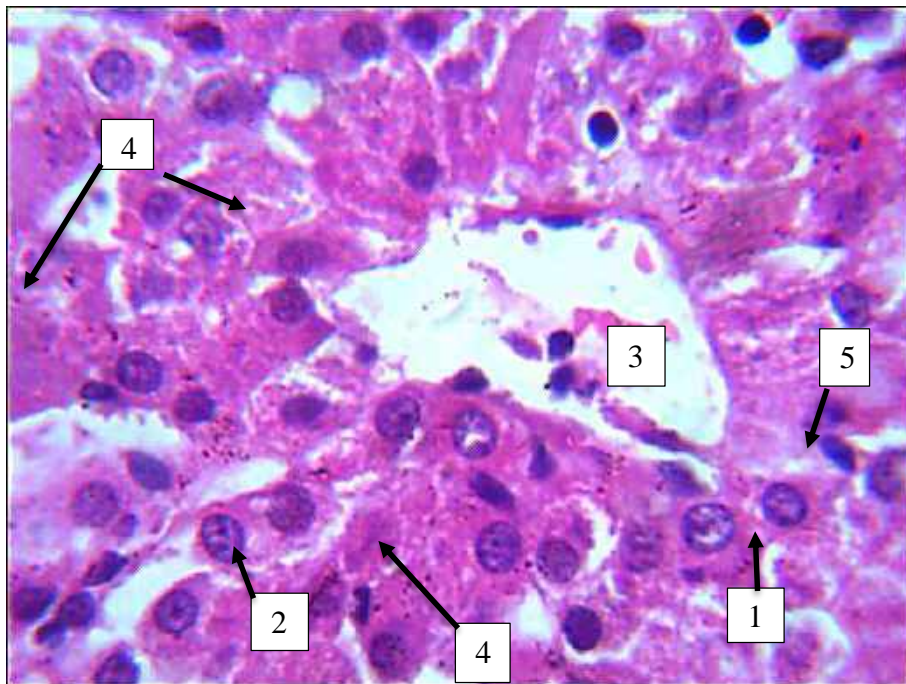


Рисунок 152 – Печень свиньи. Возраст 3 месяца. Центральный участок печеночной дольки.
 1 – гепатоциты, 2 – двуядерные гепатоциты, 3 – центральная вена, 4 – некробиотические гепатоциты, 5 – клетка Купфера. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 100.

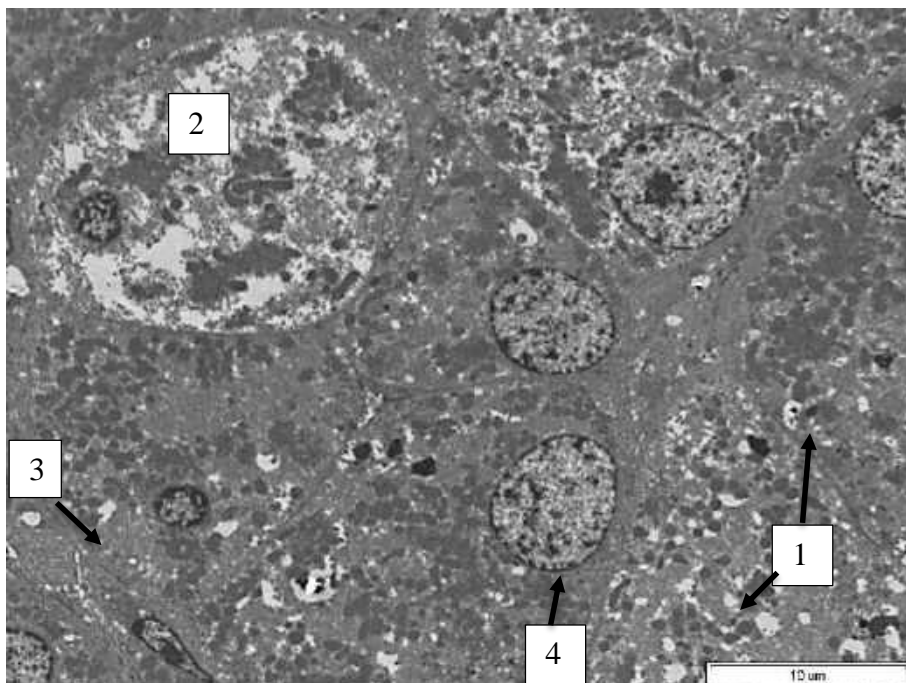


Рисунок 153 – Печень свиньи в возрасте 3 месяца. Гепатоциты с вакуализированной цитоплазмой – 1, центральная вена с хлопьевидным содержимым – 2, некробиотический гепатоцит – 3, утолщенная интерстициальная ткань – 4. Электронограмма. Ув. х 3000.

У шестимесячных животных печень имела красно-коричневый цвет, ее топография и ситопия соответствовали анатомическим критериям. Масса органа у клинически здоровых животных составила $1,31 \pm 0,030$ кг и увеличилась в сравнении с предыдущим периодом за 3 месяца в 2,36 раза, при этом относительная масса печени уменьшилась по отношению к показателю новорожденного животного в 1,92 раза и составила $1,57 \pm 0,24\%$ от общей массы тела свиньи (Приложение Ж, таблица Ж.4).

Микроскопически балочная структура не нарушена. Площадь дольки составила $0,471 \pm 0,34$ мкм² и увеличилась по сравнению с периодом новорожденности в 7,98 раза (Приложение Ж, таблица Ж.7), при этом радиус дольки возрос в 2,82 раза. В отдельных участках органа встречались фрагменты, напоминающие «пчелиные соты» с многочисленными жировыми включениями в паренхиме печени. Разросшаяся соединительная ткань сдавливала порталные тракты и деформировала кровеносные сосуды и желчные протоки (рисунок 154). Количество нормальных гепатоцитов составило $90,3 \pm 0,03\%$, а клеток с разрушенными ядрами, поврежденными деструктивными процессами, – около 10% (Приложение Ж, таблица Ж.16).

Ультраструктура гепатоцитов подтверждала наличие липидных включений (рисунок 155) по типу мелкозернистой очаговой жировой дистрофии. В клетках отмечали набухшие митохондрии, фрагментированную гранулярную ЭПС. В интерстициальной ткани встречались фибробласты по ходу кровеносных сосудов.

Одной из характерных особенностей данного периода является невысокий ядерно-цитоплазматический индекс, который составил $0,14 \pm 0,08$ (Приложение Ж, таблица Ж.18), что вызвано функциональным ростом цитоплазмы гепатоцитов, увеличением количества органоидов и субклеточных структур и высокой метаболической активностью печени в период откорма свиней.

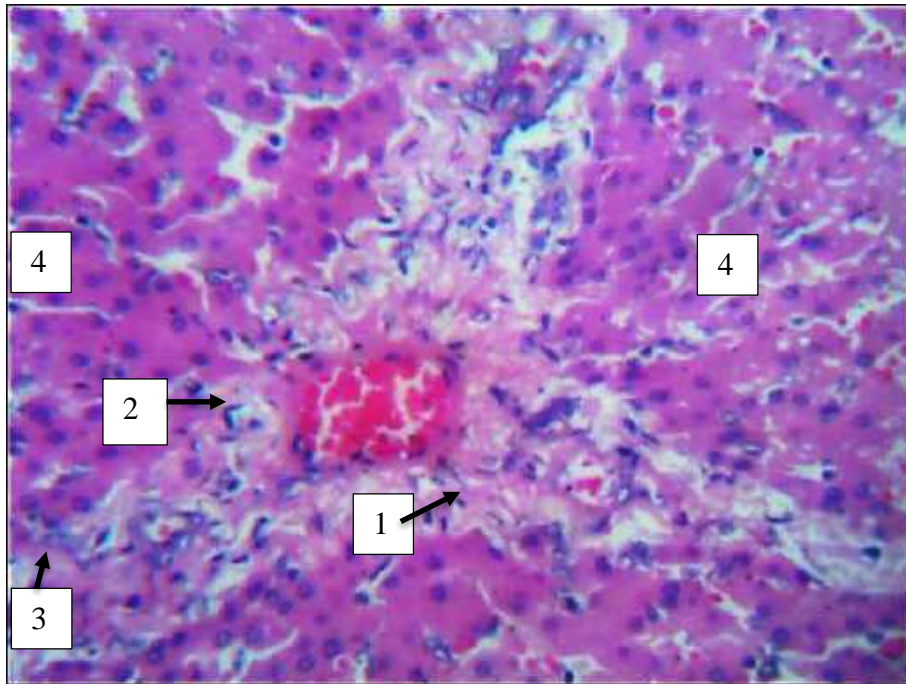


Рисунок 154 – Печень свиньи. Возраст 6 месяцев. Портальный тракт: 1 – артерия с узким просветом, 2 – вена с неправильным растянутым просветом, переполненная эритроцитами, 3 – желчный проток, сдавленный разросшейся интерстициальной тканью, 4 – дисконплексація печеночных балок. Окраска гематоксилином и эозином.

Ок. х 10, об. х 20.

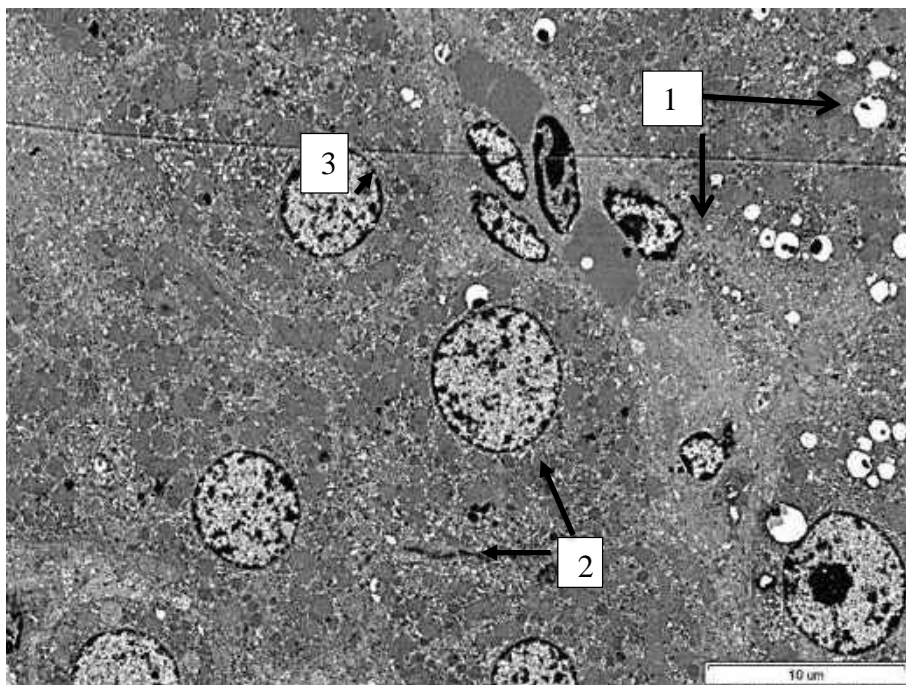


Рисунок 155 – Печень свиньи. Возраст 6 месяцев. Гепатоциты с вакуализированной цитоплазмой с липидными включениями – 1, разросшаяся интерстициальная ткань – 2 с фибробластами – 3. Электронограмма. Ув. х 3000.

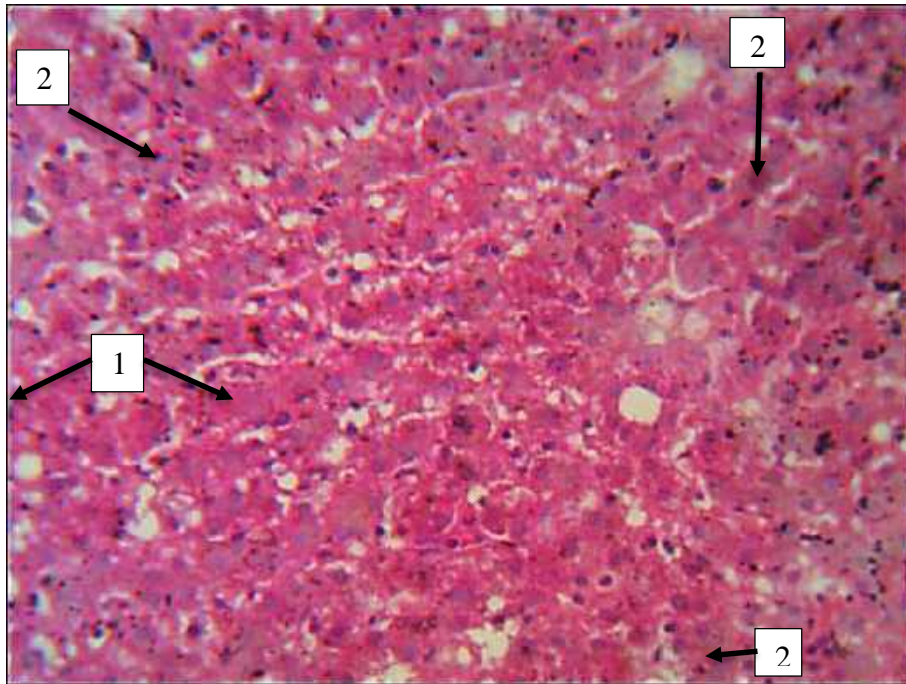


Рисунок 156 – Печень свиньи. Возраст 1 год. Дискомплексация печеночных балок. Гепатоциты с липидными включениями. 1 – некробиотические гепатоциты, 2 – лимфоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

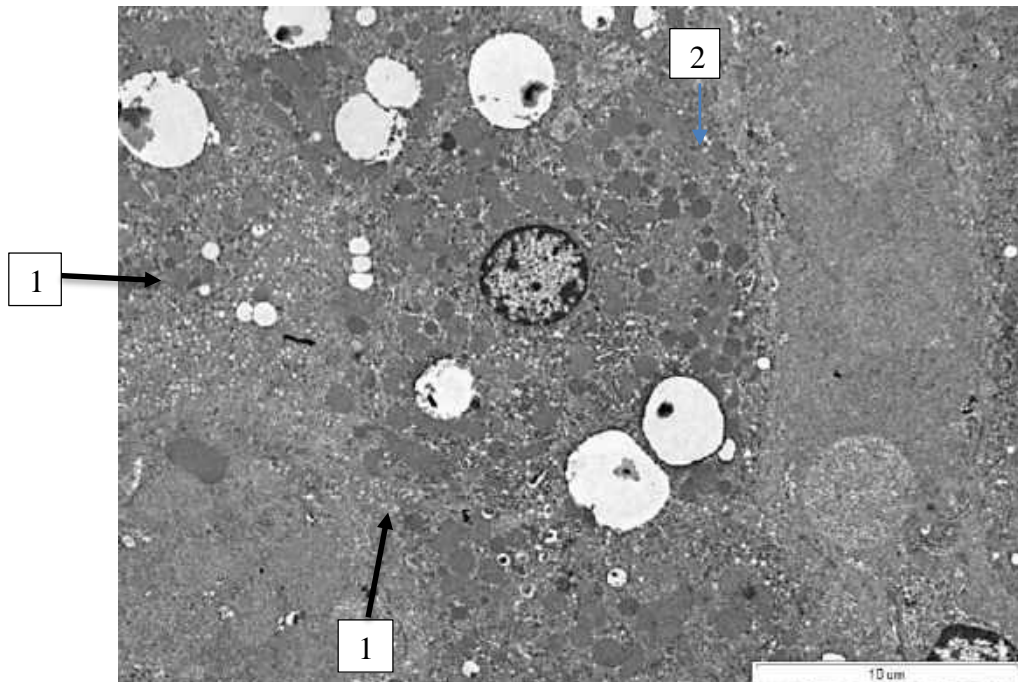


Рисунок 157 – Печень свиньи. Возраст 1 год. Гепатоциты с липидными включениями – 1, расширенный синусоидный капилляр – 2. Электронограмма. Ув. x 3000.

Печень взрослых свиней в возрасте одного года достигала массы $1,87 \pm 0,29$ кг, что составило $1,31 \pm 0,21\%$ от общей массы тела животного. При внешнем осмотре орган был желто-красного цвета, у части животных дряблой консистенции. Микрокартина отдельных участков печени имела сглаженную балочную структуру, просматривалась дифференцировка гепатоцитов на «темные» и «светлые» клетки (рисунок 156, 158), многочисленные липидные включения диффузно рассеяны по зонам долики, обнаружены локусы лимфоцитарной инфильтрации (рисунок 157). Площадь структурно-функциональной единицы печени составила $0,540 \pm 0,12$ мкм², что незначительно больше, чем в предыдущий период ($0,471 \pm 0,34$ мкм²). Количество дегенеративных гепатоцитов до $12,1 \pm 0,04\%$, а число двуядерных гепатоцитов, наоборот, снизилось в 1,23 раза и составило $6,3 \pm 0,11\%$.

В печени годовалых свиней наблюдаются значительные прослойки соединительной ткани. Коллагеновые волокна утолщены, с множественной извилистостью (Рисунок 159), в ядрах гетерохроматин редко распределен вдоль кариолеммы, ядрышко эксцентричное, незначительное по размерам. В некоторых клетках железистой паренхимы наблюдается кариопикноз или кариолизис. Гранулярная ЭПС фрагментарно разделена на небольшие, параллельно идущие каналы со значительным количеством рибосом. Митохондрии крупные, овальной формы, с просветленным матриксом. Микротельца редко рассеяны вокруг комплекса Гольджи. Лизосомы сконцентрированы около перинуклеарной зоны. Крупные капли гликогена смещены в сторону билиарного конца гепатоцитов. Незначительное количество липидных капель. Для животных данной группы характерна стабилизация цитологических показателей клеток железистой паренхимы: ядерно-цитоплазматический индекс остается на прежнем уровне ($0,14 \pm 0,06$) средняя площадь ядра гепатоцитов составляет $398,4 \pm 81,3$ мкм², относительная площадь цитоплазмы гепатоцита составила 70,6% от площади клетки.

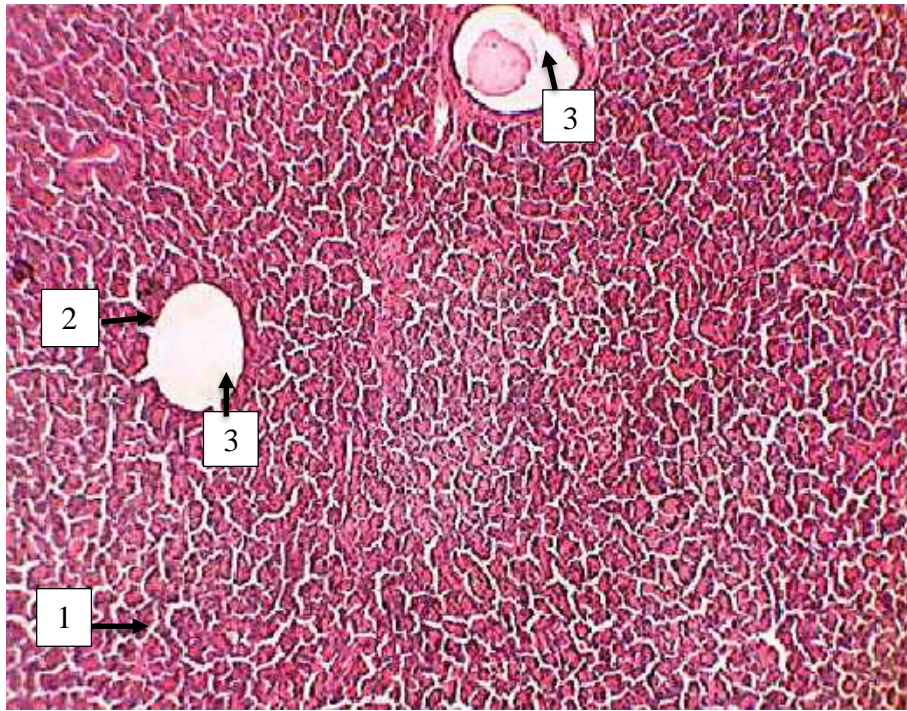


Рисунок 158 – Печень свиньи. Возраст 1 год. Центральный участок печеночной доли.
 1 – светлые гепатоциты, 2 – темные гепатоциты, 3 – центральная вена. Окраска гематоксилином
 и эозином. Ок. 10, об. 20.

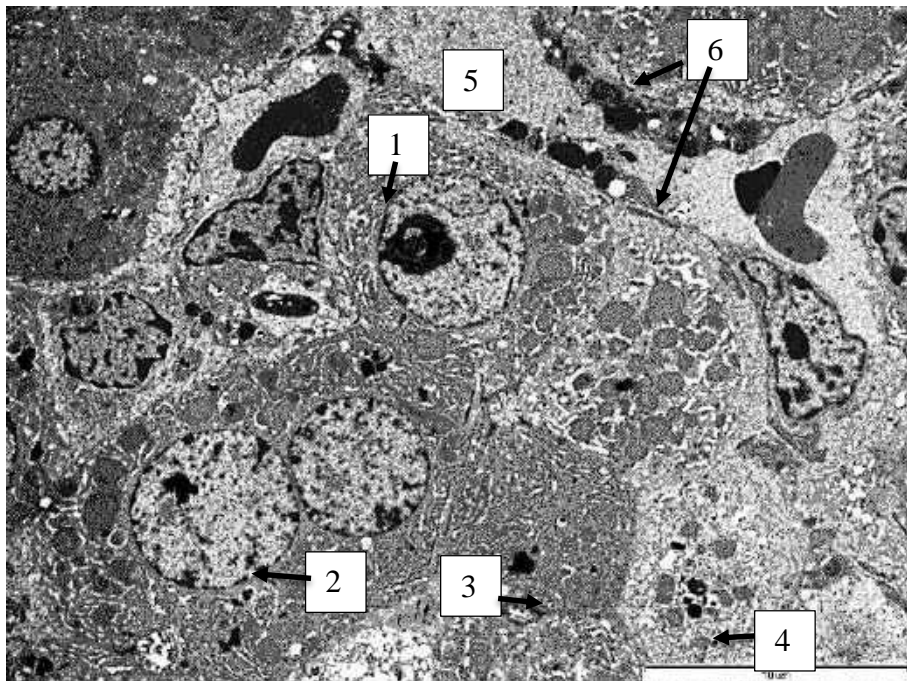


Рисунок 159 – Печень свиньи. Возраст 1 год. Выраженный клеточный полиморфизм
 гепатоцитов: с одним ядром – 1, двуядерные – 2, с кариопикнозом – 3, с кариорексисом – 4
 синусоидный капилляр с набухшим ядром эндотелиоцита – 5, Pit-клетки – 6. Ув. x 4000

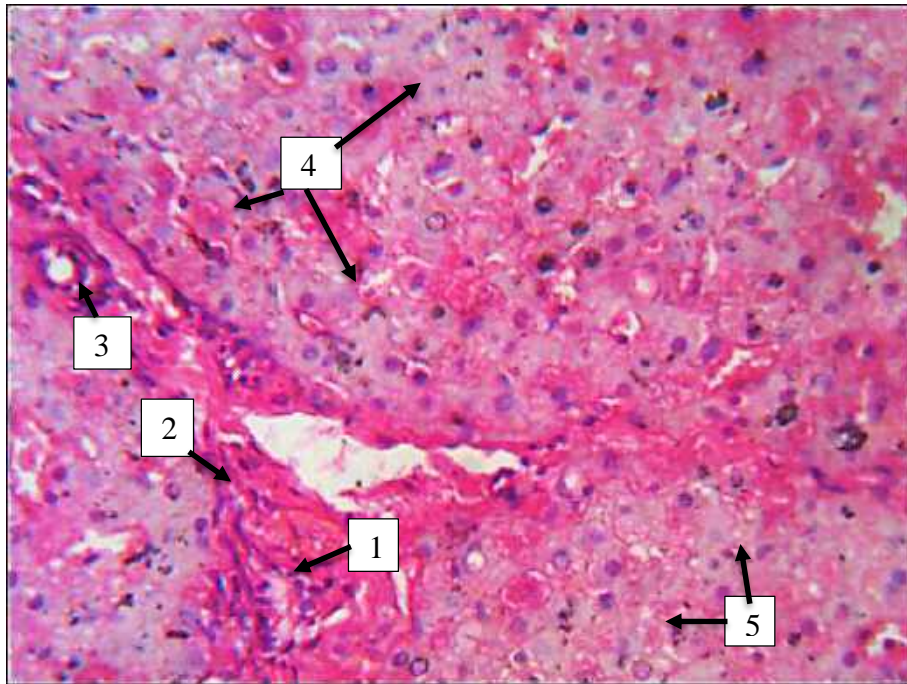


Рисунок 160 – Печень свиньи. Возраст 2 года. Портальный тракт: 1 – артерия, 2 – вена, 3 – желчный проток, 4 – тельца Маллори (гиалино-капельная дистрофия), 5 – некробиоз гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20.

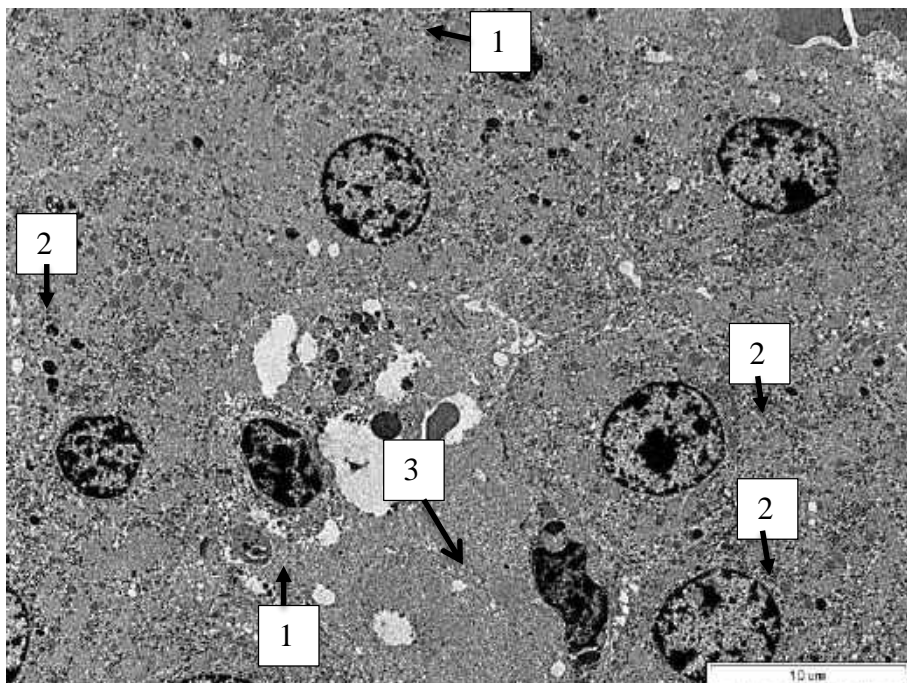


Рисунок 161 – Печень свиньи в возрасте 2 года. Фокус с гиалиново-капельной дистрофией гепатоцитов. Дегенеративный гепатоцит – 1, нормальные гепатоциты – 2, фибробласт – 3. Электронограмма. Ув. x 3000.

У свиней в возрасте 2 лет печень красно-коричневого или желто-коричневого цвета, плотной консистенции. Ее масса $2,24 \pm 0,32$ кг при относительном соотношении с живой массой тела животного $1,12 \pm 0,25\%$. Данный показатель самый низкий у обследованных в эксперименте свиней. Микроскопически балочная структура дисконкомплексована, нечетко выражены границы между отдельными дольками, площадь которых составила $0,480 \pm 0,31$ мкм², что на 8,88% меньше, чем в предыдущей возрастной группе. Вокруг порталных трактов происходило разрастание интерстициальной междольковой ткани (рисунок 160), что вызвало сдавливание кровеносных сосудов и желчных протоков. Среди клеток пораженных участков органа встречались тельца Маллори как маркер гиалино-капельной дистрофии печени (рисунок 161). В поврежденных печеночных дольках количество дегенеративных гепатоцитов возросло в 1,28 раза в сравнении с показателем у годовалых свиней. Коэффициент нормализации паренхимы составил $5,38 \pm 0,02$, что явилось самым низким критерием цитологического состояния органа за весь постнатальный период (Приложение Ж, таблица Ж.16). Ультраструктура гепатоцитов характеризовалась многочисленными деструктивными поражениями органоидов в виде разрушения мембран митохондрий, фрагментации гранулярной ЭПС, кариопикноза и/или кариорексиса, присутствия липидных включений (рисунок 161).

Таким образом, при анализе морфометрических характеристик печени установлено, что в плодный период паренхима не имеет балочной структуры, в дольках встречаются очаги кроветворения, гепатоциты обладают наиболее высоким ядерно-цитоплазматическим индексом за весь период наблюдения, что свидетельствует об активной функциональной нагрузке органа в неонатальный период онтогенеза. В постнатальный период развития площадь ядра гепатоцитов увеличивается до шестимесячного возраста и стабилизируется к окончанию первого года жизни, что свидетельствует об активной перестройке генетического аппарата клетки. Патоморфологические изменения в печени наблюдались с трех месяцев в форме токсической и белковой дистрофии, а старше 6-месячного возраста – в форме жировой дистрофии, что подтверждалось как на световом, так

и на ультрамикроскопическом уровне. Количество дегенеративных гепатоцитов наиболее высоким зафиксировано как у плодов в возрасте 49 суток, так и в постнатальном периоде жизни на второй неделе и у свиней годовалого и двухлетнего возраста.

Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики печени свиней при моделировании ОДП

При воспроизведении экспериментального панкреатита на 10 свиньях крупной белой породы массой 5-5,5 кг в возрасте 30 суток постнатального периода развития обращали внимание на патоморфологические изменения печени. Животных разделили на 2 группы: контрольную (5 животных) и экспериментальную (5 животных).

У контрольной группы животных вскрытие проводилось после эвтаназии в 1, 3, 7, 14 и 21-е сутки.

При вскрытии контрольных животных и осмотре брюшной полости расположение органов не нарушено. Брюшина серо-розового цвета, не утолщена, гладкая и блестящая. Печень красно-коричневого цвета, плотной консистенции, масса органа $0,229 \pm 0,05$ кг, что составило $2,82 \pm 0,03\%$ от общего веса животного. Гистологическая картина представлена полигональными дольками площадью $0,097 \pm 0,018$ мкм² с выраженной балочной структурой (рисунок 162). Морфометрические характеристики соответствуют месячному возрасту свиней (см. предыдущую главу). Количество нормальных гепатоцитов $90,8 \pm 0,15\%$ при КНП $9,86 \pm 0,08$ свидетельствует о функционально активном состоянии гепатоцитов. Ультраструктура гепатоцита представлена круглым ядром площадью $31,5 \pm 5,0$ мкм² и органоидами, рассеянными в цитоплазме. ЯЦИ составил $0,3 \pm 0,07$, что характерно для активно растущих и функционирующих клеток.

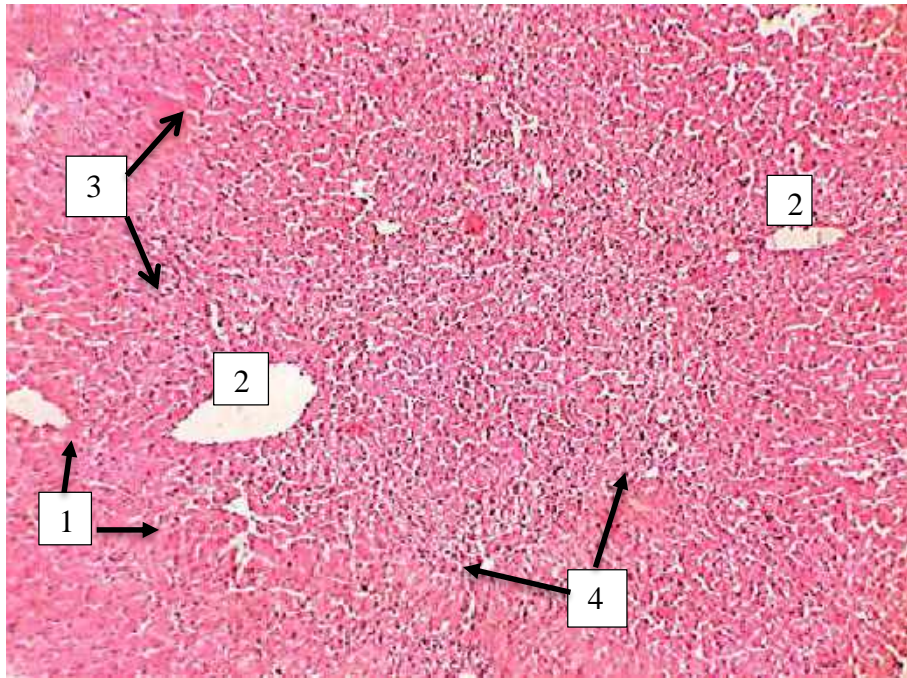


Рисунок 162 – Печень свиньи. Возраст 1 месяц. Контроль. Центральный участок печеночной дольки. 1 – гепатоциты, 2 – центральная вена, 3 – интерстициальная ткань, портальный тракт – 4. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20.

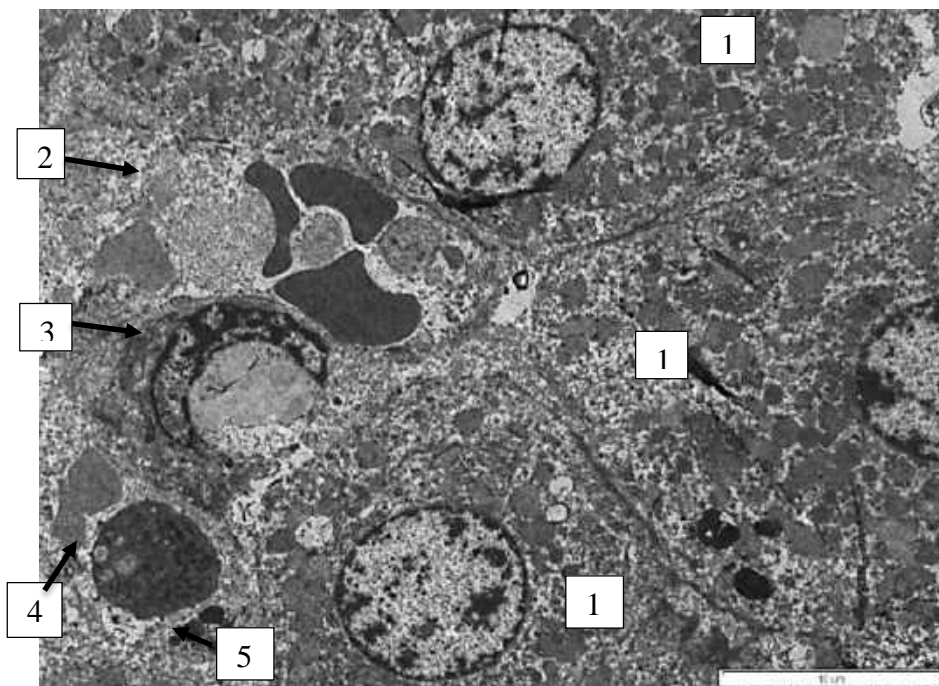


Рисунок 163 – Печень свиньи. 1-е сутки ОДП. Гепатоциты – 1, кровенаполненный синусоидный капилляр – 2, активированный макрофаг – 3, базофил – 4 и тромбоцит – 5 в просвете капилляра. Электронограмма. Ув. x 4000.

В ходе эксперимента по моделированию острого деструктивного панкреатита в течение первых суток пало животное № 1, при вскрытии которого печень имела вишнево-красный цвет, плотной консистенции, со среза стекала жидкость красного цвета. Масса органа незначительно увеличена – 0,237 кг, (Приложение Ж, таблица Ж.5), что составило 3,5% от показателя контрольных животных. При гистологическом исследовании выявлено кровенаполнение сосудистого русла органа: центральных вен, внутридольковых капилляров и вен портальных трактов. В результате печеночные балки сдавлены наполненными сосудами. Площадь долек с капиллярами увеличилась до 0,106 мкм², т.е. на 9,2%. В паренхиме печени встречались диапедезные кровоизлияния, а электронная микроскопия демонстрировала выход активированных макрофагов из сосудистого русла в поврежденную токсинами паренхиму печени (рисунок 163). Площадь гепатоцита увеличилась до 140,4±0,02 мкм², при этом площадь ядра осталась прежней (32,6±0,45 мкм²). Митохондрии набухшие, с частично разрушенным матриксом.

Гибель второго поросенка произошла на 3-и сутки эксперимента, масса его тела уменьшена в сравнении с контрольными животными на 2,3% (Приложение Ж, таблица Ж.5). При посмертном исследовании печень неизменных размеров, с острыми краями, с незначительной бугристой поверхностью (рисунок 164). Масса органа 0,219 кг уступает показателю контрольных животных на 4,4%. Площадь печеночной дольки (0,093 мкм²) незначительно уменьшена как за счет снижения площади гепатоцитов, так и ядер клеток (Приложение Ж, таблица Ж.8). Значительное количество некробиотических гепатоцитов располагались вокруг центральной вены, что характеризуется как центрлобулярный некроз с различными деструктивными повреждениями клеток. Количество дегенеративных гепатоцитов составило 17,76±0,05% и увеличилось в 1,93 раза в сравнении с контрольными животными (Приложение Ж, таблица Ж.20), а КНП печени значительно снижен (4,63±0,02), т.е. в 2,12 раза.

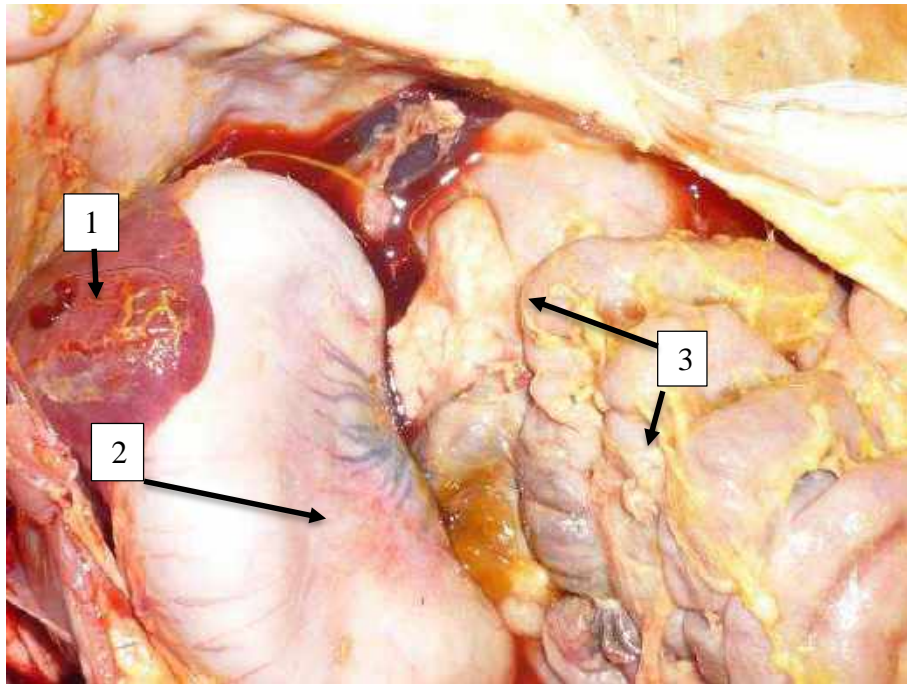


Рисунок 164 – Внутренние органы свиньи. 3-и сутки ОДП. Печень в состоянии зернистой дистрофии – 1, застойная гиперемия стенки желудка – 2, спайки толстой кишки – 3.

Макрофото. Умен. х 4.

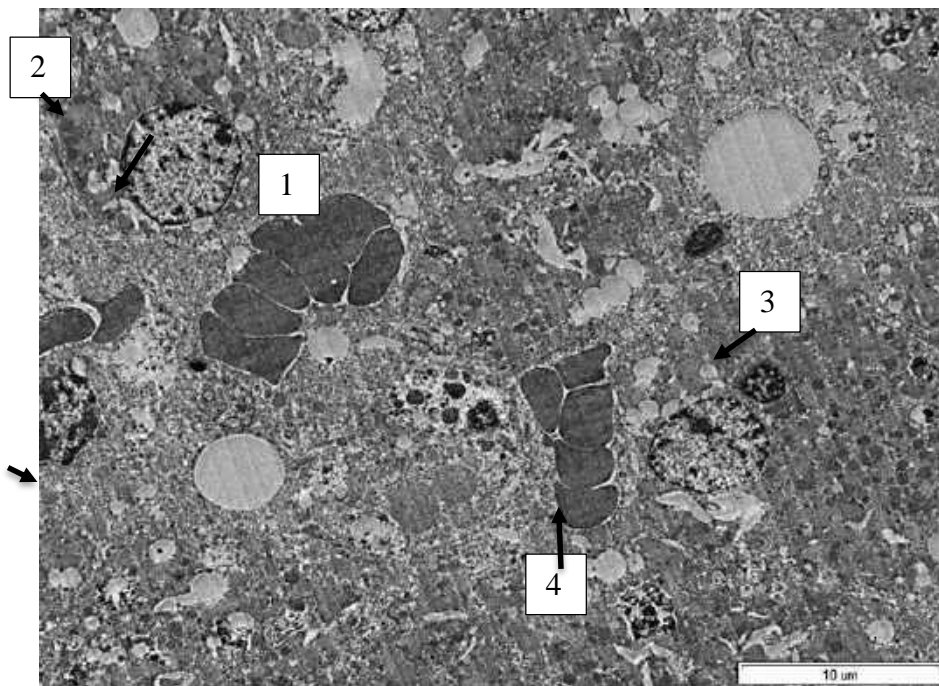


Рисунок 165 – Печень свиньи. 3-и сутки ОДП. Центролобулярный некроз гепатоцитов. 1 – центральная вена, 2 – нормальный гепатоцит, 3 – дегенеративный гепатоцит с ядром в состоянии карнопикноза, 4 – синусоидный капилляр с эритростазом.

Электроннограмма. Ув. х 3000.

Животное № 3 было выведено из эксперимента на 7-е сутки. Печень светло-коричневого цвета, плотной консистенции. В брюшинной полости транссудат красного цвета, проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки с геморрагиями, поджелудочная железа отекающая, спайки переходят на тонкую кишку и желудок (рисунок 166). Масса печени у экспериментального животного № 3 составила 0,215 кг, относительный весовой показатель самый низкий за весь период эксперимента (2,69%) (Приложение Ж, таблица Ж.5). При гистологическом исследовании в паренхиме печени обнаружены вакуолизированные участки с признаками лимфоидной инфильтрации (рисунок 167). Сосуды портальных трактов и центральные вены гиперемированы. Балочная картина печеночных долек нарушена. Между гепатоцитами в состоянии баллонной (гидропической) дистрофии встречались тельца Каунсильмена с эозинофильной цитоплазмой. Количество дегенеративных гепатоцитов достигло $15,0 \pm 0,39\%$. Площадь гепатоцита у животного № 3 составила $129,9 \pm 0,12$ мкм², что на 4,95% ниже морфометрического показателя контрольных свиней.

Дистрофические поражения клеток печени подтверждались ультрамикроскопическими исследованиями. Встречались гепатоциты с мелко- и средневакуолизированной цитоплазмой (рисунок 168); ядра клеток в состоянии кариопикноза и/или кариорексиса, их площадь $30,1 \pm 0,25$ мкм² ниже ядерного показателя здоровых животных на 4,45% (Приложение Ж, таблица Ж.19). В цитоплазме клеток разрушена гранулярная ЭПС, митохондрии круглые или овальные, с поврежденными и свободно расположенными кристами. Лизосомы заполнены светлым содержимым. В интерстициальной ткани значительное количество фибрина и фибробластов с овальными ядрами и мелкими глыбками гетерохроматина. Данная картина изменений печени характерна при развитии баллонной (гидропической) дистрофии.

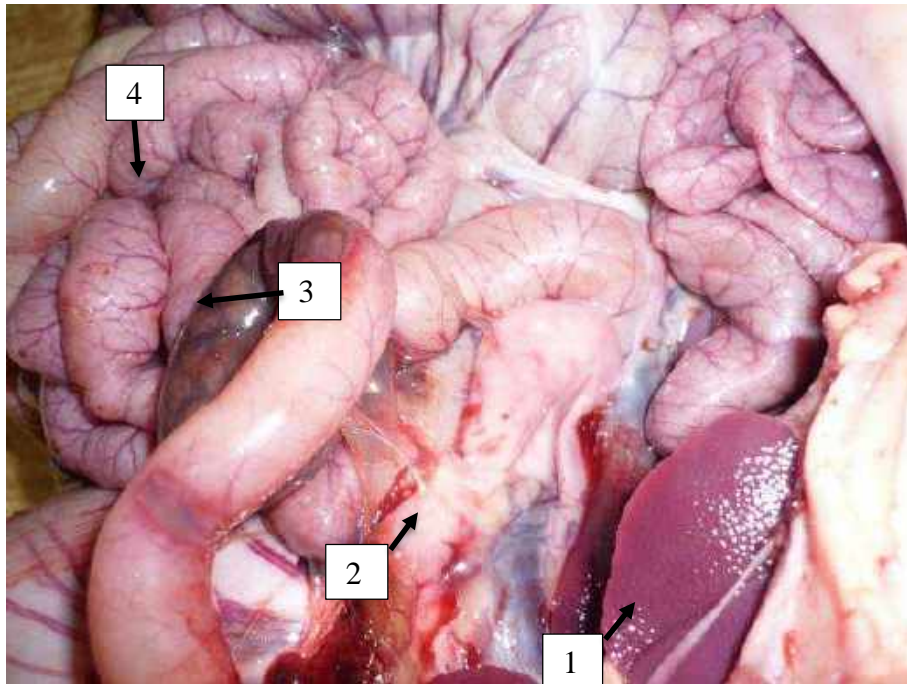


Рисунок 166 – Внутренние органы брюшной полости свиньи. 7-е сутки ОДП. Зернистая дистрофия печени – 1, отечная поджелудочная железа – 2, геморрагический энтерит – 3, застойная гиперемия толстой кишки – 4. Макрофото. Умен. х 4.

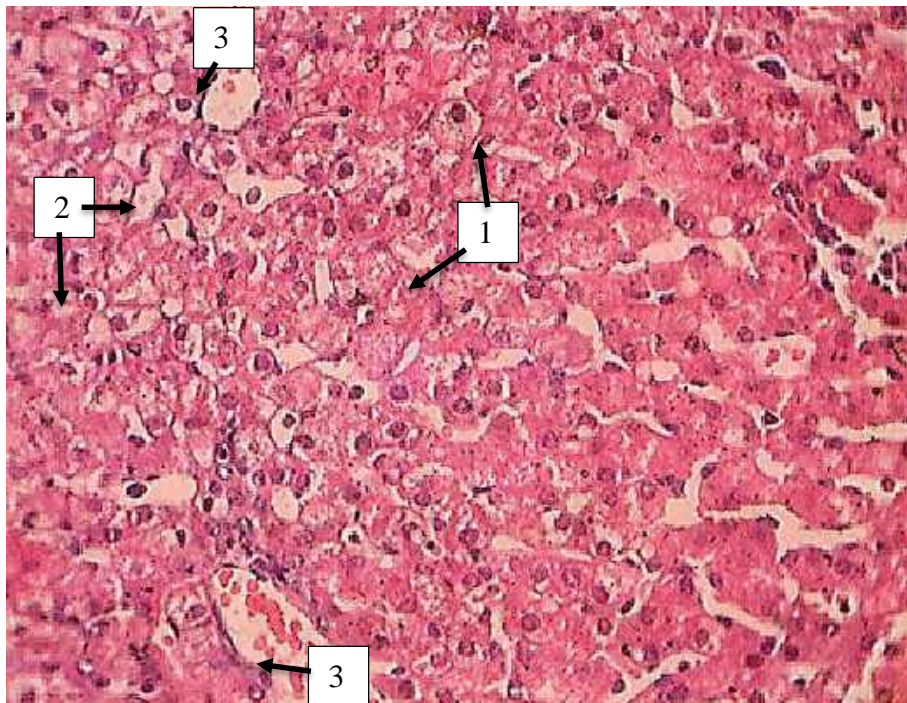


Рисунок 167 – Печень свиньи. 7-е сутки ОДП. Центральный участок печеночной дольки.
1 – гепатоциты в состоянии баллонной (гидропической) дистрофии, 2 – уменьшенные в размерах гепатоциты с эозинофильной цитоплазмой (тельца Каунсильмена), 3 – центральная вена. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20.

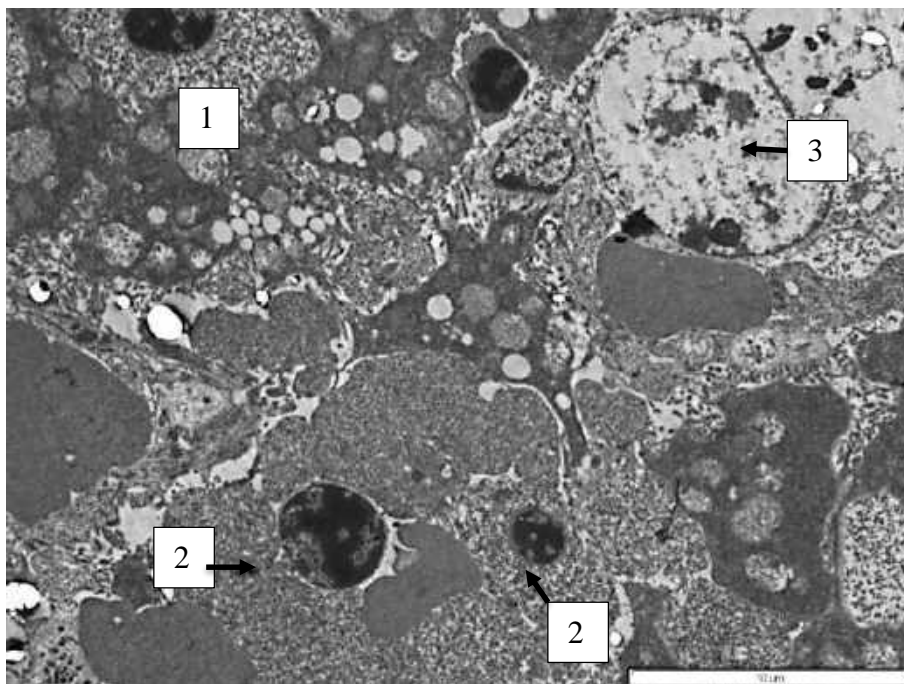


Рисунок 168 – Печень свиньи. 7-е сутки ОДП. Гепатоциты в состоянии гидropической (баллонной) дистрофии – 1, дегенеративные гепатоциты – 2, фибробласт в интерстициальной ткани – 3. Электронограмма. Ув. x 4000.

Животное № 4 выведено из эксперимента по моделированию панкреатита у свиней на 14-е сутки. Печень красно-коричневого цвета, плотной консистенции, с серыми пятнами под капсулой, с поверхности разреза стекала прозрачная серозная жидкость. Масса органа 0,220 кг при относительной доле 2,71%, что ниже показателя здоровых животных на 0,11%. Микроскопически нарушена структура долек из-за многочисленных диапедезных кровоизлияний, которые изменили форму печеночных балок (рисунок 169, 170). При этом площадь дольки увеличилась до 0,102 мкм² как за счет площади гепатоцита, так и его ядра (132,2±0,71 и 31,9±0,15 мкм² соответственно) (Приложение Ж, таблица Ж.8). Ядерно-цитоплазматический индекс незначительно повысился – до 0,31±0,07. Количество дегенеративных гепатоцитов снизилось по сравнению с предыдущим периодом (7 суток ОДП) до 12,9±0,15%, т.е. на 14%, стало встречаться больше в 1,68 раза двуядерных клеток (3,2±0,32%). В интерстициальной ткани значительное количество коллагеновых волокон с многочисленными фибробластами.

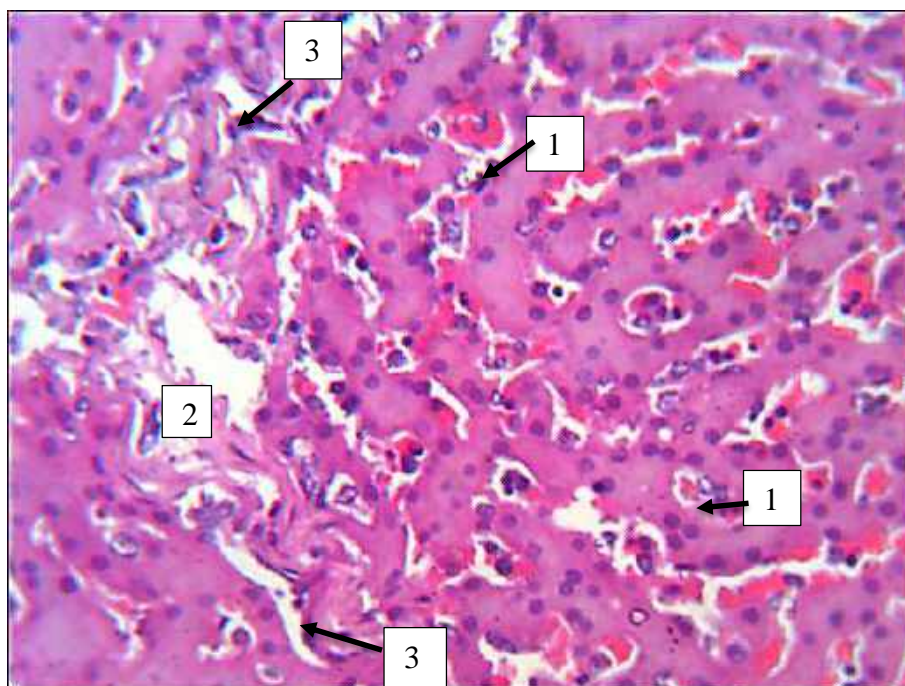


Рисунок 169 – Печень свиньи. 14-е сутки ОДП. Некробиоз печеночной дольки с диапедезными кровоизлияниями. Гепатоциты – 1, портальный тракт – 2, интерстициальная ткань с утолщенными коллагеновыми и эластическими волокнами – 3. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20.

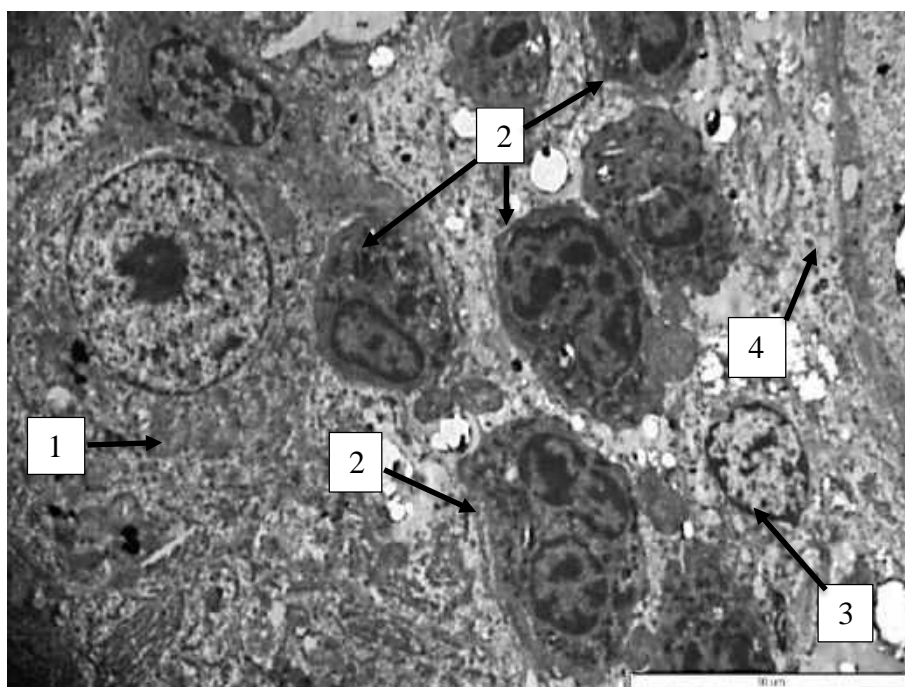


Рисунок 170 – Печень свиньи. 14-е сутки ОДП. Нейтрофильная инфильтрация паренхимы. Гепатоцит – 1, нейтрофилы – 2, фиброцит – 3, коллагеновое волокно – 4. Электронограмма. Ув. х 4000.

При завершении эксперимента по моделированию деструктивного панкреатита у свиней на 21-е сутки у животного № 5 при вскрытии установлено, что печень имела пестрый рисунок и дряблую консистенцию. Ее масса составила 0,225 кг, что ниже, чем у здоровых животных группы контроля, на 1,8%. При гистологическом изучении выявлены многочисленные очаги локального и тотального некроза паренхимы органа (рисунок 171, 172). Сосуды портальных трактов и центральные вены склерозированы. Их стенки значительно утолщены, просветы изменены и уменьшены в диаметре. Наиболее характерные участки с некробиотическими гепатоцитами расположены вокруг центральной вены. Дискомплексаия печеночных балок выражена по всей площади поврежденных печеночных долек. Их площадь составила $0,105 \pm 0,012$ мкм², что превышает аналогичный показатель контрольных животных на 8,24%, но за счет дегенеративных и некробиотических гепатоцитов. Ядерно-цитоплазматический индекс гепатоцитов составил $0,3 \pm 0,03$, что совпало со значением здоровых животных (Приложение Ж, таблица Ж.19). Количество поврежденных клеток составило максимальный показатель в ходе эксперимента – $18,1 \pm 0,18\%$ (Приложение Ж, таблица Ж.20). Коэффициент нормализации паренхимы ($4,52 \pm 0,31$) сопоставим лишь с показателем острого течения патологического процесса на 3-и сутки ОДП (Приложение Ж, таблица Ж.20). Площадь нормальных гепатоцитов составила $134,1 \pm 0,12$ мкм², что лишь на 1,8% ниже, чем у здоровых животных. Количество двуядерных гепатоцитов увеличилось в 2,66 раза ($4,0 \pm 0,64$) по сравнению с морфометрическим показателем контрольных животных, что свидетельствовало об активных регенераторных процессах, проходящих в органе. В ультраструктуре дегенеративных гепатоцитов увеличилось количество мелких липидных включений, уплотнился ядерный хроматин, митохондрии носили следы дистрофических повреждений (рисунок 172). Картина патологического процесса, происходящего в органе, характерна для жировой и токсической дистрофии печени.

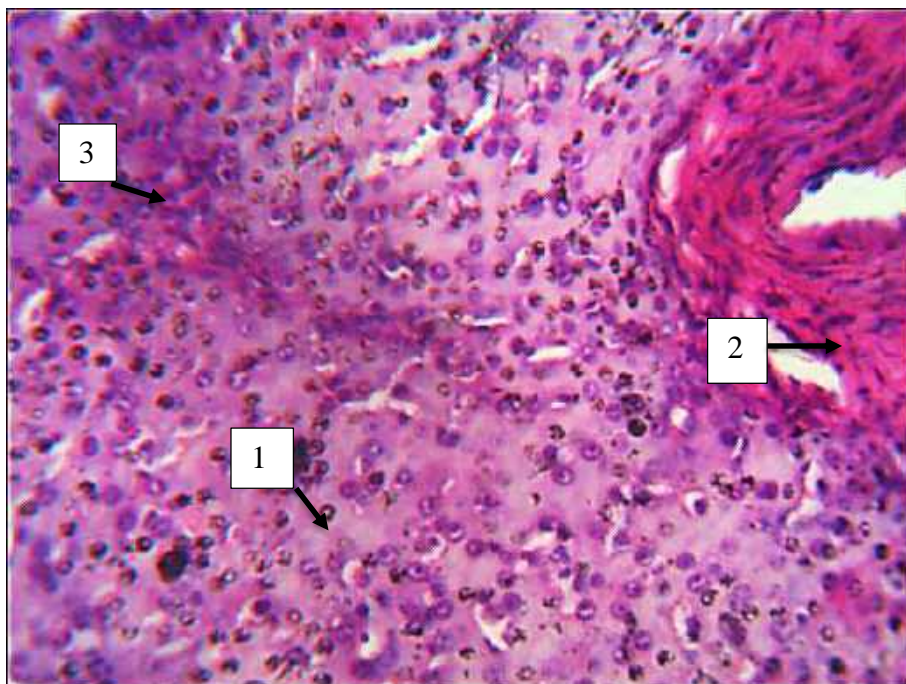


Рисунок 171 – Печень свиньи. 21-е сутки ОДП. Центролобулярный некроз гепатоцитов. Склероз центральной вены. 1 – гепатоциты, 2 – центральная вена, 3 – лимфогистиоцитарный инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20.

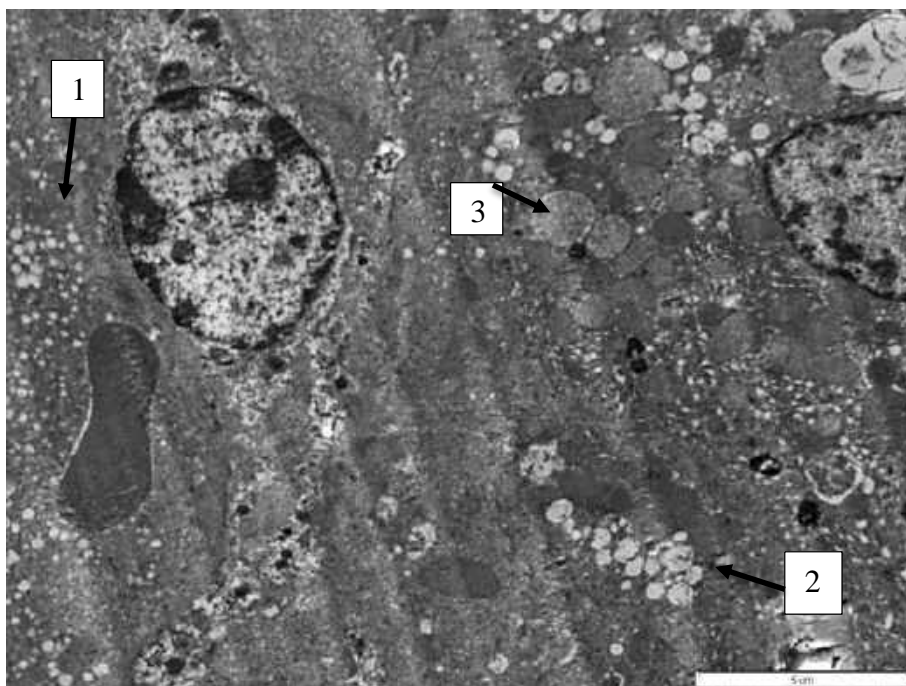


Рисунок 172 – Печень свиньи. 21-е сутки ОДП. Мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов – 1, липидные включения – 2, немногочисленные митохондрии с разрушенным матриксом – 3. Электронограмма. Ув. x 6000.

3.5.2 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики селезенки крыс и свиней при моделировании острого деструктивного панкреатита

У крысы (*Rattus albus*) из-за особенностей пространственного расположения органов брюшной полости поверхность селезенки, прилегающая к левой реберной стенке, называется париетальной (*facies parietalis*), а обращенная к желудку – висцеральной (*facies visceralis*). Обе поверхности селезенки отделены одна от другой передним (*margo cranialis*) и задним (*margo caudalis*) краями, которые сходятся у концов селезенки. Различают верхний конец (*extremitas superior*), обращенный кверху и назад к позвоночнику, и нижний конец (*extremitas inferior*) органа, направленный вниз и вперед к левой реберной дуге. Селезенка одета висцеральной брюшиной практически со всех сторон, кроме участка висцеральной поверхности на протяжении ворот, где входят селезеночные сосуды (a. et v. lienales) и нервы (Зеленевский Н.В., 2007).

От ворот селезенки животных идут две брюшинные связки, представляющие продолжение одна другой: желудочно-селезеночная и диафрагмально-селезеночная (lig. gastrolienale et phrenicolienale).

3.5.2.1 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики селезенки крыс при моделировании острого деструктивного панкреатита

У крысы масса селезенки $0,42 \pm 0,04$ г, относительная масса органа $0,17 \pm 0,05\%$, размеры $2,2 \times 1,3 \times 0,3$ см. Трехгранная, вытянутая форма селезенки, цвет красно-коричневый, расположена в левом подреберье брюшной полости (рисунки 173, 174, таблицы 35, 37). Строма селезенки образована рыхлой волокнистой соединительной тканью, которая образует сеть, в ней располагаются кроветворные элементы, составляющие паренхиму селезенки. Толщина капсулы: минимальный размер $8,9 \pm 0,6$ мкм, максимальная толщина $22,8 \pm 2,5$ мкм (таблица 36).

Таблица 35 – Количественная характеристика селезенки крысы и свиньи

Вид млекопитающего	Масса селезенки (г), $M \pm m$	Относит. масса С. / масса тела, %, $M \pm m$	Размеры С.: длина, ширина, толщина (см)
Крыса белая (Rattus albus)	5,6 \pm 1,6	0,17 \pm 0,05	2,2x1,3x0,3
Свинья домашняя (Sus scrofa domestica L.)	133,0 \pm 10,1	0,25 \pm 0,08	25,1x4,1x1,8

Таблица 36 – Толщина капсулы селезенки крысы и свиньи

Вид	Толщина капсулы, мкм	
	Минимальный размер, $M \pm m$	Максимальный размер, $M \pm m$
Крыса, n = 10	8,9 \pm 0,6	22,8 \pm 2,5
Свинья, n = 10	96,1 \pm 7,8	321,0 \pm 30,2

Таблица 37 – Соотношение площадей функциональных зон селезенки крысы и свиньи

Вид животного	Относит. масса С./м/масса тела, %, $M \pm m$	Площадь трабекул, %, $M \pm m$	Площадь белой пульпы, %, $M \pm m$	Площадь красной пульпы, %, $M \pm m$
Крыса, n=10	0,17 \pm 0,05	0,3 \pm 0,1	42,1 \pm 3,8	57,6 \pm 4,0
Свинья, n=10	0,25 \pm 0,08	8,4 \pm 1,4	27,3 \pm 2,4	64,3 \pm 4,5

Таблица 38 – Морфофункциональные особенности структуры селезенки крысы и свиньи

Вид млекопитающего	Относительная масса селезенки/масса тела (%)	Тип красной пульпы (наличие синусов)	Наличие эллипсоидов (ПАМВ)	Наличие развитого опорно-сократит. аппарата	Преобладающая функция
Белая крыса, n=10	0,17 \pm 0,05	синусный	-	-	иммунная
Свинья, n=10	0,25 \pm 0,08	синусный	+++	++	депонирующая и иммунная

Таблица 39 – Морфометрические характеристики белой пульпы селезенки крыс при моделировании ОДП, n=10 (M± m)

Показатели белой пульпы	Этап эксперимента по моделированию ОДП крыс					
	интактные	1-й час	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Суммарная площадь ПАЛВ (мм ²)	0,009± 0,006	0,014± 0,005	0,054± 0,01	0,063± 0,01	0,066± 0,009	0,055± 0,006
Количество лимфоцитов ПАЛВ	23,6± 6,6	115,6± 29,5	51,2± 3,0	101,0± 24,6	109,8± 17,4	88,6± 10,1
Масса селезенки (г)	5,6±1,6	5,7±0,9	5,9±0,9	5,6±0,9	5,4±0,7	5,3±0,9

Белая пульпа наиболее развита у крыс, то есть животных с выраженной функцией иммунной защиты по сравнению со свиньями. Она подразделяется на периартериальные лимфоидные влагалища (ПАЛВ), лимфоидные узелки (ЛУ) и маргинальную зону (МЗ). Каждая из зон выполняет свой ответ иммунной реакции.

Периартериальные лимфоидные влагалища (ПАЛВ) (*vagina lymphoidea periarteriolaris*) окружают центральные артерии в виде цилиндрических компактных скоплений лимфоидной ткани, содержащей лимфоциты, макрофаги. ПАЛВ являются Т-зависимой зоной селезенки, их состояние зависит от развития тимуса. Их площадь у интактных крыс составила $0,009 \pm 0,006$ мкм². ПАЛВ содержат как Т-, так и В-лимфоциты, макрофаги, а также активированные плазматические клетки. По периферии к ПАЛВ плотно прилегают первичные или вторичные (активные) лимфоидные узелки (*nodulus lymphoideus primaries, nodulus lymphoideus secundarius*), которые являются скоплениями В-клеток. Первичные и вторичные лимфоидные узелки – это В-зависимая зона селезенки. Красная пульпа включает в себя три вида сосудистых структур: пульпарные вены, капилляры, синусоиды. Эти сосуды поддерживаются стромой, которая образует селезеночные тяжи (Бильрота) (рисунки 175, 176, 177). Селезенка крыс относится к «синусному» типу с хорошо развитым сосудистым руслом.

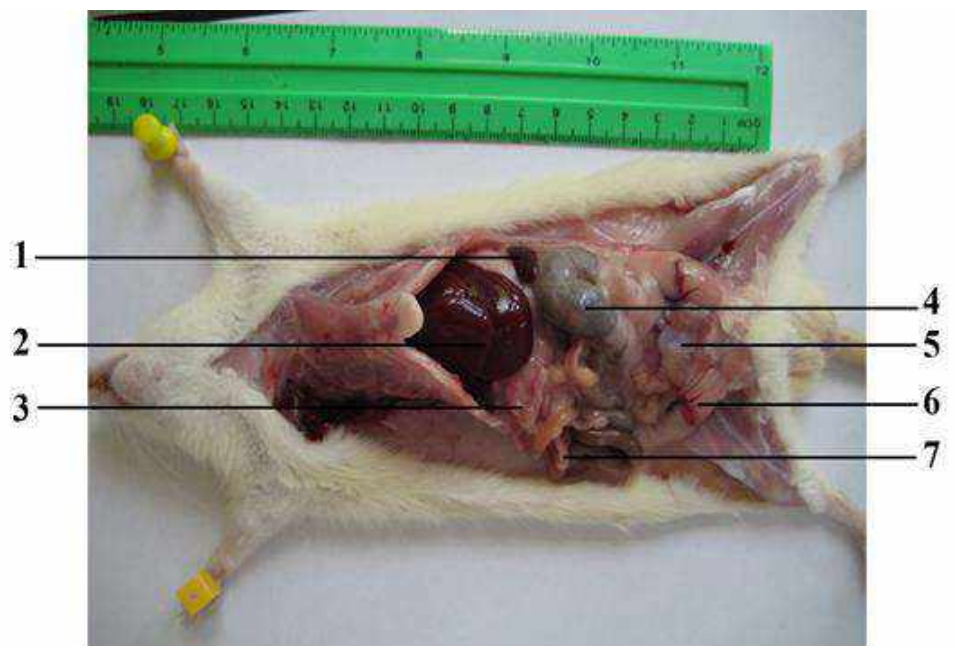


Рисунок 173 – Топография органов брюшной полости крысы, самец, 3 мес.: 1 – селезенка; 2 – печень; 3 – большой сальник; 4 – толстая кишка; 5 – мочевой пузырь; 6 – семенник; 7 – тонкая кишка. Макрофото.



Рисунок 174 – Макропрепарат селезенки крысы, самец, 3 месяца. Париетальная поверхность. Макрофото. Ув. x 1,6.

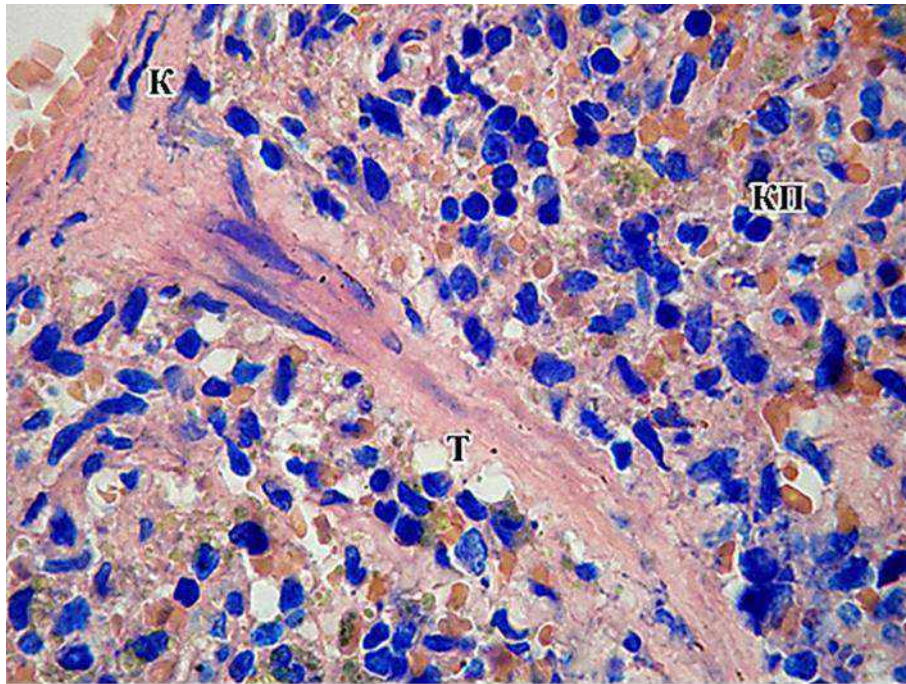


Рисунок 175 – Селезенка крысы, возраст 6 месяцев. Контроль. К – капсула; Т – трабекула; КП – красная пульпа. Окраска азуром II и эозином. Ок. 10, об. 100.

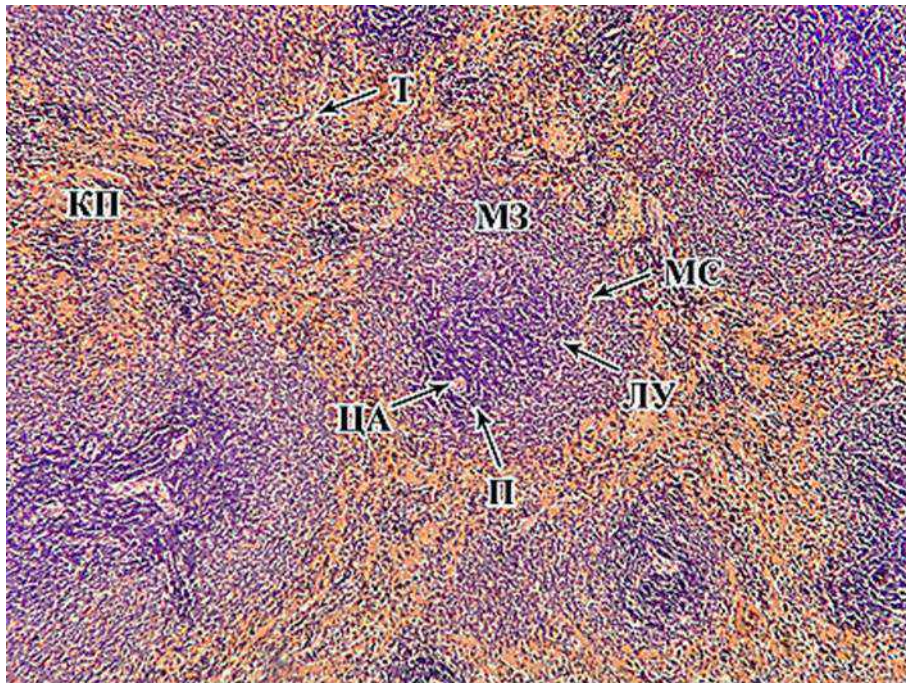


Рисунок 176 – Селезенка крысы, возраст 6 месяцев. Контроль. Структуры белой пульпы: П – периартериальные лимфоидные влагалища; центральная артериола – ЦА. Лимфоидный узелок – ЛУ, МЗ – маргинальная зона, МЗ – маргинальные синусы, КП – красная пульпа, Т – трабекула. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 10.

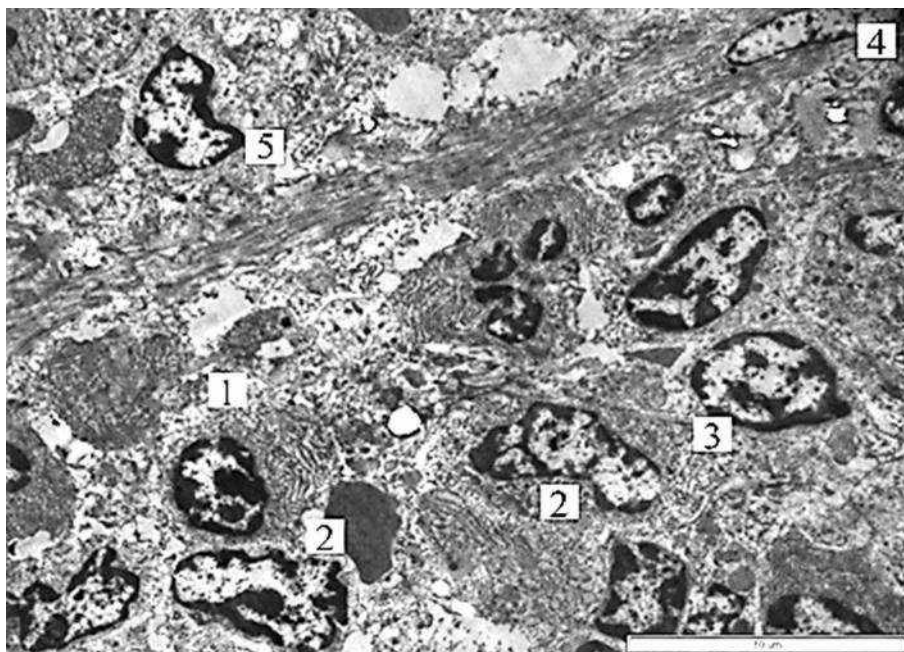


Рисунок 177 – Селезенка крысы, возраст 6 месяцев. Контроль. В маргинальной зоне встречаются плазмоциты – 1, макрофаги – 2, лимфоциты – 3, фибробласт среди коллагеновых и эластических волокон – 4, ретикулярная клетка, прилегающая к волокнам – 5. Ув. х 4000.

В первый час эксперимента в белой пульпе селезенки крыс выявлено достоверное увеличение площади ПАЛВ (Т-клеточные зоны), составляющих белую пульпу, с $0,009 \pm 0,006$ (группа контроля) до $0,014 \pm 0,005 \text{ мм}^2$.

При этом отмечалось возрастание количества лимфоцитов с $23,6 \pm 6,6$ (у интактных животных) до $115,6 \pm 29,5$, то есть в 4,89 раза, что представлено как тотальная гиперплазия лимфоидных узелков на световом и электронномикроскопическом уровнях (рисунки 178, 179). Красная пульпа умеренно кровенаполнена.

В течение первых суток развития панкреатита в селезенке лимфоидные фолликулы уменьшены в размерах, овальной формы, с реактивными центрами, сосуды красной пульпы умеренно полнокровны (рисунок 180). Выявлено значительное количество фагоцитирующих макрофагов (рисунок 181). Количество клеток, образующих ПАЛВ, составило $51,2 \pm 3,0$ ($p < 0,05$), что меньше в 2,25 раза, чем в предыдущем периоде эксперимента (Приложение Ж. Таблица Ж.2). Внешне это выглядело как разрежение клеточной составляющей, окружающей центральную артериолу (рисунок 180), при этом площадь данного компартмента

белой пульпы увеличилась в 3,85 раза в сравнении с предыдущим периодом эксперимента и достигла $0,054 \pm 0,01 \text{ мм}^2$.

К третьим суткам деструктивные процессы в поджелудочной железе продолжали развиваться, что отразилось на морфологии белой пульпы селезенки. Суммарная площадь ПАЛВ увеличилась до $0,063 \pm 0,01 \text{ мм}^2$, т.е. в 7 раз в сравнении с контролем ($0,009 \pm 0,006 \text{ мм}^2$). Количество лимфоцитов в ПАЛВ достигло $101,0 \pm 24,6$, больше в 4,27 раза, чем у интактных животных ($p < 0,05$). Отмечена умеренная делимфатизация маргинальной зоны лимфоидных узелков (рисунок 182). Выявлено очаговое полнокровие красной пульпы с локусами нейтрофильной инфильтрации (рисунок 183).

На седьмые сутки развития альтеративного процесса в поджелудочной железе иммунная реакция селезенки выражалась в увеличении среднего количества клеток ПАЛВ ($109,8 \pm 17,4 \text{ мм}^2$) в 7,33 раза в сравнении с контрольными животными, а суммарная площадь Т-клеточных зон селезенки крыс достоверно возросла по сравнению с интактными животными в 4,65 раза и составила $0,066 \pm 0,009 \text{ мм}^2$. Выявлены слияние отдельных фолликулов и формирование вторичных лимфоидных узелков (рисунок 184). Отмечено диффузное полнокровие красной пульпы, что на ультрамикроскопическом уровне подтверждалось переполненными синусоидами с мигрирующими клеточными элементами (рисунок 185). К завершению эксперимента по моделированию острого панкреатита на 14-е сутки в белой пульпе крыс площадь ПАЛВ равнялась $0,055 \pm 0,006 \text{ мм}^2$, что значительно выше по сравнению со здоровыми животными, т.е. в 6,11 раза, а количество иммунокомпетентных клеток достигло $88,6 \pm 10,1$, что в 3,75 раза больше, чем у интактных животных ($p < 0,05$). Лимфоидные узелки увеличены за счет клеточной гиперплазии, в них отсутствуют светлые центры. В красной пульпе умеренно наполнены кровеносные сосуды, в них выявлялись стазы, сладжи и в незначительном количестве полиморфоядерные лейкоциты. Стенки центральных артерий утолщены за счет слабовыраженного гиалиноза (рисунок 186, 187).

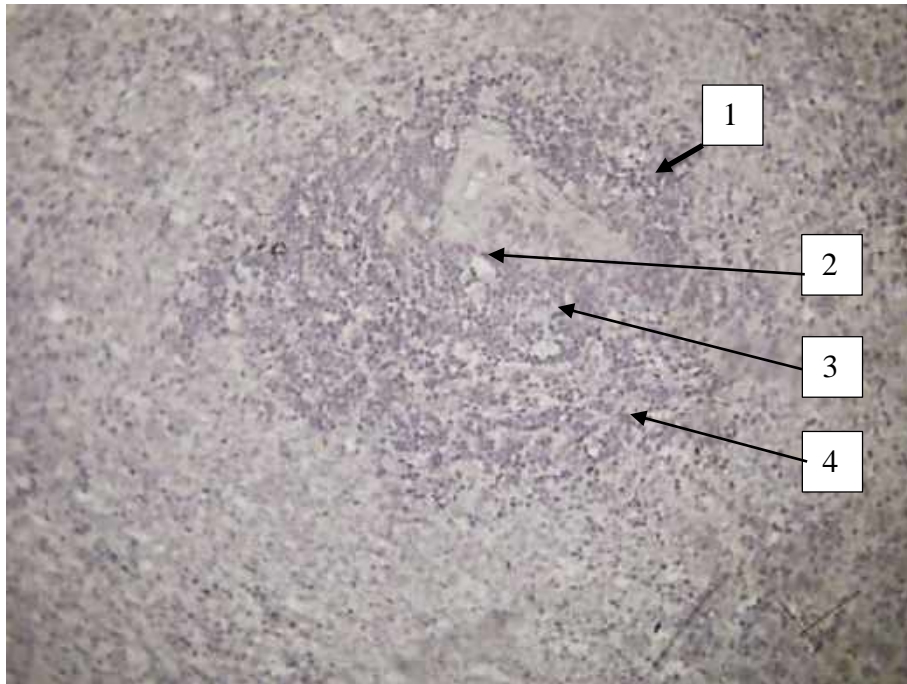


Рисунок 178 – Селезенка крысы. 1 час ОДП. Белая пульпа. Лимфоидный узелок – 1, центральная артериола – 2, периартериальное лимфоидное влагалище – 3, мантийная зона – 4, умеренное полнокровие красной пульпы. Окраска гематоксилином и эозином.

Ок. x 10, об. x 20.

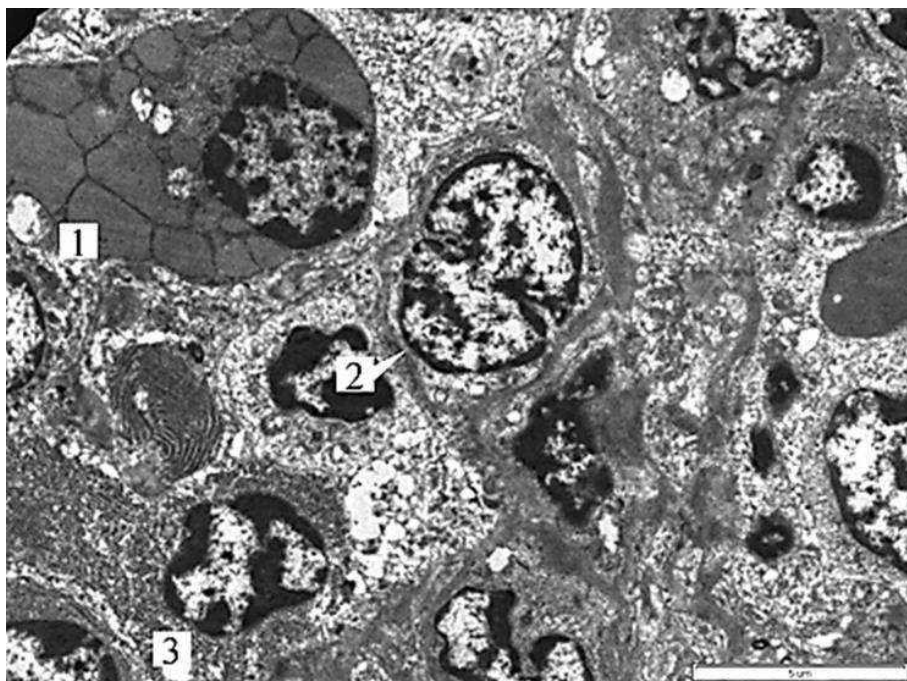


Рисунок 179 – Селезенка крысы. 1 час ОДП. Плазматическая клетка – 1, в центре ретикулярная клетка – 2, расположенная среди волокон, лимфоцит – 3. Ув. x 6000.

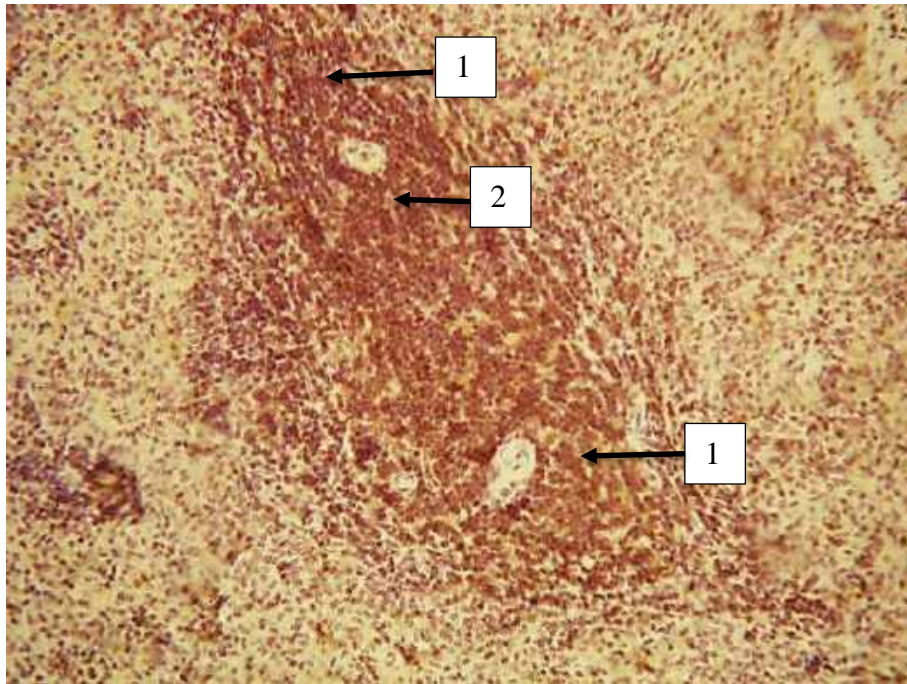


Рисунок 180 – Селезенка крысы. 1-е сутки ОДП. Белая пульпа. Лимфоидные узелки – 1, увеличение периартериального лимфоидного влагалища – 2.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20.

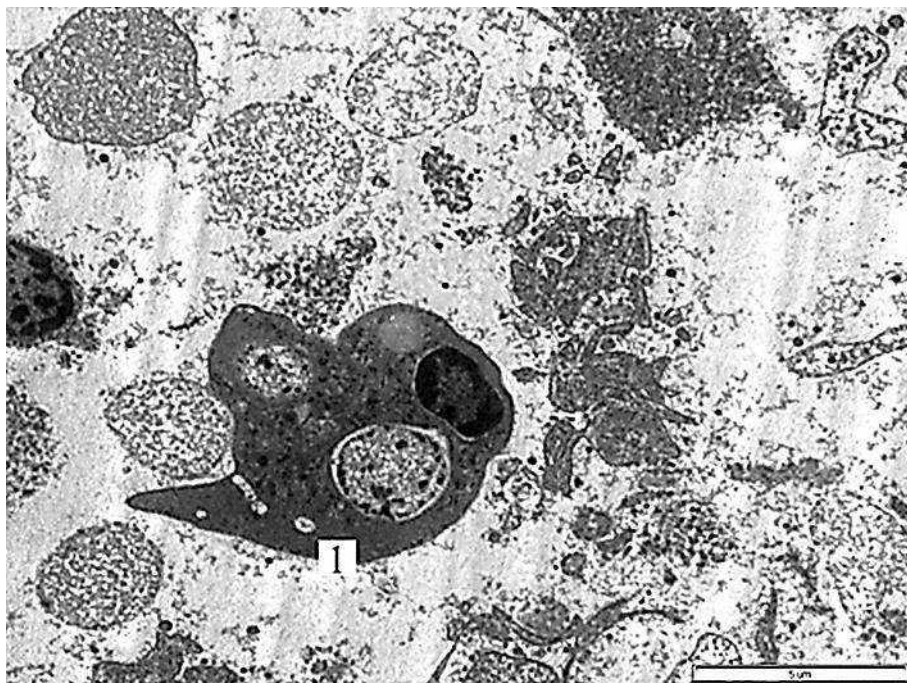


Рисунок 181 – Селезенка крысы. 1-е сутки ОДП. Фагоцитирующий макрофаг – 1.

Ув. х 6000.

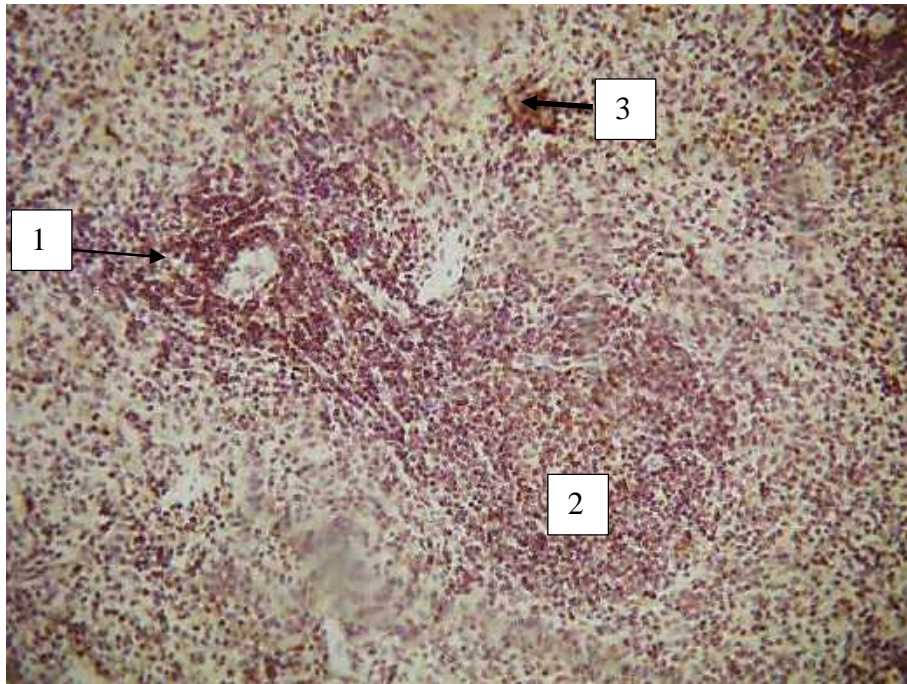


Рисунок 182 – Селезенка крысы. 3-и сутки ОДП. Лимфоидный узелок – 1 белой пульпы уменьшен в размерах, формирование вторичного лимфоидного узелка – 2, умеренное полнокровие и небольшое кровоизлияние – 3. Окраска гематоксилином и эозином.

Ок. 10, об. 20.

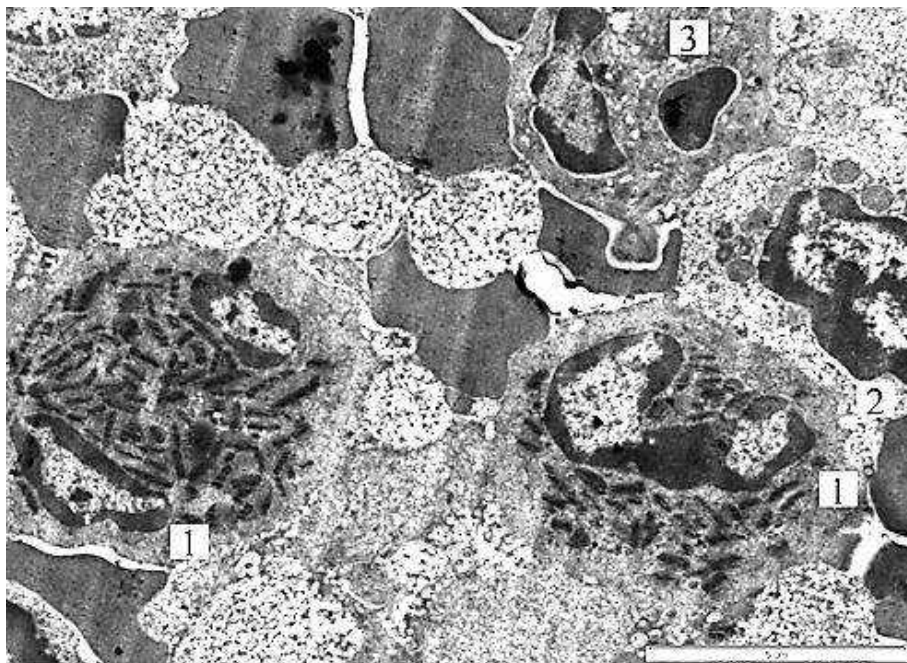


Рисунок 183 – Селезенка крысы. 3-и сутки ОДП. Красная пульпа. Нейтрофильная инфильтрация. Эозинофилы – 1, лимфоцит – 2, сегментоядерный нейтрофил – 3.

Ув. x 8000.

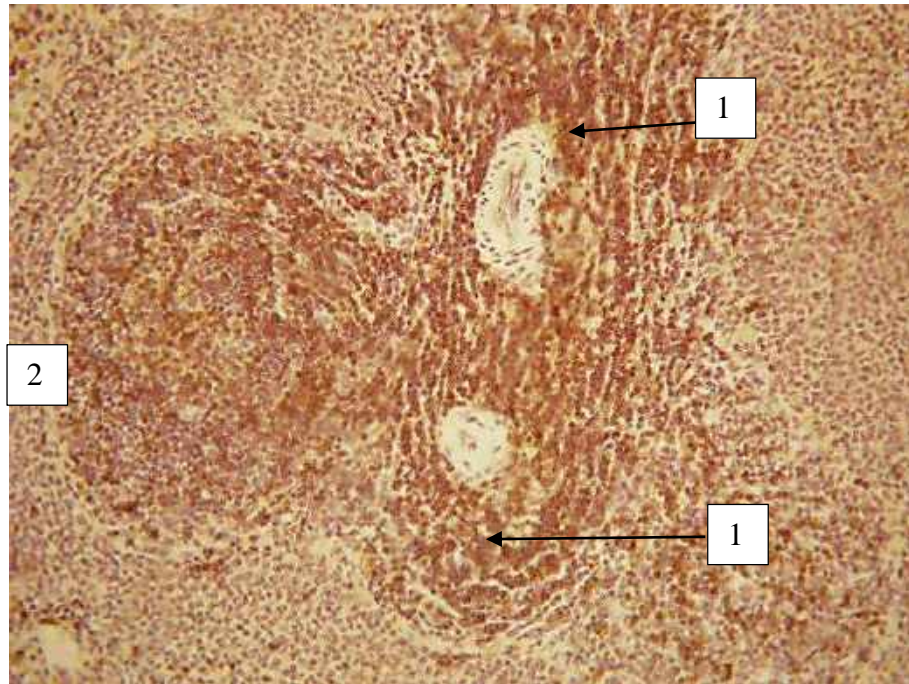


Рисунок 184 – Селезенка крысы. 7-е сутки ОДП. Лимфоидные узелки – 1, вторичный лимфоидный узелок – 2. Красная пульпа малокровна, артериолы с утолщенными набухшими стенками.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20.

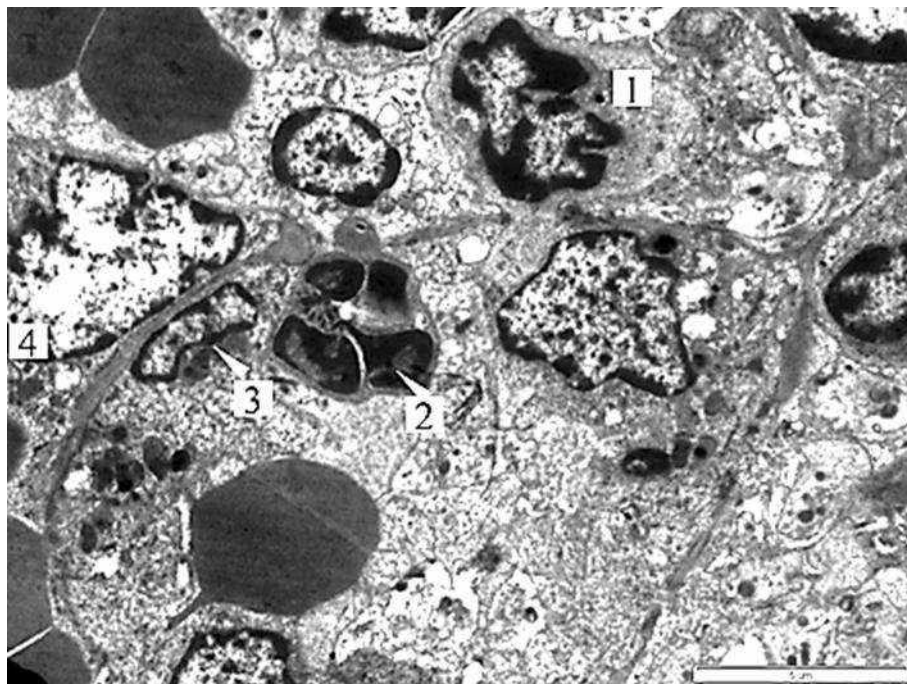


Рисунок 185 – Селезенка крысы. 7-е сутки ОДП. Синусоид в красной пульпе селезенки крысы. Миграция лимфоцита – 1 и сегментоядерного нейтрофила – 2 между эндотелиальными клетками – 3. Ретикулярная клетка прилегает к стенке синусоида – 4. Ув. x 6000.

Наиболее выраженная иммунозащитная реакция в селезенке крыс при ОДП наблюдается в первый час эксперимента, что выражается увеличением средней площади белой пульпы в 9,7 раза и увеличением количества лейкоцитов в 4,9 раза.

В первые сутки происходит резкое уменьшение количества иммунокомпетентных клеток в 2,5 раза по сравнению с началом эксперимента (1-й час ОДП), что связано с их транспортом в периферическое русло. В селезенке происходит исчезновение светлых центров к 3 суткам, что говорит об отсутствии зрелых В-лимфоцитов и плазматических клеток, отмечалось уменьшение размеров лимфоидных узелков, достигающее максимума на 7-е сутки ОДП.

К завершению эксперимента (14-е сутки ОДП) увеличение лимфоидных фолликулов за счет темной зоны герминативного центра свидетельствует об активации иммунной системы. В красной пульпе отмечалось расстройство кровообращения с изменениями сосудистой стенки в виде гиалиноза центральных артерий.

На протяжении эксперимента по моделированию ОДП (3, 7, 14-е сутки) в селезенке крыс активно продолжались иммунозащитные процессы, что подтверждается стабильно высокими площадями белой пульпы и плотной концентрацией клеток функциональных зон селезенки.

При панкреатите происходит активация Т-клеточного звена иммунитета, что отражается на соответствующих зонах локализации этих клеток в селезенке. Характер изменения площадей ПАЛВ и их клеточного состава имеет волнообразный характер (пики соответствуют 1 часу и 7-м суткам). Данное исследование дает возможность рекомендовать своевременное проведение диагностических и терапевтических мероприятий по купированию воспалительного процесса в поджелудочной железе.

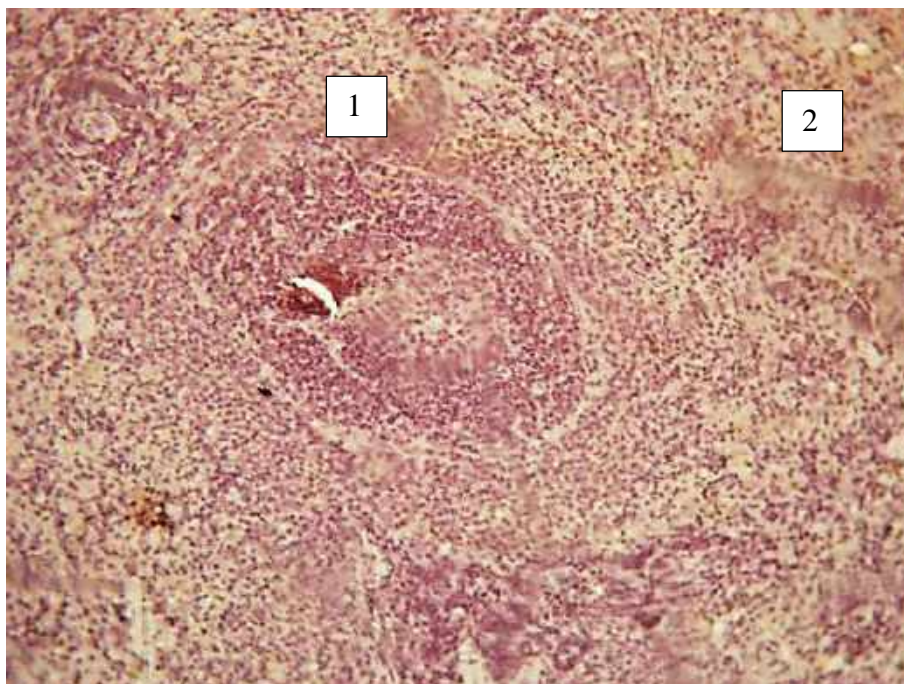


Рисунок 186 – Селезенка крысы. 14-е сутки ОДП. Лимфоидный узелок – 1, красная пульпа – 2.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20.

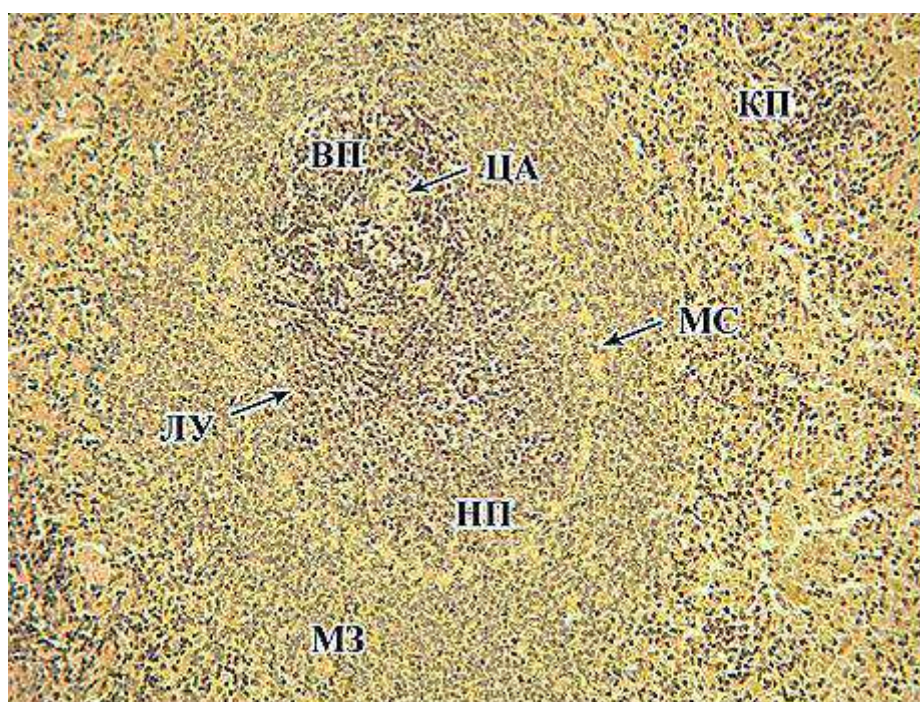


Рисунок 187 – Селезенка крысы. 14-е сутки ОДП. Структуры белой пульпы: ВП – внутренние периартериальные лимфоидные влагаллища расположены вокруг центральной артериолы – ЦА, НП – наружные периартериальные лимфоидные влагаллища расширены. Выявляются ЛУ – лимфоидный узелок и широкая МЗ – маргинальная зона, МС – маргинальные синусы, КП – красная пульпа. Окраска по Ван-Гизону. Ок. 10, об. 20.

3.5.2.2 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики селезенки свиней при моделировании острого деструктивного панкреатита

Селезенка свиней (*lien, splen*) расположена в брюшной полости в области левого подреберья между диафрагмой и желудком. Орган имеет вытянутую трехгранную форму. Размеры и вес селезенки свиней индивидуальны и физиологически очень изменчивы, представлены в таблице. Цвет красно-коричневый, темно-красный, буровато-красный. Консистенция упругая. К переднему концу медиальной половины С., у самых ее ворот, примыкает конец хвоста поджелудочной железы (*facies caudae pancreatis*). На селезенке различают поверхности: выпуклую наружную, обращенную к диафрагме – *диафрагмальную поверхность, facies diaphragmalis*, несколько вогнутую внутреннюю, обращенную к желудку и другим органам, *внутренностную поверхность, facies visceralis*. Обе поверхности селезенки отделены одна от другой задним и передним краями: *передний край, margo cranialis*, обращен вперед, *задний край, margo caudalis*. Оба края сходятся у концов селезенки, различают *верхний конец, extremitas superior*, обращенный кверху и назад к позвоночнику, и *нижний конец, extremitas inferior*, обращенный вниз и вперед к левой реберной дуге.

Диафрагмальная, выпуклая поверхность С. является гладкой. Внутренняя поверхность – слегка вогнутой, она несет на себе отпечатки нескольких прилегающих к ней органов. Посередине внутренней поверхности, занимая 2/3 длины, расположены несколько углублений, составляющих борозду *ворот селезенки – hilus lienis*, место вхождения в паренхиму органа нервов и сосудов. Половина С., расположенная латерально от ворот, представляет участок прилегания желудка и называется *желудочной поверхностью (facies gastrica)*, на желудке она соответствует задней поверхности его тела, примыкающей около дна к большой кривизне. Медиальная поверхность внутренней поверхности С. соответствует месту прилегания левого надпочечника и левой почки – *почечная поверхность, facies renalis* (рисунки 188, 189).

Для создания модели острого деструктивного панкреатита взяты селезенки свиней в возрасте одного месяца у 5 контрольных животных и у оперированных

животных в первые, третьи, седьмые, четырнадцатые сутки и на 21-е сутки по завершении эксперимента.

Таблица 40 – Морфометрические характеристики белой пульпы селезенки свиней при моделировании ОДП, n=10 (M± m)

Показатели белой пульпы*	Этап эксперимента по моделированию ОДП свиней, возраст 1 месяц					
	Интактные n=5	1-е сутки n=1	3-и сутки n=1	7-е сутки n=1	14-е сутки n=1	21-е сутки n=1
Суммарная площадь ПАЛВ (мм ²)	0,017± 0,004	0,013± 0,007	0,015± 0,003	0,022± 0,001	0,021± 0,005	0,019± 0,002
Количество лимфоцитов ПАЛВ	53,1± 8,13	46,5± 3,15	50,7± 5,16	55,8± 3,55	53,9± 5,12	52,1± 8,13
Масса селезенки (г)	133,0±10,1	129,0	130,5	131,8	135,9	137,0

* В десяти полях зрения.

У месячных поросят селезенка трехгранная, вытянутая, красно-коричневая, массой 133,0±10,1 г, относительная масса 0,25±0,08%, размеры 15,1x4,1x1,8 см. Из аутопсатов селезенки изготавливались микроскопические срезы толщиной 3-5 мкм и ультрамикроскопические препараты для электронной микроскопии. У животных контрольной группы селезенка плотной консистенции, капсула не утолщена, ее толщина 96,1±7,8 мкм. Морфометрические данные селезенки свиней представлены в таблице 40.

Суммарная площадь ПАЛВ интактных свиней составила 0,017±0,004 мм², а количеств лимфоцитов в периартериальных влагалищах составляет 53,1±8,13 клеток (Приложение Ж. Таблица Ж.1). Характерной особенностью селезенки свиней является присутствие в ее паренхиме эллипсоидов (рисунки 190, 191).

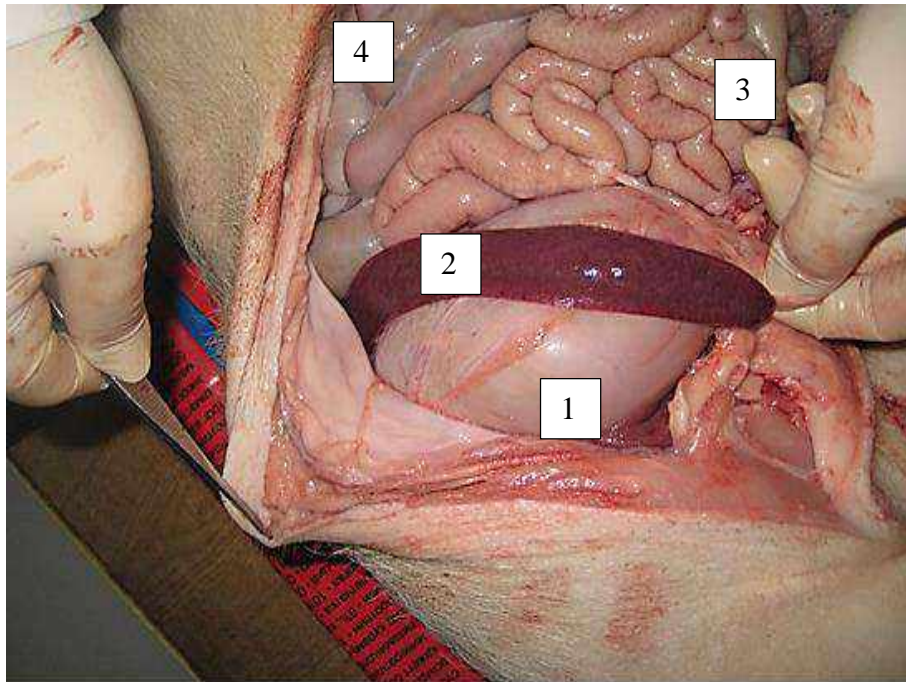


Рисунок 188 – Топография органов брюшной полости свиньи, крупная белая порода, самка, 1 месяц. Желудок – 1, селезенка – 2, тонкая кишка – 3, толстая кишка – 4. Макрофото.



Рисунок 189 – Макропрепарат селезенки свиньи, крупная белая порода, самец, 1 месяц. Париетальная поверхность.

Установлено, что при гибели животного № 1 в первые сутки селезенка дряблой консистенции, капсула сморщена, масса органа на 3,1% меньше, чем у контрольных животных, и составила 129,0 г. Незначительное снижение площади периартериальных лимфоидных влагалищ (ПАЛВ) с $0,017 \pm 0,004$ мкм² до $0,013 \pm 0,007$ мкм² по сравнению со здоровыми свиньями. При этом количество иммунокомпетентных клеток, образующих лимфоидные узелки, уменьшилось с $53,1 \pm 8,13$ до $46,5 \pm 3,15$, т.е. на 2,5% (таблица 40). В красной пульпе установлено умеренное кровенаполнение с локусом кроветворения, представленного нормоцитами (рисунки 192, 193).

На третьи сутки эксперимента по моделированию панкреатита произошла гибель животного № 2, у которого в селезенке количество клеток, представленных скоплениями лимфоидной ткани в ограниченном участке белой пульпы, составило $50,7 \pm 5,16$, что на 4,6% меньше по сравнению с интактными животными. Площадь ПАЛВ составила $0,015 \pm 0,003$ мкм², что на 11,85% ниже контрольного значения. Красная пульпа умеренно кровенаполнена. Стенки центральных артерий склерозированы (рисунки 194, 195).

На 7-е сутки животное № 3 выведено из эксперимента, селезенка свиньи дряблой консистенции, темно-красного цвета. Площадь ПАЛВ увеличилась до $0,022 \pm 0,001$ мкм², что в 1,29 раза больше по сравнению с контрольными животными. Количество иммунокомпетентных клеток составило $55,8 \pm 3,55$, что выше показателя интактных животных на 5,08%. В лимфоидных фолликулах образуются герминативные центры, в которых лимфоциты подвергаются бласттрансформации, пролиферации и формируют молодые малые лимфоциты (рисунки 196, 197). Отмечено диффузное полнокровие красной пульпы.

У животного № 4 на 14-е сутки эксперимента по моделированию ОДП селезенка покрыта плотной упругой капсулой, утолщенной на париетальной поверхности. Лимфоидные узелки в состоянии умеренной атрофии с периферической делимфатизацией маргинальной зоны. В белой пульпе площадь ПАЛВ составила $0,020 \pm 0,005$ мкм², что ниже показателя предыдущего периода (14 суток). Количество клеток, составляющих узелки, уменьшено ($53,9 \pm 5,12$), но

сопоставимо с показателем здоровых животных и представлено пулом лимфоцитов, которые мигрируют по лимфоидным зонам селезенки. Отличительной особенностью изменений на данном этапе эксперимента явилось утолщение стромы органа, как капсулы ($101,5 \pm 5,3$ мкм, так и трабекул (рисунок 198), что подтверждалось присутствием значительного количества фибробластов в паренхиме селезенки (рисунки 198, 199).

У животного № 5 (21-е сутки эксперимента) селезенка темно-красного цвета, плотной консистенции. Количество клеток белой пульпы, формирующих иммунокомпетентные зоны, у экспериментального животного № 5 больше на 5,6%, чем у здоровых свиней ($56,1 \pm 8,13$ и $53,1 \pm 8,13$ соответственно). Площадь ПАЛВ, составляющих белую пульпу, шире по сравнению с иммунокомпетентными участками контрольных животных и достигает $56,1 \pm 8,13$ мкм² (Приложение Ж. Таблица Ж.1).

Анализируя полученные данные, установлено, что популяции лимфоцитов, их количество и функциональная полноценность обусловили активность иммунного ответа у животных в ходе эксперимента у свиней. Наиболее резкое снижение количества иммунокомпетентных клеток, образующих ПАЛВ, произошло в 1-е и 3-и сутки, что косвенно связано с гибелью животных. Затем происходила стабилизация количества клеток лимфоидных структур в течение четырнадцати суток.

Наибольшее количество клеток в ПАЛВ наблюдалось у животного № 3, что вызвано активной пролиферацией и дифференцировкой юных лимфоидных элементов. Это формировало высокий уровень и качество иммунного ответа. У животных № 4 и № 5 панкреатит перешел в хроническую форму, в результате количество антигенпредставляющих клеток уменьшилось, что свидетельствовало об угнетении пролиферативных процессов в лимфоидных структурах и как следствие – о снижении иммунной функции селезенки.

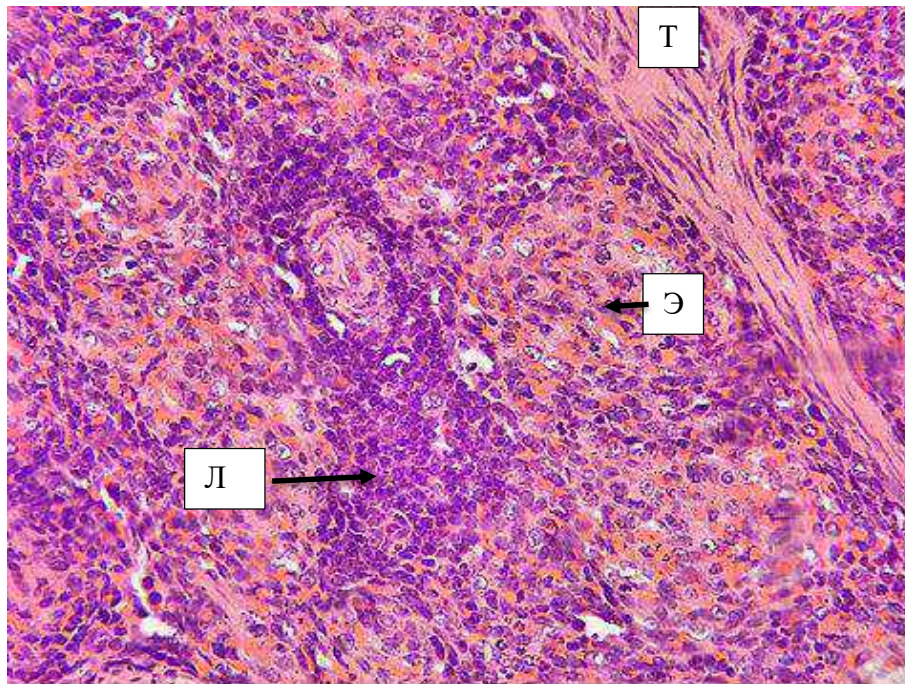


Рисунок 190 – Селезенка свиньи. Возраст 1 месяц. Контроль. Формирование зон белой пульпы – лимфоидный узелок (ЛУ). Кроветворные предшественники практически отсутствуют. Видны эллипсоиды (Э), трабекула (Т). Окраска гематоксилином и эозином.

Ок. x10, об. x 40.

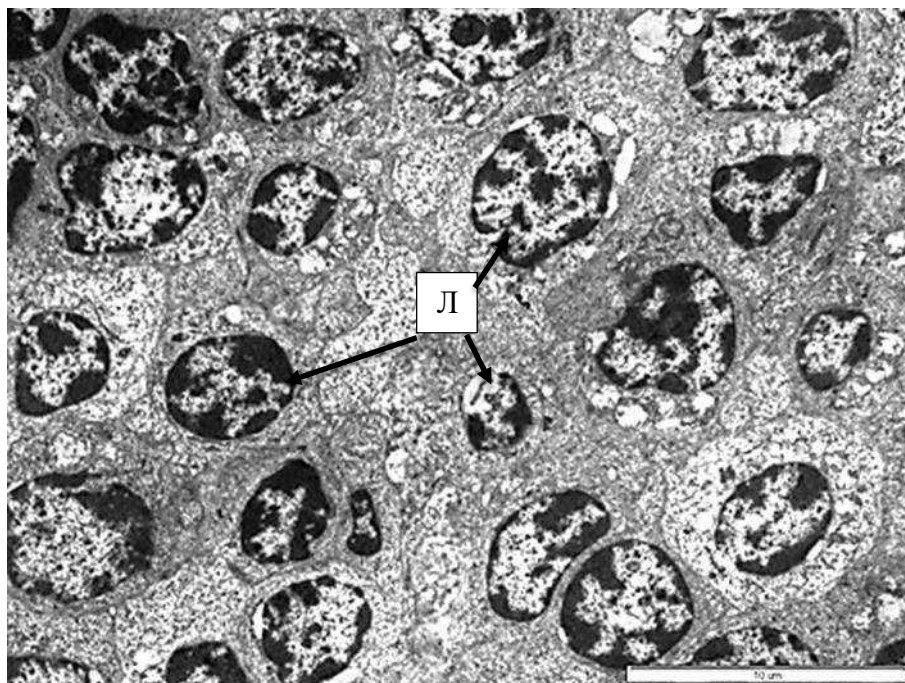


Рисунок 191 – Селезенка свиньи, возраст 1 месяц. Контроль.

Мантийная зона белой пульпы. Лимфоциты – Л.

Ув. x 4000.

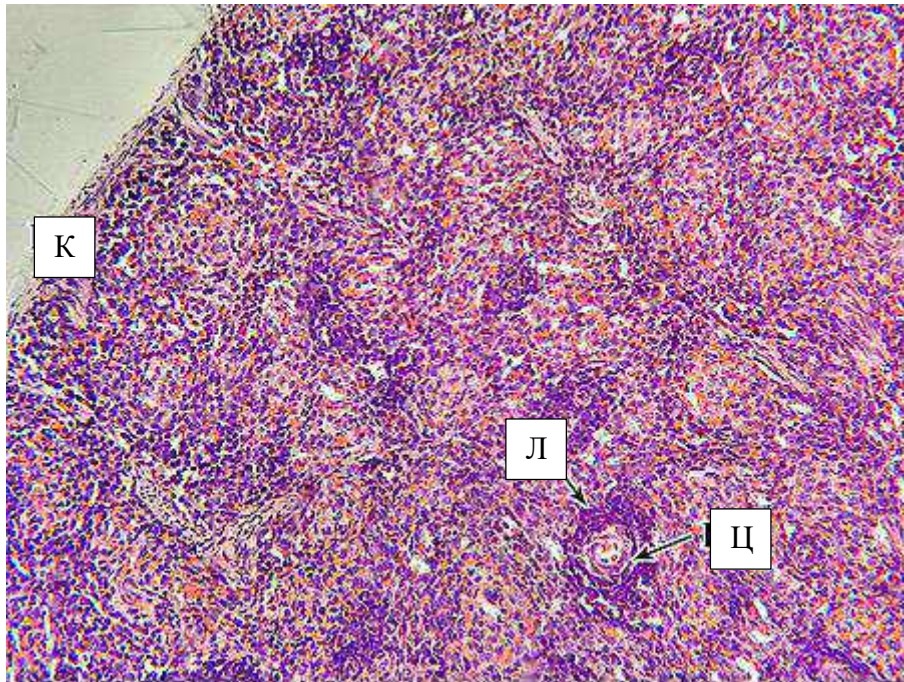


Рисунок 192 – Селезенка свиньи (ОДП 1-е сутки). Увеличение количества лимфоцитов (Л) вокруг центральных артериол (ЦА), К – капсула.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

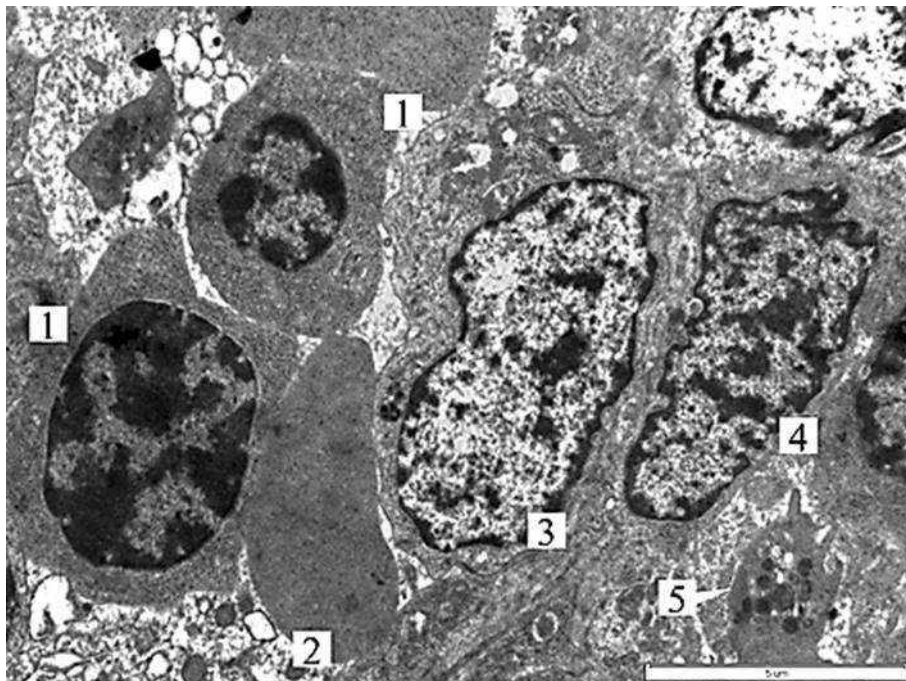


Рисунок 193 – Селезенка поросенка. 1-е сутки ОДП. В левой части снимка расположены два нормоцита – 1, рядом с ними эритроцит – 2, в центре находится ретикулярная клетка – 3, справа от нее на базальной мембране эндотелиальная клетка – 4, внизу тромбоцит – 5.

Ув. х 8000.

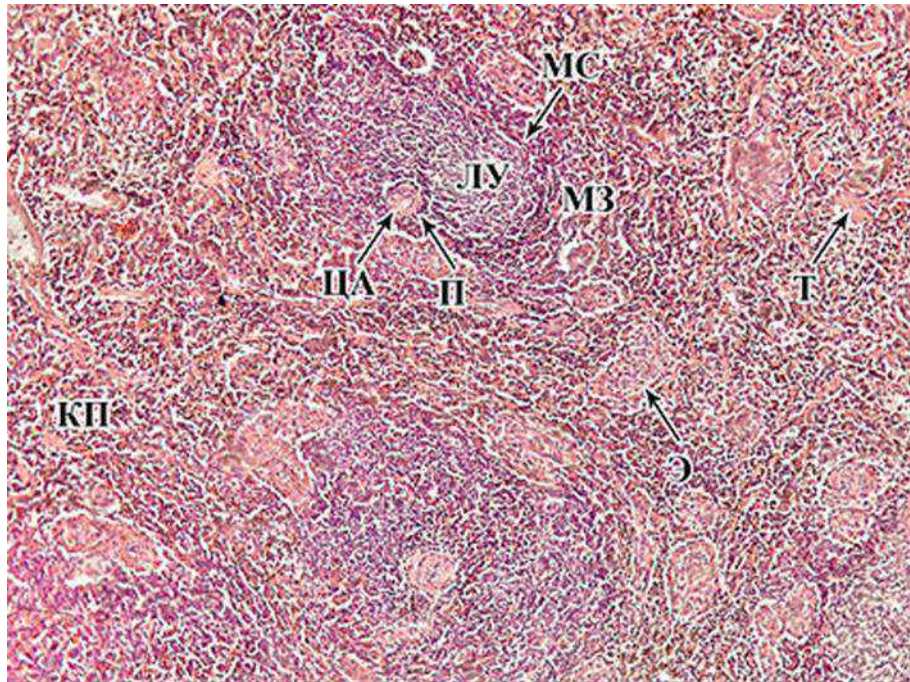


Рисунок 194 – Селезенка свиньи. 3-и сутки ОДП. Структурные составляющие белой пульпы: П – периартериальные лимфоидные влагалища расположены вокруг центральной артериолы (ЦА). Выявляются ЛУ – лимфоидные узелки, МЗ – маргинальная зона, КП – красная пульпа содержит большое количество эллипсоидов (Э), МС – маргинальные синусы, Т – трабекула.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 10.

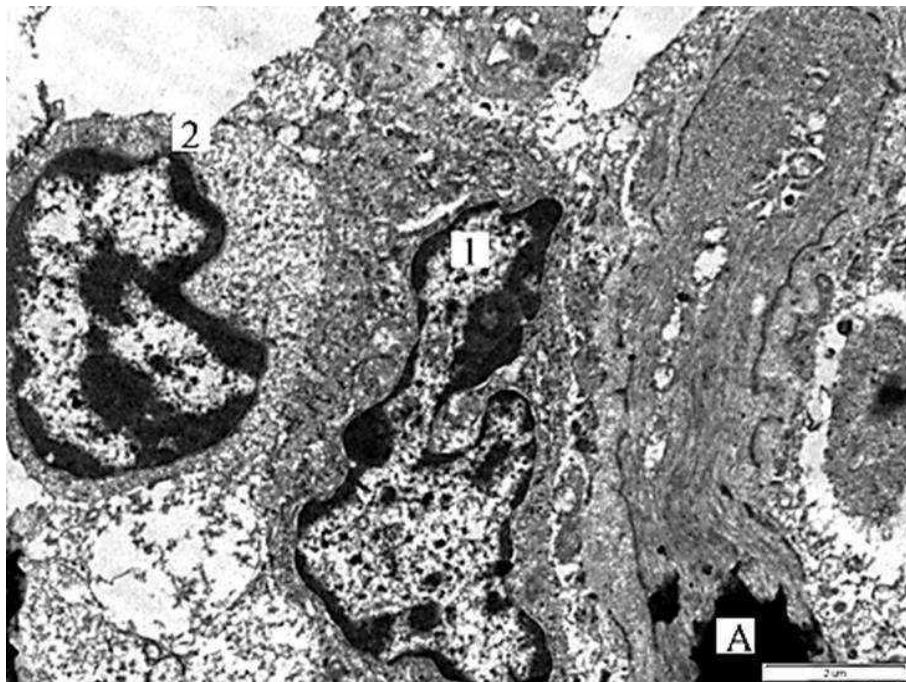


Рисунок 195 – Селезенка свиньи. 3-и сутки ОДП. Вдоль стенки центральной артериолы (А) расположены ретикулярная клетка – 1 и лимфоцит – 2. Ув. x 10000.

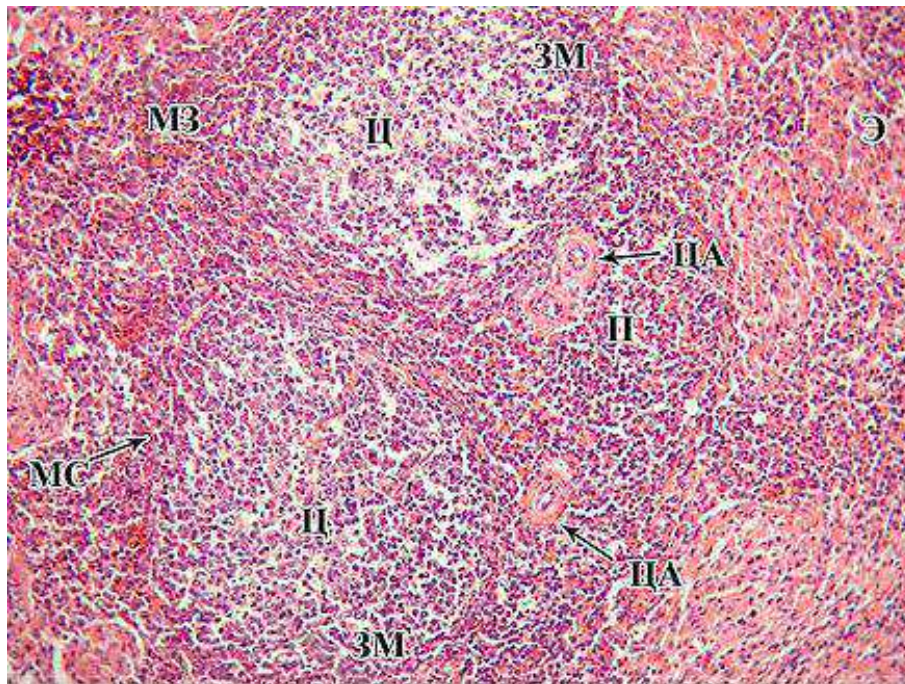


Рисунок 196 – Селезенка свиньи. 7-е сутки ОДП. Структура белой пульпы:
 П – периартериальные лимфоидные влагалища расположены вокруг центральной артериолы (ЦА). Выявляются вторичные лимфоидные узелки с реактивными центрами (Ц) и зонами мантии (ЗМ). МЗ – маргинальная зона и КП – красная пульпа содержат большое количество эллипсоидов (Э), МС – маргинальные синусы.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

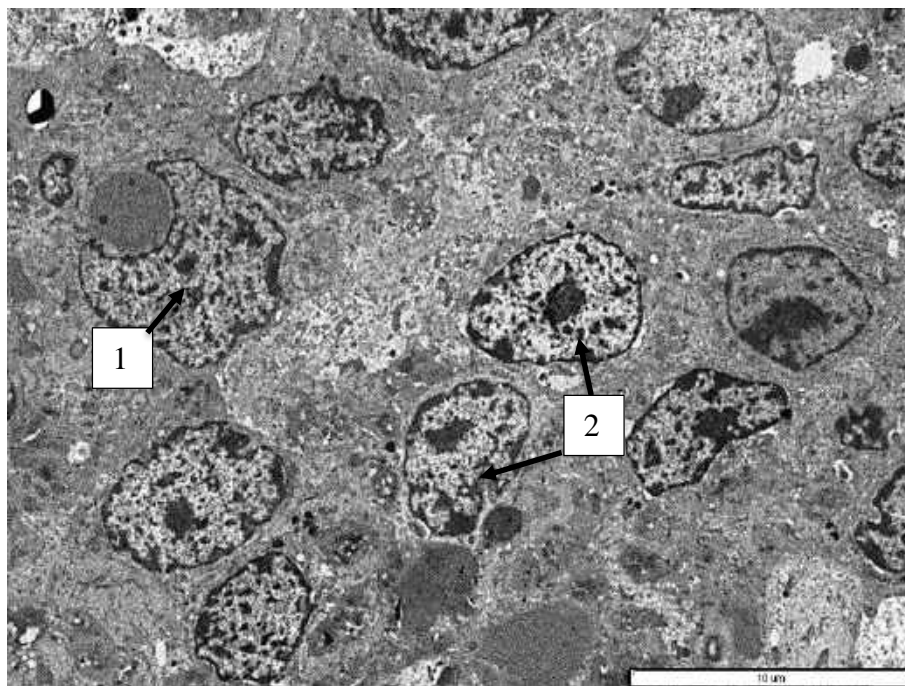


Рисунок 197 – Селезенка свиньи. 7-е сутки ОДП. Белая пульпа, мантийная зона.

Фагоцитирующий макрофаг – 1, лимфоциты – 2. Ув. х 4000.

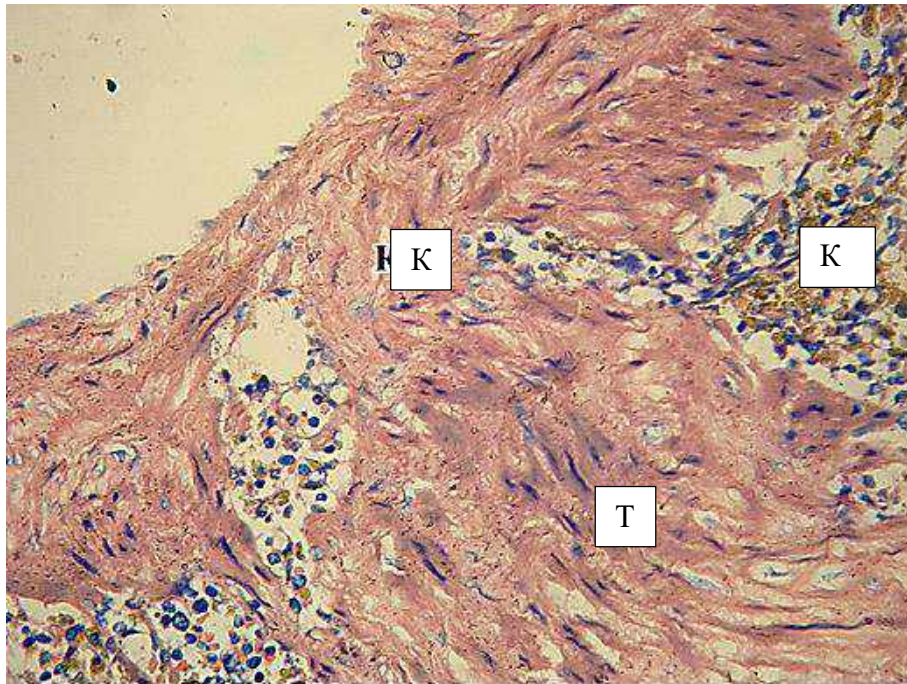


Рисунок 198 – Селезенка свиньи. 14-е сутки ОДП. К – капсула; Т – трабекула; КП – красная пульпа. Окраска азуром II и эозином. Ок. х 10, об. х 40.

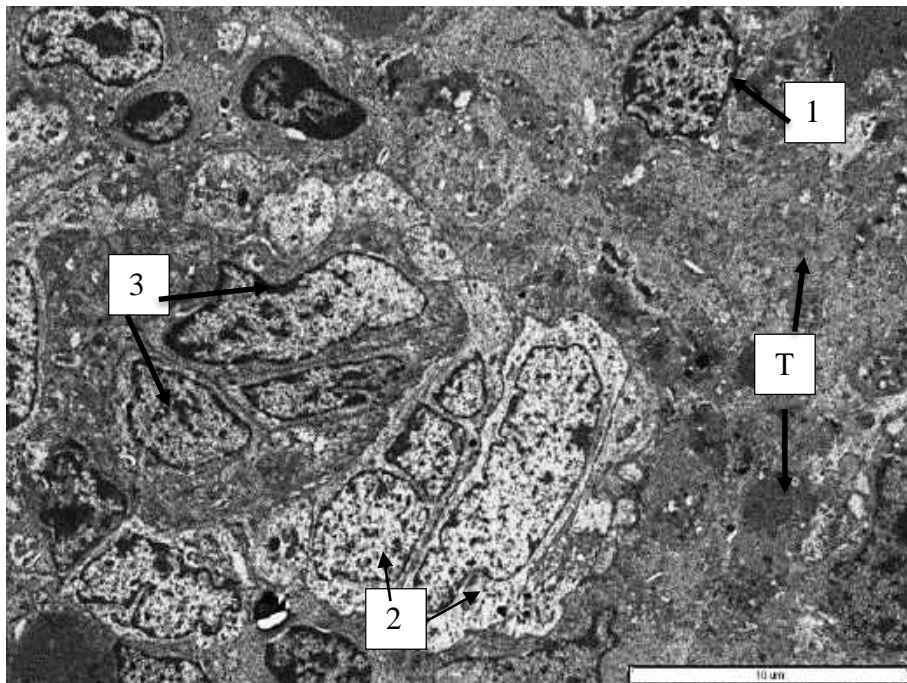


Рисунок 199 – Селезенка свиньи. 14-е сутки ОДП. Белая пульпа, граница с трабекулой – Т. Незначительное количество лимфоцитов – 1, фибробласты – 2, ретикулярные клетки – 3. Ув. х 4000.

3.5.3 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики сердца крыс и свиней

3.5.3.1 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики сердца крыс при моделировании ОДП

Сердце белых крыс располагается в среднем средостении грудной полости, окружено легкими и свободно лишь краниоventрально. Сердце половозрелой крысы в среднем весит 1,0-3,0 грамма, и его масса зависит от массы тела, при этом сердечный индекс (соотношение массы сердца к массе тела животных) составляет в среднем 0,5-0,7 (De Carvalho Thomazini J.A., 2014). Кровоснабжение сердца осуществляется за счет левой и правой венечных артерий, они не имеют многочисленных коллатералей. Левая венечная артерия проходит в борозде между левым предсердием и легочной артерией, интрамиокардиально. Крысы не имеют истинной огибающей артерии сердца (Zornoff L.A., Paiva S.A. et al, 2009).

Таблица 41 – Динамика массы тела и сердца крыс при моделировании ОДП, $M \pm m$

Показатель	Этапы эксперимента, сутки*					
	Контроль	1-й час	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Масса тела животного, г	195,5±6,1	193,6±3,2	193,5±0,4	183,4±0,7	185,0±0,06	186,5±0,1
Абсолютная масса сердца, г (2)	2,0±0,2	2,1±0,3	2,2±0,4	1,8±0,09	1,7±0,2	1,8±0,07
Относительная масса сердца к массе тела животного, %	1,02±0,1	1,08±0,07	1,13±0,1	0,98±0,5	0,91±0,1	0,96±0,04
Число капилляров в 1 мм ²	2510±130	2816±127	2907±112	2225±117	2429±108	2609±114

* n=5 в каждой группе.

Для характеристики функциональных возможностей миокарда экспериментальных животных нами выбрана морфометрическая оценка капилляров микроциркуляторного русла (МЦР), которые являются наиболее чувствительными к метаболическим стимулам (Кошелев В.Б. и др., 1991).

У клинически здоровых животных сердце имело абсолютную массу $2,0 \pm 0,2$ г. Относительная масса сердца составила $1,02 \pm 0,1\%$ (таблица 41) от массы тела крыс. Морфологическое исследование миокарда контрольной группы белых крыс показало, что кардиомиоциты образуют функциональные волокна, которые спиралевидно расположены на камерах сердца. Между ними расположены прослойки рыхлой соединительной ткани с сосудами и нервами. Патоморфологических изменений в миокарде не обнаружено. Ядра кардиомиоцитов имели овальную форму, располагались ближе к центру цитоплазмы и ориентированы вдоль сарколеммы. В саркоплазме видны поперечные диски. Капилляры расположены параллельно ходу кардиомиоцитов (рисунок 200). Плотность мельчайших звеньев МЦР у интактных животных составила 2510 ± 130 капилляров в 1 мм^2 площади гистологического среза. Капиллярные сети сформированы параллельными петлями, идущими между кардиомиоцитами и их пучками.

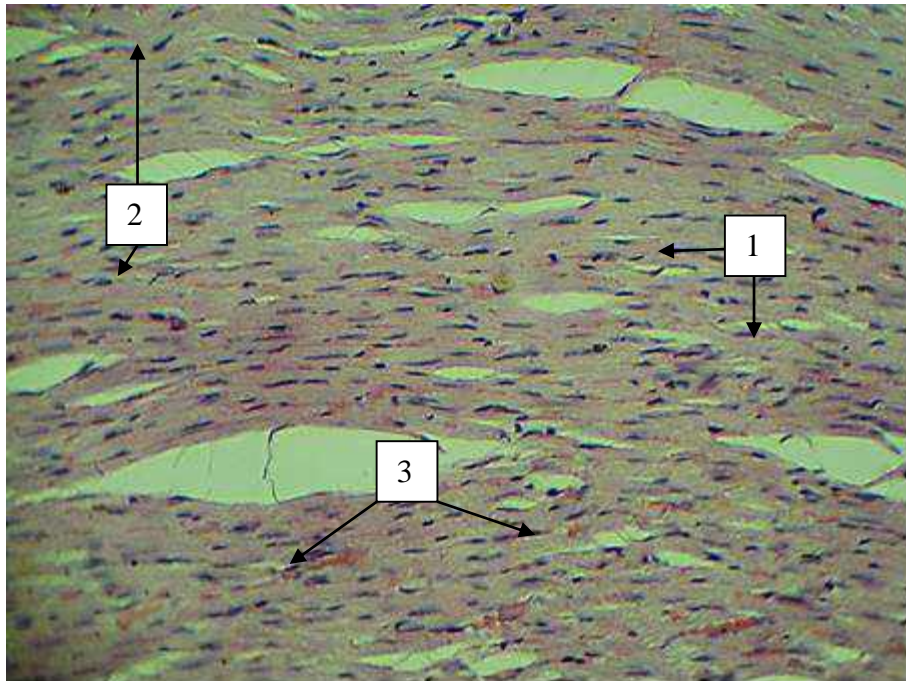


Рисунок 200 – Сердце интактной крысы. Кардиомиоциты – 1, вставочные диски – 2, капилляры – 3. Окраска: гематоксилин и эозин. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$.

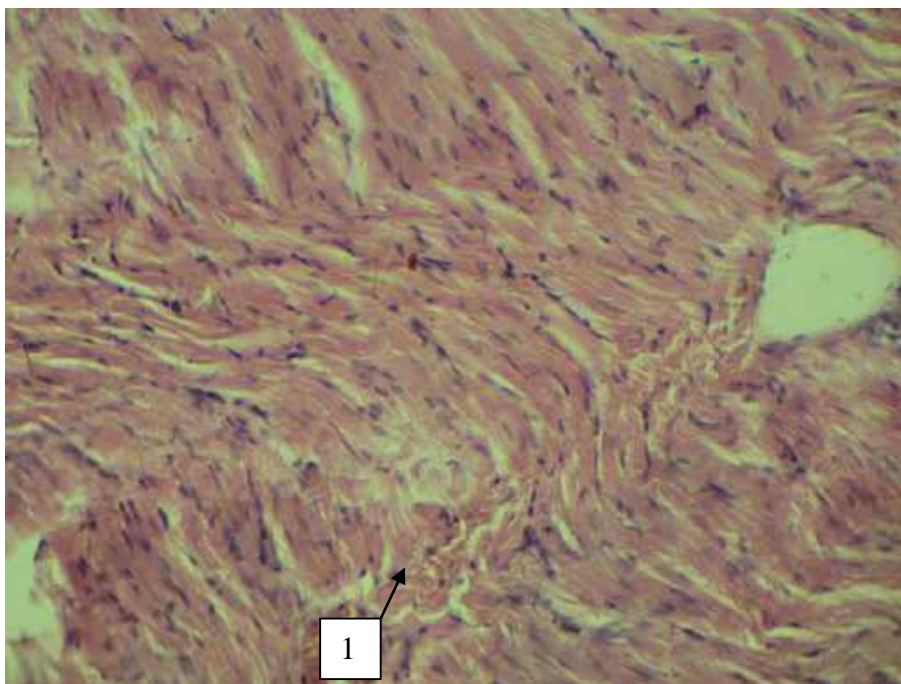


Рисунок 201 – Сердце крысы. 1-й час ОДП. Волнообразная деформация – 1 мышечных волокон миокарда (как признак возможного нарушения ритма сердца).

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x10, об. x 20.

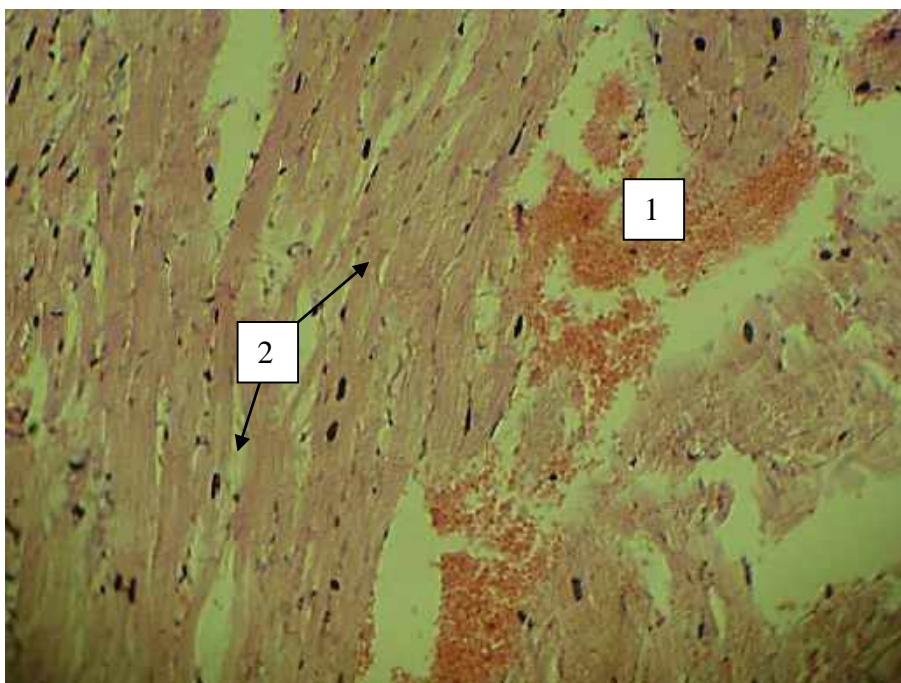


Рисунок 202 – Сердце крысы. 1-е сутки ОДП. Очаговое деструктивное кровоизлияние эритроцитарной массой – 1, кардиомиоциты, набухшие с потерей ядер, – 2, поперечной исчерченности. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

Через 1 час после проведения оперативного вмешательства по моделированию острого панкреатита относительная масса сердца крыс увеличилась на 5,8% (таблица 41). Микроскопирование выявило полнокровие сосудов, мелкие диапедезные кровоизлияния и отек миокарда, волнообразную деформацию кардиомиоцитов (рисунок 201). В некоторых клетках миокарда не обнаружено ядер. Капилляры неравномерно полнокровны. Их плотность в составе МЦР увеличилась на 12,2% по сравнению с контрольными животными.

Через 24 часа ОДП в субэпикардальном и субэндокардиальном слоях миокарда наблюдали локальные деструктивные кровоизлияния и полнокровие вен и венул. В связи с этим абсолютная и относительная масса органа увеличилась на 10,1% и 10,7% соответственно (таблица 41). Отмечалась фрагментация мышечных волокон, потеря и/или разрушение их ядер (рисунок 202). Площадь капиллярного русла в 1 мм^2 возросла на 15,8% по сравнению с интактными крысами.

При исследовании гистологических срезов сердца на 3-и сутки после моделирования панкреатита у крыс относительная масса органа снизилась на 4% по сравнению с контролем. В миокарде наблюдали венозное полнокровие и диапедезные кровоизлияния (рисунок 203). Встречались случаи фрагментации мышечных волокон и потеря ядер кардиомиоцитов. Наполнение капиллярного звена МЦР значительно уменьшилось, что отразилось на плотности кровеносных сосудов и бледной окраске отдельных кардиомиоцитов. Число капилляров снизилось на 11,4% при сравнении с клинически здоровыми животными и на 23,5% по отношению к предыдущему этапу (1-е сутки ОДП) (Приложение Ж. Таблица 21).

На 7-е сутки эксперимента встречались участки деформации мышечных волокон миокарда в форме волн, наблюдалось расширение интерстициальных и периваскулярных пространств. Отдельные кардиомиоциты в состоянии дистрофии (рисунок 204). Плотность капиллярного звена МЦР уменьшена на 3,3% по сравнению с контрольными животными (Приложение Ж. Таблица 21).

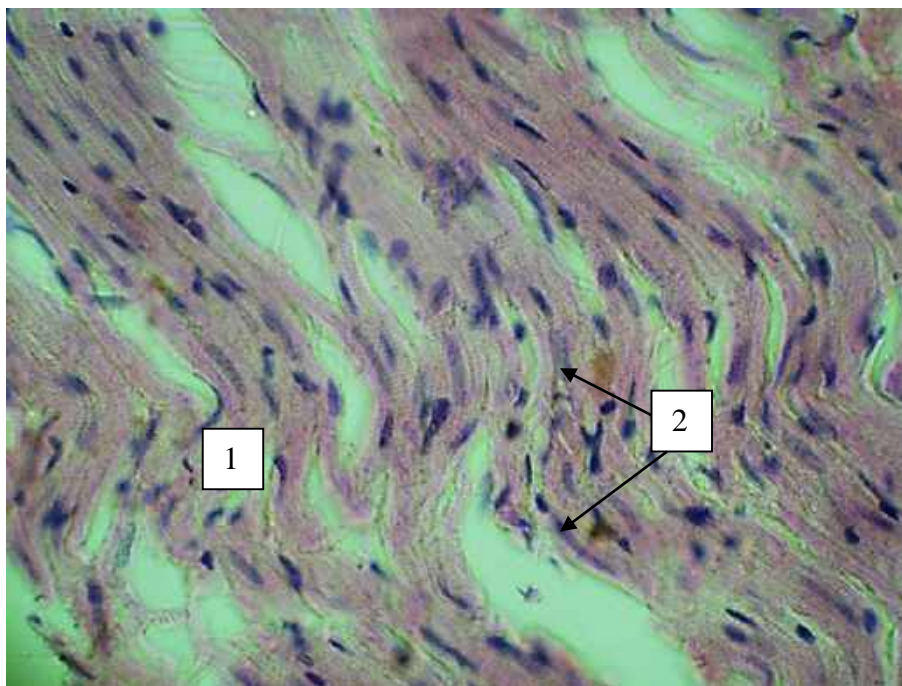


Рисунок 203 – Сердце крысы. 3-и сутки ОДП. Участки волнообразной деформации кардиомиоцитов – 1, диффузные кровоизлияния – 2.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х.10, об. х 40.

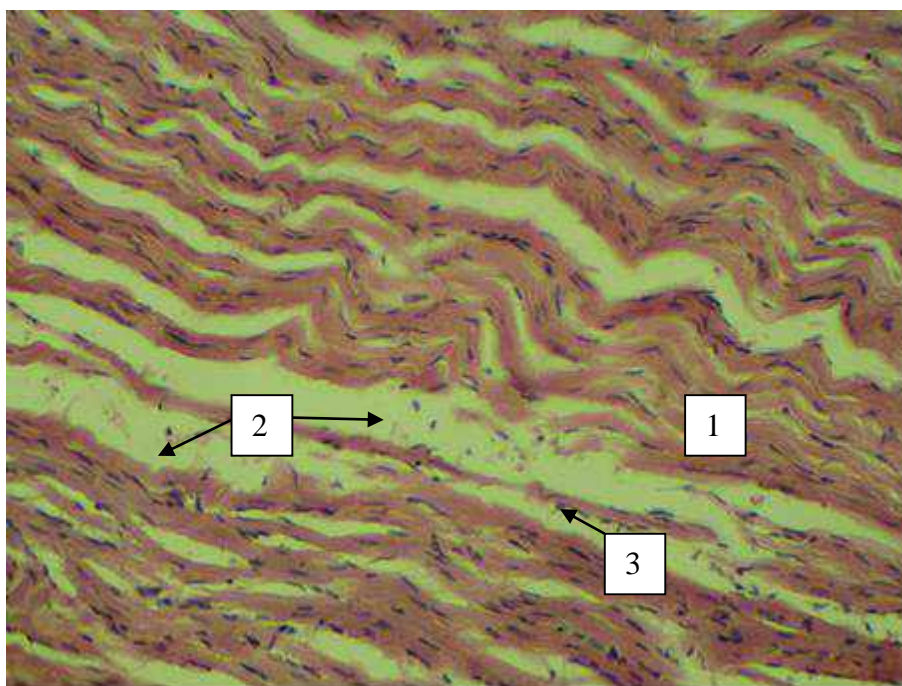


Рисунок 204 – Сердце крысы. 7-е сутки ОДП. Участки деформации мышечных волокон миокарда в форме волн – 1, расширение интерстициальных пространств – 2, дистрофия кардиомиоцитов – 3.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

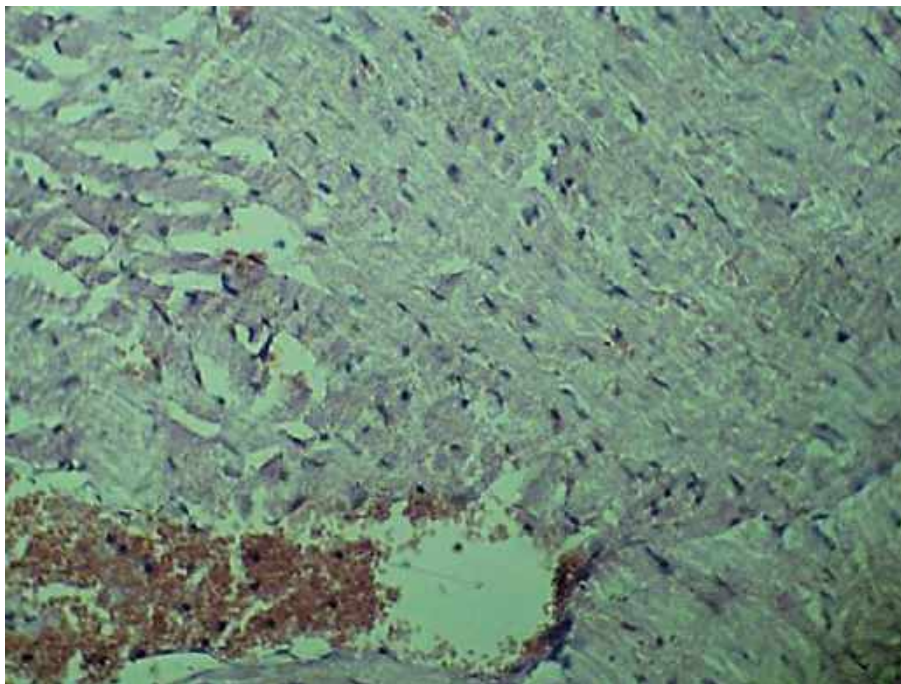


Рисунок 205 – Сердце крысы. 14-е сутки ОДП. Кардиомиоциты набухшие, отдельные клетки деформированы, очаговое кровоизлияние с деструкцией коронарной артерии.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

Завершение эксперимента происходило на 14-е сутки. Показатели абсолютной и относительной массы сердца отличаются от контрольных критериев: на 10% и на 5,9% соответственно (таблица 41). Кардиомиоциты набухшие, интерстициальные пространства отсутствуют, отдельные клетки деформированы, наблюдалось очаговое кровоизлияние с деструкцией коронарной артерии (рисунок 205). Капиллярное русло наполнено, в связи с этим плотность сосудов возросла на 3,9% по сравнению с контрольными животными (Приложение Ж. Таблица Ж.21).

Подводя итог этой части эксперимента, необходимо отметить, что эндотоксикоз, развивающийся при панкреатите, вызвал нарушение сердечно-сосудистой деятельности, которое выразилось в ишемической реакции в первые сутки ОДП, дегенеративно-дистрофических изменениях кардиомиоцитов на 3-и и 7-е сутки, компенсаторно-регенеративных процессах на 14-е сутки развития воспаления в поджелудочной железе. Наиболее чувствительным и быстрореагирующим оказалось капиллярное звено МЦР.

3.5.3.2 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики сердца свиней при моделировании ОДП

Сердце свињи светло-коричневого цвета, слой сердечного жира около 1 см, расположенный вдоль коронарного желоба небольшой толщины. Сосудистый рисунок выражен средне. Масса сердца составляет 260 г, длина сердца – 9,5 см, ширина – 6,8 см. Сердечный индекс 71-72%, сердце эллипсоидное (Вансяцкая В.К., Кирпанева Е.А., 2014).

Таблица 42 – Динамика живой массы и сердца свиней при моделировании ОДП, М±m

Показатель	Этапы эксперимента, сутки					
	Контроль*	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Масса тела животного, г	8120,0±118,0	7193,6	7589,5	7649,4	7855,0	8065,5
Абсолютная масса сердца, г	20,0±3,5	20,14	15,93	23,7	23,56	22,58
Относительная масса сердца к телу животного, %	0,25±0,01	0,28	0,21	0,31	0,3	0,28
Число капилляров в 1 мм ²	2350±150	2524	2217	2325	2398	2345

* n=5 животных в группе.

В эксперименте по моделированию панкреатита у свиней контрольной группы абсолютная масса органа составила 20,0±3,5 г, относительная масса 0,25±0,01% от живого веса животного. Морфологическое исследование показало, что плотность капиллярного звена МЦР, расположенного параллельными петлями вдоль миокардиоцитов, в 1 мм² гистологического среза равнялась 2350±150 (таблица 42).

Клетки миокарда обладали овальными вытянутыми ядрами, равномерно расположенными вдоль сарколеммы (рисунок 206). Патоморфологических изменений кардиомиоцитов не установлено. В контрольной группе не наблюдали артериального полнокровия и гомогенизации саркоплазмы.

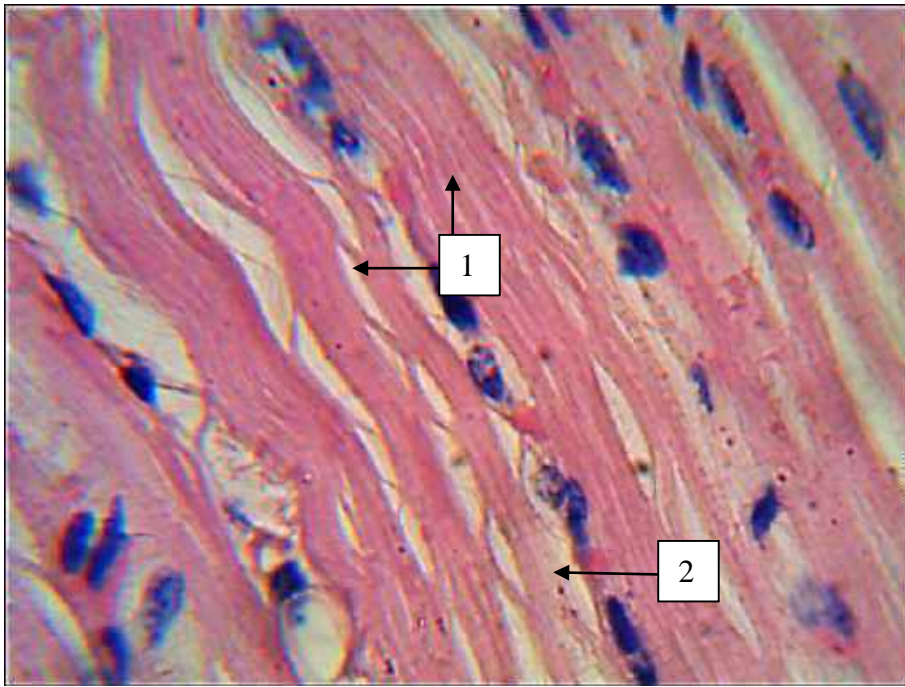


Рисунок 206 – Сердце свиньи. 1 месяц. Контроль. Миокардиоциты – 1, капилляр – 2.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 100.

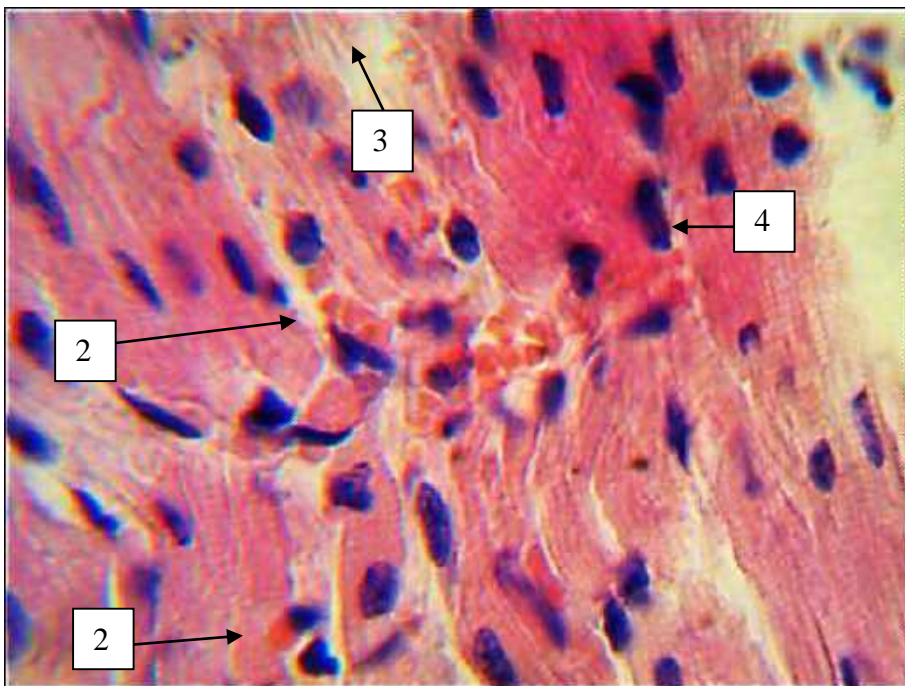


Рисунок 207 – Сердце свиньи. 1-е сутки ОДП. Диапедезные микрогеморрагии – 1,
эритроцитозы – 2, незначительный отёк стромы – 3, набухшие кардиомиоциты – 4.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 100.

В первые сутки эксперимента по моделированию острого панкреатита у свиньи № 1 в миокарде наблюдали диапедезные микрогеморрагии; в просвете артериол и венул встречались эритроциты; присутствовал незначительный отек стромы, что вызвало набухание кардиомиоцитов (рисунок 207). Относительная масса органа увеличилась на 12,0% по сравнению с контрольными животными, а плотность капиллярного русла возросла на 7,4% (Приложение Ж. Таблица Ж.22).

У животного № 2 на третьи сутки эксперимента произошла смерть, в результате патоморфологические изменения миокарда были представлены венозным полнокровием, периваскулярными кровоизлияниями и гомогенизацией цитоплазмы кардиомиоцитов (рисунок 208). Относительная масса сердца снижена по сравнению с контрольным показателем на 16% (таблица 42). Стенка левого желудочка дряблая, ее капиллярное русло скудно наполнено, и число капилляров на 1 мм² составило 2217, что на 5,7% ниже, чем у клинически здоровых животных (Приложение Ж. Таблица Ж.22).

В миокарде животного № 3 на 7-е сутки ОДП наблюдали артериальное и венозное полнокровие. Относительная масса органа увеличена до 0,31%, что больше на 24,0 %, чем у контрольных свиней (таблица 42). Встречались участки с фрагментацией мышечных волокон и чередованием кардиомиоцитов с гипертрофией и волнообразной деформацией (рисунок 209).

У экспериментального животного № 4 на 14-е сутки ОДП обнаружены признаки дистрофии миокарда со стороны эндокарда в виде чередования кардиомиоцитов со слабовыраженной гипертрофией и атрофией отдельных кардиомиоцитов, локально встречалось субэндокардиальное кровоизлияние (рисунок 210). Относительная масса сердца увеличена на 12,0% по сравнению с клинически здоровыми поросятами. Плотность капиллярного звена микроциркуляторного русла незначительно выше (на 1,02%), чем в контрольном показателе интактных животных.

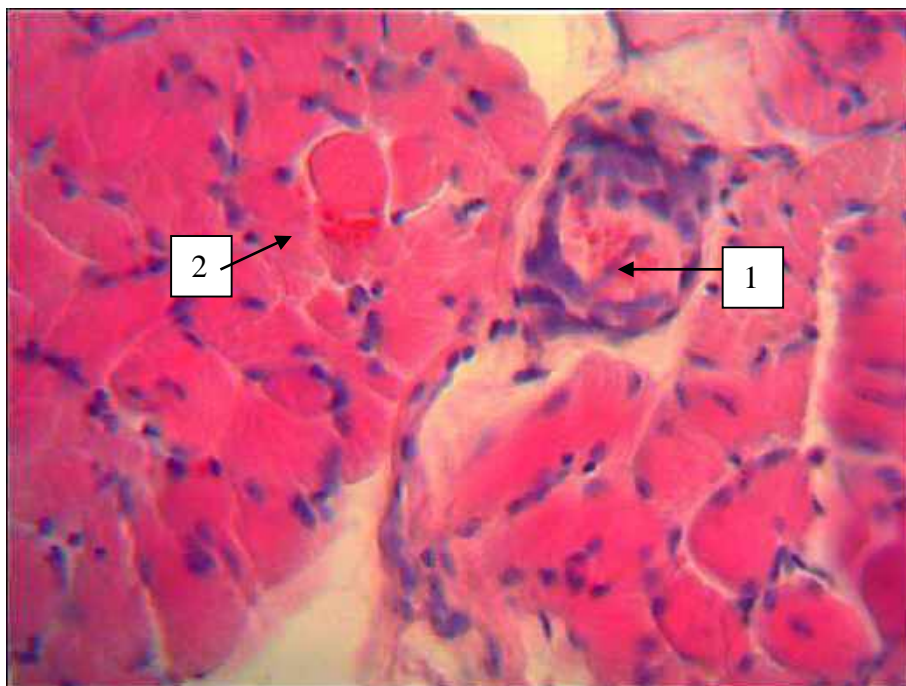


Рисунок 208 – Сердце свиньи. 3-и сутки ОДП. Поперечный срез. Венозно-капиллярное полнокровие – 1, диапедезные микрогеморрагии – 2.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 100.

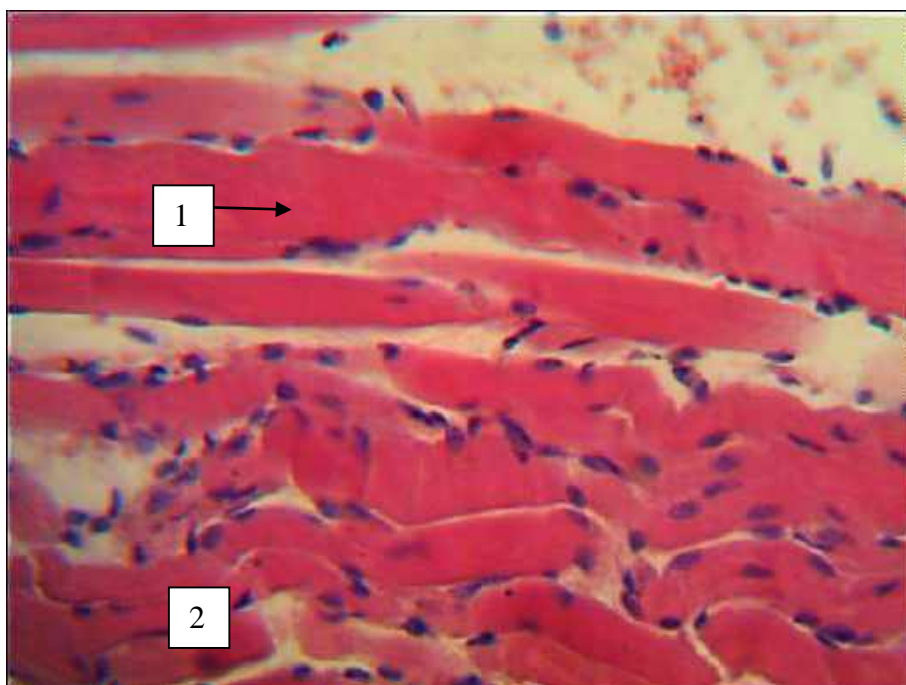


Рисунок 209 – Сердце свиньи. 7-е сутки ОДП. Чередование кардиомиоцитов с гипертрофией – 1 и волнообразной деформацией – 2.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 100.

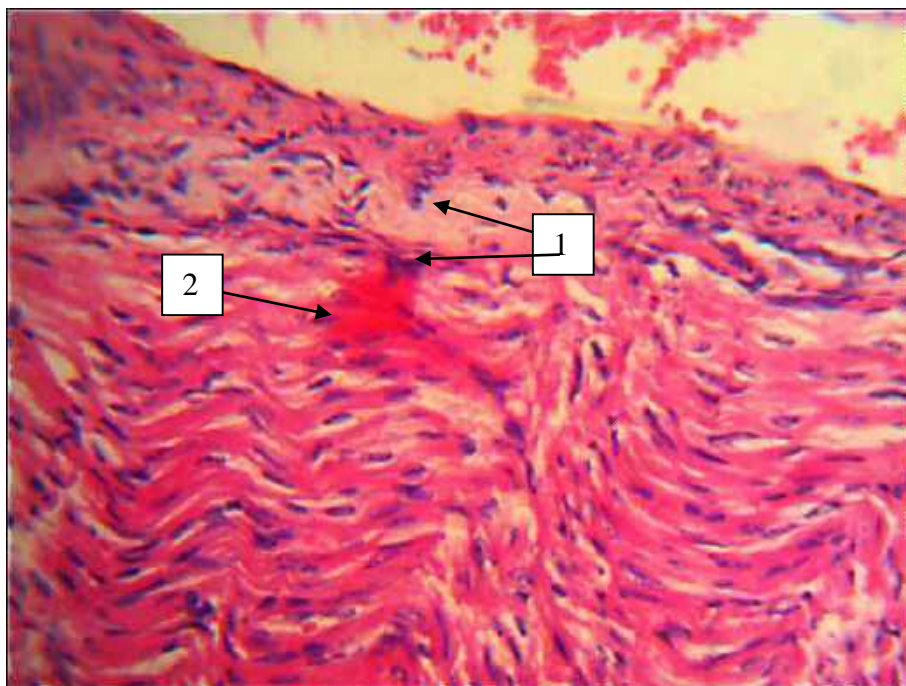


Рисунок 210 – Сердце свиньи. 14-е сутки ОДП. Признаки дистрофии миокарда со стороны эндокарда в виде чередования кардиомиоцитов со слабовыраженной гипертрофией и атрофией – 1, субэндокардиальное кровоизлияние – 2.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 40.

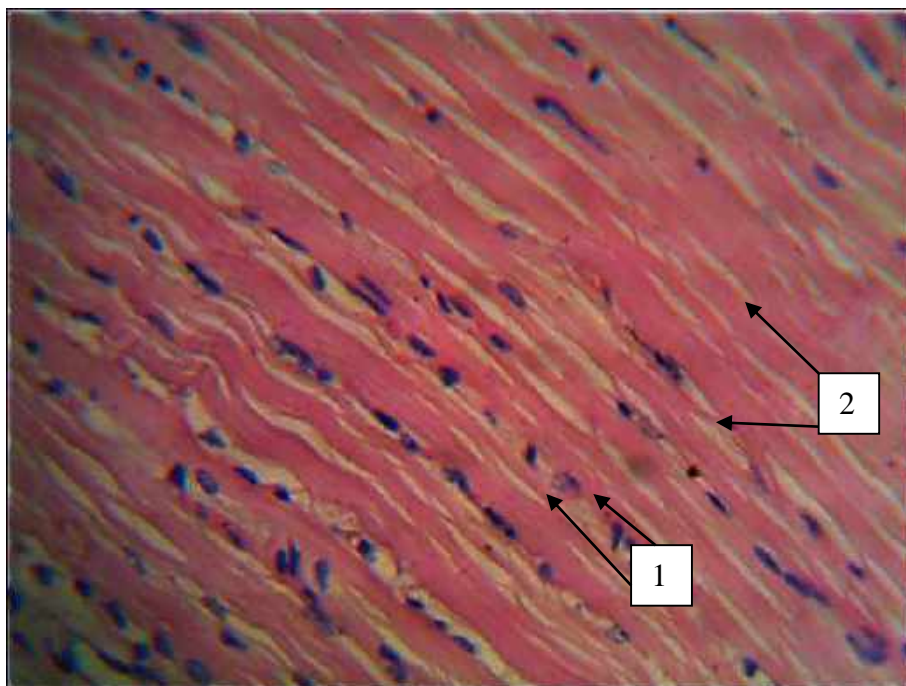


Рисунок 211 – Сердце свиньи. 21-е сутки ОДП. Истончение пучков кардиомиоцитов за счет слабой атрофии – 1, денуклеация кардиомиоцитов.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 40.

По завершении эксперимента на 21-е сутки в миокарде животного № 5 наблюдали гомогенизацию цитоплазмы. В результате дистрофических процессов, вызванных эндотоксикозом, кардиомиоциты истончены, часть из них не имела ядер, интерстициальные прослойки увеличены по сравнению с морфологической картиной миокарда контрольных свиней (рисунок 211). Относительная масса сердца животного № 5 на 21-е сутки эксперимента составила 0,28%, что на 12,0% больше, чем у здоровых животных. Плотность расположения капилляров МЦР составила 2345 на 1 мм², что приблизилось к контрольным показателям.

Таким образом, в ходе эксперимента по моделированию острого панкреатита у свиней в миокарде развивались расстройства кровообращения в виде артериоло-веноулярного застоя, диапедезных субэндокардиальных и периваскулярных кровоизлияний, уменьшения плотности капиллярного звена микроциркуляторного русла. Наиболее выраженные сосудистые нарушения наблюдались на 3-и сутки ОДП. Дистрофические процессы в миокарде представлены фрагментацией, истончением и денуклеацией кардиомиоцитов, гомогенизацией саркоплазмы. Утолщение стенки сердца и увеличение относительной массы органа на 7, 14 и 21-е сутки ОДП, повышение плотности капиллярного русла можно расценивать как компенсаторно-регенераторные реакции организма экспериментальных животных.

3.5.4 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики почек крыс и свиней

3.5.4.1 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики почек крыс при моделировании ОДП

Почки активно участвуют в процессе выделения метаболитов при воспалительном процессе в поджелудочной железе при панкреатите, и, очевидно, становятся органом-мишенью. Патологическая картина изменений функционального состояния структурных компонентов нефрона подтверждается как на световом, так и на ультрамикроскопическом уровне. Почки крысы – гладкие, однососочковые образования, лежащие в области двенадцатого грудного – второго

поясничного сегментов. Площадь проксимального канальца больше дистального. Кортикальное и мозговое вещество почки крысы составляют соответственно 55,0% и 45,0% от общей площади поперечного среза органа (Тяглова И.Ю., Ситдинов Р.И., Каримова А.З., 2013).

Соотношение массы тела крыс и изменения массы почек представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Динамика массы тела и почек крыс при моделировании ОДП, $M \pm m$

Показатель	Этапы эксперимента, сутки					
	Контроль	1-й час	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Масса тела животного, г	195,5±6,1	193,6±3,2	193,5±0,4	183,4±0,7	185,0±0,06	186,5±0,1
Абсолютная масса почек, г (2)	14,8±0,2	14,8±0,3	14,0±0,5	13,8±0,8	12,8±0,2	13,8±0,7
Относительная масса почек к телу животного, %	7,5±0,1	7,64±0,09	7,23±0,2	7,52±0,6	6,91±0,1	7,39±0,4

* n=5 в каждой группе.

Для морфометрической оценки патологических процессов, происходящих в почках, вычисляли клубочково-капсулярный индекс (ККИ) по формуле: $KKI = Sg / Sc$, где Sg – площадь почечного клубочка (glomerula), Sc – площадь капсулы (capsula). Данный показатель характеризует состояние сосудистых клубочков и морфологическую готовность нефронов к фильтрации плазмы крови (таблица 44).

Таблица 44 – Динамика клубочково-капсулярного индекса почек крыс при моделировании ОДП, $M \pm m$,

Показатель	Этапы эксперимента, сутки*					
	Контроль	1-й час	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Площадь почечного тельца, mm^2	0,05±0,001	0,04±0,002	0,04±0,005	0,03±0,007	0,04±0,006	0,04±0,003
Площадь капсулы, mm^2	0,07±0,003	0,08±0,003	0,07±0,005	0,05±0,006	0,06±0,005	0,06±0,002
ККИ	0,71	0,5	0,57	0,6	0,66	0,66

* n=5 в каждой группе.

Для контроля фильтрационной функции почек вычисляли просвет-эпителиальный индекс (ПЭИ) по формуле $ПЭИ = Sa / Sb$, где Sa – площадь просвета почечного канальца, Sb – общая площадь канальца на поперечном сечении (таблица 45).

Таблица 45 – Динамика просвет-эпителиального индекса почек крыс при моделировании ОДП, $M \pm m$

Показатель	Этапы эксперимента, сутки*					
	Контроль	1-й час	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Площадь просвета почечного канальца, $мм^2$	$0,005 \pm 0,0003$	$0,004 \pm 0,0008$	$0,004 \pm 0,0003$	$0,003 \pm 0,0007$	$0,004 \pm 0,0003$	$0,004 \pm 0,0006$
Общая площадь канальца на поперечном сечении, $мм^2$	$0,033 \pm 0,006$	$0,033 \pm 0,004$	$0,04 \pm 0,009$	$0,037 \pm 0,001$	$0,047 \pm 0,005$	$0,044 \pm 0,002$
ПЭИ	0,15	0,12	0,1	0,08	0,085	0,09

* $n=5$ в каждой группе.

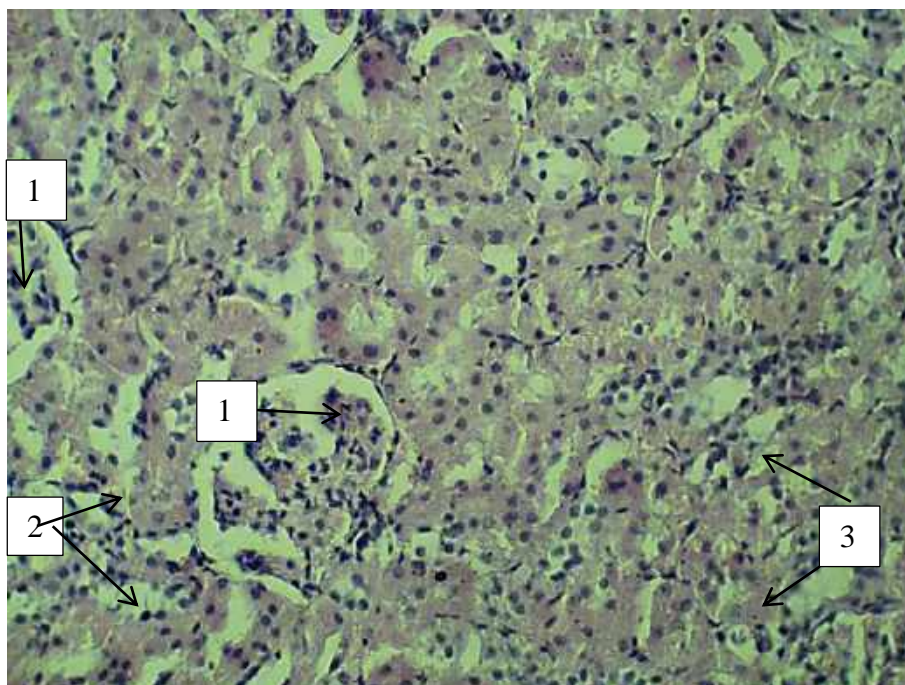


Рисунок 212 – Почка интактной крысы. Почечные тельца – 1, проксимальные канальцы – 2, дистальные канальцы – 3. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

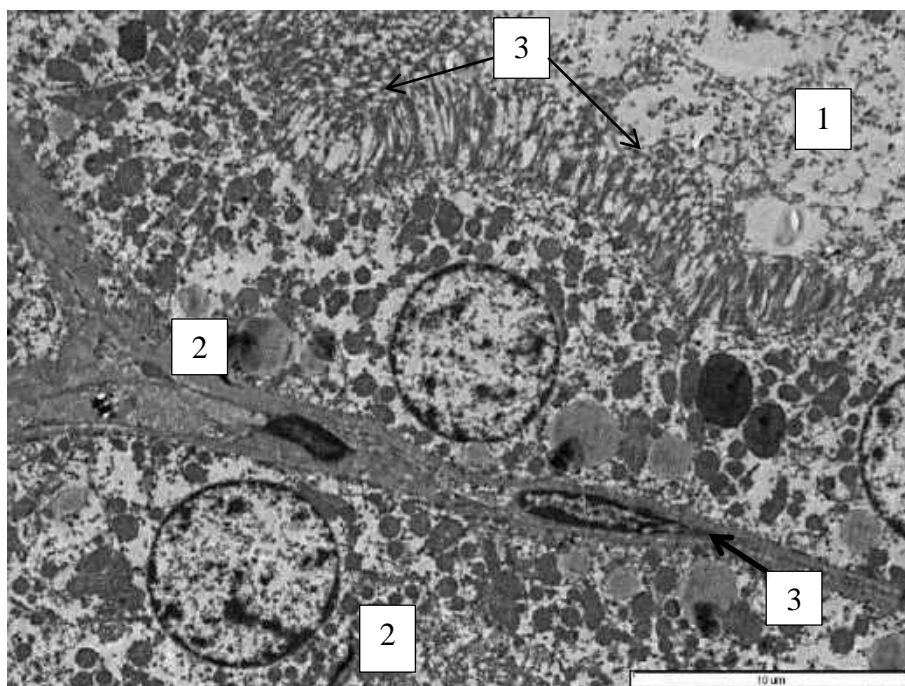


Рисунок 213 – Почка интактной крысы. Просвет проксимального канальца – 1, эпителиоцит – 2 с микроворсинками – 3, базальная мембрана – 3. Электронограмма. Ув. х 5000.

У интактных крыс почки бобовидной формы массой $14,8 \pm 0,2$ г (обе), относительная масса почек составила $7,5 \pm 0,1\%$, почечные тельца округлой формы (рисунок 212), площади почечного тельца и капсулы составили соответственно $0,05 \pm 0,001$ мм² и $0,07 \pm 0,003$ мм², морфометрическая характеристика представлена в таблицах 45, 46, 47. Просвет проксимального канальца выстилает эпителий, клетки которого на апикальном полюсе покрыты микроворсинками (рисунок 213), просвет-эпителиальный индекс составил 0,15 (таблица 45).

Через 1 час после моделирования острого панкреатита в почках развивались слабовыраженные дистрофические изменения, которые отразились на показателе клубочково-капсулярного индекса – он снизился на 29,6%. В интерстициальной ткани наблюдалась венозная гиперемия, которая привела к отеку канальцев и диапедезным кровоизлияниям (рисунок 214). При этом просвет-эпителиальный индекс уменьшился на 20% по сравнению с интактными животными (таблица 45).

В первые сутки ОДП в почках существенные структурные изменения произошли в сосудах и канальцевом аппарате: отмечались полнокровие сосудов микроциркуляторного русла и выраженная дистрофия эпителия извитых канальцев

с белковыми дендритами в просвете канальцев (рисунок 216). Почечное тельце сдавлено отеком, в связи с этим ККИ уменьшен на 19,8% в сравнении с интактными животными. Срез проксимального извитого канальца патологически изменен: «щеточная» каемка частично разрушена. Ядра эпителиоцитов округлые, митохондрии набухшие, различной формы: округлые, вытянутые, изогнутые с электронно-плотным содержимым. Базальная мембрана утолщена (рисунок 217). Стенка канальцев отекая, с просветом, площадью $0,004 \pm 0,0003 \text{ мм}^2$, в связи с этим ПЭИ уменьшился на 33,3% в сравнении с контрольными животными.

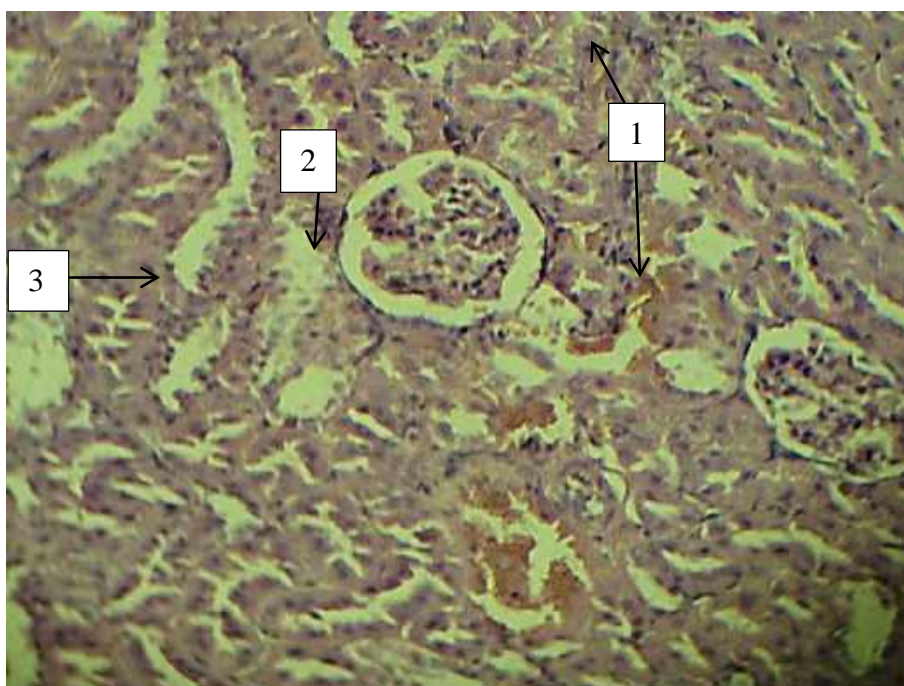


Рисунок 214 – Почка крысы. 1-й час ОДП. Венозная гиперемия – 1. Отек почечного тельца – 2 и интерстициальной ткани – 3. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

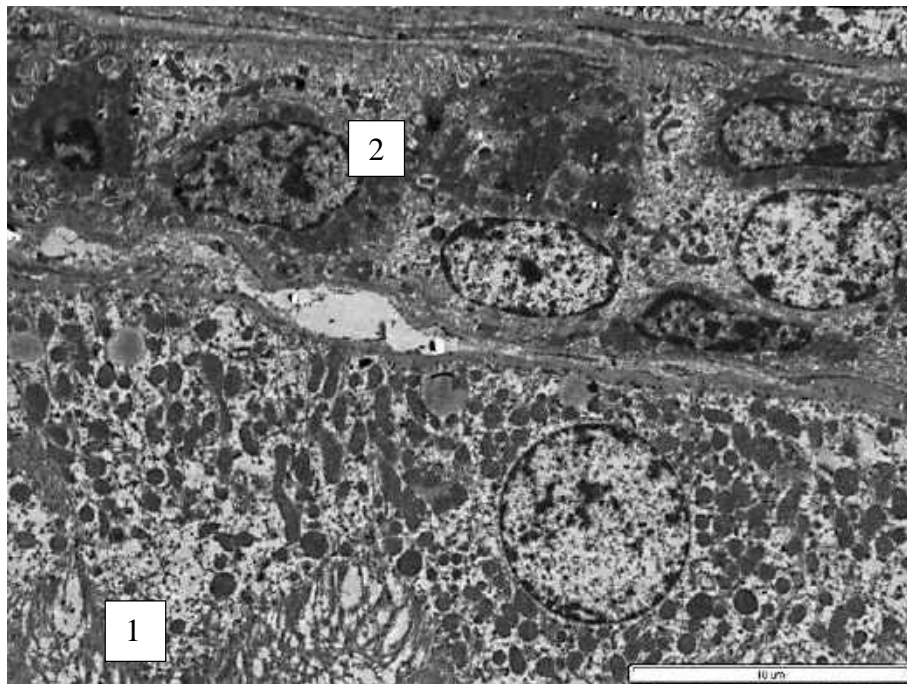


Рисунок 215 – Почка крысы. 1-й час ОДП. Проксимальный каналец – 1, лимфогистиоцитарная инфильтрация – 2 интерстициальной ткани.
Электроннограмма. Ув. х 5000.

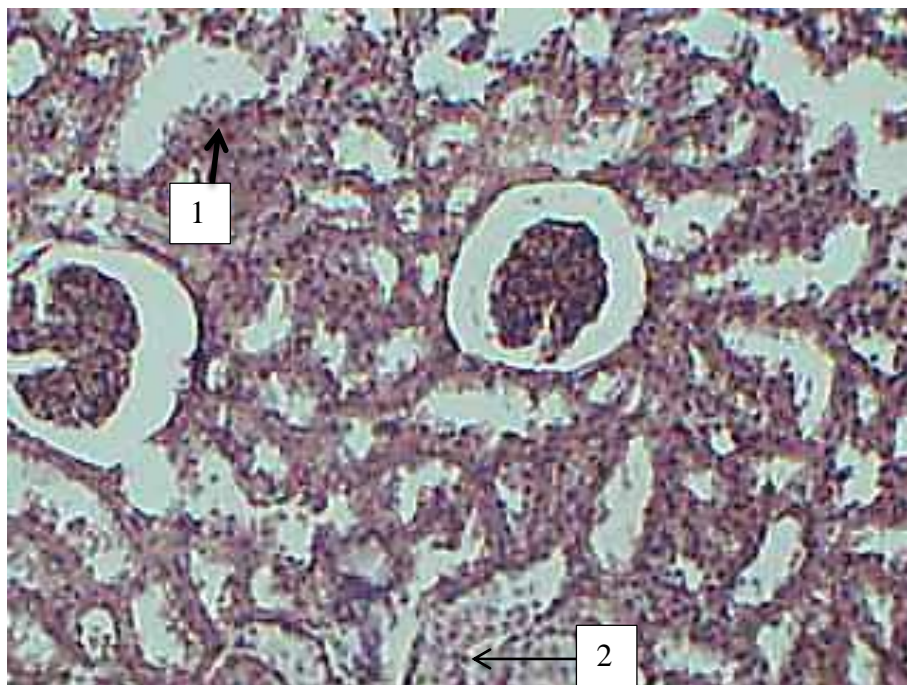


Рисунок 216 – Почка крысы. 1-е сутки ОДП. Атрофия сосудистых клубочков – 1. Некробиоз эпителия проксимальных канальцев – 2. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

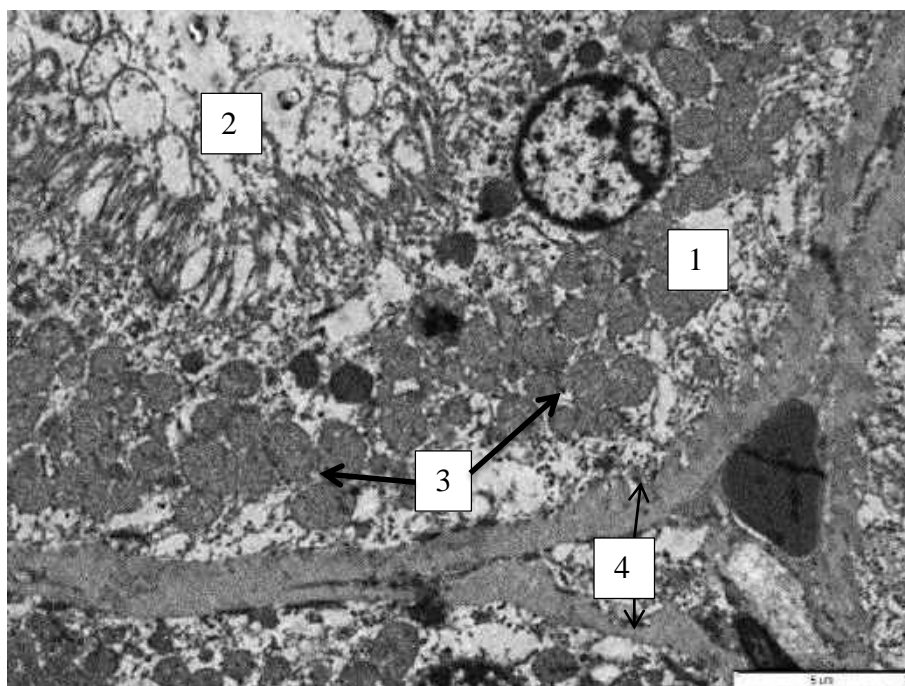


Рисунок 217 – Почка крысы. 1-е сутки ОДП. В эпителиоците – 1 проксимального канальца – 2 ядро смещено к апикальному полюсу, митохондрии – 3 набухшие, с электронно-плотным матриксом, базальная мембрана утолщена – 4.

Электроннограмма. Ув. х 5000.

На 3-и сутки ОДП дистрофические и некротические изменения в почках нарастали. Венозная гиперемия и диапедезные кровоизлияния характеризуют сосудистое состояние органа. Встречались почечные тельца в состоянии атрофии. ККИ составил 0,6, что на 15,5% ниже, чем у интактных животных, но на 5,2% выше предыдущего этапа экспериментального панкреатита (1-е сутки ОДП). Отмечены очаги слабой степени выраженности лимфогистиоцитарной инфильтрации интерстициальной ткани. Клетки проксимального извитого канальца определялись по «вспененному» виду вследствие наличия в них большого количества вакуолей (рисунок 218). Ядра эпителиоцитов овальные. Митохондрии различного размера, кристы плохо просматриваются. Видны включения декстрина. Базальная мембрана утолщена (рисунок 219). Площадь просвета канальца снижена до $0,003 \pm 0,0007 \text{ мм}^2$, что уменьшило просвет-эпителиальный индекс до 0,08. Это самый низкий показатель за весь период эксперимента по моделированию панкреатита.

К 7-м суткам ОДП в почках отмечены дистрофические изменения почечных клубочков и эпителия извитых и прямых канальцев (рисунок 220). Клубочково-

капсулярный индекс увеличился на 33,3% по сравнению с предыдущим периодом, но остался ниже, чем у контрольных животных, на 20%. Стенка проксимального извитого канальца выстлана однослойным кубическим эпителием, ядра клеток которого округлые, видны ядрышки. Митохондрии различной формы (овальные и округлые), плохо читаются крипты. На апикальном полюсе различимы разрушенные микроворсинки. Базальная мембрана отекая (рисунок 221). Просвет-эпителиальный индекс незначительно возрос до 0,085, то есть на 6,25% по сравнению с предыдущим этапом (3-и сутки), но остался ниже на 44,4%, чем у контрольных животных. Отличительной особенностью этого этапа ОДП явилось наличие лимфогистиоцитарной инфильтрации в интерстициальной ткани (рисунок 220) средней степени выраженности.

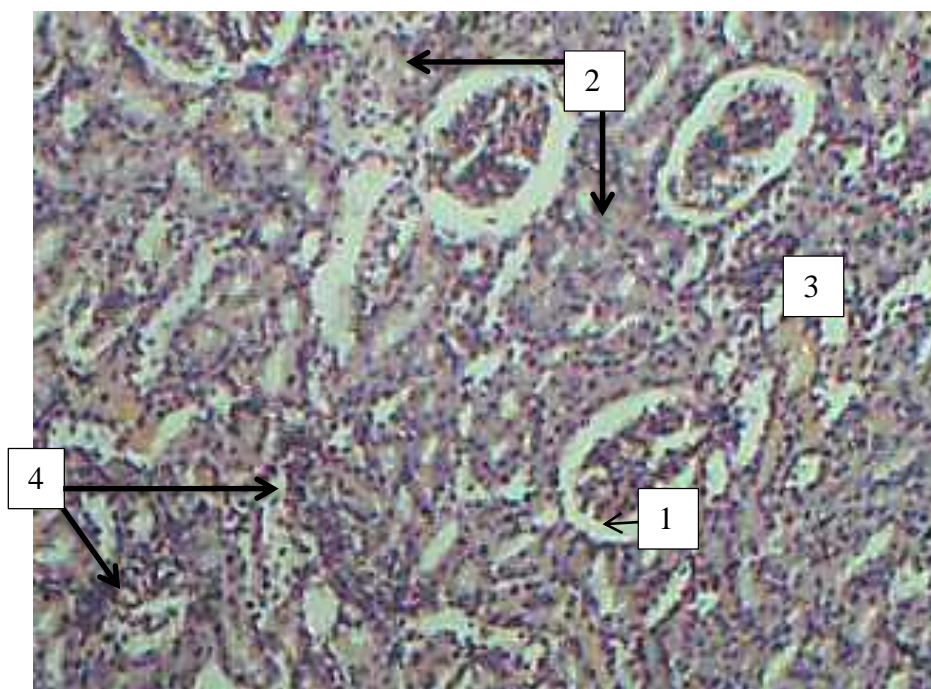


Рисунок 218 – Почка крысы. 3-и сутки ОДП. Атрофия сосудистых клубочков – 1, некробиоз эпителия проксимальных и дистальных канальцев – 2. Венозная гиперемия – 3.

Лимфогистиоцитарная инфильтрация – 4.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

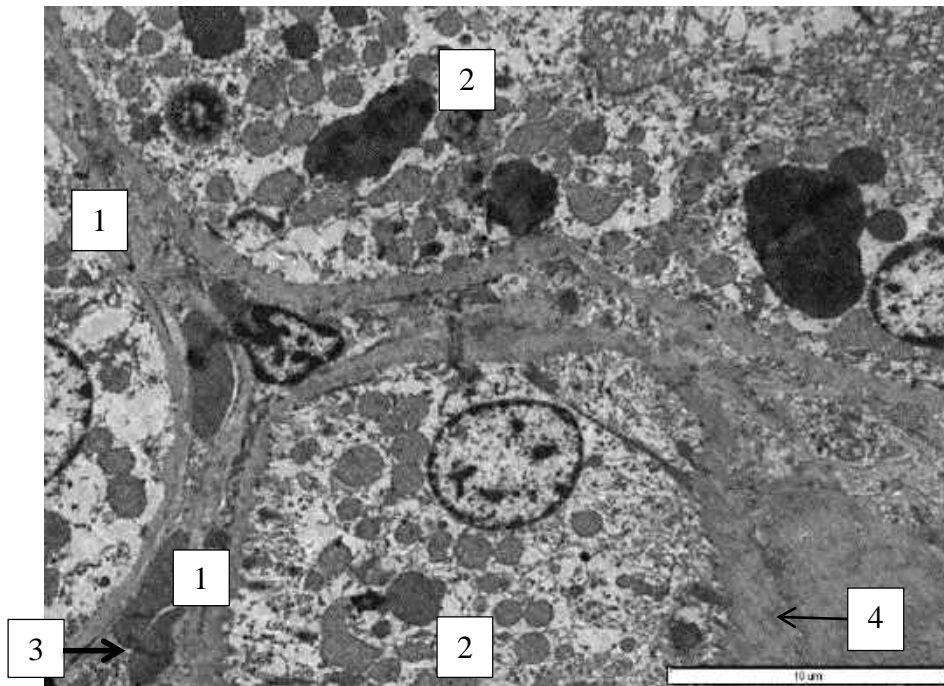


Рисунок 219 – Почка крысы. 3-и сутки ОДП. Базальная мембрана – 1 проксимальных извитых канальцев – 2 утолщена, кровеносные сосуды – 3 сдавлены, электронноплотный декстрин – 4 в интерстициальной ткани. Электронограмма. Ув. х 5000.

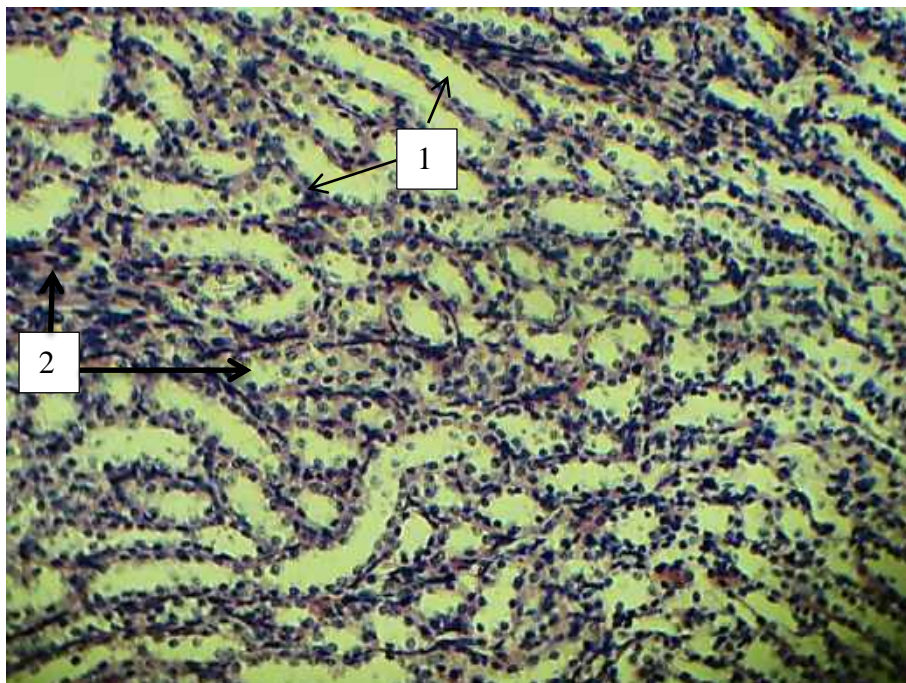


Рисунок 220 – Почка крысы. 7-е сутки ОДП. Некробиоз эпителия дистальных канальцев – 1. Лимфогистиоцитарная инфильтрация – 2. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

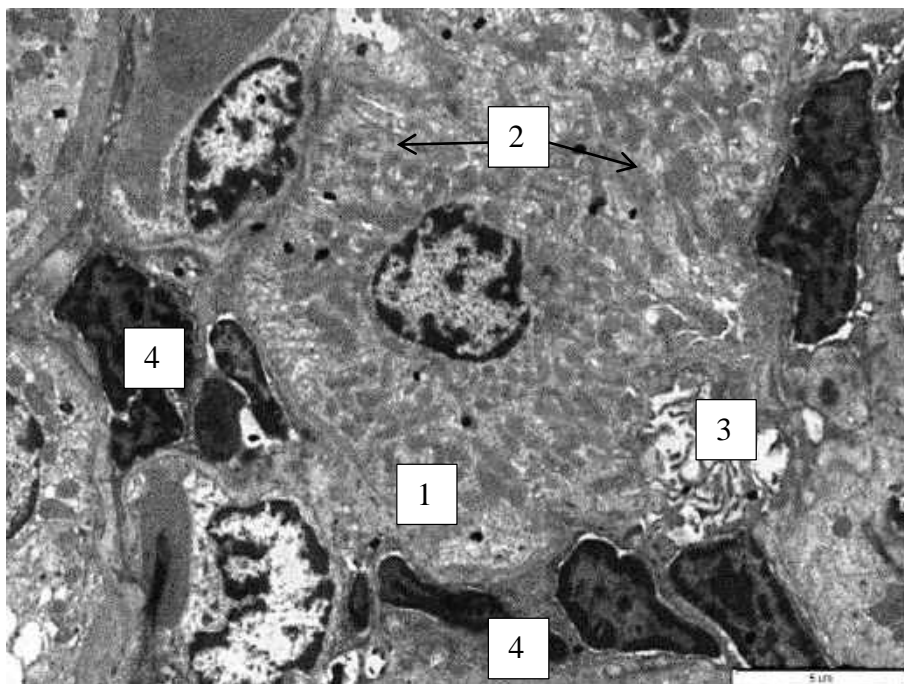


Рисунок 221 – Почка крысы. 7-е сутки ОДП.

Эпителиоцит – 1 с многочисленными овальными митохондриями – 2 и разрушенными микроворсинками – 3. Лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани – 4. Электронограмма. Ув. x 5000.

На 14-е сутки ОДП в почках наблюдалась тенденция к уменьшению патологических изменений. На срезе проксимального извитого канальца превалирует очаговый характер атрофии почечных клубочков (рисунок 222). ККИ остался на прежнем уровне и составил 0,66, что ниже контрольных цифр на 7,1%. Выявлены клетки с дистрофическими явлениями-кариопикнозом и разрушенными микроворсинками. Они обладали набухшими митохондриями округлой формы, с разрушенными кристами. Базальная мембрана отекая, сдавливала интерстициальную ткань и расположенные в ней кровеносные сосуды (рисунок 223). Просвет-эпителиальный индекс остался ниже, чем у контрольных животных, на 40% и составил 0,09. Лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани слабой степени выраженности.

Таким образом, в почках крыс при остром экспериментальном панкреатите наблюдались процессы воспаления всех компонентов нефронов: дистрофия почечных телец, некробиозы клеток проксимальных и дистальных канальцев, лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани. Наиболее

выраженные деструктивные изменения наблюдались на 3-и сутки ОДП. Первоначально воспалительные процессы происходили в почечных клубочках, затем в проксимальных и в дистальных канальцах. Наиболее низкий морфометрический показатель фильтрационной способности (ККИ) наблюдался в первые сутки развития ОДП и составил 0,5. Критерий абсорбционной функции почек (ПЭИ) снизился максимально к 3-м суткам до 0,08.

Применение клубочково-капсульного индекса и просвет-эпителиального индекса может служить объективной характеристикой тяжести патологических процессов, происходящих в почках экспериментальных животных.

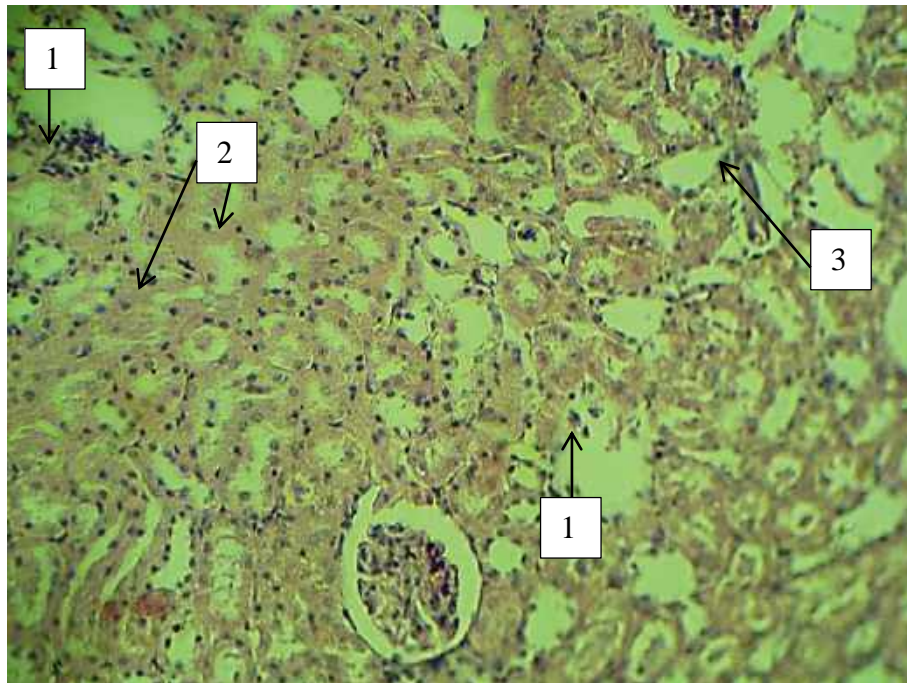


Рисунок 222 – Почка крысы. 14-е сутки ОДП. Атрофия сосудистых клубочков – 1, некробиоз эпителия проксимальных и дистальных канальцев – 2. Лимфогистиоцитарная инфильтрация – 3. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

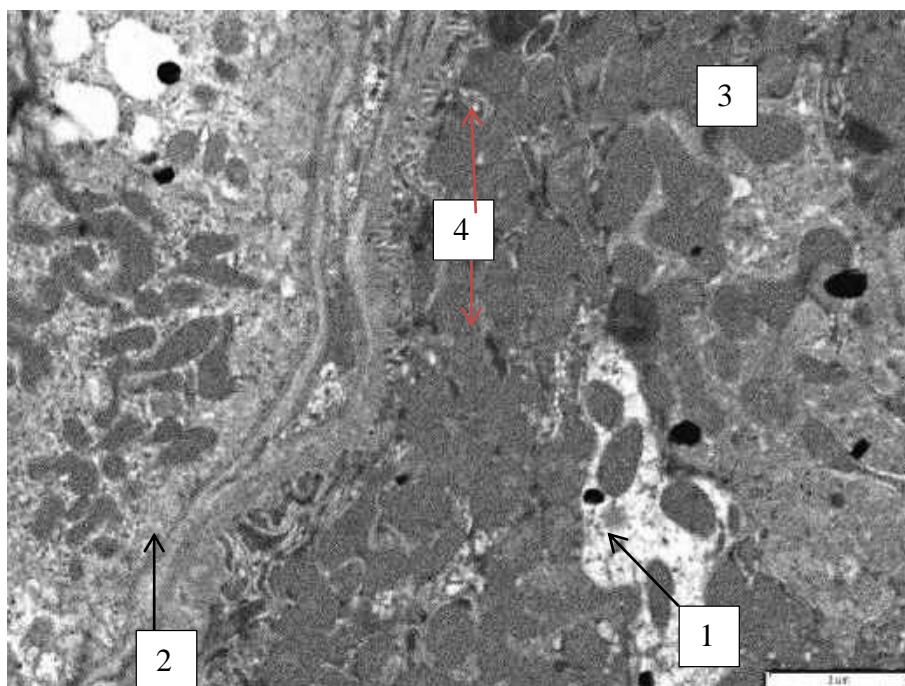


Рисунок 223 – Почка крысы. 14-е сутки ОДП. Просвет проксимального канальца – 1 заполнен декстрином. Базальная мембрана утолщена – 2, некробиоз эпителиоцитов – 3, набухшие митохондрии – 4. Электронограмма. Ув. x 5000.

3.5.4.2 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики почек свиней при моделировании ОДП

Почки свиньи по типу строения гладкие многососочковые, парные длинные органы бобовидной формы, плотной консистенции, красно-бурого цвета, гладкие, покрытые снаружи тремя оболочками: фиброзной, жировой, серозной с вентральной поверхности. Правая и левая почки лежат симметрично под I-III поясничными позвонками, при этом правая почка с печенью не соприкасаются. При макроскопическом осмотре почек контрольных свиней (5 животных) патологических изменений не выявлено. Форма не изменена, органы не увеличены в размерах, упругой консистенции, красно-бурого цвета. На разрезе почки граница коркового и мозгового вещества незначительно сглажена.

Соотношение массы тела свиней и изменения массы почек представлены в таблице 46.

Таблица 46 – Динамика живой массы и почек свиней при моделировании ОДП, $M \pm m$

Показатель	Этапы эксперимента, сутки					
	Контроль*	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Масса тела животного, г	8120,0±118,0	7193,6	7589,5	7649,4	7855,0	8065,5
Абсолютная масса почек, г (2)	45,0±2,5	35,9	31,8	28,3	32,2	36,3
Относительная масса почек к телу животного, %	0,55±0,1	0,5	0,42	0,37	0,41	0,45

* n=5 животных в группе.

Для морфометрической оценки патологических процессов, происходящих в почках, вычисляли клубочково-капсулярный индекс (ККИ) по формуле: $ККИ = S_g / S_c$, где S_g – площадь почечного клубочка (glomerula), S_c – площадь капсулы (capsula). Данный показатель характеризует состояние сосудистых клубочков и морфологическую готовность нефронов к фильтрации плазмы крови (таблица 47).

Таблица 47 – Динамика клубочково-капсулярного индекса почек свиней при моделировании ОДП, $M \pm m$,

Показатель	Этапы эксперимента, сутки					
	Контроль*	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Площадь почечного тельца, мм ²	0,08±0,001	0,1±0,005	0,07±0,001	0,06±0,008	0,06±0,002	0,07±0,006
Площадь капсулы, мм ²	0,1±0,004	0,11±0,006	0,09±0,005	0,09±0,006	0,08±0,006	0,09±0,003
ККИ	0,8	0,9	0,77	0,66	0,75	0,77

* n=5 животных в группе.

Для контроля фильтрационной функции почек вычисляли просвет-эпителиальный индекс (ПЭИ) по формуле $ПЭИ = S_a / S_b$, где S_a – площадь просвета почечного канальца, S_b – общая площадь канальца на поперечном сечении (таблица 48).

Таблица 48 – Динамика просвет-эпителиального индекса почек свиней при моделировании ОДП, $M \pm m$

Показатель	Этапы эксперимента, сутки					
	Контроль*	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Площадь просвета почечного канальца, мм ²	0,005± 0,0003	0,006± 0,0004	0,004± 0,0004	0,005± 0,0003	0,006± 0,0009	0,006± 0,0007
Общая площадь канальца на поперечном сечении, мм ²	0,035± 0,005	0,038± 0,004	0,039± 0,009	0,041± 0,005	0,045± 0,006	0,04± 0,003
ПЭИ	0,14	0,16	0,10	0,12	0,13	0,15

* n=5 животных в группе.

У свиней контрольной группы почки массой $45,0 \pm 2,5$ г составляют $0,55 \pm 0,1\%$ от массы тела животных (таблица 46). Почечные клубочки диффузно рассеяны в корковой зоне почки, просвет между капсулой и почечным сосудистым клубочком колебался от 13 до 15 мкм (рисунки 224, 225). Площадь почечного тельца ($0,08 \pm 0,001$ мм²) относительно площади капсулы ($0,1 \pm 0,004$ мм²) определялась как клубочково-капсулярный индекс и равнялся 0,8 (таблицы 47). Проксимальный и дистальный канальцы имели чистые внутренние пространства. Просвет-эпителиальный индекс у интактных животных составил 0,14.

В первые сутки эксперимента по моделированию ОДП у свиньи № 1 почки были отекшие, красно-бурого цвета. На разрезе в корковой зоне определялись мелкие кровоизлияния. При микроскопии выявлены отек почечных телец (рисунок 226) и увеличение их площади до $0,1 \pm 0,005$ мм², то есть на 25% больше по сравнению с показателем у контрольных животных. Соответственно ККИ увеличился на 12,5% (таблица 47). Отек и вакуольная дистрофия эпителиоцитов (рисунок 227) увеличили площадь поперечного сечения на 8,5%, которая составила $0,038 \pm 0,004$ мм². Просвет проксимальных канальцев заполнен декстрином, часть микроворсинок разрушена, в цитоплазме эпителиоцитов встречались вакуоли различного размера. Показатель ПЭИ составил 0,16, что больше в 1,14 раза, чем у здоровых животных.

У экспериментального животного № 2 на 3-и сутки ОДП почки дряблые, относительная масса органа составила 0,42%, что ниже на 23,7%, чем у контрольных животных. Отмечен локальный около клубочковый некроз почечного тельца (рисунок 228). Его площадь уменьшилась на 20% по сравнению со здоровыми животными (таблица 47), и ККИ снизился на 3,75%. В интерстициальной ткани встречалась лимфогистиоцитарная инфильтрация средней степени выраженности (рисунок 229). Просвет-эпителиальный индекс снизился до 0,1, что в 1,4 раза ниже, чем у животных контрольной группы.

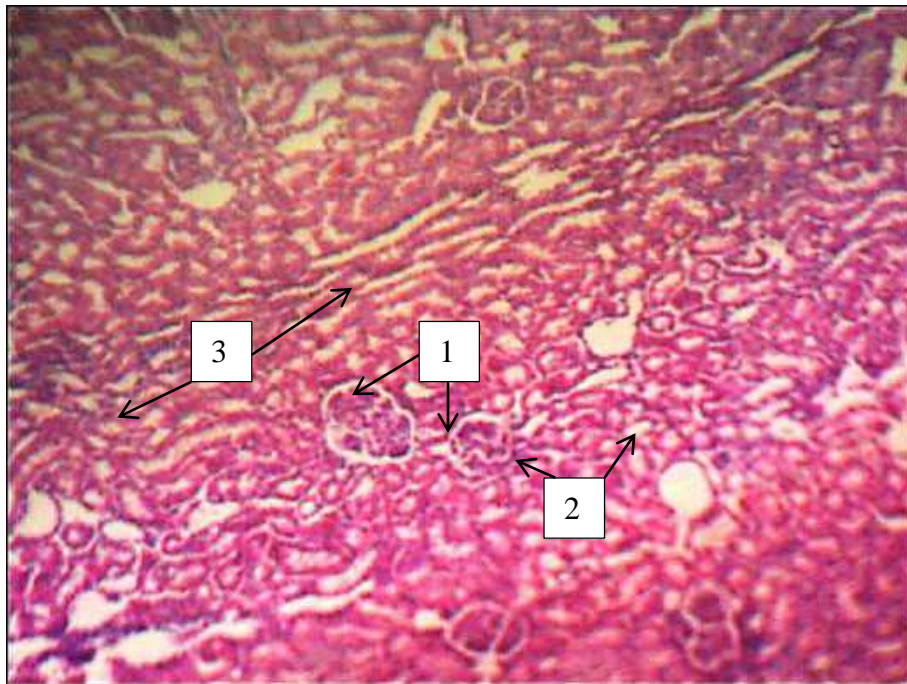


Рисунок 224 – Почка свиньи. Возраст 1 месяц. Контроль. Почечные тельца – 1, проксимальные канальцы – 2, дистальные канальцы – 3. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

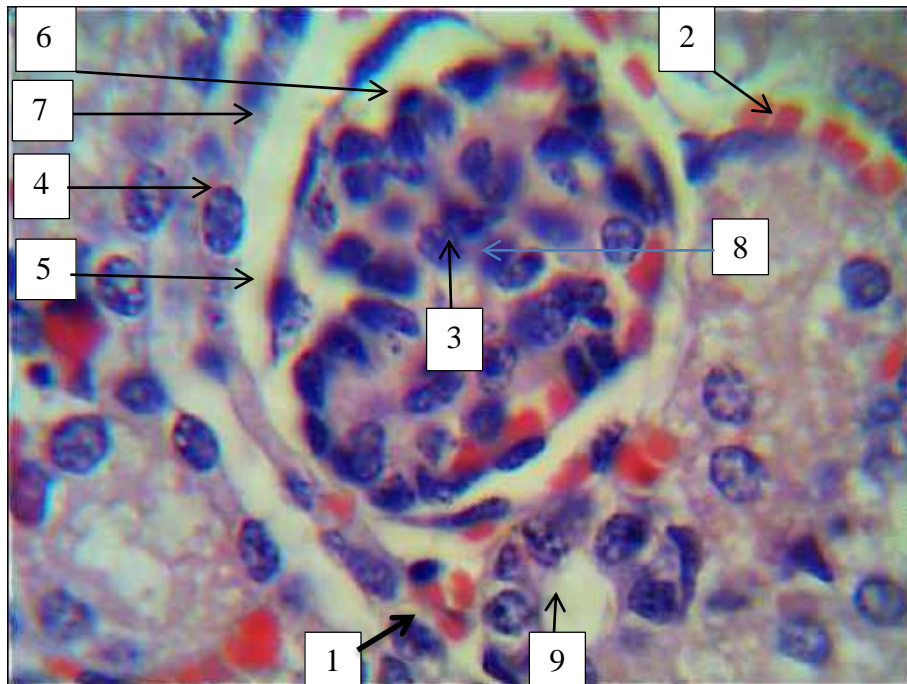


Рисунок 225 – Почка свиньи. Возраст 1 месяц. Контроль. Почечное тельце: 1 – приносящая артериола, 2 – капилляры, 3 – выносящая артериола, 4 – наружный листок капсулы, 5 – внутренний листок капсулы, 6 – подоциты, 7 – просвет капсулы, 8 – межгангиальные клетки, 9 – проксимальный каналец. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 100.

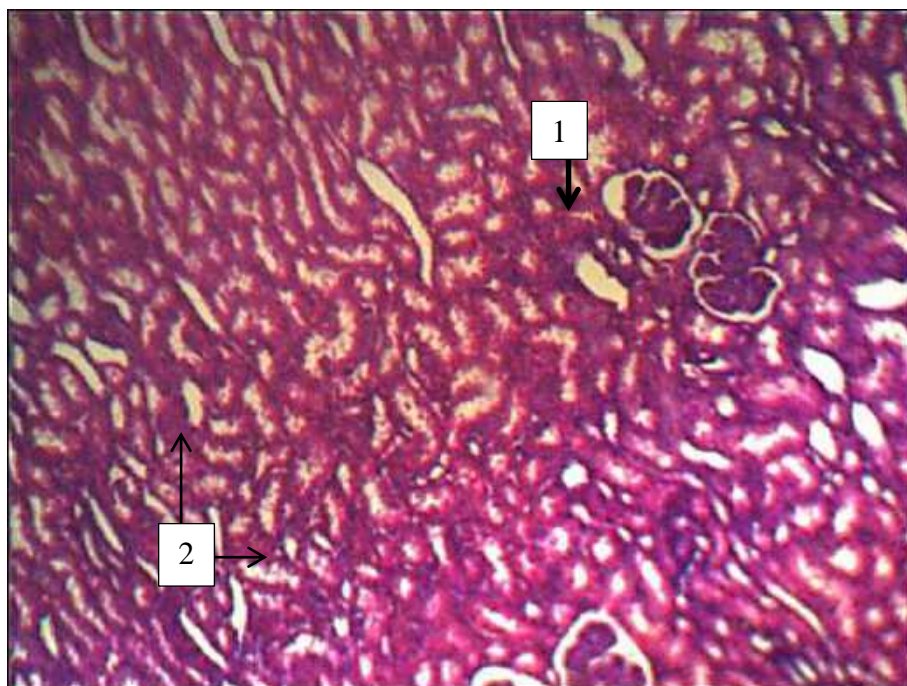


Рисунок 226 – Почка свиньи. 1-е сутки ОДП. Отек сосудистых клубочков – 1. Вакуольная дистрофия канальцев – 2. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 20.

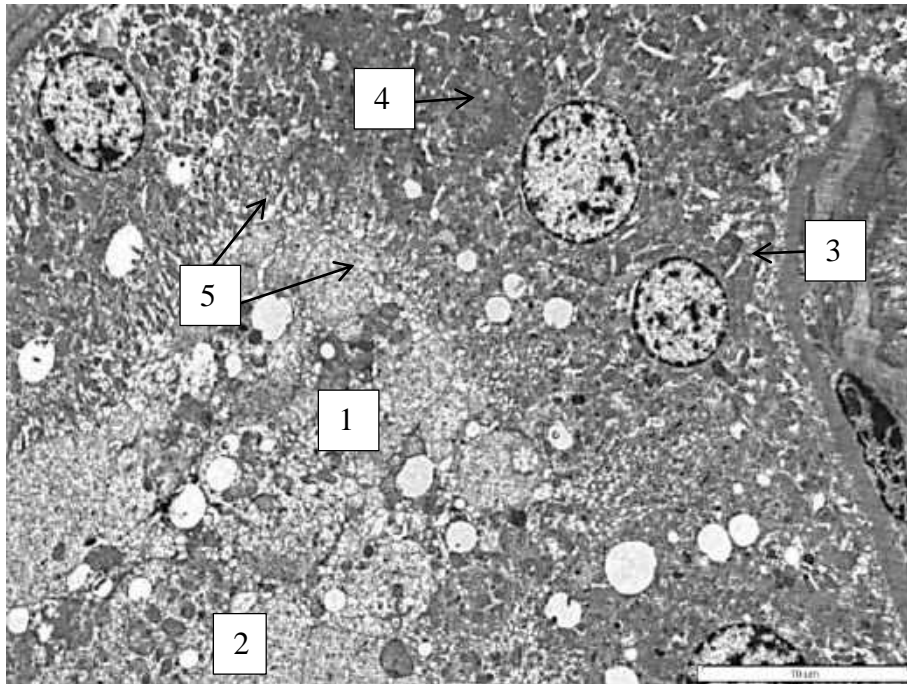


Рисунок 227 – Почка свиньи. 1-е сутки ОДП. Просвет проксимального канальца – 1 заполнен декстрином – 2. Базальная мембрана утолщена – 3, некробиоз эпителиоцитов – 4, микроворсинки разрушены – 5. Электронограмма. Ув. x 5000.

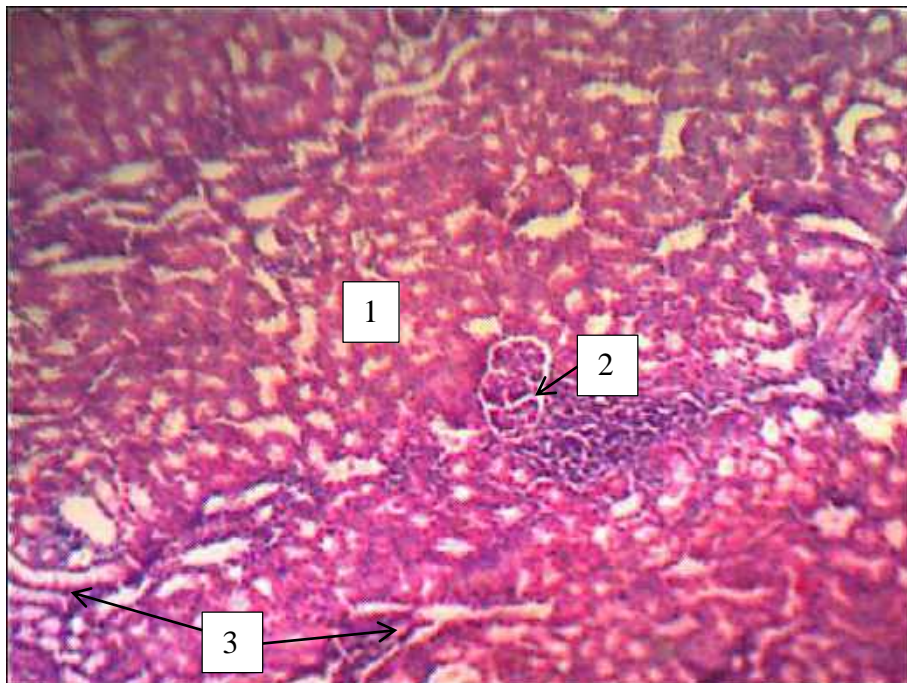


Рисунок 228 – Почка свиньи. 3-и сутки ОДП. Очаговый некробиоз – 1 и белково-зернистая дистрофия эпителия проксимальных – 2 и дистальных канальцев – 3.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

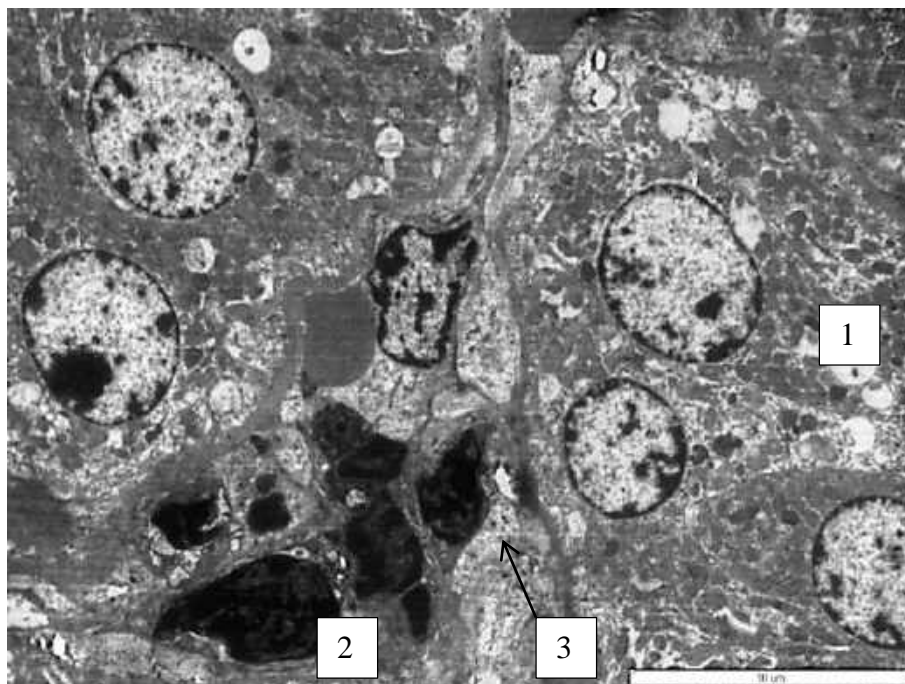


Рисунок 229 – Почка свиньи. 3-и сутки ОДП. Просвет проксимального канальца – 1 заполнен декстрином. Лимфогистиоцитарная инфильтрация в интерстициальной ткани – 2. Базальная мембрана утолщена – 3, некробиоз эпителиоцитов – 4, микроворсинки разрушены – 5.

Электроннограмма. Ув. х 5000.

У животного № 3 на 7-е сутки развития экспериментального панкреатита почки дряблой консистенции, красно-бурого цвета. На разрезе заметен точечный рисунок корковой зоны почки. Относительная масс почек составила 0,37%, что на 32,3% ниже, чем у здоровых животных. Это самый низкий показатель за весь эксперимент по моделированию ОДП. Площадь почечного клубочка уменьшена до $0,06 \pm 0,008$ мм², ККИ составил 0,66, что ниже на 17,5% по сравнению с контрольными животными (таблица 47). При микроскопировании наблюдали очаговый некробиоз эпителия проксимальных и дистальных канальцев («щитовидная почка») (рисунок 230). В просветах канальцев бледно-розовые массы, в интерстициальной ткани встречалась лимфогистиоцитарная инфильтрация. На месте атрофированных почечных клубочков образовались вакуоли крупного размера (рисунок 230, цифра 4). Просвет канальцев заполнен декстрином, эпителиоциты в состоянии некробиоза и/или с явлениями кариопикноза и кариорексиса, микроворсинки атрофированы. Базальная мембрана утолщена (рисунок 231). Площадь поперечного сечения канальца составила

0,041±0,005 мм², что на 17,14% больше, чем у здоровых животных. ПЭИ незначительно повысился до 0,12.

На 14-е сутки эксперимента у животного № 4 отмечены восстановлением жизненно важных функций. Почки красно-коричневого цвета, плотной консистенции. Относительная масса почек составила 0,41%, что на 25,5% ниже, чем у здоровых животных. Увеличилась площадь почечной капсулы до 0,08±0,006 мм², и ККИ повысился до 0,75, что в 1,13 раза больше предыдущего показателя. На гистосрезях отмечена вакуольная, гидропическая («баллонная») дистрофия эпителия почечных канальцев (рисунок 232). Некробиоз эпителиоцитов проксимальных канальцев характеризуется разрушением ядра, набуханием митохондрий и атрофией микроворсинок на апикальном полюсе клеток (рисунок 233) Канальцы увеличены в размерах и растянуты заполняющих их декстрином. Просвет-эпителиальный индекс увеличился на 7,7% по сравнению с предыдущим этапом эксперимента (7 суток ОДП).

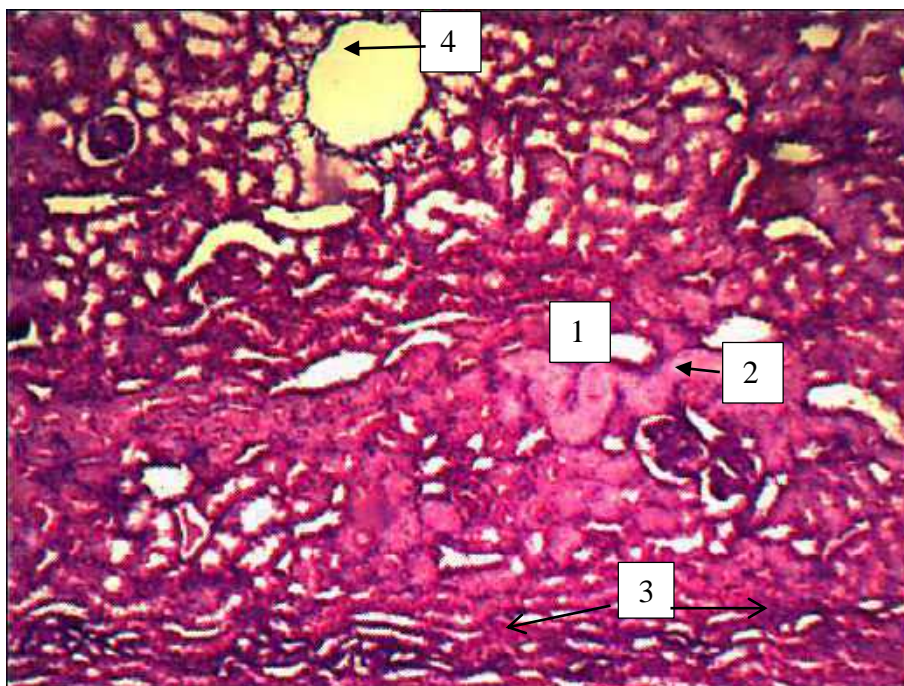


Рисунок 230 – Почка свиньи. 7-е сутки ОДП. Очаговый некробиоз эпителия проксимальных и дистальных канальцев («щитовидная почка») – 1. В просветах канальцев бледно-розовые массы – 2, лимфогистиоцитарная инфильтрация – 3, атрофия почечного клубочка – 4.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

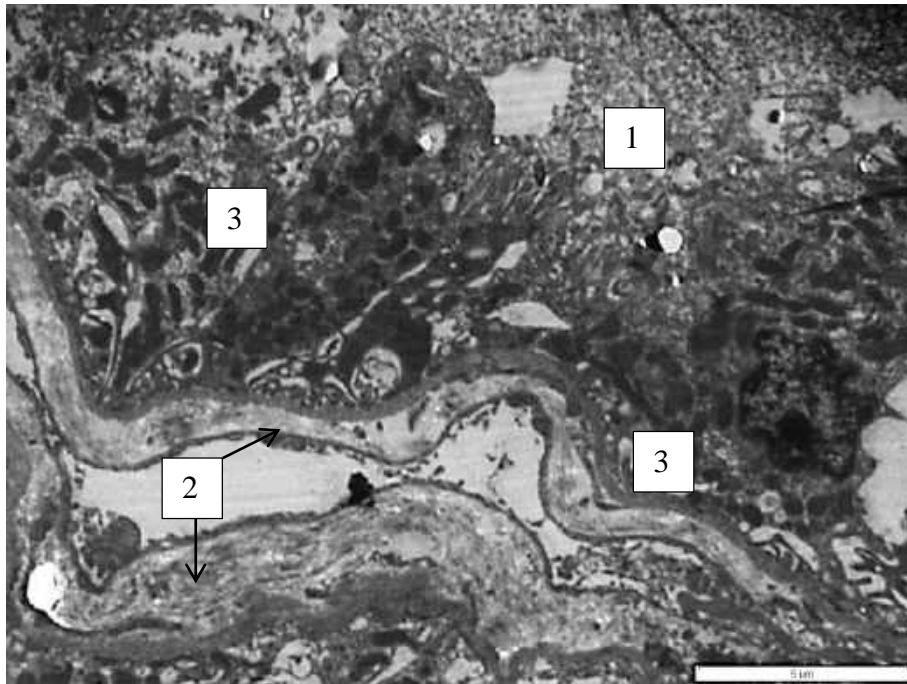


Рисунок 231 – Почка свиньи. 7-е сутки ОДП. Просвет проксимального канальца – 1 заполнен декстрином. Базальная мембрана утолщена – 2, некробиоз эпителиоцитов – 3.
Электроннограмма. Ув. х 5000.

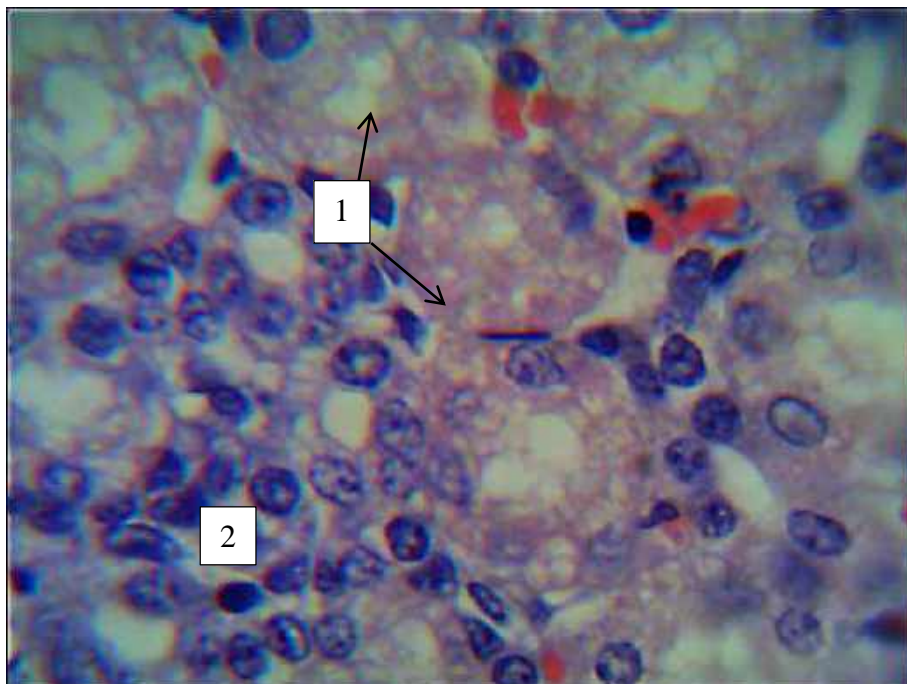


Рисунок 232 – Почка свиньи. 14-е сутки ОДП. Вакуольная, гидропическая («баллонная») дистрофия эпителия почечных канальцев. Лимфогистиоцитарная инфильтрация – 2.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 100

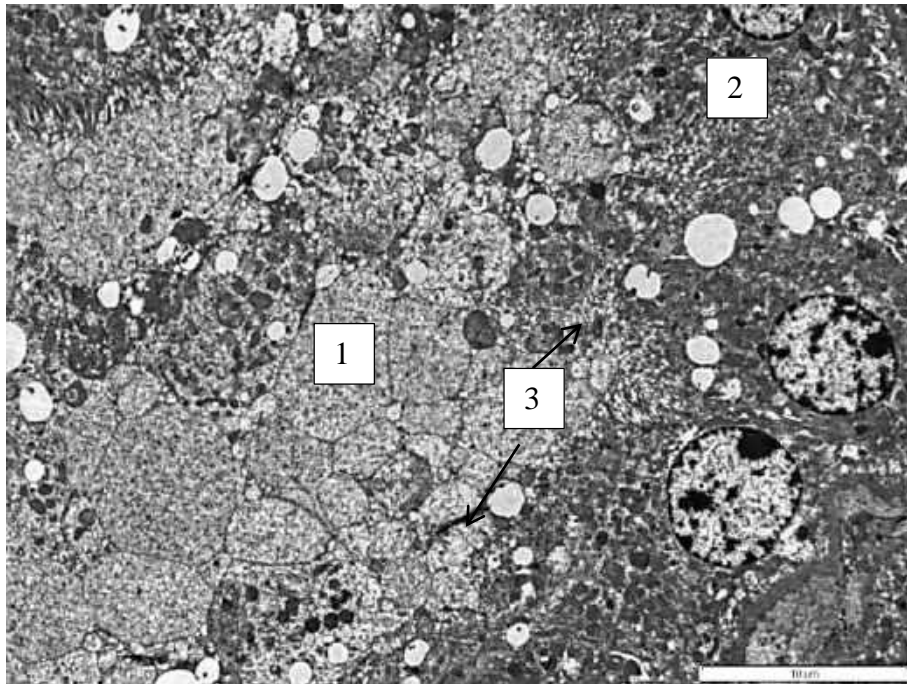


Рисунок 233 – Почка свиньи. 14-е сутки ОДП. Просвет проксимального канальца – 1 заполнен декстрином. некробиоз эпителиоцитов – 2, микроворсинки разрушены – 3.
Электроннограмма. Ув. x 5000.



Рисунок 234 – Почка свиньи. 21-е сутки ОДП. Белковая зернистая дистрофия эпителия почечных канальцев – 1, некробиозы эпителиоцитов – 2, умеренные признаки атрофии канальцев. В просветах канальцев – бледно-розовые зернистые массы – 3.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

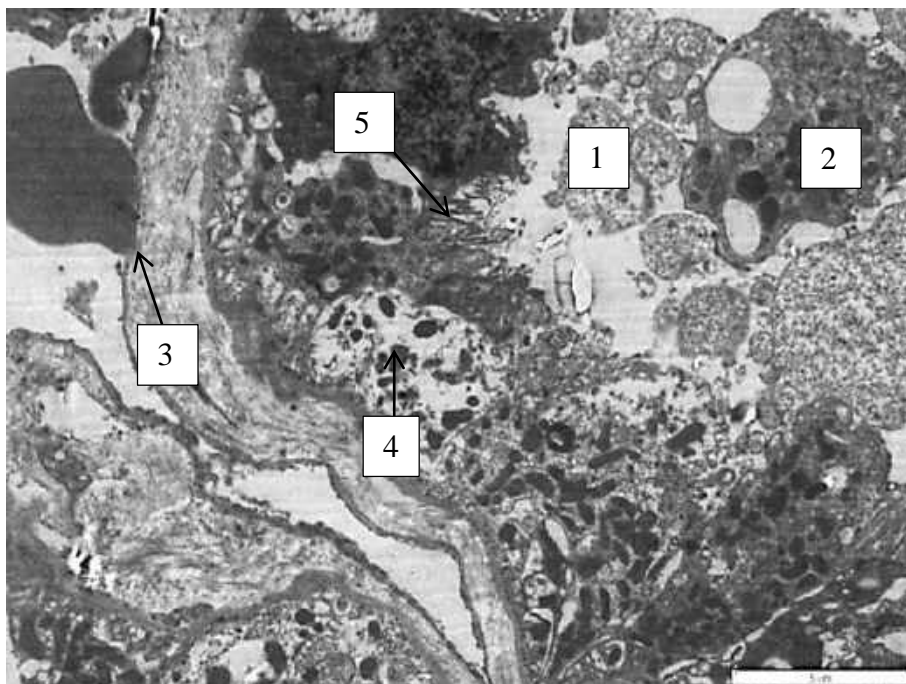


Рисунок 235 – Почка свиньи. 21-е сутки ОДП. Просвет проксимального канальца – 1 заполнен декстрином с макрофагом – 2. Базальная мембрана утолщена – 3, некробиоз эпителиоцитов – 4, микроворсинки разрушены – 5. Электронограмма. Ув. x 5000.

Животное № 5 в ходе эксперимента по моделированию панкреатита было выведено из опыта на 21-е сутки. Почки красно-коричневого цвета, плотной консистенции. Граница корковой и мозговой зоны незначительно сглажена. Почечные тельца площадью $0,07 \pm 0,006 \text{ мм}^2$ на 12,5% меньше, чем у здоровых животных. Площадь почечного тельца составила $0,07 \pm 0,006 \text{ мм}^2$, просвет между капсулой и сосудистым клубочком уменьшен до 15 мкм. Клубочково-капсулярный индекс незначительно меньше (на 3,75%), чем у здоровых животных. В канальцах отмечена белковая зернистая дистрофия эпителия. В просветах канальцев бледно-розовые зернистые массы (рисунок 234). В проксимальных и дистальных канальцах отмечены некробиозы эпителиоцитов, умеренные признаки атрофии канальцев (рисунок 235). Общая площадь канальца на поперечном сечении уменьшена по сравнению с предыдущим этапом на 11,2%, но остается больше, чем у контрольных животных, на 14,3%, как за счет утолщения базальной мембраны, так и из-за наличия в просвете канальцев декстриновых масс.

В почках свиней при моделировании острого деструктивного панкреатита наблюдались деструктивные процессы в виде фрагментации и атрофии капсулы

почечного тельца, воспаления проксимальных и дистальных канальцев, скапливания в их просвете детрита, лимфогистиоцитарной инфильтрации и микрокровоизлияний в интерстициальное пространство. Первоначальные изменения наблюдались в виде отека почечных телец на 1-е сутки эксперимента. Наиболее деструктивные процессы происходили в проксимальных извитых канальцах и сопровождалась уменьшением просвета на 3-и сутки ОДП в 1,4 раза. В дальнейшем ходе эксперимента воспалительные процессы в почках развивались в виде вакуольной дистрофии эпителиоцитов и формирования масс декстрина, который закупоривал их просвет. Воспалительный процесс в почках протекал с лимфогистиоцитарной инфильтрацией интерстициальной ткани органа.

3.5.5 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики легких крыс и свиней

3.5.5.1 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики легких крыс при моделировании ОДП

Образующиеся при остром деструктивном панкреатите токсины накапливаются в легких, что приводит к развитию застойных явлений в малом круге кровообращения. Это способствует повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны и транссудации плазмы крови в интерстициальную ткань и альвеолы, что приводит к внутрисосудистому диссеминированному свертыванию крови и развитию патологических процессов.

Для подтверждения этой гипотезы в ходе эксперимента была проведена морфометрическая оценка состояния легких на световом уровне.

В литературе (Петренко В.М., 2013) отмечается, что у белой крысы:

1) левое легкое состоит из 2 долей – краниальной и диафрагмальной. Левый главный бронх дает многочисленные сегментарные бронхи;

2) правое легкое имеет 4 доли – краниальную (около тимуса), среднюю (сердечную), каудальную (заднюю или диафрагмальную) и добавочную, или посткавальную, последние две доли разделены бороздой каудальной поллой вены.

Нашими исследованиями установлено, что при моделировании ОДП произошли следующие морфометрические изменения легких крыс: динамика относительной массы органа имела волнообразный характер; наименьший показатель массы отмечен в первые сутки эксперимента, что на 10,8% ниже, чем у здоровых животных; наивысшее значение массы органа установлено на 3-и сутки ОДП и отличалось от контрольного показателя выше на 12,8% (таблица 49).

Для морфологической характеристики патологических процессов легких обращали внимание на расстройство кровообращения органа, наличие ателектазов и дистелектазов, состояние межальвеолярных перегородок (таблица 50).

Таблица 49 – Динамика массы тела и легких крыс при моделировании ОДП, $M \pm m$

Показатель	Этапы эксперимента, сутки*					
	Контроль	1-й час	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Масса тела животного, г	195,5± 6,1	193,6± 3,2	193,5± 0,4	183,4± 0,7	185,0± 0,06	186,5± 0,1
Абсолютная масса легких, г (2)	5,5± 0,4	5,6± 0,1	5,7± 0,2	5,8± 0,6	5,7± 0,2	5,6± 0,1
Относительная масса легких к телу животного, %	2,8±0,3	2,8±0,7	2,5±0,3	3,16±0,3	3,08±0,2	3,01±0,2

* n=5 в каждой группе.

Таблица 50 – Морфометрическая характеристика площадей патологических процессов легких крыс при моделировании ОДП (%)

Показатель*	Интактные n=5	1-й час n=5	1-е сутки n=5	3-и сутки n=3	7-е сутки n=5	14-е сутки n=5
Непораженная паренхима, %	99	53	48	45	35	35
Темп прироста, %		-53,53	-48,48	-45,45	-35,35	-35,35
Эмфизема, %	0,5	1	5	15	25	35
Темп прироста, %		200	500	300	166,6	140
Дистелектаз, %	0,5	1	7	15	30	25
Темп прироста, %		200	700	214,28	200	83,33
Кровоизлияния, %	-	45	40	25	10	5
Темп прироста, %		100	88,88	62,5	40	50

* измерения в десяти полях зрения.

У интактных животных в легких при гистологической оценке состояния паренхимы установлено, что 99% площади изученных срезов имели непораженную здоровую ткань (таблица 50). Незначительные пространства (по 0,5%) занимали

участки дистелектазов и эмфизематозные локусы (рисунок 226). Кровенаполнение органов умеренное, межальвеолярные перегородки тонкие, просвет бронхов чистый.

В первый час после моделирования ОДП в легких нарастало сосудистое полнокровие и встречались диапедезные и тотальные кровоизлияния в альвеолы. Они сочетались с очагами острой эмфиземы и лимфоидной инфильтрации в межальвеолярных перегородках (рисунок 237). Участки эмфиземы и дистелектазов возросли с 0,5% до 1%, то есть темпы прироста составили 200% (таблица 50). Значительные участки срезов занимали кровоизлияния, на их долю приходилось 45% площади паренхимы легкого. Непораженная паренхима органа составила 53% от площади просмотренных срезов.

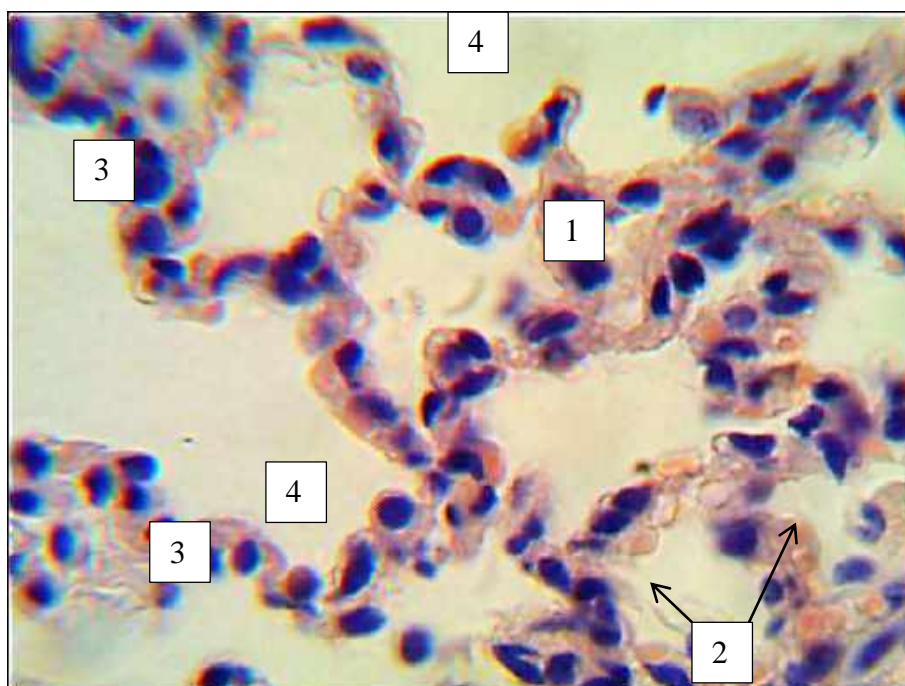


Рисунок 236 – Легкие интактной крысы. 1 – непораженная паренхима, 2 – альвеолы, 3 – межальвеолярные перегородки, 4 – альвеолярные мешки.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 100.

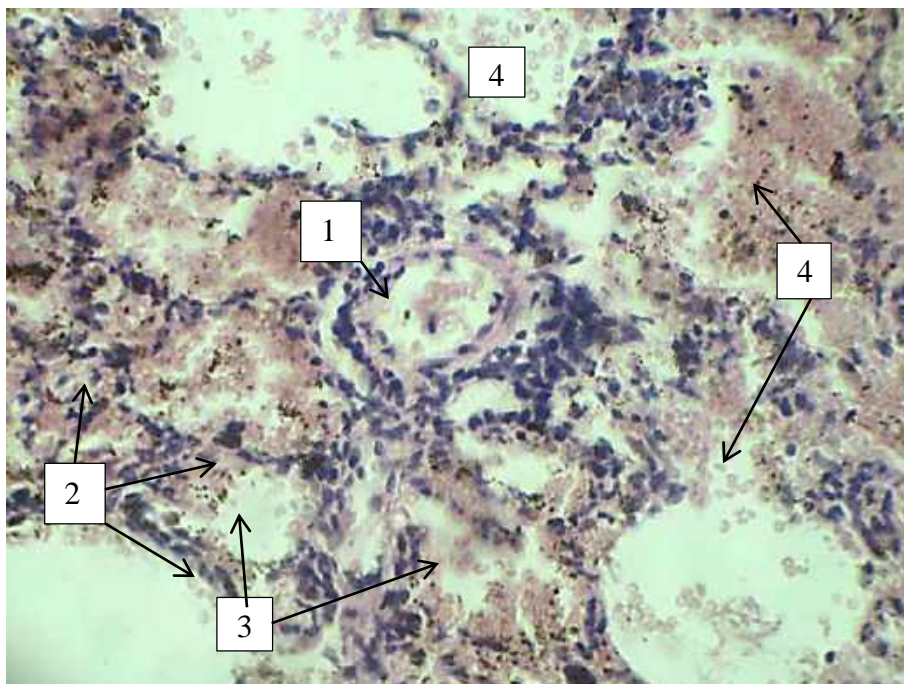


Рисунок 237 – Легкие крысы. 1-й час ОДП. 1 – в просвете мелкого бронха форменные элементы крови, 2 – межальвеолярные перегородки отекшие, 3 – альвеолы и альвеолярные мешки заполнены эритроцитами, 4 – тотальные кровоизлияния.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 40.

Через 24 часа при моделировании ОДП в легких межальвеолярные перегородки истончены, воздушность ткани значительно снижена. Наблюдался выраженный венозный застой, площади кровоизлияний занимали 40% от всей поверхности органа (рисунок 238). Пораженные участки легкого (48% от площади среза) чередуются со здоровыми фрагментами. Часть альвеол заполнена экссудатом. Фрагменты эмфизематозного поражения легкого составили 5% площадей, в 7 раз увеличились площади дистелектазов (таблица 50). В первые сутки ОДП в легких нарастали явления интерстициального воспаления и инфильтрации межальвеолярных перегородок лимфоцитами.

У экспериментальных животных на 3-и сутки ОДП участки непораженной паренхимы составили 45%, в 3 раза увеличилась площадь эмфизематозного изменения ткани органа по сравнению с предыдущим этапом (3-и сутки эксперимента). Участки дистелектаза и ателектаза занимали 15% площадей гистосрезов. В просветах мелких и средних бронхов встречались слущенные эпителиоциты и эритроцитарные массы. Инфильтрация клеточными элементами

межальвеолярных перегородок значительно уменьшала воздушность легких и площадь непораженной паренхимы (Рисунок 239).

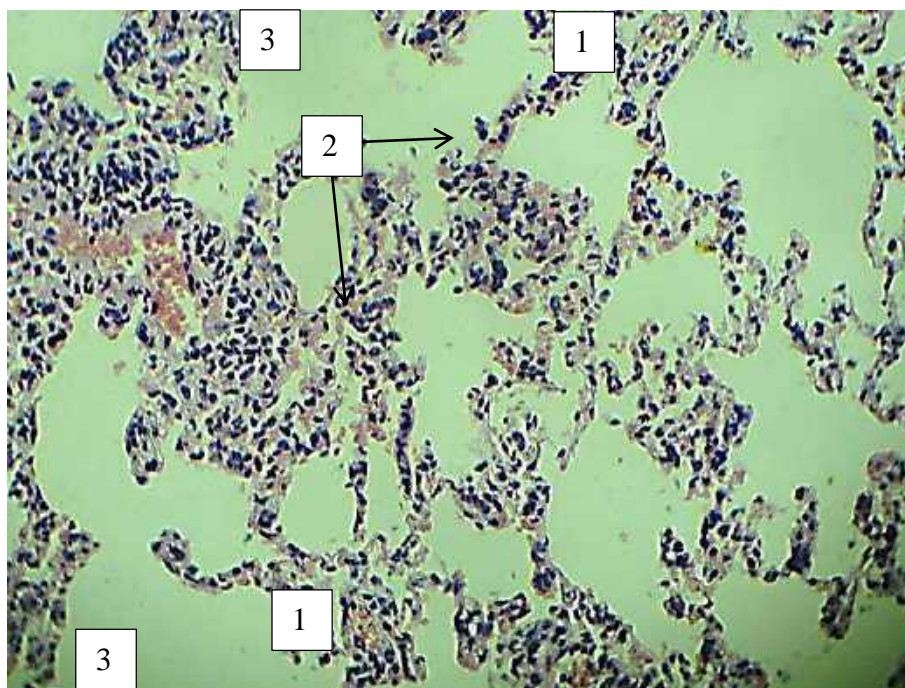


Рисунок 238 – Легкие крысы. 1-е сутки ОДП.

1 – разрывы межальвеолярных перегородок, их инфильтрация клеточными элементами, 2 – диапедезные кровоизлияния в интерстиции, 3 – эмфизематозные участки.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20.

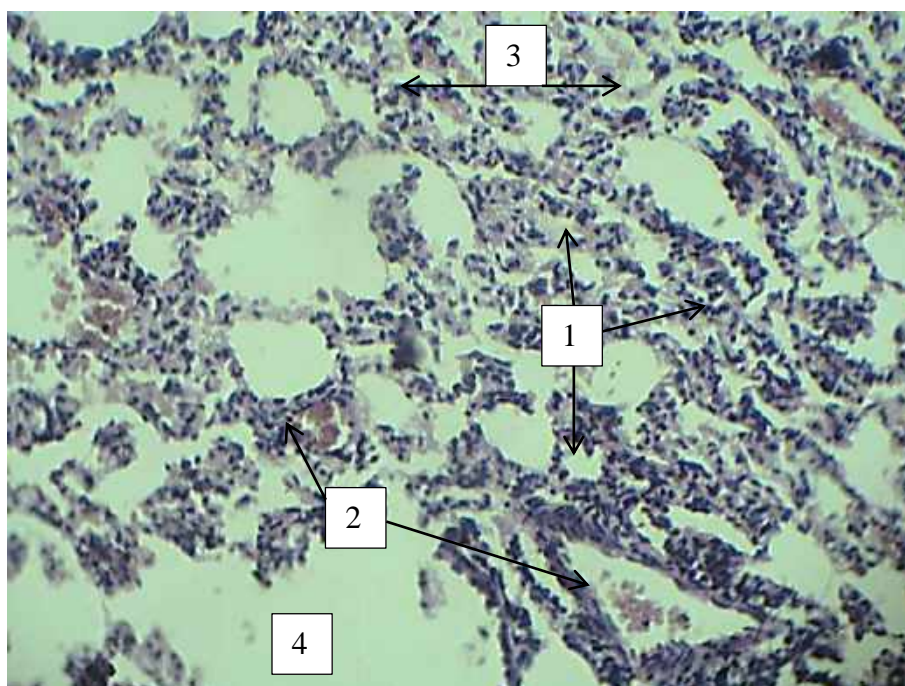


Рисунок 239 – Легкие крысы. 3-и сутки ОДП. 1 – инфильтрация клеточными элементами межальвеолярных перегородок, 2 – в просветах мелких и средних бронхов эритроциты, 3 – участки дистелектаза и с эмфизематозными изменениями – 4.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 40.

В легких на 7-е сутки ОДП в интерстициальной ткани выявляются участки лимфоцитарной инфильтрации. В органе обнаружены признаки спазма мелких бронхов, участки дистелектаза чередовались с эмфизематозными фрагментами. На их долю приходилось 25% и 30% соответственно пораженной паренхимы органа. Альвеолы отечны, их просветы незначительны. Возросло количество альвеол, заполненных экссудатом (рисунок 240). Количество локальных и тотальных кровоизлияний уменьшилось до 10%, темпы прироста затормозились за весь период эксперимента. Прослойки интерстициальной ткани становились утолщенными за счет лимфоцитарной инфильтрации.

На 14-е сутки ОДП в легких крыс отмечалась незначительная гиперемия сосудов микроциркуляторного русла, межальвеолярные перегородки утолщены, незначительно инфильтрированы полиморфно-ядерными лейкоцитами (рисунки 241, 242). Площадь непораженной паренхимы составила 35% от площади изученных гистологических срезов. Эмфизематозные участки значительно расширились, на их долю приходилось 35% от общей площади, фрагменты дистелектаза и ателектаза уменьшились по сравнению с предыдущим этапом на 5%. Нарушение сосудистого русла органа наблюдали на 5% площадей легкого.

Таким образом, при нарастании деструктивных процессов в поджелудочной железе экспериментальных животных наблюдалась легочная недостаточность, которая выражалась снижением площади непораженной ткани образованием экссудата в альвеолах и значительной лимфоцитарной инфильтрацией. Этому способствовали анатомические особенности органа: большая площадь мелких, легко повреждающихся сосудов, обильное кровоснабжение органа, тонкие межальвеолярные перегородки. Патологическая картина с увеличением площадей эмфизематозных участков, фрагментов органа с дистелектазами и лимфоцитарной инфильтрацией характерна для интерстициальной пневмонии.

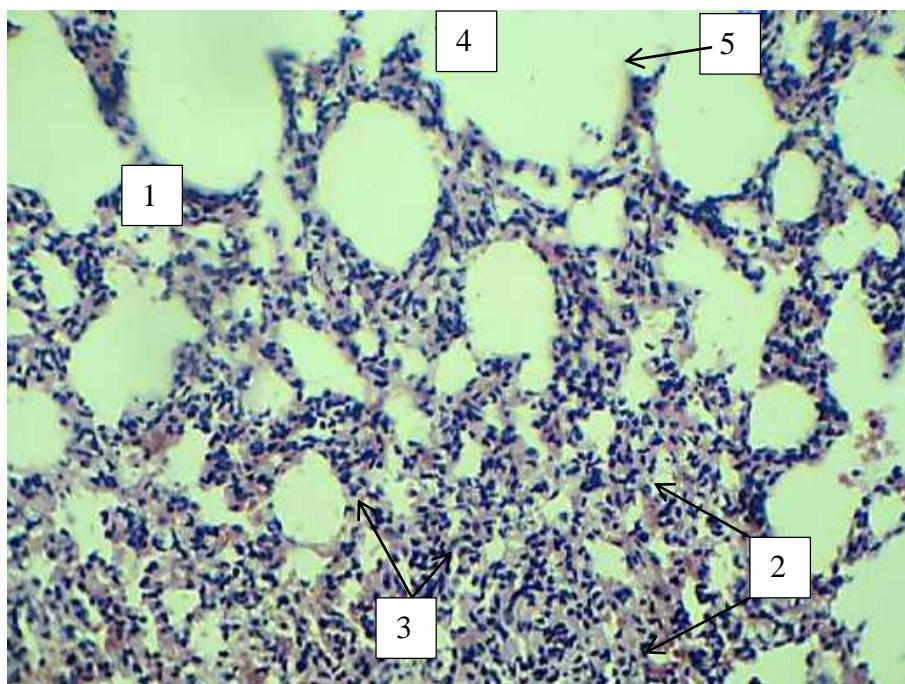


Рисунок 240 – Легкие крысы. 7-е сутки ОДП. 1 – лимфоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок, 2 – кровоизлияния в интерстиции, 3 – участки ателектаза и с эмфизематозными изменениями – 4, 5 – «птичьи шпоры» (обрывки межальвеолярных перегородок). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х 40.

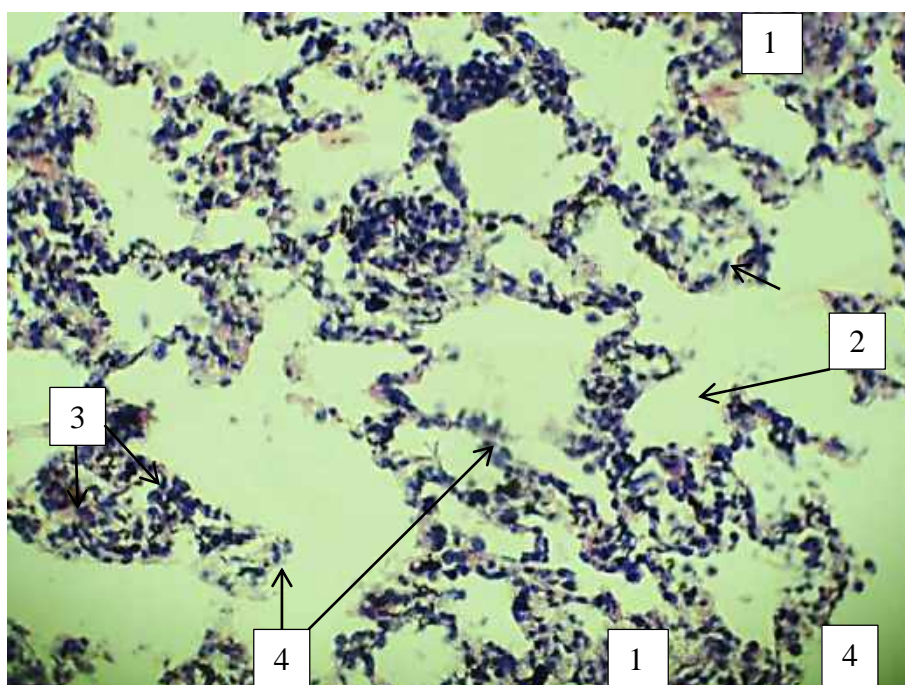


Рисунок 241 – Легкие крысы. 14-е сутки ОДП. 1 – лимфоцитарная инфильтрация, 2 – разрывы множества межальвеолярных перегородок, 3 – участки ателектаза, 4 – очаги альвеолярной эмфиземы. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. х 10, об. х. 40.

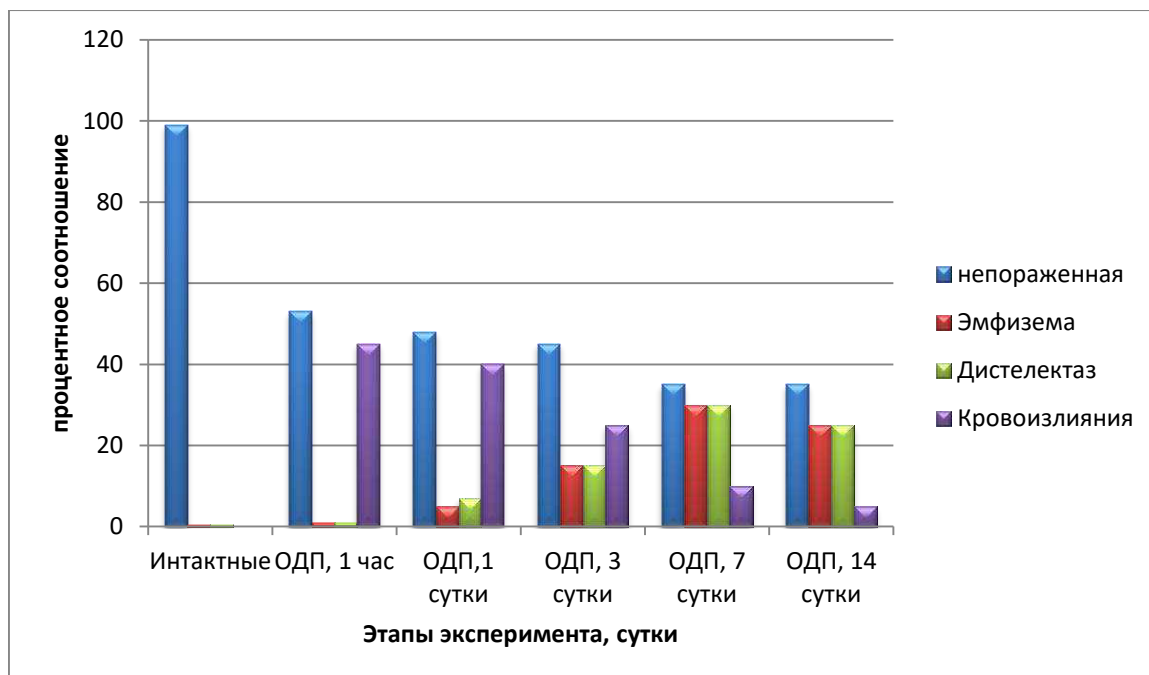


Рисунок 242 – Соотношение площадей патологических процессов в легких крыс при ОДП, %

3.5.5.2 Патологоанатомическая картина и морфометрические характеристики легких свиней при моделировании ОДП.

У свиный легкие овально-округлой формы. Краниальная доля правого легкого одинарная, воздух к ней подходит через трахейный (эпартериальный) бронх. Средние (сердечные) доли не выступают за край дальше каудальных. Относительная масса легких составляет 0,85% (Карташов С.Н., Ключников А.Г., Бутенков А.И., Тазалян А.Н., 2009).

Нашими исследованиями установлено, что относительная масса органа при моделировании острого панкреатита у свиней волнообразно изменялась. Наименьшее значение показателя наблюдалось на 3-и сутки эксперимента, орган для диагностических исследований взят от павшего животного. Постепенное увеличение массы органа происходило к завершению эксперимента на 21-е сутки ОДП (таблица 51).

Таблица 51 – Динамика живой массы и легких свиней при моделировании ОДП, М±m

Показатель	Этапы эксперимента, сутки					
	Контроль*	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Масса тела животного, г	8120,0±118,0	7193,6	7589,5	7649,4	7855,0	8065,5
Абсолютная масса почек, г (2)	69,02±5,5	57,54	45,53	53,54	63,62	72,58
Относительная масса почек к телу животного, %	0,85±0,1	0,8	0,6	0,7	0,81	0,9

* n=5 животных в группе.

У интактных животных легкие розового цвета, губчатой консистенции.

При морфометрическом исследовании установлено, что непораженная паренхима составила 98% от площади изученных срезов. Межальвеолярные перегородки тонкие, с незначительной инфильтрацией слабой степени. На долю эмфизематозных участков и локусов дистелектазов приходится по 1% (таблица 52). Кровенаполнение органа средней степени (рисунок 243).

В первые сутки эксперимента произошла гибель животного № 1. Патологоанатомическая картина легкого характеризовалась следующими данными: реберная и диафрагмальные поверхности равномерно розового цвета; сердечная и диафрагмальные доли не повреждены, верхушечные доли обеих легких бордово-красного цвета. На гистологическом препарате определена периваскулярная и перибронхиальная гиперемия кровеносных сосудов. В просвете бронхов обнаружены эритроциты и нейтрофилы. Участки с непораженной паренхимой составили лишь 45% от общей поверхности исследованных срезов. 30% легкого образовали участки нарушенного кровообращения в виде диапезных кровоизлияний и тотального венозного кровенаполнения (рисунок 244). Фрагменты дистелектаза чередовались с эмфизематозными участками, на их долю приходилось 10% и 15% соответственно.

На 3-и сутки эксперимента произошла гибель животного № 2. Легкие темно-красного цвета, уплотненные. На реберной, диафрагмальной и сердечной поверхностях органа видно чередование светлых и более окрашенных долек. В трахее и бронхах обнаружена бледно-серая слизь с прожилками красного цвета.

Установлено, что здоровая непораженная ткань легкого составила 35%. Десквамация эпителия бронха осложнена смешиванием слизи с эритроцитами и нейтрофилами (рисунок 245). Клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок сильной степени выраженности. Доли участков эмфиземы и дистелектазов одинаковые – по 20%. Незначительно уменьшилось процентное отношение площади кровоизлияний (до 25%) к общей площади исследованных срезов.

7-е сутки эксперимента по моделированию панкреатита у свиньи № 3 характеризовались отеком легочной паренхимы и клеточной инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами межальвеолярных перегородок (рисунок 246). Нарушение кровообращения органа выражалась в диапедезных кровоизлияниях, общая площадь которых незначительно уменьшилась до 10% от общей площади исследованных срезов. Непораженная паренхима легких составила 35%. Одинаковое соотношение участков дистелектазов и эмфиземы по 25% ограничили здоровую паренхиму легкого наполовину.

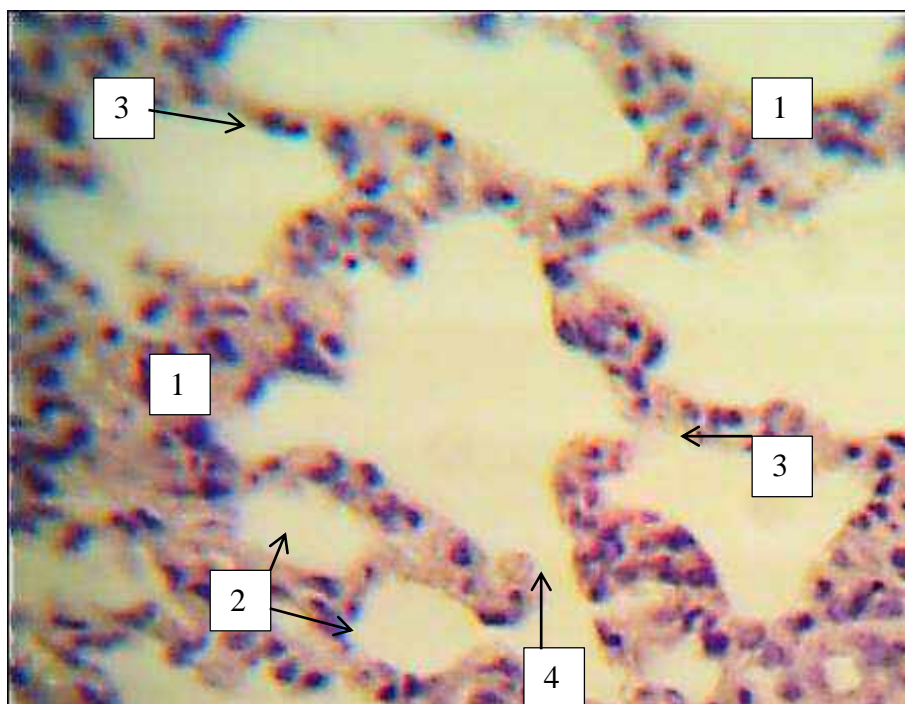


Рисунок 243 – Легкие свиньи. Возраст 1 месяц. Контроль. 1 – непораженная паренхима легкого, 2 – альвеолы, 3 – межальвеолярные перегородки, 4 – альвеолярные ходы.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 100.

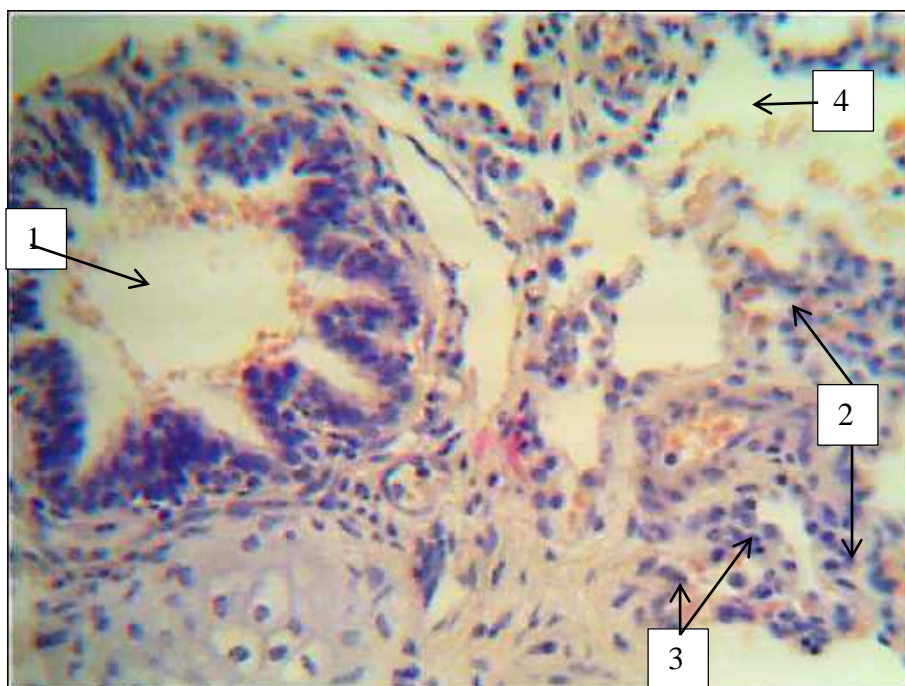


Рисунок 244 – Легкие свиньи. 1-е сутки ОДП. 1 – бронх, в просвете которого эритроциты и нейтрофил, 2 – диапедезные кровоизлияния межальвеолярных перегородок, 3 – участки с ателектазом и эмфизематозными изменениями – 4.

Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 40.

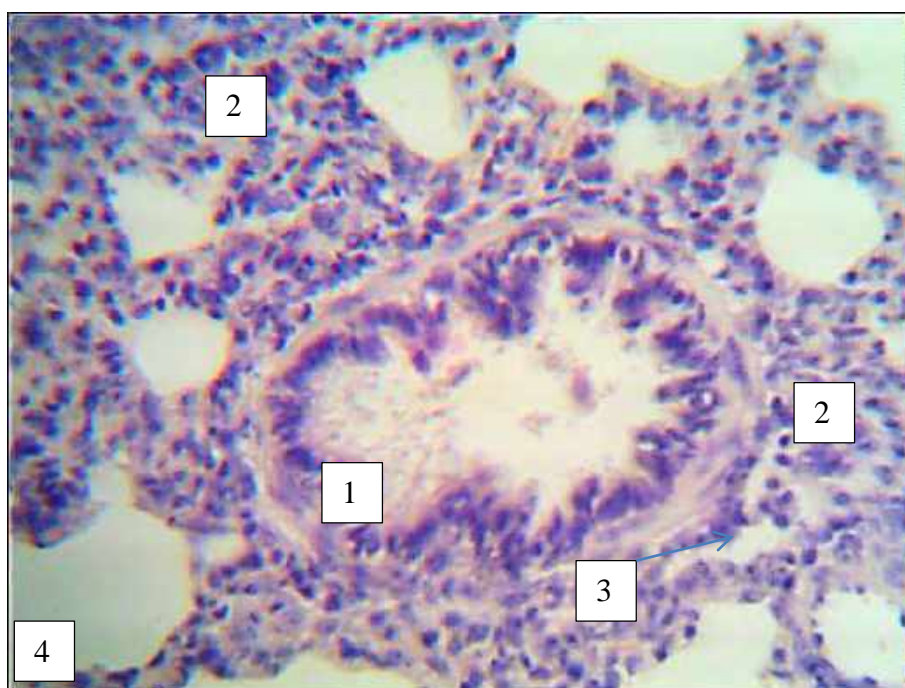


Рисунок 245 – Легкие свиньи. 3-и сутки ОДП. 1 – десквамация эпителия бронха, в просвете которого слизь, эритроциты и нейтрофил, 2 – клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок и альвеолярный отек, 3 – участки с ателектазом и эмфизематозными изменениями – 4. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 40.

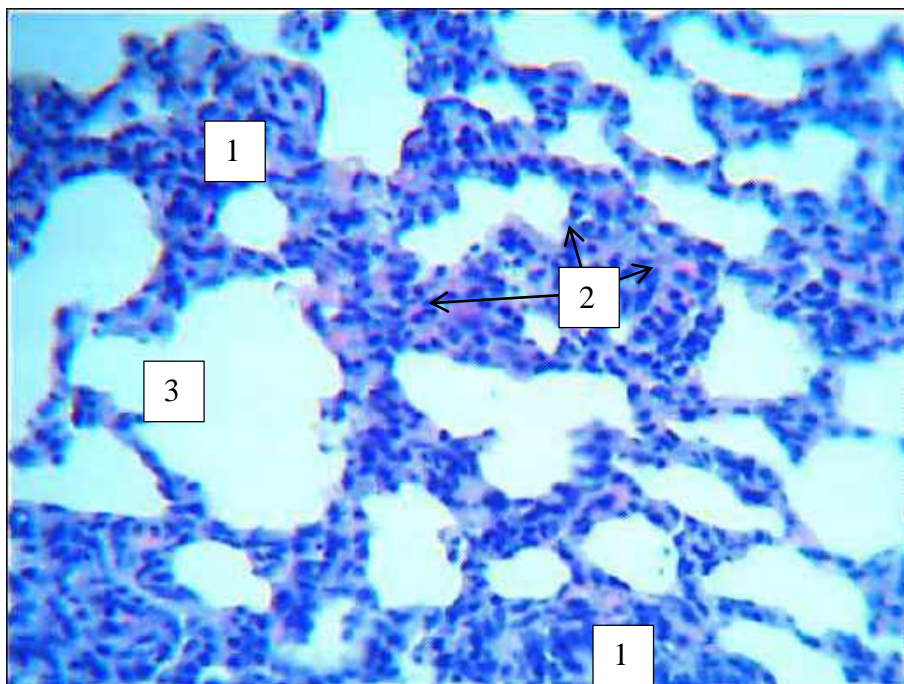


Рисунок 246 – Легкие свиньи. 7-е сутки ОДП. 1 – инфильтрация межальвеолярных перегородок лимфоцитами и макрофагами, 2 – диапедезные кровоизлияния, 3 – эмфизематозный участок.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Ок. x 10, об.х 40.

У животного № 4 в ходе эксперимента клинические признаки выражались в виде влажного кашля и незначительного (на 0,5 градуса) подъема температуры. При диагностическом убое установлено, что легкие имели пестрый, мозаичный рисунок, плотной консистенции. Морфометрическая характеристика площадей поражения установила, что 35% органа можно отнести к здоровой паренхиме (таблица 51). Лимфоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок значительно сдавила легочную ткань с преобладанием участков дистелектазов (30%) над эмфизематозными очагами (25%). Характерным на данном этапе эксперимента явился стеноз средних и мелких бронхов за счет пролиферации эпителия и склеротических изменений фиброзно-хрящевой оболочки (рисунок 247).

Завершение эксперимента по моделированию панкреатита происходило на 21-е сутки. У животного № 5 все доли правого и левого легкого уплотнены, темно-красного цвета, пестрой картины с преобладанием темного цвета. Участки поражения органа носят лобарный характер. Непораженная легочная паренхима составила 45% (таблица 52, рисунок 249). До 5% сократились площади с

диапедезными кровоизлияниями, венозный застой незначительной степени. В просвете крупных, средних и мелких бронхов присутствовала слизь с десквамацией эпителия (рисунок 248). Лимфоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок средней степени выраженности сдавливала непораженную паренхиму органа. В результате участки с дис- и ателектазами сохранились и составили 25%, то есть четверть от площади исследованной паренхимы. Эмфизематозные фрагменты легкого встречались локально, и на их долю осталось 10% легочной ткани. Стенки крупных и средних кровеносных сосудов, а также бронхиального дерева склерозированы. Отмечались незначительные периваскулярные и перибронхиальные пролифераты. Общая патологоанатомическая картина легкого животного № 5 свидетельствовала о развитии фибринозной пневмонии.

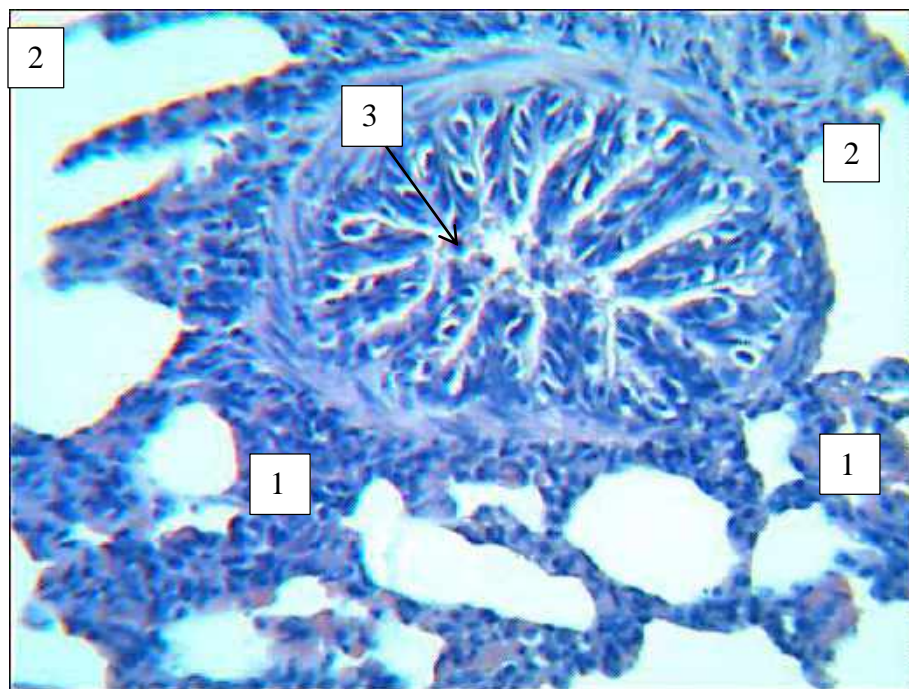


Рисунок 247 – Легкие свиньи. 14-е сутки ОДП. 1 – лимфоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок, 2 – эмфизематозный участок, 3 – усиленная складчатость бронха. Окраска гематоксилином и эозином.

Ув. Ок. х 10, об. х 40.

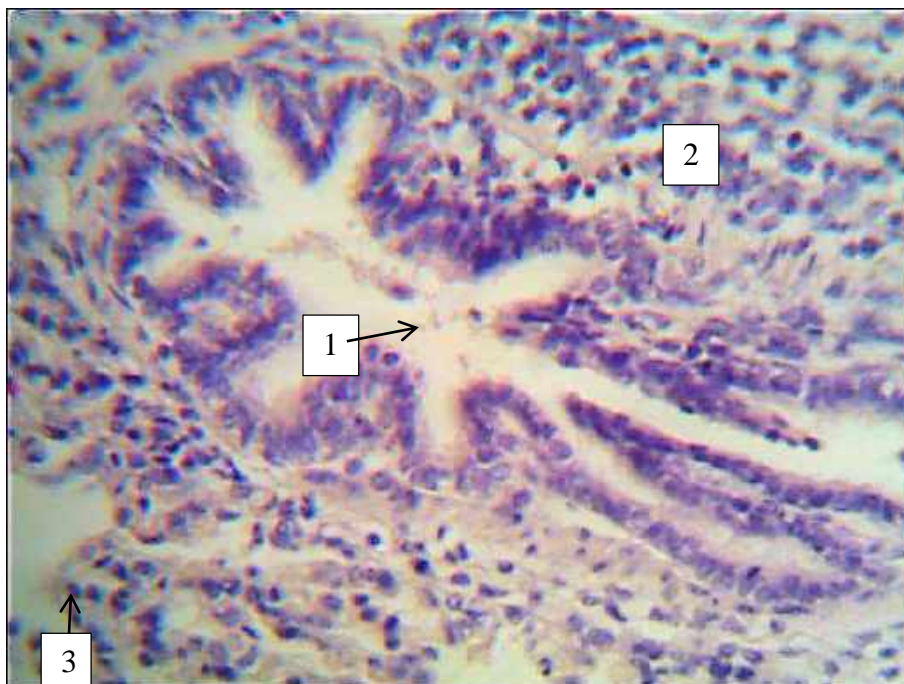


Рисунок 248 – Легкие свиньи. 21-е сутки ОДП. 1 – Десквамация эпителия в просвете бронха, 2 – дистелектаз альвеол, 3 – эмфизематозный участок.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Ок. x 10, об. x 40.

Таблица 52 – Морфометрическая характеристика патологических процессов легких свиней при моделировании ОДП (%)

Показатель*	Интактные n=5	1-е сутки n=5	3-и сутки n=3	7-е сутки n=5	14-е сутки n=5	21-е сутки n=5
Непораженная паренхима,%	98	45	35	35	35	45
Темп прироста,%		-45,91%	-35,71%	-35,71%	-25,51%	-45,91%
Эмфизема,%	1,0	15	20	25	25	10
Темп прироста,%		150	133,33	125	100	40
Дистелектаз.%	1,0	10	20	25	30	25
Темп прироста,%		100	200	125	120	83,33
Кровоизлияния,%	-	30	25	15	10	5
Темп прироста,%		100	83,33	60	66,66	50

* измерения в 10 полях зрения.

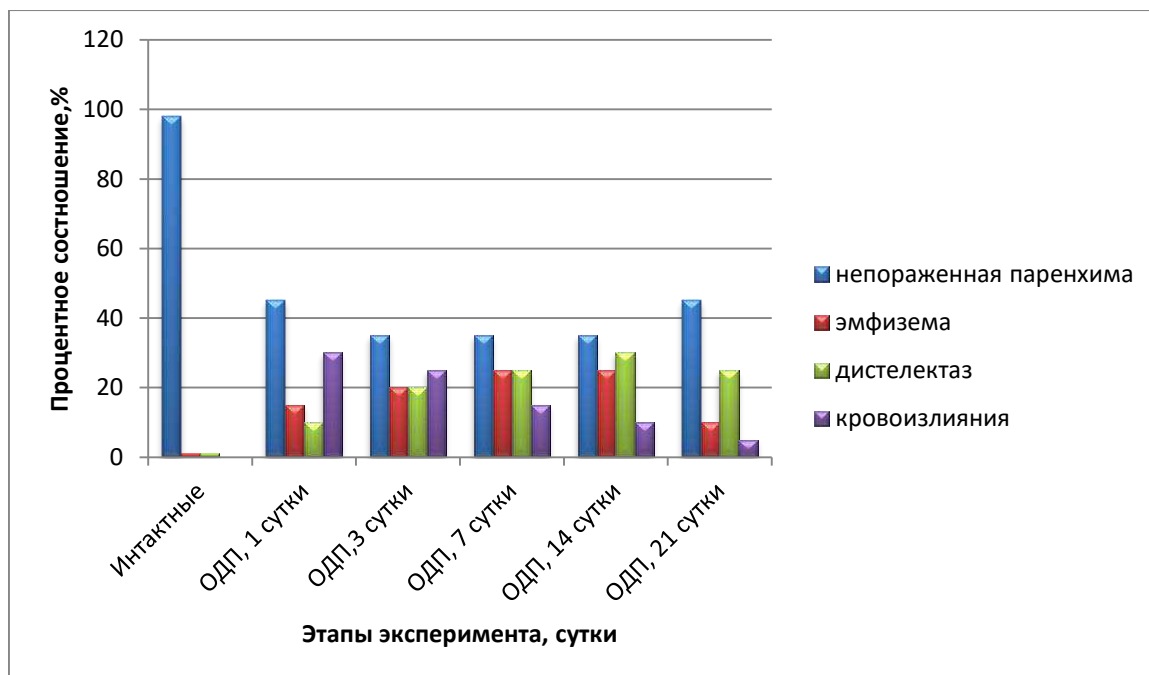


Рисунок 249 – Соотношение площадей патологических процессов в легких свиней при ОДП, %.

Таким образом, при субклиническом течении воспалительного процесса у животных № 1, № 2, № 3 и № 4 развивалась лобулярная пневмония, которая носила интерстициальный характер. При лобарном поражении органа у животного № 5 наблюдалось развитие фибринозной пневмонии с массивной пролиферацией рыхлой волокнистой соединительной ткани и индурацией легкого.

3.6 Микробиологические исследования при моделировании острого панкреатита у свиней

Существует прямая зависимость между степенью распространения воспалительного поражения поджелудочной железы и вероятностью ее инфицирования. При ограниченном панкреатите и присоединении инфекции развивается абсцесс, тогда как при обширном некротическом процессе формируется распространенный инфицированный панкреонекроз, который в ряде наблюдений сочетается с абсцессом (Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., 2000).

По данным Гельфанд Е.Б. и соавт. (2002), инфицированные формы некроза поджелудочной железы выявляют у каждого четвертого больного на первой неделе

заболевания; практически у половины пациентов, страдающих панкреонекрозом, на второй неделе; у каждого третьего больного деструктивным панкреатитом – в период третьей и четвертой недель от начала заболевания. Наиболее частыми возбудителями панкреатогенной инфекции являются: кишечная палочка (26%), синегнойная палочка (16%), стафилококки (15%), клебсиелла (10%), стрептококки (4%), энтеробактер (3%) и анаэробы. Как правило, грибковая инфекция развивается спустя 2 недели и более от начала заболевания.

Однако в литературных источниках недостаточно сведений по изменению микробиологических показателей биологических субстратов при патологии поджелудочной железы у животных, в частности у свиней.

В связи с этим поставлена цель: изучить микробиологический статус организма свиней при моделировании острого деструктивного панкреатита (ОДП). Для достижения поставленной цели решалась задача: определить микрофлору воздуха помещений, биологических жидкостей (серозная жидкость грудной и брюшной полости), кала при моделировании ОДП у свиней.

У физиологически зрелых здоровых особей в кишечном микробиоценозе равноправно присутствуют представители облигатной и условно-патогенной микрофлоры. Численность этих микроорганизмов и поддержание баланса между ними регулирует макроорганизм. Та и другая группы выполняют свои специфические, необходимые для макроорганизма функции. При снижении защитных сил макроорганизма условно-патогенная микрофлора проявляет активность, что приводит к нарушению баланса между облигатной и условно-патогенной микрофлорой, и развивается явление дисбактериоза. Дисбактериоз кишечника является синдромом, и всегда вторичным состоянием, развивающимся при любом неблагополучии организма. За счет развития условно-патогенной микрофлоры в кишечнике преобладают процессы гниения и брожения, которые сопровождались у животных опытной группы симптомами токсикоза – повышением температуры, рвотой, нарушением аппетита, кратковременными судорогами, наблюдалось также изменение консистенции стула и его учащение.

Клиническое обследование животных в ходе эксперимента по моделированию панкреатита свидетельствовало о выявлении ярко выраженной болезненности брюшной стенки при пальпации у животных опытной группы, в то время как аналогичный симптом у животных контрольной группы не обнаружен. При развитии дисбактериоза первыми из желудочно-кишечного тракта исчезают бифидобактерии и лактобактерии, что является пусковым механизмом для угнетения иммунобиологических сил организма, расстройства обменных процессов, развития аллергических реакций, возникновению различных соматических заболеваний.

При первичном бактериологическом исследовании фекальных масс у животных как опытной, так и контрольной групп были выделены представители нормальной микрофлоры в пределах установленных норм: рост бифидобактерий и лактобактерий в разведении 10^{-9} , бактероиды – получен рост в разведении 10^{-7} , количество кишечных палочек – от 3×10^8 – 4×10^8 /г, энтерококки – 1×10^5 – 1×10^6 /г, клостридий и плесневых грибов не было выделено.

Известно, что в норме в свободной брюшной полости микроорганизмы отсутствуют. При бактериологическом исследовании серозных жидкостей в день эксперимента у всех животных опытной и контрольной групп микрофлоры не было выделено.

При вскрытии первого опытного животного, павшего через 30 минут после операции, была обнаружена гиперемия серозных оболочек грудной и брюшной полости, экссудат имел серозный характер, обнаружен отек жировой ткани вокруг поджелудочной железы, выявлены кровоизлияния в двенадцатиперстной кишке. При гематологическом исследовании у экспериментального животного в первые сутки определено небольшое снижение количества эритроцитов (до операции 5,41 млн/мл, после оперативного вмешательства – 5,0), уменьшение концентрации гемоглобина (9,2 и 9,0 г% соответственно), отмечен незначительный лимфоцитоз (от 7250/мл до 8060/мл лимфоцитов).

На третьи сутки эксперимента при развитии острого панкреатита воспалительный процесс переходит на серозные оболочки внутренних органов

брюшной полости, затрагивая париетальную брюшину, что вызывает образование серозного, а в дальнейшем фибринозного перитонита с возникновением спаек между органами. У второго опытного животного, павшего на третьи сутки эксперимента, при аутопсии в грудной и брюшной полости были выявлены спаечные процессы. Плевра и брюшина были матовые, гиперемированы, покрыты клейким фибринозным налетом, образующим рыхлые спайки между раздутыми петлями кишок, в грудной полости отмечены спайки между легкими и реберной плеврой. В брюшной полости фибринозный налет локализовался преимущественно в области поджелудочной железы. Он организовался с образованием плотных спаек, разграничивающих диффузный гнойный процесс на отдельные полости. Пораженная часть поджелудочной железы некротизирована, соседние участки – отекшие, с кровоизлияниями.

При повторном бактериологическом исследовании серозных жидкостей у второго животного, павшего на третьи сутки эксперимента, было выявлено наличие микроорганизмов: в серозной жидкости грудной полости – стафилококки, в серозной жидкости брюшной полости выявлена смешанная микрофлора – стафилококки в ассоциации с кишечной палочкой и протеем. При вторичном бактериологическом исследовании фекальных масс наблюдали снижение количества представителей нормальной микрофлоры, и в первую очередь бифидобактерий и лактобактерий, и увеличение количества кишечной палочки (таблица 53). В результате асептический перитонит становится бактериальным вследствие проникновения в брюшную полость микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта. Анаэробной микрофлоры не было выявлено ни в контрольной, ни в опытной группе поросят.

Таблица 53 – Количественная и видовая характеристика микрофлоры серозных жидкостей грудной и брюшной полости свиней при моделировании острого панкреатита

День эксперимента	Серозная жидкость грудной полости		Серозная жидкость брюшной полости	
	Кол-во микроорганизмов, КОЕ/мл	Видовой состав	Кол-во микроорганизмов, КОЕ/мл	Видовой состав

2-й опытный поросенок, 3-и сутки	$8 \cdot 10^2$	Стафилококки	$28 \cdot 10^2$	Смешанная микрофлора: стафилококки в ассоциации с кишечной палочкой и протеем
3-й опытный поросенок, 7-е сутки	10250	Стафилококки	$155 \cdot 10^2$	Смешанная микрофлора: стафилококки в ассоциации с кишечной палочкой и энтерококками
4-й опытный поросенок, 14-е сутки	$5 \cdot 10^2$	Стафилококки	$2 \cdot 10^4$	Смешанная микрофлора: стафилококки в ассоциации с кишечной палочкой и энтерококками
Контрольный поросенок 23-и сутки	Микроорганизмы отсутствуют	Роста микроорганизмов не выявлено	6000	Кишечная палочка

При угнетении защитных механизмов воспалительный процесс продолжал распространяться по брюшине и перитонит из местного становился диффузным. На 7-е сутки эксперимента при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у опытного животного на аппарате Mindray-6600 в ветеринарной клинике «Ноев ковчег» (г. Киров) выявили острый гепатит и диффузный панкреатит. При гематологическом исследовании у животного отмечался ярко выраженный лейкоцитоз. Лимфоцитоз, эритропения и ускорение СОЭ до 6,0 мм/час.

При диагностическом убое и аутопсии у опытного поросенка на 7-е сутки на серозных оболочках грудной и брюшной полостей выявлены участки кровоизлияний. Между печенью и пораженным участком поджелудочной железы наблюдались плотные спайки, отмечалось формирование межкишечных абсцессов и происходила секвестрация гноя спаечным процессом. В поджелудочной железе отмечены обширные участки панкреонекроза. Развитию панкреонекроза и распространению перитонита способствовала высокая активность микроорганизмов, которые были обнаружены при бактериологическом

исследовании серозных жидкостей и фекальных масс. В серозных жидкостях из грудной и брюшной полостей была выявлена смешанная микрофлора – стафилококки в ассоциации с кишечной палочкой, энтерококками и протеем (таблица 54). Размножение микрофлоры спровоцировало попадание в брюшную полость крови, желчи и панкреатического сока.

Результаты бактериологического исследования фекальных масс показали на развитие дисбактериоза со значительным уменьшением количества бифидобактерий и лактобактерий, а также бактериоидов, энтерококков и кишечной палочки, на присутствие транзитной микрофлоры, в частности стафилококков (таблица 54).

Таблица 54 – Количественная и видовая характеристика кишечной микрофлоры свиней при моделировании острого панкреатита

Видовой состав кишечной микрофлоры	Наличие роста кишечной микрофлоры в ходе эксперимента			
	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Бифидобактерии	10^{-7}	10^{-5}	10^{-3}	10^{-8}
Лактобактерии	10^{-8}	10^{-7}	10^{-5}	10^{-8}
Бактероиды	10^{-7}	10^{-6}	10^{-4}	10^{-7}
Энтерококки	10^{-5}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-5}
Кишечная палочка	4×10^8 КОЕ/г	$3,4 \times 10^6$ КОЕ/г	3×10^5 КОЕ/г	3×10^7 КОЕ/г
Клостридии	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует
Грибы	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует
Стафилококки	Рост отсутствует	10^{-7}	10^{-5}	Рост отсутствует
Синегнойная палочка, протей	Рост отсутствует	Рост отсутствует	10^{-8}	Рост отсутствует

С развитием острой сердечной и дыхательной недостаточности снизилась перфузия легких, что значительно нарушило их функцию и способствовало застойным явлениям в малом круге кровообращения. Если в начале заболевания панкреатит представляет собой лишь местный воспалительный процесс, то при его прогрессировании на фоне дисбактериоза поражаются все жизненно важные

органы и системы. На 14-е сутки ОДП при гематологическом исследовании у опытного животного выявлены лейкопения, моноцитоз, лимфоцитоз и СОЭ – 5,0 мм/час. При диагностическом убое и патологоанатомическом исследовании у опытного животного были установлены острый панкреатит, острый гепатит, фибринозный перитонит, острый пиелонефрит, асцит, острый серозный дуоденит, экссудативный плеврит. Пораженная часть поджелудочной железы была некротизирована, в паренхиме имелись точечные кровоизлияния.

При бактериологическом исследовании в серозных жидкостях грудной и брюшной полостей была выделена смешанная микрофлора – стафилококки в ассоциации с кишечной палочкой, энтерококками и синегнойной палочкой (таблица 54). На 14-е сутки эксперимента по моделированию панкреатита при бактериологическом исследовании фекальных масс наблюдается наиболее значительное уменьшение облигатной микрофлоры (бифидобактерий, лактобактерий, кишечной палочки, бактероидов и энтерококков), а также увеличение количества условно-патогенной микрофлоры (стафилококки, протей, синегнойная палочка).

На 21-е сутки эксперимента по моделированию ОДП у животного контрольной группы, которому проведена только лапаротомия без криовоздействия на поджелудочную железу, гематологические показатели незначительно отличались от показателей контрольных животных. При аутопсии во время диагностического убоа выявлены немногочисленные спайки в брюшной полости в области операционного поля между париетальной брюшиной и тонким кишечником. Воспалительных процессов в желудочно-кишечном тракте, печени и поджелудочной железе не обнаружено. При бактериологическом исследовании в серозных жидкостях выявлено присутствие кишечной палочки (таблица 54), в пробах из фекальных масс установлено незначительное снижение количества представителей нормальной микрофлоры и отсутствие роста условно-патогенной микрофлоры.

При анализе результатов бактериологического исследования воздуха можно сделать вывод, что микрофлора воздуха не оказывает отрицательного влияния на

чистоту эксперимента и на микробиологический состав биосубстратов экспериментальных животных. Результаты исследования воздуха представлены в таблице 55.

Таблица 55 – Количественный состав микрофлоры воздуха при моделировании острого панкреатита

№ пробы воздуха	Количество микроорганизмов, КОЕ/м ³	
	операционная	стационар
1-я проба 1-е сутки эксперимента	70	55211
2-я проба 10-е сутки эксперимента	-	102325
3-я проба 21-е сутки эксперимента	-	150578

За счет развития условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике преобладали процессы гниения и брожения, что и определило основную клиническую картину дисбактериоза, которая сопровождалась симптомами токсикоза – повышением температуры, рвотой, нарушением аппетита, кратковременными судорогами, наблюдалось также изменение характера стула и его учащение.

С другой стороны, энтерококки входят в состав нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека и многих позвоночных. Они играют важную роль в обеспечении колонизационной резистентности слизистой оболочки. Энтерококки колонизируют преимущественно тонкую кишку, но также в заметном количестве встречаются в толстой кишке. В клиническом материале 80-90% от всех выделенных у человека энтерококков составляют *Enterococcus faecalis*. На втором месте *Enterococcus faecium* – 5-10%, остальные энтерококки относятся к *Enterococcus gilvus* и *Enterococcus pallens* (Бондаренко В.М., Петровская В.Г., 1997).

При проведении лечебных мероприятий у больных животных с дисбиотическими нарушениями микрофлоры кишечника необходимо придерживаться следующих принципов терапии: диетотерапия, назначение пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков; проведение фаготерапии и антибиотикотерапии (Жичкина Л.В., Касумов М.К., Марцинковская И.В., 2010).

Комплексная терапия при панкреатите у свиней должна проводиться с учетом не только изменений в микрофлоре кишечника, но и характера, фазы основного заболевания, изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а также других факторов, в частности наличия сопутствующих заболеваний.

Выводы

1. Развитие острого панкреатита у опытных животных послужило толчком для возникновения кишечного дисбактериоза.

2. Микробиологически выявленный дисбактериоз характеризуется отсутствием роста бифидобактерий в разведении 10^{-8} , лактобактерий в разведении 10^{-5} , бактериоидов в разведении 10^{-7} , уменьшением количества кишечной палочки и наличием ассоциации стафилококков в сочетании с бактериями рода протей и синегнойная палочка.

3. На фоне дисбактериоза произошло осложнение течения острого панкреатита у опытных животных с развитием фибринозного перитонита и серозного плеврита, обусловленного появлением посторонней микрофлоры в биологических жидкостях грудной и брюшной полостей.

4. У животных контрольной группы признаков дисбактериоза не выявлено.

3.7 Ультразвуковая диагностика при моделировании острого панкреатита у свиней

В ветеринарной медицине изучению острого панкреатита, особенно его деструктивных форм, уделено недостаточно внимания. Существует неопределенность в вопросах классификации и способах оценки тяжести воспалительного процесса, которая вызвана трудностями ранней диагностики форм заболевания.

Ультразвуковое исследование обладает высокой информативностью, неинвазивностью и возможностью многократного применения, что позволяет диагностировать развитие осложнений при отсутствии клинических проявлений панкреатита у животных.

Анатомотопографические особенности поджелудочной железы у всеядных животных ограничивают возможности использования классических методов диагностики патологии этого органа. УЗИ позволяет визуализировать железу и соседние органы эпигастрия в различных проекциях, дать оценку их состояния при наличии патологии и дополнительную информацию для уточнения. Ультразвуковая диагностика при экспериментальном остром панкреатите у свиней необходима для клинического диагноза и оказания своевременной лечебной помощи больному животному. В связи с этим целью проводимого исследования явилось изучение возможности применения ультразвукового исследования при моделировании острого деструктивного панкреатита (ОДП) у свиней.

При исследовании поджелудочной железы оценивались ее размеры, форма, контуры, однородность паренхимы, наличие новообразований и определение их местонахождения. В эхоструктуре поджелудочной железы преобладали мелкие эхосигналы, которые равномерно распределены по всему органу. На присутствие патологических процессов указывало изменение в эхоструктуре паренхимы поджелудочной железы. Так, при остром панкреатите происходил отек органа – и эхосигнал снижался. Качественное УЗИ поджелудочной железы довольно часто затруднительно, так как орган может частично или полностью перекрываться газами, находящимися в желудке, тонкой и/или толстой кишке. Кроме местных нарушений, связанных с деструктивным процессом в паренхиме поджелудочной железы, наблюдался синдром системной воспалительной реакции, который выражался в возникновении печеночно-почечной недостаточности.

Поэтому мы считаем необходимым помимо визуализации поджелудочной железы проводить ультразвуковое обследование органов, отвечающих за дезинтоксикационную функцию организма: печени и почек. При проведении исследования использовался широкий спектр методов: клинические, гематологические, ультразвуковые и патологоанатомические. Животным проводилось ультразвуковое исследование на седьмые сутки после моделирования острого панкреатита в ветеринарной клинике «Ноев ковчег» (г. Киров) на аппарате MINDRAY DP-6600 кандидатом ветеринарных наук, доцентом Ж.В. Вараксиной.

Для УЗИ проведена предварительная подготовка животных. В день обследования свиньи содержались на щадящей диете с дачей достаточного количества воды. Для проведения УЗИ животное фиксировали в лежачем спинном положении и на кожу брюшной стенки наносили гель. Ультразвуковым датчиком с частотой 3,5-6,0 МГц в параллельных, продольных, поперечных и косых срезах при трансабдоминальном доступе обследовались левое подреберье, область мечевидного отростка и поясничная область брюшной полости свиньи в течение десяти минут для определения топографического положения и структурного состояния печени, поджелудочной железы и почек животного.

Клиническое обследование животных свидетельствовало о выявлении ярко выраженной болезненности брюшной стенки при пальпации у животных экспериментальной группы. При проведении гематологических исследований у животных экспериментальной группы после проведения операции отмечались эритропения, лейкоцитоз, моноцитоз и лимфоцитоз. Животное № 1 погибло через 20 минут после завершения операции по моделированию ОДП, животное № 2 пало на 3-и сутки эксперимента. При проведении УЗИ брюшной полости у свиней № 3 и № 4 из экспериментальной группы с ОДП установлено, что поджелудочная железа визуализировалась в типичном месте, контур нечеткий, структура гипэхогенная неоднородная. Печень визуализировалась в правом подреберье, подвижность в связи с дыханием сохранена, край ровный, четкий, эхогенность паренхимы снижена, структура неоднородная, сосуды расширены, печень не выходила за реберную дугу (Рисунок 250). Почки у свиньи № 3 имели размеры: левая – 32/23 мм, правая – 30/23 мм, расположение в поясничной области, корково-мозговая дифференциация четкая, капсула толщиной 3 мм, эхогенность коркового слоя не изменена, эхогенность мозгового слоя не изменена, почечная лоханка не расширена. Заключение: по результатам УЗИ у свиней № 3 и № 4 установлены острый гепатит и острый панкреатит.



Рисунок 250 – Гипоэхогенная зона (1x) поджелудочной железы свиньи № 3 на седьмые сутки острого деструктивного панкреатита (x – селезеночная вена справа, воротная вена слева).

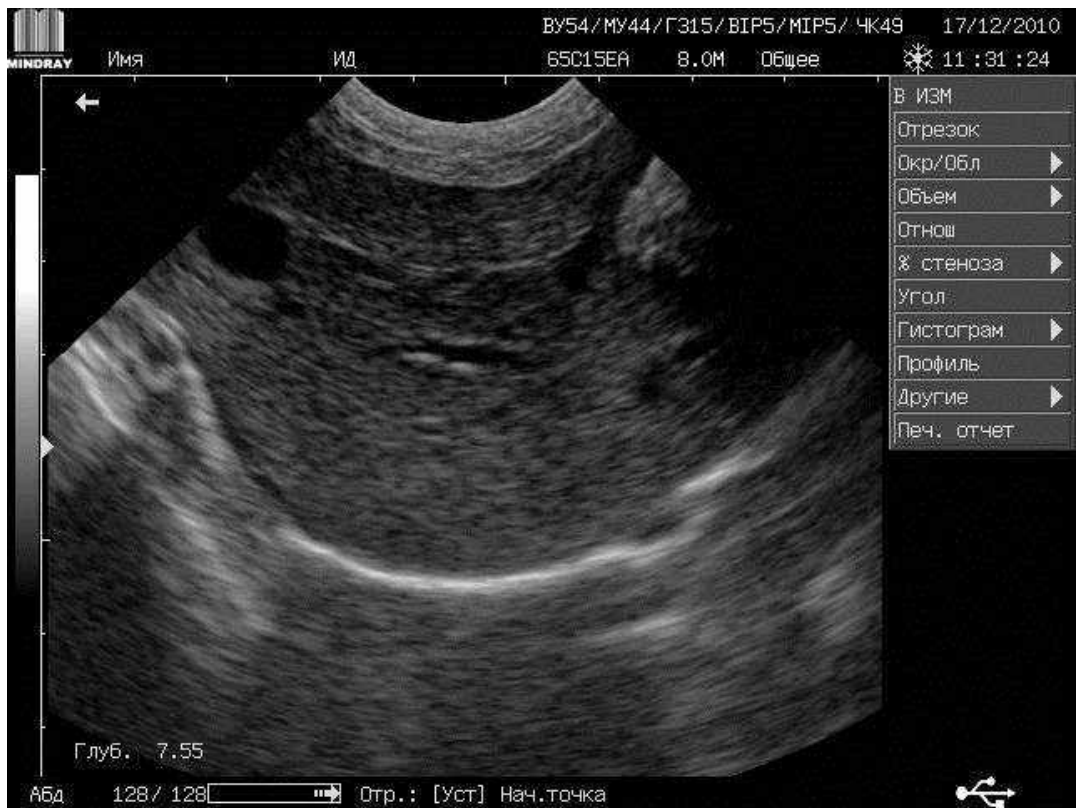


Рисунок 251 – Гипоэхогенная зона печени свиньи № 3 на седьмые сутки острого деструктивного панкреатита, структура паренхимы печени неоднородная, сосуды – расширены, в брюшной полости – скопление жидкости.

УЗИ брюшной полости свиньи № 5 (контрольное животное с лапаротомией): поджелудочная железа имела однородную эхогенную структуру. Печень визуализировалась в правом подреберье, подвижность в связи с дыханием сохранена, край ровный, четкий, эхогенность паренхимы не изменена, структура однородная, не выходила за реберную дугу, желчный проток не расширен, желчный пузырь визуализировался в виде округлого анэхогенного образования (Рисунок 251). Размеры почек: левая – 28/18 мм, правая – 27/18 мм, расположение типичное, корково-мозговая дифференциация четкая, капсула толщиной 2,8 мм, эхогенность коркового слоя не изменена, эхогенность мозгового слоя не изменена, почечная лоханка не расширена. Заключение врача-УЗИ-диагноста: патологий у животного с лапаротомией не выявлено. После проведения эвтаназии животных экспериментальной группы с ОДП (№ 3, № 4) на 7-е и 14-е сутки при патологоанатомическом исследовании поставлены следующие диагнозы: острый панкреатит, острый гепатит, фибринозный перитонит, острый пиелонефрит, асцит, острый серозный дуоденит, экссудативный плеврит.

У животного контрольной группы после проведения эвтаназии при вскрытии установлен фибринозный спаечный рубец в области операционной раны. Поджелудочная железа, печень и почки без патологических изменений, структура и цвет органов соответствовали возрастным параметрам.

При моделировании острого деструктивного панкреатита у свиней с использованием криогенной модели было применено ультразвуковое исследование как доступный и информативный скрининговый тест. УЗИ подтвердило прижизненные патоморфологические изменения в поджелудочной железе, печени и почках экспериментальных животных. Необходимо отметить, что ультразвуковые обследования как поджелудочной железы, печени, так и других органов необходимо оценивать только вместе с анамнестическими, клиническими данными, а также с результатами лабораторных исследований.

4 ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПО ВЛИЯНИЮ КОРМОВЫХ ДОБАВОК «ПРОВИТОЛ» И «МИКС-ОЙЛ» НА ЗАСТЕННЫЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ СВИНЕЙ КРУПНОЙ БЕЛОЙ ПОРОДЫ ПРИ ГАСТРОЭНТЕРИТЕ

К настоящему времени собрано много данных о положительном влиянии биопрепаратов в животноводстве и птицеводстве на продуктивность и нормализацию обменных процессов, в том числе желудочно-кишечного тракта и застенных пищеварительных желез.

Коллективом исследователей кафедры морфологии, микробиологии, фармакологии и ветеринарно-санитарной экспертизы Вятской ГСХА – С.Д. Андреевой, А.С. Кирилловых, П.С. Шустовой было изучено влияние фитобиотических препаратов «Провитол»® и «Микс-Ойл»® на организм свиней крупной белой породы в условиях Кировской области.

Натуральный заменитель кормовых антибиотиков «Микс-Ойл»® (регистрационный номер ПВР-2-7.11/02755) – это кормовая добавка для повышения сохранности молодняка и увеличения продуктивности сельскохозяйственных животных и птицы (Приложение 3.2). Смесь натуральных эфирных масел в составе кормовой добавки обладает антимикробной активностью, антиоксидантным действием и противовоспалительным эффектом.

«Микс-Ойл» подавляет развитие патогенной микрофлоры в желудочно-кишечном тракте животных и птицы; способствует нормализации процессов пищеварения, повышению перевариваемости и усвояемости питательных веществ рациона; способствует повышению продуктивности и восстановлению здоровья животных.

Использование препарата, позволяет снизить, или даже полностью исключить, использование антибиотиков. Препарат улучшает микрофлору кишечника, препятствует попаданию инфекции в желудочно-кишечный тракт, помогает животным снимать стрессовое состояние, вызванное сменой рациона и

сердечно-сосудистыми заболеваниями (Лаптев Г.Ю., Большаков В.Н., Солдатова В.В., 2012).

«Провитол»® – это многофункциональная кормовая добавка, которая может применяться для оптимизации пищеварения, повышения иммунитета, увеличения продуктивности и повышения сохранности молодняка и нормализации микрофлоры в кишечнике свиней. Фитопробiotic «Провитол»® разработан специалистами компании «БИОТРОФ» (регистрационный номер ПВР-2-9.11/02745) (Приложение 3.1). Он обладает антибактериальным, ферментативным и пробиотическим действием. Входящие в состав «Провитола» эфирные масла, экстракты растений и комплекс живых бактерий подавляют развитие патогенов и тем самым нормализуют микрофлору желудочно-кишечного тракта. «Провитол» помогает животным переживать стрессы, благотворно влияет на воспроизводительную функцию свиноматок. Применение кормовой добавки увеличивает выживаемость поросят во всех возрастных группах (Большаков В., Новикова Н., Солдатова В., 2013).

4.1 Клинические, патоморфологические, гематологические и биохимические показатели свиней при скармливании кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл»

На начальном этапе исследования (в 45-60-суточном возрасте) было произведено вскрытие павших поросят (по два животных из каждой группы) для установления патологоанатомических изменений.

У поросят 1-й исследуемой группы желудок слабо наполнен, содержимое жидкое, желто-зеленого цвета, с примесью слизи. Слизистая оболочка серовато-желтая, гладкая, блестящая, имеет складчатость. В тонком отделе кишечника содержимое в небольшом количестве, жидкое, желто-зеленого цвета, с примесью слизи. Слизистая оболочка серо-розового цвета, гладкая, блестящая, у некоторых поросят встречаются участки, где слизистая оболочка гиперемирована, набухшая, покрыта жидкой слизью. Толстый отдел кишечника содержит небольшое количество густого содержимого, серо-зеленого цвета. Слизистая оболочка серо-

белого цвета, гладкая блестящая. Печень не увеличена, красно-коричневого цвета, плотной консистенции, дольчатость выражена, края острые. Поверхность разреза умеренновлажная, равномерного красно-коричневого цвета, при нажатии из сосудов вытекает кровь. Желчный пузырь вдавленный, слизистая оболочка желто-коричневого цвета, гладкая, блестящая. Желчь – в небольшом количестве, жидкая, желтовато-коричневого цвета. Поджелудочная железа треугольной формы, не увеличена, розовато-желтоватого цвета, поверхность гладкая.

При вскрытии животных 2, 3 и 4-й групп были отмечены схожие изменения со стороны внутренних органов. Желудок без содержимого, слизистая оболочка желудка гиперемирована (чаще в области дна желудка), набухшая, покрыта слизью серого цвета, с точечными кровоизлияниями, в некоторых участках собрана в глубокие складки. В тонком отделе кишечника содержимое в небольшом количестве, в некоторых участках красно-коричневого цвета, с грязно-серым оттенком. Слизистая оболочка набухшая, гиперемированная, наблюдалась инфильтрация слизистой оболочки и подслизистого слоя серозным экссудатом. Отмечались очаговые кровоизлияния. В толстом отделе кишечника содержимое в небольшом количестве или отсутствует, серо-коричневого, красно-коричневого цвета. Слизистая оболочка набухшая, гиперемированная, встречались участки слизистой дистрофии эпителия. Слизистая оболочка кишечника в некоторых участках покрыта серо-беловатыми мутными наложениями (совокупность слизи, серозного экссудата). Печень не увеличена, красно-коричневого цвета, имеет плотную консистенцию, дольчатость выражена, края острые. Поверхность разреза умеренновлажная, равномерного красно-коричневого цвета. Желчный пузырь вдавленный, слизистая оболочка желто-коричневого цвета, гладкая, блестящая. Желчь – в небольшом количестве, жидкая, желтовато-коричневого цвета. У некоторых поросят печень увеличена в объеме, поверхность неравномерно окрашена (участки темно-красного и серовато-красного цвета), дряблой консистенции, края закруглены, дольчатость нечеткая, поверхность разреза неровная. В желчном пузыре небольшое количество желчи бледно-розового цвета. Поджелудочная железа треугольной формы, не увеличена, розовато-желтоватого

цвета; поверхность гладкая. В некоторых случаях отмечались признаки кровоизлияний, серозного отека.

По данной патоморфологической картине видно, что изменения со стороны пищеварительной системы у большинства поросят 2, 3 и 4-й групп свидетельствуют о развитии острого катарального воспаления желудочно-кишечного тракта (гастроэнтерите неинфекционной этиологии), а также вовлечении в воспалительный процесс таких органов, как печень и поджелудочная железа.

При оценке общего клинического анализа крови исследуемых поросят (в возрасте 45-60 суток) было отмечено, что у животных, относящихся к 1, 2 и 3-й опытным группам, наблюдалось повышение уровня эритроцитов (таблица 56) по сравнению с поросятами контрольной группы. У данных животных также было отмечено повышение уровня гемоглобина на фоне эритроцитоза. Как следствие этого – повышалось значение гематокрита у животных с клинической картиной гастроэнтерита на 22,2-37,6% по сравнению с интактными животными. Показатель СОЭ у опытных групп с неспецифическим гастроэнтеритом увеличен в 2,5 раза, как и общий уровень лейкоцитов, что доказывает наличие воспалительного процесса, сопровождающегося интоксикацией. Также отмечалось увеличение показателя количества тромбоцитов на 52,6-53,3% по сравнению с контрольными животными.

Лейкоцитоз (увеличение на 25,8-33,5% в сравнении с контрольной группой), по всей видимости, был связан со стрессом и физической нагрузкой при перегруппировке и переводе на доращивание. Лимфоцитоз у клинически больных животных был связан с неспецифическим гастроэнтеритом, поражением панкреатобилиарной системы.

Таблица 56 – Клинические показатели крови поросят (возраст 45-60 суток), $M \pm m$

Показатели крови	Норма	Группы			
		Контрольная	1-я опытная	2-я опытная	3-я опытная
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,3-6,7	4,5 \pm 0,02	7,1 \pm 0,12	7,3 \pm 0,2	6,9 \pm 0,13*
Гемоглобин, г/л	8,5-11,5	9,3 \pm 0,32	11,5 \pm 0,65	12,0 \pm 0,67	11,7 \pm 0,49*
СОЭ, мм/час	1,0-9,0	8,1 \pm 0,08	19,3 \pm 1,05*	23,5 \pm 2,03	13,4 \pm 0,96*
Гематокритное число, %	35-43	36,4 \pm 2,37	44,5 \pm 1,64*	48,2 \pm 3,85*	50,1 \pm 1,96
Тромбоциты, 10^9 г/л	180-300	200,4 \pm 35,3	250,8 \pm 18,5	230,2 \pm 45,6*	210,2 \pm 27,9**
Лейкоциты, 10^9 г/л	10,2-21,2	17,3 \pm 1,03	23,5 \pm 0,94	19,5 \pm 1,45**	21,2 \pm 1,23*
Базофилы, %	0,0-1,0	1,1 \pm 0,02	0,7 \pm 0,06*	1,3 \pm 0,45*	2,4 \pm 0,61
Эозинофилы, %	0,0-6,0	5,3 \pm 0,15	4,4 \pm 0,34**	5,7 \pm 0,12	1,1 \pm 0,09
Юные, %	0,0-5,0	0,2 \pm 0,18	0,4 \pm 0,31*	0,3 \pm 0,11**	0,5 \pm 0,22
Палочкоядерные, %	3,0-7,0	4,7 \pm 1,03	6,1 \pm 0,78	6,3 \pm 0,99	6,9 \pm 0,63
Сегментоядерные, %	28,0-45,0	39,2 \pm 2,79	48,2 \pm 5,82	44,5 \pm 2,74*	46,1 \pm 6,32
Лимфоциты, %	40,0-70,0	45,1 \pm 5,24	73,5 \pm 2,47	75,8 \pm 3,45	70,3 \pm 4,28
Моноциты, %	2,0-6,0	4,4 \pm 1,02	6,7 \pm 0,64	6,4 \pm 1,03*	6,2 \pm 0,98*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

При вскрытии животных в возрасте 85-100 суток были отмечены следующие особенности патологической картины.

У поросят 1-й исследуемой группы желудок слабо наполнен, содержимое жидкое, желто-зеленого цвета, с примесью слизи. Слизистая оболочка серовато-желтая, гладкая, блестящая, имеет складчатость. В тонком отделе кишечника содержимое в небольшом количестве, жидкое, желто-зеленого цвета, с примесью слизи. Слизистая оболочка серо-розового цвета, гладкая, блестящая, встречаются участки кровоизлияний. Толстый отдел кишечника без содержимого. Слизистая оболочка серо-белого цвета, гладкая блестящая. Печень не увеличена, красно-коричневого цвета, плотной консистенции, дольчатость выражена, края острые. Поверхность разреза умеренновлажная, равномерного красно-коричневого цвета, при нажатии из сосудов выделяется кровянистая жидкость. Желчный пузырь вдавленный, слизистая оболочка желто-коричневого цвета, гладкая, блестящая. Желчь жидкая, желтовато-коричневого цвета. Поджелудочная железа не увеличена, треугольной формы, розовато-желтоватого цвета; поверхность гладкая.

У поросят 2-й исследуемой группы (с применением лечения по схемам хозяйства) желудок без содержимого, слизистая оболочка собрана в глубокие складки, гиперемирована (в области дна и пилоруса желудка), покрыта слизью

серого цвета. В тонком отделе кишечника содержимое в небольшом количестве, серо-зеленого цвета. Слизистая оболочка набухшая, гиперемированная, в некоторых участках с серозным экссудатом. В толстом отделе кишечника содержимое отсутствует. Слизистая оболочка набухшая, серо-белого цвета, с точечными кровоизлияниями. Печень увеличена в объеме, поверхность неравномерно окрашена (участки темно-красного и серовато-красного цвета), консистенция дряблая, края закруглены. Дольчатость нечеткая. Поверхность разреза неровная. Желчь – в небольшом количестве, жидкая, желтовато-коричневого цвета. Поджелудочная железа треугольной формы, не увеличена, розовато-желтоватого цвета, поверхность гладкая. В некоторых случаях отмечались признаки кровоизлияний, серозного отека.

У поросят 3-й исследуемой группы (с применением препарата «Провитол») желудок с небольшим количеством жидкого содержимого желто-зеленого цвета, слизистая оболочка складчатая, в некоторых участках с очаговыми кровоизлияниями, со слизью серого цвета. В тонком отделе кишечника содержимое в небольшом количестве, серо-зеленого цвета. Слизистая оболочка бледно-розового цвета, складчатая (складки расправляются хорошо). Толстый отдел кишечника без содержимого, слизистая оболочка в некоторых участках набухшая, гиперемированная. Печень не увеличена, красно-коричневого цвета, плотной консистенции, дольчатость выражена, края острые. Поверхность разреза умеренновлажная, равномерного красно-коричневого цвета. Желчь жидкая, желтовато-коричневого цвета. Поджелудочная железа не увеличена, треугольной формы, розовато-желтоватого цвета; поверхность гладкая.

У поросят 4-й исследуемой группы (с применением препарата «Микс-Ойл») желудок без содержимого, слизистая оболочка серо-желтого цвета, гладкая, блестящая. В тонком отделе кишечника содержимое в небольшом количестве, серо-зеленого цвета. Слизистая оболочка бледно-розового цвета, встречаются участки очаговых кровоизлияний, скопления серозного экссудата. Толстый отдел кишечника без содержимого, слизистая оболочка серо-белого цвета. Печень в размере не увеличена, красно-коричневого цвета, консистенция плотная,

дольчатость выражена, края острые. В некоторых случаях печень слегка увеличена, дольчатость местами сглажена. Желчь жидкая, желтовато-коричневого цвета. Поджелудочная железа не увеличена, треугольной формы, розовато-желтоватого цвета; поверхность гладкая.

При аутопсии животных в возрасте 180-210 суток был отмечен ряд патологических изменений.

У поросят 1-й исследуемой группы желудок слабо наполнен жидким содержимым желто-зеленого цвета. Слизистая оболочка серовато-желтая, блестящая, имеет складчатость, особенно в области дна желудка, встречаются точечные кровоизлияния. В тонком отделе кишечника содержится жидкое желто-зеленое содержимое. Слизистая оболочка серо-розового цвета, гладкая, блестящая, встречается очаговая гиперемия слизистой оболочки. Толстый отдел кишечника без содержимого. Слизистая оболочка серо-белого цвета, гладкая, блестящая. Печень не увеличена, красно-коричневого цвета, плотной консистенции, дольчатость выражена, края острые. Слизистая оболочка желчного пузыря гладкая, блестящая. Желчь жидкая, желтовато-коричневого цвета. Поджелудочная железа не увеличена, треугольной формы, розовато-желтоватого цвета, поверхность гладкая.

Исследуемые животные 2-й группы (с применением лечения по схемам хозяйства) имели желудок с небольшим количеством содержимого серо-зеленого цвета, слизистая оболочка собрана в плохо расправляемые складки, гиперемирована, набухшая. Содержимое кишечника серо-коричневого, красно-коричневого цвета, в виде рисового отвара. Слизистая оболочка кишечника набухшая, гиперемированная, с участками слизистой дистрофии эпителия и очаговыми серо-беловатыми мутными наложениями. Печень слегка увеличена, от светло- до темно-красного цвета с единичными белесыми пятнышками, дольчатость сглажена, консистенция от умеренно плотной до тестоватой. На разрезе светлые участки чередуются с более темными. Желчь жидкая, желтовато-коричневого цвета. Поджелудочная железа треугольной формы, слегка уменьшена в размере, бледная, с гладкой поверхностью и уплотненной консистенцией.

Поросята 3-й и 4-й исследуемых групп (с применением препаратов «Провитол» и «Микс-Ойл» соответственно). Желудок пустой. Слизистая оболочка серовато-желтого цвета, складчатая, блестящая. Тонкий отдел кишечника без содержимого, встречаются участки набухшей и гиперемированной слизистой оболочки. Толстый отдел кишечника с небольшим количеством густого содержимого. Слизистая оболочка серо-белого цвета, гладкая, блестящая. Печень не увеличена в размере, красно-коричневого цвета, плотной консистенции, дольчатость выражена, края острые. Желчь жидкая, желтовато-коричневого цвета. Поджелудочная железа немного отечная, треугольной формы, бледно-розового цвета, поверхность гладкая.

Изменения патоморфологической картины внутренних органов во 2-й группе указывают на наличие хронических заболеваний пищеварительной системы, в том числе со стороны печени и поджелудочной железы, в то время как в 3-й и 4-й группах (с применением препаратов «Провитол» и «Микс-Ойл» соответственно) подобные изменения слабо выражены.

При оценке клинического анализа крови поросят 85-100-дневного возраста отмечалось снижение среднего количества эритроцитов в опытных группах до пределов нормы (таблица 56, 57). В первой опытной группе отмечалось снижение уровня гемоглобина ($8,1 \pm 0,12$ г%), уменьшение количества эритроцитов ($4,2 \pm 0,67 \cdot 10^{12}/л$) и гематокритного числа ($34,3 \pm 3,14\%$), при этом увеличивалась СОЭ, что говорит о нарастающих явлениях анемии на фоне неспецифического гастроэнтерита. Значение гемоглобина, гематокрита, СОЭ в пределах нормы у 2-й и 3-й опытных групп. Среднее количество тромбоцитов в первой опытной группе животных незначительно снижено – $175,5 \cdot 10^9$ г/л (возможно, на фоне применения лекарственных средств, таких как антибиотики). Выраженный лейкоцитоз во всех группах (повышение на 21,2-89,1% по сравнению с верхней границей физиологической нормы) был связан, по всей видимости, с ревакцинацией против классической чумы свиней (Рисунки 252. 253).

Таблица 57 – Клинические показатели крови поросят (возраст 85-100 суток), $M \pm m$

Показатели крови	Норма	Группы			
		Контрольная	1-я опытная	2-я опытная	3-я опытная

Эритроциты, $10^{12}/л$	4,3-6,7	4,7±0,32	4,2±0,67**	5,9±0,15	5,7±0,09
Гемоглобин, г%	8,5-11,5	8,9±0,64	8,1±0,12*	8,7±0,07**	10,7±0,21
СОЭ, мм/час	1,0-9,0	8,2±0,75	9,4±1,03	8,4±0,48**	8,6±0,37*
Гематокритное число, %	35-43	38,7±2,34	34,3 ±3,14*	44,0±3,85*	45,6±1,95
Тромбоциты, $10^9/л$	180-300	220,4±16,34	175,5±8,35	200,2±7,85*	200,7±23,5*
Лейкоциты, 10^9 г/л	10,2-21,2	25,7±1,25	40,4±2,38	39,6±0,98	38,5±1,46*
Базофилы, %	0,0-1,0	0,3±0,08	0,1±0,02*	1,0±0,03	0,4±0,25**
Эозинофилы, %	0,0-6,0	3,1±0,35	4,1±0,75*	4,3±1,00*	4,7±1,01
Юные, %	0,0-5,0	0,0±0,0	2,1±0,04	0,8±0,03	0,7±0,35
Палочкоядерные, %	3,0-7,0	4,3±0,94	5,2±0,47	4,9±0,88	3,7±0,48
Сегментноядерные, %	28,0-45,0	29,3±2,08	38,5±4,56*	35,5±3,78*	40,1±6,05
Лимфоциты, %	40,0-70,0	60,9±2,05	44,3±4,26	49,6±3,15**	47,6±3,05*
Моноциты, %	2,0-6,0	2,1±0,96	2,7±0,25**	3,9±0,44	2,8±0,09*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

При оценке гемограммы крови свиней в конце опыта (в возрасте 180-200 дней) среднее количество эритроцитов значительно ниже в первой исследуемой группе ($4,1 \pm 0,56 \cdot 10^{12}/л$), чем во второй ($5,7 \pm 0,08 \cdot 10^{12}/л$) и третьей ($5,3 \pm 0,23 \cdot 10^{12}/л$) опытных группах, где на фоне схем лечения хозяйства применялись фитобиотические препараты «Провитол»® и «Микс-Ойл»®. Пониженное количество эритроцитов в первой опытной группе, повышенное содержание СОЭ ($11,5 \pm 0,34$ мм/час) могут говорить о наличии хронических воспалительных процессов в организме, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне интоксикации. Показатели общего клинического анализа крови свиней в группах с использованием препаратов «Провитол» и «Микс-Ойл» находятся в пределах нормы (таблицы 56, 57, 58).

Таблица 58 – Клинические показатели крови поросят (возраст 180-200 суток), М±m

Показатели крови	Норма	Группы			
		Контрольная	1-я опытная	2-я опытная	3-я опытная
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,3-6,7	5,1±0,04	4,1±0,56	5,7±0,08	5,3±0,23**
Гемоглобин, г/л	8,5-11,5	10,7±0,65	8,0±0,18	9,7±0,78*	10,0±0,71**
СОЭ, мм/час	1,0-9,0	8,3±0,56	11,5±0,34	10,4±1,02*	9,8±0,95**
Гематокритное число, %	35-43	35,7±1,05	31,2±4,03*	40,4±2,75	39,3±1,96*
Тромбоциты, $10^9/л$	180-300	215,4±24,34	278,8±15,65*	320,8±21,44	308,4±20,36
Лейкоциты, $10^9/л$	10,2-21,2	15,5±1,02	21,5±1,32	20,1±0,96**	20,7±1,03**
Базофилы, %	0,0-1,0	0,2±0,02	0,7±0,08	0,8±0,04	0,5±0,36*
Эозинофилы, %	0,0-6,0	0,0±0,0	1,2±0,04	1,7±0,16	1,1±0,20
Юные, %	0,0-5,0	0,8±0,65	0,8±0,48**	0,1±0,23	1,1±0,15
Палочкоядерные, %	3,0-7,0	4,3±0,86	6,9±0,06	2,8±0,15*	3,3±1,02**
Сегментноядерные, %	28,0-45,0	29,1±4,26	43,2±2,75	35,7±5,32**	39,2±2,18*
Лимфоциты, %	40,0-70,0	62,4±7,32	70,1±4,18*	76,7±2,03	79,1±8,16
Моноциты, %	2,0-6,0	3,2±1,03	2,1±0,65*	3,2±0,94**	2,7±0,45*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

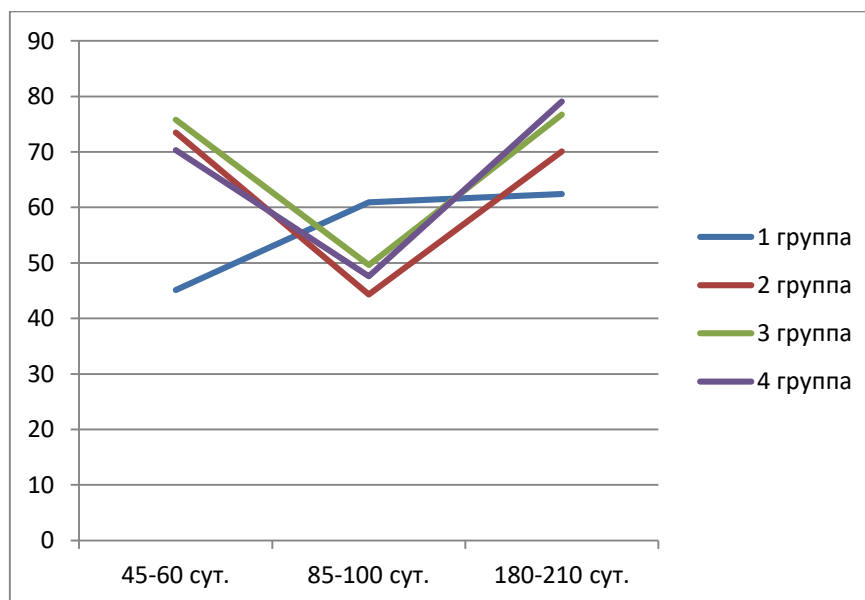


Рисунок 252 – Среднее количество лимфоцитов крови свиней исследуемых групп, %.

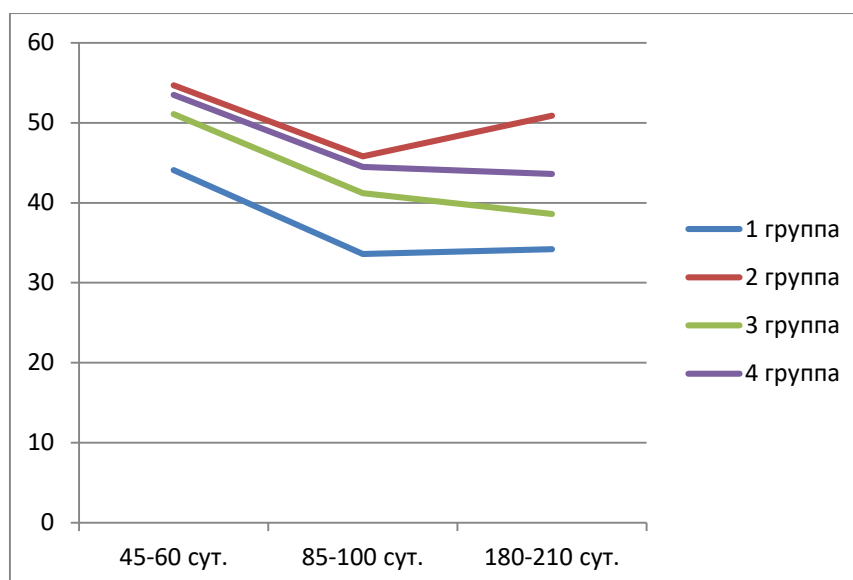


Рисунок 253 – Среднее количество нейтрофилов крови свиней исследуемых групп, %.

При оценке биохимических показателей крови подопытных животных при постановке на опыт в возрасте 45-60 дней отмечалось увеличение концентрации общего белка в среднем на 11,4%, при этом уровень глюкозы был выше, чем у здоровых животных, и не выходил за физиологические нормы (Таблица 59).

Количество общего билирубина возрастало примерно в 2 раза по сравнению со клинически здоровыми животными, в основном за счет увеличения прямого билирубина в 2,7 раза. Повышение уровня билирубина плазмы крови свидетельствовало о начале функциональных нарушений печени или наличии гемолитических процессов в организме на фоне острого воспаления желудка и кишечника. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) увеличился в 3,4 раза, а уровень АСТ – в 3,1 раза по сравнению с клинически здоровыми животными. Повышение активности обеих аминотрансфераз (аланинаминотрансфераза содержится в цитоплазме клеток, а аспартатаминотрансфераза и в цитоплазме, и в митохондриях) свидетельствует о поражении клеток печени. Значительное увеличение щелочной фосфатазы (ЩФ) по сравнению со здоровыми животными – на 48%, по всей видимости, свидетельствует о дисфункции печени и желчных путей, сопровождающейся холестазом. Повышение уровня α -амилазы в 2,3 раза у клинически больных животных свидетельствует о переходе воспаления со стороны

желудочно-кишечного тракта на поджелудочную железу и начале ее функциональных нарушений, то есть начале развития острого панкреатита.

Таблица 59 – Биохимические показатели крови подопытных поросят при постановке на опыт в возрасте 45-60 суток, $M \pm m$, $n=60$

Показатели крови	Норма	Группы			
		Контрольная	1-я опытная	2-я опытная	3-я опытная
Глюкоза, моль/л	3,5-6,4	4,44±0,18	5,46±0,22*	5,59±0,23*	5,5±0,21**
Общий белок, г/л	65-85	71,77±2,87	82,87±3,31	82,81±3,48	83,31±3,17
Билирубин общий, мкмоль/л	0-6,8	3,85±0,15	7,58±0,030	7,79±0,33	7,83±0,30
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,9-3,4	1,64±0,07	4,78±0,22	4,22±0,19	4,09±0,18
Билирубин не прямой, мкмоль/л	0,0-3,4	2,20±0,10	2,79±0,13	3,57±0,16	3,73±0,17
АЛТ, ед./л	7-15	21,22±0,50	34,78±1,57	35,22±1,57	33,09±1,49
АСТ, ед./л	8-25	24,22±0,57	47,21±1,89	49,34±2,07	51,65±1,96
Коэффициент ДеРитиса	1,3-1,4	0,88±0,06	0,74±0,06	0,71±0,06	0,64±0,07
Щелочная фосфатаза, ед/л	140-200	194,41±7,77	289,12±11,56	271,37±11,39	251,95±9,57
α -Амилаза, ед/л	320-1140	897,87±35,91	2098,56±83,94	1897,98±79,71	1981,98±75,31

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

При оценке биохимических показателей у клинически больных животных в 85-100-дневном возрасте отмечалась положительная динамика снижения уровня глюкозы на 3,5%, в опытных группах – на 9,84% (при применении «Провитола») и 9,82% (при применении «Микс-Ойла»). Показатель общего белка в интактной группе отличался постоянством, у животных с явной клинической картиной неспецифического гастроэнтерита незначительно снижался – на 2,1% (Таблица 60).

Билирубиновый показатель имел тенденцию к снижению во всех группах, но максимальное снижение было во 2-й опытной группе при применении «Провитола» – на 12,2% по сравнению с предыдущим периодом. Напротив, снижение показателя АЛТ отмечалось в большей мере в группе с применением

«Микс-Ойла» – на 43,6%. Уровень ЩФ в первой опытной группе незначительно снижался (244,12 ед/л), при этом более быстрая динамика снижения отмечалась во второй опытной группе (на 21,4%).

Таблица 60 – Биохимические показатели крови подопытных свиней в возрасте 85-100 суток, в середине опыта, $M \pm m$, $n=60$

Показатели крови	Норма	Группы			
		Контрольная	1-я опытная	2-я опытная	3-я опытная
Глюкоза, моль/л	3,5-6,4	4,28±0,19	5,27±0,26	5,04±0,25	4,96±0,23**
Общий белок, г/л	65-85	71,54±3,21	81,21±4,06	80,04±4,01*	80,29±3,77*
Билирубин общий, мкмоль/л	0-6,8	3,08±0,14	7,74±0,39	6,84±0,34*	6,96±0,33*
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,9-3,4	1,32±0,06	5,03±0,23	3,78±0,17*	3,93±0,18*
Билирубин не прямой, мкмоль/л	0,0-3,4	1,76±0,08	2,71±0,12*	3,06±0,14	3,03±0,14
АЛТ, ед./л	7-15	18,12±5,9	35,03±1,58	23,78±1,07*	24,93±1,12
АСТ, ед./л	8-25	20,87±0,62	46,33±2,32	31,3±1,57*	29,12±1,37**
Коэффициент ДеРитиса	1,3-1,4	1,15±0,05	1,32±0,06*	1,31±0,06*	1,16±0,05**
Щелочная фосфатаза, ед/л	140-200	183,87±8,27	244,12±12,20	213,3±10,66*	219,82±10,33
α-Амилаза, ед/л	320-1140	827,9±37,25	2044,52±102,2	1254,6±62,73*	1127,72±53,00*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

В конце опыта, в 180-210-дневном возрасте свиней наблюдалась картина хронических воспалительных процессов, протекающих в организме свиней 1-й опытной группы (животные с клинической картиной гастроэнтерита). Высокий уровень общего белка плазмы крови и глюкозы, отклонение в большую сторону показателей билирубина, повышенный уровень щелочной фосфатазы (на 52% по сравнению с интактными животными) и превышающий практически в 2,5 раза показатель альфа-амилазы, свидетельствует о нарушении функций желудочно-кишечного тракта и пристеночных желез, и, как следствие, нарушение нормального всасывания питательных веществ (Таблица 61).

Таблица 61 – Биохимические показатели крови подопытных свиней в возрасте 180-210 суток, в конце опыта, $M \pm m$, $n=60$

Показатели крови	Норма	Группы			
		Контрольная	1-я опытная	2-я опытная	3-я опытная
Глюкоза, моль/л	3,5-6,4	4,34±0,20	5,38±0,25	5,00±0,24*	4,99±0,23**
Общий белок, г/л	65-85	70,94±3,33	80,47±3,78	79,54±3,73*	79,41±3,73*
Билирубин общий, мкмоль/л	0-6,8	3,31±0,16	7,48±0,35	6,52±0,31*	6,68±0,31*
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,9-3,4	1,21±0,05	4,67±0,21	3,69±0,17*	3,97±0,17*
Билирубин не прямой, мкмоль/л	0,0-3,4	2,10±0,09	2,80±0,13*	2,83±0,13	2,71±0,11*
АЛТ, ед./л	7-15	17,21±0,55	44,67±1,56	24,69±1,02**	27,97±1,08*
АСТ, ед./л	8-25	19,65±0,69	48,11±2,26	29,09±0,94*	31,04±0,99*
Коэффициент ДеРитиса	1,3-1,4	1,14±0,05	1,07±0,06*	1,17±0,04**	1,11±0,04*
Щелочная фосфатаза, ед/л	140-200	174,65±8,20	265,98±12,50	203,76±9,57*	201,01±9,44*
α -Амилаза, ед/л	320-1140	788,34±37,05	2155,99±101,33	943,87±44,36**	976,98±45,76**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

4.2 Цитоморфология, морфометрия, ультраструктура поджелудочной железы свиней при скармливании кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл»

При макроскопическом исследовании у клинически здоровых животных 45-60-суточного возраста поджелудочная железа была дольчатая, упругая, светло-серого цвета с красноватым оттенком. У поросят с выраженной картиной клинического гастроэнтерита поджелудочная железа дольчатая, упругая, светло-серого цвета с красноватым оттенком, незначительно отечная.

При гистологическом исследовании на световом уровне в 45-60-суточном возрасте у поросят-отъемышей установлено, что поджелудочная железа представлена двумя типами клеток – ацинарными и островковыми. Две основные экзокринные функции поджелудочной железы – продукция пищеварительных ферментов и секреция бикарбоната. Эндокринная функция данного органа

обусловлена входящими в состав железы островками Лангерганса, которые продуцируют ряд важных гормонов углеводного, белкового и жирового обмена. У клинически здоровых поросят-отъемышей при гистологическом исследовании превалировали процессы застойной гиперемии. Стенки капилляров были расширены и источены, их просвет был заполнен скоплением эритроцитарных масс (диаметр капилляров – $11,3 \pm 0,13$ мкм).

Строма в состоянии незначительного отека. Экзокринная паренхима без визуальных изменений, отдельные ацинарные клетки в состоянии отека. Инсулярные островки Лангерганса средней величины (диаметр – $84,29 \pm 0,74$ мкм), без визуальных патологических изменений, в умеренном количестве на площади изученных срезов. Отдельные протоки поджелудочной железы в состоянии нерезкого спазма, стенки протоков не изменены. Содержимое просветов протоков бледно-розовое, гомогенное, умеренной плотности. У поросят-отъемышей с клинической картиной неспецифического гастроэнтерита в 45-60-суточном возрасте при гистологическом исследовании превалировали процессы застойной гиперемии и кровоизлияния. Соединительно-тканная капсула островков хорошо выделялась, наблюдался ее незначительный отек. Эритроциты обнаруживались между ацинусами. Часть ациноцитов, находящихся в фокусе кровоизлияния, были сильно сдавлены и отодвинуты друг от друга скоплениями эритроцитов. В некоторых участках, за пределами кровеносного русла, эритроциты подвергались гемолизу, при этом они окрашивались более бледно и представляли собой бледно-розовую гомогенную массу. Это говорило о том, что кровоизлияние произошло задолго до смерти животного. Наличие в зоне кровоизлияния всех составных частей крови, а также разрыв ацинусов на отдельные ациноциты и раздвигание их скоплениями крови на небольшие расстояния друг от друга – все это подтверждает, что кровоизлияние произошло вследствие разрыва сосуда.

Ациноциты экзокринной части были в состоянии незначительного отека, в единичных ядрах ацинозных клетках наблюдаются процессы кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса. Эндокринная часть визуально без изменений. Островки были разбросаны по всей железе и имели округлую или овальную форму,

с большим количеством крупных ядер, по-разному реагирующих на окраску. Отдельные протоки поджелудочной железы в состоянии нерезкого спазма, без изменений стенок протоков. Содержимое просветов протоков бледно-розовое, гомогенное, умеренной плотности.

К 85-100-суточному возрасту свиней при макроскопической диагностике у клинически здоровых животных (1-я группа), у животных с клинической картиной неспецифического гастроэнтерита при коррекции препаратами «Провитол»® (3-я группа) и «Микс-Ойл»® (4-я группа) поджелудочная железа дольчатая, упругая, светло-серого цвета с красноватым оттенком. У животных 2-й группы (клиническая картина гастроэнтерита на фоне лечения хозяйства) дольчатость поджелудочной железы несколько сглажена, упругая, светло-серого цвета с красноватым оттенком.

К 85-100-суточному возрасту у интактной группы животных отмечалось ослабление сосудистой реакции, что проявлялось нормализацией диаметра кровеносных сосудов ($10,5 \pm 0,28$ мкм). Строма не утолщена (толщина соединительно-тканной перегородки $3,20 \pm 0,12$ мкм). Ацинарные клетки без изменений, островки Лангерганса средней величины, умеренное количество клеток на площади изученных срезов ($52,45 \pm 1,31$). Стенки протоков не изменены. Состояние кровенаполнения умеренное. Сосудистые стенки не нарушены.

У животных 2-й опытной группы к 85-100-суточному возрасту капсула утолщена ($5,10 \pm 0,14$ мкм). Отмечаются очаги некроза железистой ткани, что проявлялось кариопикнозом и кариорексисом, а также плазмоллизом, о чем говорило уменьшение площади ацинарных клеток ($85,12 \pm 1,27$ мкм²) и площади их цитоплазмы ($53,76 \pm 1,29$ мкм²), уменьшение количества ядер ациноцитов ($5,73 \pm 0,14$) и их диаметра ($3,16 \pm 0,08$ мкм). Панкреатические островки уменьшены из-за сдавления соединительно-тканной перегородкой (диаметр панкреатического островка – $70,26 \pm 1,76$ мкм, площадь островка – $5128,36 \pm 128,21$ мкм²).

Стенки протоков утолщены за счет перидуктулярного отека, содержимое просветов протоков – слущенный эпителий. Состояние кровенаполнения умеренное, неравномерное (площадь капилляров – $65,00 \pm 2,07$ мкм², диаметр

капилляра $9,11 \pm 0,25$ мкм), за счет сосудистого спазма и разрастания соединительной ткани. Отмечались нарушения реологических свойств крови в виде эритростазов и диапедезных микрогеморрагий. Сосудистые стенки утолщены за счет склеротических изменений и плазматического пропитывания.

У 3-й, 4-й групп к 85-100-суточному возрасту отмечались сходные гистологические изменения. Отличительной особенностью является возникновение двуядерных ацинарных клеток (количество ядер в ацинусе: 3-я группа – $7,36 \pm 0,19$, 4-я группа – $8,15 \pm 0,23$, площадь ядер ацинарных клеток, мкм²: 3-я группа – $30,37 \pm 0,76$, 4-я группа – $34,61 \pm 0,86$). Инсулярный аппарат представлен панкреатоцитами средней величины, с незначительным отеком стромы.

К 180-210-суточному возрасту при макроскопической диагностике у всех групп опытных животных поджелудочная железа дольчатая, упругая, светло-серого цвета с красноватым оттенком, однако во 2-й группе (клиническая картина гастроэнтерита на фоне схем лечения хозяйства) поджелудочная железа отличалась несколько уплотненной структурой и меньшими размерами по сравнению с другими группами.

К 180-210-суточному возрасту у 2-й группы капсула несколько утолщена, со склеротическими изменениями ($3,90 \pm 0,11$). Сохранность дольчатого строения: железистый отдел экзокринной части с очагами некроза (площадь цитоплазмы ацинарных клеток – $58,17 \pm 1,22$ мкм²), количество клеток в ацинусе уменьшено – $5,17 \pm 0,14$.

Островки Лангерганса мелкие ($5124,40 \pm 128,11$ мкм²), с отеком стромы, ациноциты небольшие, в умеренном количестве ($43,37 \pm 1,08$) на площади изученных срезов. Отмечается разрастание соединительной ткани (очагово-диффузный склероз), стенки протоков утолщены за счет спазма, наличие перидуктулярного склероза. Состояние кровенаполнения умеренное (диаметр капилляров – $10,56 \pm 0,29$ мкм). Сосудистые стенки утолщены за счёт склеротических изменений.

У 3-й и 4-й групп животных к 180-210-суточному возрасту строма в состоянии незначительного отека. Экзокринная паренхима без визуальных

изменений, отдельные ацинарные клетки крупные (площадь цитоплазмы ацинарных клеток в 3-й группе – $66,91 \pm 1,40$ мкм², в 4-й группе – $62,07 \pm 1,39$ мкм²), хорошо дифференцированные. Инсулярные островки Лангерганса средней величины (3-я группа, диаметр – $84,27 \pm 2,11$ мкм, 4-я группа, диаметр – $86,94 \pm 2,17$), без визуальных патологических изменений, в умеренном количестве (3-я группа – $49,61 \pm 1,24$, 4-я группа – $47,45 \pm 1,19$) на площади изученных срезов.

Отдельные протоки поджелудочной железы в состоянии нерезкого спазма, стенки протоков не изменены. Содержимое просветов протоков бледно-розовое, гомогенное, умеренной плотности.

4.3 Цитоморфология, морфометрия, ультраструктура печени свиней при скармливании кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл»

На первом этапе эксперимента (45-60 суток возраста) при гистологическом исследовании строение долек печени поросят сформировано, правильное, балочно-радиарное. Структура гепатоцитов сохранена. Кровенаполнение синусоидных капилляров и центральных вен умеренное (встречаются пустые просветы центральных вен). Имеются скопления мегакариоцитов. Встречаются двуядерные гепатоциты в небольшом количестве. В паренхиме печени поросят 2, 3 и 4-й групп встречаются небольшие участки некротизированной ткани на фоне мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов. На ультраструктурном уровне гепатоциты печени свиней всех групп имеют центрально расположенное ядро. Гетерохроматин распределяется преимущественно вдоль ядерной мембраны небольшими глыбками. Эндоплазматическая сеть с многочисленными канальцами плотно распределена по цитоплазме, скопления рибосом локализуются вблизи ядра. Митохондрии разнообразны по форме. Ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) и коэффициент нормализации паренхимы (КНП – отношение нормальных гепатоцитов в дегенерирующим) свиней всех групп на данном этапе близки по значению друг к другу (Таблица 62). Морфометрическая характеристика

печени на разных этапах производственного опыта представлена в Приложении Ж. Таблицы Ж.3, 6, 9, 12, 15, 17, 19.

Таблица 62 – Морфометрические показатели печени подопытных свиней в возрасте 45-60 суток, $M \pm m$, $n=60$

Группа животных	Количество двуядерных гепатоцитов, %	Коэффициент нормализации паренхимы, усл. ед.	Ядерно-цитоплазматическое отношение
1-я группа	1,5±0,35	9,76±0,08	0,30±0,07
2-я группа	2,4±0,03*	9,41±0,11**	0,27±0,03*
3-я группа	0,8±0,2	8,33±0,02	0,22±0,04
4-я группа	1,9±0,12**	10,1±0,03*	0,25±0,02*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

На втором этапе эксперимента (85-100 суток возраста) радиарно-балочная структура печени свиней 1-й группы сохранена (КНП составило $9,02 \pm 0,13$ усл. ед.) (Таблица 63). Структура гепатоцитов не изменена. Неравномерное кровенаполнение синусоидных капилляров, от слабого и слабоумеренного кровенаполнения их до очагового полнокровия. Просветы центральных вен кровенаполнены. Паренхима печени поросят имеет хорошо развитую соединительную ткань, гепатоциты правильной 6-угольной формы, разнообразными вариантами контактирующие между собой. Ядро эксцентрично расположено с одним-двумя ядрышками. Эндоплазматическая сеть равномерно распределена по цитоплазме. Митохондрии имеют овальную форму. Желчные протоки сужены. Ядерно-цитоплазматическое отношение (особенно во 2-й и 3-й группах) заметно снижается.

Таблица 63 – Морфометрические показатели печени подопытных свиней в возрасте 85-100 суток, $M \pm m$, $n=60$

Группа животных	Количество двуядерных гепатоцитов, %	Коэффициент нормализации паренхимы, усл. ед.	Ядерно-цитоплазматическое отношение
1-я группа	3,2±0,73	9,02±0,13	0,21±0,24
2-я группа	4,1±0,12*	8,01±0,31*	0,18±0,04*
3-я группа	4,2±0,21	7,88±0,02	0,16±0,04*
4-я группа	3,8±0,02**	8,00±0,08*	0,20±0,08**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

На третьем этапе эксперимента (180-210 суток возраста) строение печени свиней 1-й (контрольной) группы животных балочно-радиарное, правильное. Печеночные дольки правильной многоугольной формы. Между балками к центру дольки, где расположена центральная вена, тянутся синусоиды. Междольковые триады выражены. Наблюдается умеренное кровенаполнение синусоидных капилляров и центральных вен. В поле зрения встречаются двуядерные клетки. Значение коэффициента нормализации паренхимы составило $3,21 \pm 0,13$ усл. ед. Ультраструктура печени свиней данной группы представлена гепатоцитами правильной формы. Ядра округлой формы, имеют центральное расположение. Эндоплазматическая сеть расположена параллельными правильными канальцами. Митохондрии округлой формы. Ядерно-цитоплазматическое соотношение при этом составило $0,14 \pm 0,08$ (Таблица 64).

Во 2-й группе исследуемых животных дольки печени многоугольной формы, сохранена радиарно-балочная структура, но встречаются участки ее нарушения, дольки небольших размеров. В некоторых участках дольки печени имеют нечеткие границы. Встречались небольшие очаги некроза гепатоцитов, часть клеток находилась в состоянии атрофии и белковой дистрофии. В поле зрения сосуды триады умеренно кровенаполнены. КНП составило $7,97 \pm 0,12$ усл. ед. Гепатоциты печени вытянутой формы. Ядра овально-округлой формы, имеются ядра неправильной формы с нарушенной кариолеммой. Эндоплазматическая сеть значительно развита. Митохондрии имеют эллипсоидную форму. В данной группе свиней ядерно-цитоплазматическое отношение составило $0,13 \pm 0,04$.

У свиней 3-й группы печеночные дольки правильной формы. Радиарно-балочная структура сохранена. В поле зрения встречается большое количество долек небольших размеров (наравне с наличием крупных). КНП составило $11,48 \pm 0,03$ усл. ед. В поле зрения встречаются клетки небольших размеров и двуядерные гепатоциты. Эндоплазматическая сеть разделена на небольшие, параллельно идущие канальцы. Митохондрии округлой формы. Возрастающая нагрузка на печень отражается на клеточных морфометрических характеристиках:

ядерно-цитоплазматическое отношение достоверно снижается и составляет $0,16 \pm 0,06$.

Дольки печени свиней 4-й группы (с применением препарата «Микс-Ойл») многоугольной формы, но радиарно-балочная структура в некоторых участках нарушена. Среди нормальных гепатоцитов встречаются клетки с измененной структурой. КНП составило $8,33 \pm 0,02$ усл. ед. Гепатоциты печени свиней этой группы правильной формы, ядра слегка вытянутой формы, большое количество двуядерных клеток. Эндоплазматическая сеть представлена короткими и длинными канальцами. Митохондрии округлой формы. Ядерно-цитоплазматическое отношение составило $0,16 \pm 0,03$.

Морфометрическая характеристика долек печени на разных этапах производственного опыта представлена в Приложении Ж, Таблица Ж.6.

Таблица 64 – Морфометрические показатели печени подопытных свиней в возрасте 180-210 суток, $M \pm m$, $n=60$

Группа животных	Количество двуядерных гепатоцитов, %	Коэффициент нормализации паренхимы, усл. ед.	Ядерно-цитоплазматическое отношение
1-я группа	$7,8 \pm 0,65$	$9,21 \pm 0,13$	$0,14 \pm 0,08$
2-я группа	$5,6 \pm 0,03^*$	$7,97 \pm 0,12^*$	$0,13 \pm 0,04^{**}$
3-я группа	$13,3 \pm 0,1$	$11,48 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,06^*$
4-я группа	$6,7 \pm 0,02^{**}$	$8,3 \pm 0,02^{**}$	$0,16 \pm 0,03^*$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

4.4 Экономическая эффективность применения кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл»

Экономическую эффективность рассчитывали по методике, предложенной И.Н. Никитиным (2007). Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий основана на сопоставлении между собой показателей предотвращенного ущерба с затратами на проведенные мероприятия.

Коэффициенты: для выявления предотвращенного ущерба от болезней; общий экономический ущерб от болезней животных до проведения лечения; убытки от падежа, вынужденного забоя животных, потери продукции из-за

болезней животных и снижения их продуктивности, затраты на проведение ветеринарных мероприятий; предотвращенный ущерб; денежные затраты на лечение; показатели экономической эффективности ветеринарных мероприятий, уровень их рентабельности (или окупаемости затрат) (Таблицы 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71).

1. Ущерб от потери продукции за время болезни:

$$Y_{\text{шт}} = (B_3 - B_6) \times M_3 \times T \times Ц \quad (7)$$

где $Y_{\text{шт}}$ – ущерб от потери продукции за время болезни, руб.;

B_3 – среднесуточный прирост здоровых животных по хозяйству, г;

B_6 – среднесуточный прирост больных животных в хозяйстве, г;

T – продолжительность заболевания (дней);

$Ц$ – средняя цена реализации 1 кг продукции, руб.

Таблица 65 – Ущерб от потери продукции за время болезни

Группы животных	B_3 , г	B_6 , г	M_3 , гол	T , дней	$Ц$, руб.	$Y_{\text{шт}}$, руб.
1-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + схема лечения хозяйства	0,43	0,32	15	12	143,13	2833,974
2-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + «Провитол»®	0,43	0,32	15	10	143,13	2361,645
3-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + «Микс-Ойл»®	0,43	0,32	15	9	143,13	2125,481

2. Предотвращенный ущерб от потери продукции переболевшими животными отражает, насколько сокращаются потери продукции от снижения заболеваемости или частоты болезни при применении препаратов.

$$П_{\text{п}} = Y_{\text{п}} \times K_{\text{л}}, \quad (8)$$

где $П_{\text{п}}$ – предотвращенный ущерб от потери продукции переболевшими животными, руб.;

$K_{л}$ – коэффициент излечившихся животных;

$У_{п}$ – ущерб от недополучения продукции.

Таблица 66 – Предотвращенный ущерб от потери продукции переболевшими животными

Опытные группы животных	$У_{п}$	$K_{л}$	$П_{п}$
1-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + схема лечения хозяйства	2833,974	0,2	566,7948
2-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + «Провитол»®	2361,645	0,2	472,329
3-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + «Микс-Ойл»®	2125,481	0,2	425,0962

3. Предотвращенный ущерб в результате лечения:

При проведении производственных опытов по определению эффективности лечебных препаратов определяется ущерб от потери продукции за время болезни или опыта по формуле:

$$P_{y} = M_{л} \times K_{л} \times Ж \times Ц - У, \quad (9)$$

где $M_{л}$ – число животных, подверженных лечению;

$K_{л}$ – коэффициент летальности;

$Ж$ – средняя масса одного животного;

$Ц$ – цена единицы продукции (руб.);

$У$ – фактический экономический ущерб (руб.).

Таблица 67 – Предотвращенный ущерб в результате лечения

Опытные группы животных	$M_{л}$, гол.	$K_{л}$	$Ж$, кг	$Ц$, руб.	$У$, руб.	P_{y} , руб.
1-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + схема лечения хозяйства	15	0,20	68,40	143,13	2833,97	26536,30
2-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + «Провитол»®	15	0,20	81,20	143,13	2361,65	32504,82

3-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + «Микс-Ойл»®	15	0,20	83,20	143,13	2125,48	33599,77
---	----	------	-------	--------	---------	----------

4. Экономический эффект в ходе ветеринарных мероприятий:

$$\mathcal{E}_в = \Pi_y - \mathcal{Z}_в, \quad (10)$$

где Π_y – предотвращенный ущерб в результате лечения;

$\mathcal{Z}_в$ – затраты на ветеринарные мероприятия.

Таблица 68 – Экономический эффект в ходе ветеринарных мероприятий

Опытные группы животных	Π_y , руб.	$\mathcal{Z}_в$, руб.	$\mathcal{E}_в$, руб.
1-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + схема лечения хозяйства	26536,30	1481,39	25054,91
2-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + «Провитол»®	32504,82	1607,46	30897,36
3-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + «Микс-Ойл»®	33599,77	1546,92	32052,85

5. Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 р. затрат:

$$\mathcal{E}_р = \mathcal{E}_в : \mathcal{Z}_в, \quad (11)$$

где $\mathcal{E}_в$ – экономический эффект (руб.);

$\mathcal{Z}_в$ – затраты на ветеринарные мероприятия и оплату труда работников (руб.).

Таблица 69 – Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 р. затрат

Опытные группы животных	$\mathcal{E}_в$, руб.	$\mathcal{Z}_в$, руб.	$\mathcal{E}_р$, на 1 руб.
1-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + схема лечения хозяйства	25314,70	1481,39	14,16
2-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + «Провитол»®	31814,62	1607,46	15,55
3-я опытная группа: неспецифический гастроэнтерит + «Микс-Ойл»®	32888,37	1546,92	16,66

Определение затрат труда на ветеринарные мероприятия и оплату работников. Вычисляется по формуле:

$$Z_B = M_3 + O_T + O_{cc} + O_{nc} + O_{mc}, \quad (12)$$

где Z_B – общие затраты труда на ветеринарные мероприятия и оплату работников.

Стоимость препарата «Провитол»® (1 кг) – 285 руб., «Микс-Ойл»® (1 кг) – 1500 руб.

Таблица 70 – Показатели расхода комбикормов и препаратов «Провитол»® и «Микс-Ойл»® в ходе опыта

Возраст поросят, суток	Количество дней применения препаратов	Вид комби-корма	Количество комбикорма, кг/сут на голову	Количество комбикорма на 15 голов, кг/сут	Доза «Провитол»®, г внутрь с кормом на 15 голов в сутки	Доза «Микс-Ойл»®, г внутрь с кормом на 15 голов в сутки
45-60	-	СК-4	0,75	11,25	11,25	1,13
55-70	10	СК-5	1,05	15,75	15,75	1,58
65-80	10	СК-5	1,45	21,75	21,75	2,18
73-88	8	-	-	-	-	-
Итого за 28 суток опыта	-	-	91,00	1365,00	444,00	44,40

$M_{31} = \frac{0,444 \times 285}{1} = 126,54$ руб. – стоимость израсходованного препарата «Провитол»® (M_{31}); $M_{32} = \frac{0,444 \times 1500}{1} = 66,00$ руб. – стоимость израсходованного препарата «Микс-Ойл»® (M_{32}).

Стоимость израсходованных препаратов по схеме лечения хозяйства (M_{33}), «Амоксициллин» 150 (Amoxicillin 150) 12 дней через день по 1,5 мл на голову, флакон 100 мл – 487 руб., «Тетравит» по 1,5 мл на голову двукратно с интервалом в 7 дней, флакон 100 мл – 125 руб.

$$M_{32} = \frac{1,5 \times 15 \times 6 \times 487}{100} + \frac{1,5 \times 15 \times 2 \times 125}{100} = 713,70 \text{ руб.}$$

На проведение ветеринарных мероприятий – 7 часов рабочего времени. Ветеринарный врач оклад – 20 000 руб., за рабочий день – 20 000 руб. / 25,6 = 781,3 руб., за час – 781,3 / 9 = 86,81 руб., соответственно за весь период – 86,81 × 7 = 607,67 руб. (O_T). Отчисления в фонд социального страхования (O_{cc}): 607,67 – 2,9% = 17,6 руб.; в Пенсионный фонд (O_{пс}): 607,67 – 20,6% = 125,16 руб. Медицинское страхование (O_{мс}): 607,67 – 2,6% = 15,79 руб.

$$З_{\text{в}} (\text{схема лечения хозяйства Провитол®}) = 713,70 + 126,54 + 607,67 + 17,6 + 126,16 + 15,79 = 1607,46 \text{ руб.}$$

$$З_{\text{в}} (\text{схема лечения хозяйства + Микс-Ойл®}) = 713,70 + 66,00 + 607,67 + 17,6 + 126,16 + 15,79 = 1546,92 \text{ руб.}$$

$$З_{\text{в}} (\text{схема лечения хозяйства}) = 713,70 + 607,67 + 17,6 + 126,16 + 15,79 = 1481,39 \text{ руб.}$$

В ходе анализа полученных данных было установлено, что кормовые добавки «Провитол» и «Микс-Ойл» положительно влияют на гематологические показатели крови организма свиней при нарушении работы желудочно-кишечного тракта.

В возрасте 45-60 дней у свиней в опытных группах наблюдались эритроцитоз, лейкоцитоз, повышение уровня гемоглобина и СОЭ, что было связано со стрессом при переводе в цех отъема, с дегидратацией в организме животных, рвота, диарея, токсикоз (основные симптомы проявления неспецифического гастроэнтерита). В 85-100-дневном возрасте свиней в первой опытной группе (со стандартным лечением хозяйства) наблюдалось снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокритного числа, при этом уровень СОЭ оставался по-прежнему повышенным, в отличие от опытных групп при применении препаратов «Провитол» и «Микс-Ойл». Лейкоцитоз во всех группах свиней был связан со второй вакцинацией против классической чумы свиней. В возрасте 180-200 суток показатели крови свиней первой группы указывают на наличие хронических воспалительных процессов в организме (эритропения, лейкопения, повышение СОЭ, уровня тромбоцитов, базофилов), в то время как средние значения

гематологических показателей животных в группах с применением фитобиотических препаратов – в пределах физиологической нормы.

Таблица 71 – Экономические показатели эффективности применения препаратов «Провитол»® и «Микс-Ойл»® у свиней

Показатели	1-я опытная группа (неспецифический гастроэнтерит + схема лечения хозяйства)	2-я опытная группа (неспецифический гастроэнтерит + «Провитол»®)	3-я опытная группа (неспецифический гастроэнтерит + «Микс-Ойл»®)
Количество опытных животных, свиней	15	15	15
Средняя продолжительность болезни, дней	12	10	9
Коэффициент летальности	0,2	0,2	0,2
Затраты на ветеринарные мероприятия, руб.	1481,39	1607,46	1546,92
Ущерб от потери продукции за время болезни	2833,97	2361,64	2125,48
Предотвращенный ущерб от потери продукции переболевшими животными, руб.	566,79	472,32	425,09
Предотвращенный ущерб в результате лечения, руб.	26536,30	32504,82	33599,77
Экономический эффект в ходе ветеринарных мероприятий, руб.	25054,91	30897,36	32052,85
Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 р. затрат	14,15	15,55	16,66

Результаты биохимического анализа крови при неспецифическом гастроэнтерите свидетельствуют о нарастании воспалительного процесса с вовлечением панкреатобилиарной системы, что подтверждается увеличением количества общего белка, глюкозы, увеличением количества прямого и непрямого билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, α -амилазы, что является результатом вовлечения в заболевание печени и поджелудочной железы. Было отмечено восстановление ферментативной активности поджелудочной железы в группах свиней, где

применяли «Провитол» и «Микс-Ойл», показатели α -амилазы снизились практически в 2 раза уже к 85-100-дневному возрасту животных.

На фоне применения препаратов «Провитол» и «Микс-Ойл» в составе комплексной терапии неспецифического гастроэнтерита поросят повышается коэффициент нормализации паренхимы, увеличивается количество двуядерных гепатоцитов, гепатоциты обладают более высоким ядерно-цитоплазматическим отношением. Применение фитобиотических препаратов «Провитол» и «Микс-Ойл» не оказывает отрицательного воздействия на печень свиней и производит гепатопротекторный эффект, повышает функциональную активность и физиологическую регенерацию паренхимы печени поросят-отъемышей.

Применение фитобиотических препаратов «Провитол» и «Микс-Ойл» уменьшило застойные явления в экзокринной части поджелудочной железы, позволило нормализовать сосудистую реакцию к 85-100-суточному возрасту, активизировало репаративные процессы ацинарной паренхимы, что выразилось в появлении двуядерных ациноцитов, зрелые секреторные гранулы расположены в апикальной части клеток. К 180-210-суточному возрасту свиней 2-й группы в поджелудочной железе нарастают склеротические процессы экзокринной паренхимы, при этом наблюдаются отечные и структурные нарушения организации эндокринной части. У 3-й и 4-й групп животных к 180-210-суточному возрасту строма органа в состоянии незначительного отека, экзокринная паренхима без визуальных изменений; отдельные ацинарные клетки крупные, хорошо дифференцированные, со зрелыми гранулами; инсулярные островки Лангерганса средней величины.

При применении препаратов «Провитол»® и «Микс-Ойл»® возрастает экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат на 9,8% и 17,6% соответственно. Несмотря на то, что стоимость затрат на ветеринарные мероприятия выше при использовании кормовых добавок, чем лечение по стандартным схемам предприятия (применение антибиотика и витаминотерапия), значительно снижается средняя продолжительность болезни животных на 16,6% («Провитол»®) и 25% («Микс-Ойл»®). Этот показатель

напрямую влияет на показатели ущерба от потери продукции за время болезни и предотвращенный ущерб от потери продукции переболевшими животными.

Снижение показателя предотвращенного ущерба от потери продукции переболевшими животными наглядно демонстрирует сокращение потерь продукции из-за снижения заболеваемости свиней при применении препаратов «Провитол»® (472,32 руб.) и «Микс-Ойл»® (425,09 руб.). Предотвращенный ущерб в результате лечения по схеме хозяйства (1-я опытная группа) составляет 26536,30 руб., что на 22,49% меньше, чем во 2-й опытной группе («Провитол»®) и на 26,62% меньше, чем в 3-й опытной группе («Микс-Ойл»®).

Таким образом, применение препаратов «Провитол»® и «Микс-Ойл»® сокращает ряд производственных расходов, повышает эффективность ветеринарных мероприятий, оптимизирует гематологические показатели, помогает снять дигестивные проявления, уменьшает метеоризм кишечника, купирует диспептические симптомы. Это способствует повышению функциональной активности желудочно-кишечного тракта, увеличению продуктивности и качества животноводческой продукции.

5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При развитии воспалительного процесса в поджелудочной железе экспериментальных крыс и свиней разворачивается сложная и многокомпонентная последовательность реакций, которые отражаются на строении жизненно важных внутренних органов и направлены на предотвращение тканевой деструкции, купирование патогена и стимуляции репаративных процессов в системах организма животных.

При исследовании нами установлено, что под влиянием хлорэтила происходит разрушение паренхимы поджелудочной железы и активация собственных ферментов, что привело к аутолизу экзокринной паренхимы органа; в процесс постепенно вовлекаются и окружающие ткани. Эндокринная часть реагирует с запозданием в силу своей защищенности плотной мембраной.

В результате исследования установлено, что при развитии ОДП происходит повреждение мембранных структур органоидов ациноцитов с разрушением зимогенных гранул. Наблюдается асинхронизация секреторного цикла с появлением гетерогенных ацинарных клеток. При развитии патологического процесса уменьшается площадь зимогенных гранул. Деструкция паренхиматозных элементов сопровождается отеком и некрозом ацинарных клеток, что снижает внешнесекреторную функцию органа и является пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности. В результате исследования установлено, что при развитии ОДП происходит повреждение мембранных структур органоидов ациноцитов с разрушением зимогенных гранул. Наблюдается асинхронизация секреторного цикла с появлением гетерогенных ацинарных клеток. При развитии патологического процесса уменьшается площадь зимогенных гранул. Деструкция паренхиматозных элементов сопровождается отеком и некрозом ацинарных клеток, что снижает внешнесекреторную функцию органа и является пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности. На протяжении всего эксперимента происходило снижение площади цитоплазмы ациноцитов поврежденных участков поджелудочной железы. Этот показатель незначительно

уменьшался в 1 сутки до $1014,3 \pm 11,2$ мкм², более резкое снижение наблюдалось на третьей сутки ($891 \pm 23,1$ мкм²), когда нарастали процессы разрушения клеток и подавления их секреторной активности. К 7 суткам происходило увеличение площади цитоплазмы во вновь появившихся ациноцитах ($981 \pm 64,6$ мкм²). Но в связи с фиброзом экзокринной части паренхимы наблюдалось угнетение пролиферативных процессов, что приводило к снижению данного показателя на 14 сутки эксперимента ($837,6 \pm 51,5$ мкм²). Таким образом, морфометрическая оценка площади цитоплазмы ациноцитов дает возможность оценить секреторные возможности экзокринной паренхимы поджелудочной железы.

В первые сутки ядерно-цитоплазматическое отношение было повышено – $19,14 \pm 1,5$ (у интактных животных – $16,8 \pm 0,01$). На третьей сутки развития острого панкреатита значение индекса увеличивалось до $23,5 \pm 1,3$ за счет площади ядра в молодых клетках. На 7-е сутки ядерно-цитоплазматическое отношение незначительно снижалось ($21,14 \pm 1,2$), что свидетельствовало о стабилизации регенеративных процессов. На 14-е сутки панкреатита этот показатель был наиболее высоким ($24,7 \pm 1,2$). На разных этапах развития панкреатита ядерно-цитоплазматическое отношение зависело от состояния ядерного аппарата и его активности в митотическом цикле. Анализ динамических изменений этого показателя необходим для оценки регенеративных возможностей ациноцитов в течение эксперимента по моделированию острого деструктивного панкреатита.

Таким образом, в первые сутки происходило резкое снижение площади ядра и цитоплазмы ациноцитов, что свидетельствовало о явлениях некроза в сохранившихся участках ацинусов. На третьей сутки наблюдалось увеличение среднего показателя площади ядра, связанное с регенеративными процессами и появлением новых клеток с активным ядерным аппаратом. К 7-м суткам развития панкреатита наблюдалось незначительное увеличение площади цитоплазмы за счет появления новых ациноцитов, подтверждающее стабилизацию регенеративных процессов и уменьшение количества молодых клеток с крупными ядрами. На 14-е сутки развития острого панкреатита ядерно-цитоплазматическое отношение было

наиболее высокое, что говорит о прохождении восстановительных процессов в сохранившихся участках экзокринной паренхимы.

В результате исследования эндокринная часть поджелудочной железы крыс установлено, что В-клетки в течение эксперимента по моделированию ОДП претерпевают значительные структурные изменения, которые становятся ярко выраженными к 3-м суткам панкреатита. Ядерные изменения представлены кариопикнозом и кариолизисом, что отражается на значении ядерно-цитоплазматического отношения в сторону его уменьшения. Эндоплазматическая сеть активно реагирует на токсическое воздействие со стороны экзокринной паренхимы при деструктивном панкреатите: на 3-и сутки каналцы ЭПС расширены, к 7-м суткам их просвет уменьшается, что ультрамикроскопически выражается в уплотнении её структуры. В гиалоплазме встречается значительное количество митохондрий с просветленным матриксом. Секреторные гранулы к 3-м суткам концентрируются около ядра, их диаметр достоверно меньше, чем у интактных животных, общая площадь гранул увеличивается до $23\,205,1 \pm 123,4 \text{ нм}^2$ (средняя площадь гранул у интактных животных $1140,7 \pm 55,6 \text{ нм}^2$, $p < 0,05$). Встречаются гранулы различного диаметра, что свидетельствует о асинхронизации секреторного процесса В-клеток при панкреатите.

А-клетки реагируют с запозданием на 7-е сутки ОДП выраженными дистрофическими изменениями клеточной организации, которые выражаются в нарушении структуры ядра и кариолеммы, набухании и фрагментации ЭПС с явлениями вакуолизации гиалоплазмы, митохондрии имеют просветленный матрикс с частично разрушенными кристами. Секреторные гранулы мелкие, сконцентрированы в перинуклеарной зоне, электронноплотные, что является показателем их незрелости.

К 7-м суткам эксперимента по моделированию острого панкреатита в ПО начинаются процессы регенерации, которые представлены следующими структурными перестройками: средняя площадь ядер достоверно увеличивается за счет появления двуядерных клеток, активизируются процессы восстановления энергетических ресурсов эндокриноцитов за счет увеличения количества

митохондрий. Секреторные гранулы В-клеток становятся более крупными, диаметр гранул увеличивается на 61,5% по сравнению с интактными животными, что свидетельствует об их функциональной зрелости. Относительная доля гранул возрастает до $32,3 \pm 0,9\%$ к 3-м суткам ОДП, но секреторные процессы к 7-м суткам стабилизируются, что отражается на значении относительной доли гранул к площади цитоплазмы ($19,8 \pm 0,9\%$).

Полученные нами данные подтверждают заключение Бородина Ю.С. и др. (2006), Степаняна Ю.С. (2007) о двух периодах адаптации микроциркуляторного русла при остром деструктивном панкреатите.

1. период начальных сосудистых нарушений, который сопровождается межклеточным и внутриклеточным отеком, дилатацией, формированием сладжей и тромбообразованием, что свидетельствует о нарушении сосудистой проницаемости. Микрокартина подобных сосудистых изменений в большей степени выражена в экзокринной части ПЖ. Этот период наблюдается в первые трое суток эксперимента по моделированию ОДП.

2. период деструктивных сосудистых изменений. С истощением возможностей адаптации микроциркуляторного звена сосудистого русла поджелудочной железы в 7-14-е сутки ОДП происходит уменьшение диаметра сосудов за счет набухания эндотелиоцитов, что приводит к нарастанию деструктивных изменений, появлению патологически измененных клеток экзокринной и эндокринной паренхимы.

При моделировании острого деструктивного панкреатита наблюдаются изменения паренхимы поджелудочной железы с нарушениями микроциркуляторного русла, что вызвано повреждением эндотелия сосудов экзо- и эндокринной части органа. В патогенезе этих нарушений значительную роль играют цитотоксины, образующиеся при разрушении панкреатоцитов, что приводит к проницаемости гистогематического барьера и развитию дисфункционального состояния органа.

Разрушение эндотелиального барьера приводит к активации тучных клеток и выбросу биогенных факторов воспаления. При этом уровень провоспалительных

цитокинов остается достаточно высоким, что сопровождается развитием полиорганной дисфункции. Цитокины, отвечающие за противовоспалительный ответ, в незначительном количестве создают слабую защитную реакцию организма экспериментальных условиях. Воздействие на сосудистое русло вазоактивных веществ приводит к расстройству микроциркуляции на всех уровнях, вызывает полиорганные и дистрофические изменения. Экссудация в ткани и полости форменных элементов крови вызывает выраженные нарушения углеводного, белкового, жирового и водно-электролитного обмена животных.

Установлено, что при развитии деструктивных изменений в паренхиме поджелудочной железы экспериментальных животных первоначально возникают сосудистые нарушения, сопровождающиеся изменением стенки капилляров, анизоцитозом эритроцитов и миграцией макрофагов, что значительно осложняет течение воспалительного процесса в пораженном органе.

Структурные повреждения, приводящие к развитию панкреатита, происходят на ультрамикроскопическом уровне в органоидах клеток ацинусов поджелудочной железы. Эти процессы вызывают внутриклеточную активацию пищеварительных ферментов, содержащихся в зимогенных гранулах. Острый деструктивный панкреатит вызывает асинхронизацию секреторного процесса в эндокриноцитах, что проявляется к 3 суткам в виде полиморфизма секреторных гранул и увеличении их относительной доли в цитоплазме В-клеток. При развитии деструктивных изменений в паренхиме поджелудочной железы первоначально возникают сосудистые нарушения, сопровождающиеся анизоцитозом эритроцитов, миграцией макрофагов и изменением стенки капилляров.

В ходе эксперимента по моделированию панкреатита у крыс в поджелудочной железе развивались дистрофические процессы, которые характеризовались формированием вокруг локусов некроза зрелой соединительной ткани с хаотично расположенными коллагеновыми волокнами и очагами липоматоза, нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрацией. В экзокринной паренхиме уменьшились морфометрические показатели гранул зимогена, которые незначительно увеличились к 14-м суткам ОДП (диаметр гранул возрос до

26,8±1,22 нм), что в 1,58 раза меньше, чем у интактных животных. Эндокринная паренхима характеризовалась гетерогенностью патологических изменений: наиболее выраженные структурные изменения эндокриноцитов выявлены на 3-и сутки ОДП у крыс в клетках В-типа, которые представлены изменением архитектоники ядра, вакуализацией гиалоплазмы, нарушением матрикса митохондрий, фрагментацией гранулярной ЭПС, уменьшением диаметра секреторных гранул на 19%. А-клетки в силу удаленных топографических взаимоотношений с сосудистым руслом панкреатических островков претерпевают меньшие деструктивные изменения, относительная доля гранул осталась на одном уровне. Обнаруженные ацино-инсулярные клетки на 7-е сутки ОДП свидетельствуют о регенераторных возможностях паренхимы органа в ответ на действие стрессорного фактора.

Моделирование панкреатита у свиней демонстрировало признаки некроза всех цитотипов эндокриноцитов и ациноцитов с явлениями разрушения цитоплазматической мембраны, кариопикноза и кариорексиса на разных этапах эксперимента. Наиболее выраженные изменения наблюдались на 3-и сутки ОДП. Диаметр ацинусов уменьшился по сравнению с контрольными животными в 1,12 раза (54,43±1,33 и 61,20±2,83 мкм² соответственно); площадь ациноцитов сократилась в 1,22 раза как за счет уменьшения высоты клеток, так и из-за уменьшения площади ядер на фоне кариопикноза и/или кариорексиса. Диаметр гранул зимогена уменьшился в 2,0 раза (0,29±0,03 мкм), что морфологически свидетельствует о снижении секреторной активности органа. Эндокринная часть ПЖ экспериментального животного № 2 с явлениями гипоплазии в виде уменьшения площади всех цитотипов эндокриноцитов и сокращения общей площади секреторных гранул: А-клеток в 1,41 раза, В-клеток в 1,62 раза, Д-клеток в 1,63 раза, РР-клеток в 1,4 раза по сравнению с контрольными животными. Уменьшение площади ядер клеток панкреатических островков привело к снижению ЯЦИ как показателя уровня компенсаторных реакций пораженных участков органа (ЯЦИ А-клеток 0,34±0,01, В-клеток 0,36±0,02, Д-клеток 0,39±0,02, РР-клеток 0,23±0,0) до самых низких значений в течение эксперимента.

Наши данные по изучению патогенеза панкреатита у свиней согласуются с фактами, полученными Келейниковым А.Б. и др. (2009) при моделировании панкреатита введением желчи в ткань поджелудочной железы собак. Авторы констатировали, что возникали выраженные воспалительно-некротические явления. При динамическом наблюдении у собак в 33,3% острый панкреатит трансформировался в панкреонекроз, что вело к гибели животных. В динамике заболевания у животных возникала эндогенная интоксикация. Авторами установлено, что общая концентрация альбумина в крови в динамике изменялась незначительно. Эффективная же концентрация альбумина уменьшалась на 24,3-42,2%, индекс токсичности плазмы возрастал 176,5-236,36% ($p < 0,001$), содержание МСМ увеличивалось на 35,9-167,4% ($p < 0,01$). В плазме крови отмечены изменения качественного и количественного состава липидов. Анализ проведенных Келейниковым А.Б. исследований говорил о развитии при панкреатите мембранодеструктивных явлений.

Изучение морфометрических характеристик ПЖ свиньи в онтогенезе показало, что к рождению наличие секреторных гранул эндокриноцитов и ациноцитов, что свидетельствовало о ранней дифференцировке внутрисекреторного и внешнесекреторного отделов поджелудочной железы. В позднеплодном периоде наибольшим диаметром гранул обладают А-клетки ($0,29 \pm 0,02$ мкм) и Д-клетки ($0,26 \pm 0,05$ мкм), хотя и не такие многочисленные, как в В-клетках. Размеры секреторных гранул РР-клеток меньше в 3,0 раза меньше, чем у В- и Д-клеток. Перед рождением диаметр гранул зимогена в ациноцитах составил $0,49 \pm 0,02$ мкм, что в 1,2 раза больше, чем у плодов в возрасте 84 суток. Патоморфологические изменения экзокринной паренхимы впервые отмечены у свиней 3-месячного возраста в виде «зернистой» дистрофии с поражением структуры ядер в форме кариопикноза и/или кариорексиса. Относительная доля секреторных гранул панкреатоцитов увеличилась у всех цитотипов: у А- и В-клеток в 1,33 раза, у Д-клеток в 1,01 раза, у РР-клеток в 1,1 раза как за счет увеличения диаметра, так и общего количества гранул в сравнении с новорожденными животными.

В постнатальном онтогенезе второй пик деструктивных в ПЖ свиней отмечен в 6-месячном возрасте: диаметр гранул зимогена уменьшился до $0,58 \pm 0,012$ мкм, при этом наблюдалась асинхронизация секреторного цикла: встречались гранулы зимогена с различной электронной плотностью. Цитоморфологическая характеристика установила, что снизилось общее количество эндокриноцитов, формирующих инсулярную часть поджелудочной железы ($48,16 \pm 1,29$), относительная доля гранул уменьшилась в В-клетках до $12,40 \pm 0,58\%$ в сравнении с предыдущим 3-месячным периодом.

Третий период патоморфологических изменений в ПЖ свиней констатирован у животных старше одного года и представлен незначительным диффузным отеком стромы. Клеточная реакция ациноцитов в виде белковой или «зернистой» дистрофии. Панкреатические островки в состоянии умеренного кровенаполнения. Диаметр ацинусов непораженной экзокринной паренхимы составляет $69,94 \pm 1,92$ мкм, ядра набухшие площадью $50,02 \pm 0,45$ мкм². Ациноциты площадью $89,36 \pm 1,56$ мкм² сдавлены отеком стромы, диаметр гранул зимогена уменьшился по сравнению с предыдущим периодом в 1,28 раза и составил $0,45 \pm 0,03$ мкм, что сопоставимо с показателем позднеплодного периода развития свиней ($0,49 \pm 0,02$ мкм). В эндокриноцитах наибольшее снижение показателя общей площади секреторных гранул у В-клеток в 1,33 раза по сравнению с предыдущим периодом постнатального онтогенеза свиней.

Описанием и анализом гематологических показателей занимался ряд ученых, которые различными методиками подтверждали метаболические нарушения в организме экспериментальных животных и в клинической практике у человека (Владимиров В.Г. и др., 1986; 2009; Власов А.П. и др., 2004; Громов М.С. и др., 2009; Губергриц Н.Б., 2009; Винник Ю.С., Дунаевская Ю.Ю., 2013). Нашими исследованиями при экспериментальном ОДП крыс наблюдается двухфазная динамика изменений количества нейтрофилов: с первичным повышением ($3,23 \pm 1,47$ тыс./мкл) и последующим их снижением ($0,89 \pm 0,26$ тыс./мкл). Соотношение лимфоцит/моноцит в первые сутки после индукции ОДП коррелирует с вероятностью выживания экспериментальных животных и развития

у них гнойно-септических осложнений. Оно составило 31,5: 1 у интактных животных, тогда как в опытной – 6,75:1. Снижение в 1-е сутки при ОДП содержания лимфоцитов (2,916 тыс./мкл) и увеличение числа моноцитов более чем в 4 раза по сравнению с контролем (0,44 тыс./мкл против 0,11 тыс./мкл) коррелирует с развитием инфекционных осложнений, поэтому летальность в этот период составила 80%. Нормализация показателя происходит к 14-м суткам (0,1 тыс./ мкл).

Кукош М.В. (2006) утверждает, что при полиорганных изменениях, возникающих при остром панкреатите, одними из важных критериев является гематологическая картина. Нами при ОДП крыс обнаружено, что происходит увеличение числа эозинофилов (в 1-е и 7-е сутки эксперимента), что может свидетельствовать об активации специфических механизмов адаптации, формировании высокого цитотоксического потенциала гранулоцитов и развитии реакций гиперчувствительности, которые, в свою очередь, могут служить причиной вторичных повреждений тканей и развития синдрома системного воспалительного ответа (SIRS).

Одновременно с развитием воспалительных процессов в органах наблюдается изменение биохимического состава крови, о чем свидетельствуют исследования Корневич Н.Н.(1968), Логинова А.С и др. (1999), Маля С.В. (2005), Мартусевича А.К. (2008). В наших исследованиях нарушение пигменторегулирующей функции печени при ОДП крыс было отмечено на 3-и сутки ОДП в виде повышения содержания общего и связанного билирубина в сыворотке крови, соответственно, $20,3 \pm 2,1$ ммоль/л и $6,4 \pm 0,8$ ммоль/л, а также нарастание концентрации креатинина на 65,2% ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными и не достигло клиренсных значений к завершению эксперимента на 14-е сутки ($10,5 \pm 1,6$ ммоль/л и $4,2 \pm 1,5$ ммоль/л).

По предложению академика В.С. Савельева, заболевания, патогенетически связанные с нарушениями липидного гомеостаза, были объединены в липидный дистресс-синдром (Савельев В.С. и др. 1999-2008). Установлен системный характер липидных дестабилизаций при остром панкреатите (Власов А.П., 2008).

Экспериментальные исследования группы ученых под руководством Власова А.П. показали, что при панкреатите у животных возникают выраженные расстройства гомеостаза, одним из центральных звеньев которого выступает расстройство липидного обмена.

Важное значение в патогенезе ОП имеют мембранодестабилизирующие процессы, возникающие вследствие роста перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активации фосфолипазы А₂ (ФЛА₂) (Власов А.П., Трофимов В.А., Крылов В.Г., 2009). На фоне эндогенной интоксикации (ЭИ), прогрессирования процессов липопереокисления и активации липолитических ферментов происходит развитие полиорганной недостаточности (Schulz H., Schulz E., 1990). Одними из первых поражению подвергаются печень и кишечник, что является весьма неблагоприятным фоном для прогрессирования ОП (Wang Z.H., Iguchi H., Ohshio G., 1996).

Формирование деструктивного процесса в тканях поджелудочной железы приводит к выбросу высокотоксичных продуктов в кровь животных и инициирует развитие выраженного интоксикационного синдрома. Поступление большого количества токсинов в кровь ведет к срыву функциональных возможностей органов, что обусловлено повреждающим действием токсических продуктов на биологические мембраны, что приводит к дестабилизации, а в дальнейшем и к цитотоксическому воздействию на клетки органов и систем организма. Данные процессы ведут к формированию тканевой гипоксии, что вносит существенный вклад в патогенез клеточного повреждения при панкреатогенном эндотоксикозе, обуславливая последующее формирование полиорганной недостаточности.

Выбранная нами криогенная модель панкреатита оказалась вполне адекватной, что подтверждалось развитием воспалительного процесса в ткани поджелудочной железы уже с первых суток, зарегистрированным клиническими, морфологическими и лабораторными методами исследования.

В условиях опыта зафиксировано достоверное повышение уровня образования панкреатических ферментов (α -амилазы), что отрицательно влияло на течение экспериментального панкреатита.

В эксперименте по моделированию ОДП у крыс было выявлено повышение активности в крови печеночных ферментов, что можно расценивать как проявление цитолитического синдрома, о чем свидетельствует наличие морфологических изменений печеночной паренхимы под влиянием панкреатогенных токсинов. Наиболее высокие показатели АсАТ и АлАТ отмечены на 7-е сутки ОДП ($440,0 \pm 15,7$ и $140,0 \pm 9,1$ Ед/л соответственно). Снижение активности печеночных ферментов АсАТ и АлАТ в крови крыс свидетельствует о меньшей интенсивности воспалительных и цитолитических процессов в печени к завершению эксперимента на 14-е сутки ($383,0 \pm 11,2$ и $123,0 \pm 15,1$ Ед/л). В условиях опыта зафиксировано достоверное повышение образования панкреатического фермента α -амилазы ($1054,0 \pm 110,2$ Ед/л), который превышал контрольные значения в 1,22 раза на 3-и сутки ОДП и к окончанию эксперимента его уровень незначительно фоновых показателей ($890,0 \pm 72,2$ Ед/л и $860,0 \pm 115,2$ Ед/л).

Ставшие классическими цитохимические исследования Нарциссова Р.П. (1996) лишь вскользь упоминают о взаимосвязи панкреатита и изменениях в составе клеток крови. Наши исследования показали, что при ОДП крыс в нейтрофильных гранулоцитах первоначально происходит резкое снижение содержания гликогена в 3 раза по сравнению с интактными животными (СЦК=0,67), что связано с активностью ферментативных процессов, происходящих при фагоцитозе поврежденных клеток поджелудочной железы. Восстановление параметров СЦК содержания гликогена в нейтрофилах наступает к третьим суткам (СЦК=1,68) и стабильно остается ниже, чем в контрольной группе до 14 суток. У животных опытной группы с развитием ОДП показатель содержания КФ в нейтрофилах составил $1,41 \pm 0,09$ и увеличился в 2,1 раза с начала эксперимента по сравнению с интактными животными. СЦК содержания КФ в лимфоцитах равен $0,88 \pm 0,09$, что в 4,8 раза выше, чем у интактных крыс. Показатель содержания СДГ в нейтрофилах составил 0,42 и увеличился в 1,6 раза с начала эксперимента, но оставался значительно ниже, чем у интактных животных. У интактных крыс сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах не обнаружено. С начала развития ОДП в

течение первого часа, на 7-е и 14-е сутки эксперимента выявлено незначительное количество зерен диформаза, СЦК составил 0,06-0,09.

Изучению цитохимических изменений крови при остром деструктивном панкреатите (ОДП) у животных в настоящее время уделено недостаточно внимания. Актуальность проблемы обусловлена отсутствием комплексной диагностики указанной патологии у свиней, что вызвано анатомо-топографическими особенностями поджелудочной железы у всеядных животных.

Воспалительные процессы в поджелудочной железе усиливают проницаемость клеточных мембран ациноцитов. У животных с выраженными формами развития панкреатита существенно возрастает в крови содержание гликогена, сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и кислой фосфатазы (маркеров митохондриальных и лизосомальных ферментов), показывающих более выраженную и глубокую степень деструктивных изменений в паренхиме поджелудочной железы.

При воспалительных состояниях в нейтрофилах наблюдается высокая активность ферментов, что не связано с появлением молодых палочкоядерных клеток, т.к. последним свойственны более низкие показатели активности ферментов по сравнению со зрелыми нейтрофилами. Хейхоу Ф.Г. Дж., Кваглино Д. (1983) полагают, что это является результатом поступления зрелых нейтрофилов, которые продуцируются преимущественно в селезенке, а не в костном мозге. Цитохимические исследования Wulff H.R. (1962) указали на небольшое увеличение активности КФ и гликогена в клетках крови при инфекциях и некоторых видах лейкоза у человека. При этом было отмечено, что эритробласты и ретикулоциты обычно реагируют положительно, но эритроциты в норме – отрицательно.

Смаглюк М., Фернандез Х.И. (2013) считают, что применение ферментов — эффективный механизм снижения негативных последствий высокой вязкости в кишечнике и, следовательно, улучшения усвояемости питательных веществ в организме животных и птицы, прежде всего цыплят-бройлеров. Использование мультиэнзимных препаратов даёт возможность включать в рацион компоненты, которые привлекательны с точки зрения экономики, но в то же время плохо

перевариваются. Всё это позволяет в итоге снизить затраты на корма, увеличив рентабельность предприятия в целом.

Наиболее полно изучена активность КФ в нейтрофилах и лимфоцитах. У здоровых животных кислую фосфатазу обнаруживают в 15-20 % нейтрофилов и лимфоцитов. Повышение процента выявления этого фермента в гранулоцитах отмечают при воспалительных процессах, инфекциях, пневмониях, аллергических заболеваниях, туберкулезе, опухолях. Хейхоу Ф.Г.Дж., Кваглино Д. отмечали, что активность фермента в лимфоцитах повышается после иммунизации и заболеваниях лимфопролиферативной природы.

Bainton D.F., Farguhar M.G. (1968) считали, что первичные лейкоцитарные гранулы представляют собой форму первичных лизосом, т.к. они содержат не только кислую фосфатазу, но и другие лизосомальные ферменты. Rozenszajn L. с соавт. (1963) обнаружили положительно окрашенные гранулы в цитоплазме большинства ядродержащих клеток крови, с более сильно положительной реакцией в гранулоцитах по сравнению с лимфоцитами. Эозинофилы, моноциты и тромбоциты обычно дают выраженную положительную реакцию. Кислая фосфатаза обнаружена также в первичных и вторичных эозинофильных и базофильных гранулах и в цистернах аппарата Гольджи лейкоцитов.

Изменения, происходящие при превращении моноцитов в макрофаги, включают увеличение размера и плотности пластинчатого комплекса, также числа лизосом, с одновременным увеличением активности кислой фосфатазы.

При воспалительных состояниях в нейтрофилах наблюдается высокая активность КФ, что не связано с появлением молодых палочкоядерных клеток, т.к. последним свойственны более низкие показатели активности фермента по сравнению со зрелыми нейтрофилами. Хейхоу Ф.Г.Дж., Кваглино Д. (1983) полагали, что это является результатом поступления зрелых нейтрофилов, которые продуцируются преимущественно в селезенке, а не в костном мозге. Цитохимические исследования Li с соавт. (1970) указали на небольшое увеличение активности КФ в клетках крови при инфекциях и некоторых видах лейкоза. При этом было отмечено, что эритробласты и ретикулоциты обычно реагируют

положительно, но эритроциты в норме – отрицательно, хотя единично положительно окрашенные гранулы наблюдаются в эритроцитах при спленэктомии (Li с соавт., 2013).

Гидролитические лизосомальные ферменты, в том числе кислая фосфатаза, имеют непосредственное отношение к процессам внутриклеточного переваривания. Следуя за фагоцитозом, ферменты освобождаются из лизосом и включаются в состав фагоцитарных вакуолей. В результате их слияния образуются фагосомы, концентрация содержимого которых может влиять на активность клеточного иммунитета (Wulff H.R., 1962).

Предложенная цитохимическая методика дополняет классические лабораторные и иммунологические исследования для определения маркеров клеточной поверхности и функционального состояния органоидов клеток кроветворения. Данное исследование вносит свой вклад в описание нормальных и патологических клеток крови свиней и их участия в воспалительных процессах в постнатальном онтогенезе.

В цикле Кребса СДГ занимает центральное место в обмене веществ, в котором сходятся все метаболические пути белков, жиров и углеводов (Ленинджер А., 1985). Этот цикл объединяет восемь реакций, половина из которых осуществляется дегидрогеназами, которые катализируют дегидрирование янтарной кислоты с образованием фумаровой кислоты. Все ферменты цикла трикарбоновых кислот, а также дыхательные цепи, необходимые для переноса электронов и окислительного фосфорилирования, находятся внутри митохондрий или на внутренней поверхности их мембран (Наyhое F.G., 1977). Сукцинатдегидрогеназа (СДГ) принадлежит к обширной и важной группе ферментов-оксидоредуктазам, которые катализируют процессы биологического окисления и отражают интенсивность протекания энергетических процессов в клетках и тканях организма. Поэтому СДГ используется как специфическая метка митохондрий. По её активности судят об интенсивности аэробного дыхания в клетках.

Кроме того, СДГ является наиболее чувствительной ферментной реакцией в дыхательной цепи митохондрий, реагирующей даже на незначительные физиологические нагрузки, которые испытывает организм (Маевский Е.И., 1978, Наа-Кай Г.К., 1966).

Наличие и локализация многих из этих ферментов внутри клетки выявляется цитохимически при экспозиции клеток с соответствующим субстратом, на который дегидрогеназы действуют в присутствии тетразолиевых соединений, способных акцептировать водород с образованием нерастворимых окрашенных соединений (Хейхоу, Фаглино, 1983). Наши данные согласуются с исследованиями Wulff H.R., который, используя метод «кожного окна», обнаружил, что при воспалении содержание СДГ в нейтрофилах и макрофагах повышается. Это связано с появлением молодых клеток из костного мозга, имеющих повышенное количество СДГ.

Одной из основных причин повышения проницаемости клеточных мембран ацинарных структур поджелудочной железы является гиперактивация в ней процессов перекисного окисления липидов, поэтому продукты его обмена – шиффовые основания и диеновые конъюгаты могут отражать степень активности воспалительного процесса в железе. Комплексное цитохимическое исследование клеток крови экспериментальных животных при остром деструктивном панкреатите на гликоген, сукцинатдегидрогеназу и кислую фосфатазу поможет составить морфологические и цитохимические критерии патологических изменений при нарушении метаболизма ациноцитов на различных стадиях развития патологического процесса.

Выявленные особенности состава лимфоцитов по цитохимическим признакам можно будет использовать для контроля течения воспалительного процесса в поджелудочной железе и его коррекции препаратами, влияющими на функции и метаболизм клеток крови.

Исходя из полученных данных, можно будет прогнозировать течение панкреатита. Гематологические исследования необходимо подтверждать

клиническим осмотром больных животных, результатами патологического вскрытия и изучением цитологических повреждений паренхимы органа.

Наиболее характерными цитохимическими признаками в эксперименте по моделированию ОДП у свиней являются: повышение уровня СЦК СДГ в лимфоцитах свиней на 7-е сутки в 4,5 раза, на 14-е сутки в 4,2 раза, на 21-е сутки в 1,9 раз; отмечено повышение гликогена в лимфоцитах в 2,5 раза на 14-е сутки и в 1,51 раза на 21-е сутки ОДП. У здоровых поросят в месячном возрасте СЦК КФ в лимфоцитах составляет 0,26. В течение трех суток эксперимента СЦК КФ в лимфоцитах снизился почти в 7 раз с первоначальным значением до операции. У опытного животного, выведенного из эксперимента на 7-е сутки с выраженной формой острого панкреатита, СЦК КФ повысился на 60%. На 21-е сутки эксперимента СЦК КФ вновь возрастает до 1,11, что выше дооперационного периода в 2,1 раза. При среднем значении СЦК гликогена в нейтрофилах свиней 0,85 у.е. у контрольных животных его показатель на 7-е сутки ОДП значительно вырос (2,58) в 2,3 раза. На 14-е сутки эксперимента данный показатель остался высоким (2,64). В лимфоцитах контрольной группы СЦК гликогена равен 0,61. Снижение уровня гликогена отмечено на 7-е сутки. Его восстановление и увеличение запасов в клетке происходит на 14-е сутки эксперимента.

В ходе эксперимента по созданию модели ОДП у крыс увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов (TNF- α в 6,12 раза, IL-1- α в 2,5 раза) как признак развития синдрома системной воспалительной реакции. Повышение уровня цитокина MCP-1 свидетельствует о высокой тканевой инфильтрации моноцитами. Во все сроки наблюдения, кроме первых суток, данный показатель неуклонно возрастал и на 14-е сутки ОДП остался выше в 2 раза, чем у интактных крыс. Увеличение GM-GSF прямо пропорционально развитию воспаления у экспериментальных животных. С началом ОДП его значение возрастает в 1,3 раза (1-е сутки– $1,9\pm 0,4$); максимального значения GM-GSF достигает к 3-м суткам ($2,9\pm 0,4$) и остается высоким в течение эксперимента. При ОДП в сыворотке крови крыс снижается уровень интерферона-гамма (INF- γ), что указывает на угнетение пролиферации лимфоцитов и подавление иммунитета животного. Анализ

полученных результатов показал четко выраженную провоспалительную направленность процесса при моделировании ОДП. Об этом свидетельствует статистически значимое повышение по сравнению с нормой уровня TNF- α , MCP-1 и GM-CSF во все сроки наблюдения на фоне снижения IL-1 α и уменьшение содержания IL-4 с достоверным увеличением лишь к 14-м суткам. Данная динамика коррелирует с результатами морфологических исследований, распространенностью некроза и выраженностью апоптоза.

При развитии полиорганных изменений органом «мишенью» является печень, которая играет важную роль в метаболизме, что обуславливает ее функциональное значение в качестве основного органа, который поддерживает гомеостаз у млекопитающих (Надеев А.П., Шкурупий В.А., 2006; Антонова Е.И., 2008). Нарушения функционального состояния печени морфологически связаны как с дистрофическими изменениями печеночной паренхимы, так и с прогрессирующей потерей клеточных элементов. Кроме этого, печень при системном воспалительном ответе первой попадает под действие факторов агрессии, внося свой вклад в развитие полиорганной недостаточности (Верин В.К., Гамзатов Х.А., Сафронова Г.М., 2004).

Использование ультрамикроскопического и морфометрического методов исследований позволит выявить основные закономерности структурных преобразований печени животных, что связано с повышением функциональной нагрузки на гепатоциты при развитии ОДП. Нами дополнительно был изучен органогенез печени у свиней для определения морфологического критического периода, в котором печень наиболее подвержена цитотоксическому воздействию.

Количественные показатели средней площади цитоплазмы гепатоцитов наиболее высокие у новорожденных и животных в возрасте 1 года. На более позднем этапе онтогенеза становится выраженным клеточный полиморфизм, увеличивается количество митотически делящихся клеток, что объясняется повышенной секреторной работой органа и компенсаторно-приспособительными реакциями паренхимы печени у годовалых свиней.

На каждом этапе развития всеядных в гепатоцитах происходят качественные изменения, характеризующиеся постепенным усложнением структурно-клеточной организации. По нашим данным, завершение перестройки и стабилизация клеточной архитектоники происходит у 3-месячных поросят, что незначительно отличается от исследований Люковой Л.П. (1994), которая утверждает, что становление дефинитивной ультраструктурной организации гепатоцитов у поросят белой латвийской породы завершается к концу второго месяца постнатальной жизни. К годовалому возрасту в печени свиней изменяется локализация и плотность органелл и включений, появляются соединительнотканые элементы и происходят перестройки ядерного аппарата, что свидетельствует о возрастных деструктивных изменениях паренхимы органа. Ультрамикроскопическими исследованиями установлен морфогенез гепатоцитов всеядных животных на разных этапах онтогенеза; морфометрическими характеристиками подтверждено изменение цитоархитектоники основных клеток паренхимы печени свиней крупной белой породы в возрастном аспекте и при моделировании острого деструктивного панкреатита.

При ОДП застенная пищеварительная железа крыс вовлекается в патологический процесс, причем максимальные изменения возникают на 3-и сутки. По сравнению с контрольными значениями КНП достоверно увеличился во все сроки наблюдения. Динамика восстановительного процесса в печени после моделирования деструктивного панкреатита носит волнообразный характер. Установлено, что при увеличении количества дегенерирующих гепатоцитов (от $11,3 \pm 0,31\%$ в первый час до $11,8 \pm 0,45\%$ на 14 сутки) повышается митотическая активность печени и достигает максимального показателя к 14-м суткам ОДП ($0,45 \pm 0,061\%$).

Патоморфологические изменения печени свиней при моделировании ОДП характеризуются как баллонная (гидропическая) дистрофия, дисконкомплексация печеночных балок выражена по всей площади поврежденных печеночных долек. В ходе эксперимента количество ДГ увеличилось максимально на 3-е сутки ОДП ($12,8 \pm 0,22\%$), что превышает показатель контрольных животных в 2,56 раза. КНП

достиг максимального значения на 14-е сутки и составил $6,75 \pm 0,13$, что ниже, чем у здоровых животных в 1,46 раза. Количество ДГ увеличилось в 2 раза к завершению эксперимента на 21-е сутки ($18,1 \pm 0,18\%$ и $9,2 \pm 0,24\%$ у контрольных животных). Подобные морфометрические показатели характерны для печени животных старше года (ДГ= $12,1 \pm 0,04$ свиньи в возрасте 1 год и $15,7 \pm 0,06$ у двухлетних животных).

Наиболее выраженная иммунозащитная реакция в селезенке крыс при ОДП наблюдается в первый час эксперимента, что выражается увеличением средней площади белой пульпы в 9,7 раз и увеличением количества лейкоцитов в 4,9 раза. В первые сутки происходит резкое уменьшение количества иммунокомпетентных клеток в 2,5 раза по сравнению с началом эксперимента (1 час ОДП), что связано с их транспортом в периферическое русло. В селезенке крыс отмечалось уменьшение размеров лимфоидных узелков, достигающее максимума на 7-е сутки ОДП. К завершению эксперимента (14-е сутки ОДП) увеличение лимфоидных фолликулов за счет темной зоны герминативного центра свидетельствует об активации иммунной системы. В красной пульпе отмечалось расстройство кровообращения с изменениями сосудистой стенки в виде гиалиноза центральных артерий.

Популяции лимфоцитов, их количество и функциональная полноценность обусловили активность иммунного ответа у животных в ходе эксперимента у свиней. Наиболее резкое снижение количества иммунокомпетентных клеток, образующих ПАЛВ, произошло в 1-е и 3-и сутки ОДП. Затем происходила стабилизация количества клеток лимфоидных структур в течении четырнадцати суток. Количество клеток белой пульпы, формирующих иммунокомпетентные зоны, у экспериментального животного № 5 больше на 5,6%, чем у здоровых свиней ($56,1 \pm 8,13$ и $53,1 \pm 8,13$ соответственно). Площадь ПАЛВ, составляющих белую пульпу, шире по сравнению с иммунокомпетентными участками контрольных животных, и достигает $56,1 \pm 8,13$ мкм².

В миокарде крыс соотношение капиллярной сети и кардиомиоцитов составляет 1:1 (Berridge V.R., Mowat V.et al, 2016). Сердечные фибробласты, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов

являются основными клеточными компонентами сердца. У половозрелых крыс сердце состоит приблизительно из 56% миоцитов, 27% фибробластов, 7% эндотелиальных клеток, и 10% клеток гладкой мускулатуры сосудов (Banerjee I., Fuseler J.W. et al, 2007). Спонтанное или немедикаментозные поражения сосудов часто выявляется у грызунов (полиартериит грызунов) и может имитировать токсическое поражение.

Поражение мелких и средних артерий чаще всего отмечается у крыс при воздействии лекарственных препаратов. Тяжелые поражения венечных сосудов в виде инфильтрации моноцитами и макрофагами с очаговыми ишемическими, некротическими изменениями миокарда были выявлены у крыс, получавших альдостерон (Rocha R., Rudolph A.E. et al., 2002).

Структурные изменения в миокарде (повреждение кардиомиоцитов в виде их пересокращений и значительный отек интерстициальной ткани), могут быть связаны с циркуляцией медиаторов воспаления, а также действием на миокард специфического фактора депрессии миокарда, вырабатываемого поджелудочной железой при различных критических состояниях, а также при ОДП. Таким образом, причиной структурных повреждений внутренних органов при ОДП является чрезмерная воспалительная реакция системного характера, ведущая в итоге к развитию СПОН (множественной органной дисфункции) (Greaves P., 2007).

В эксперименте на модели острого панкреатита у собак Э.И. Начкина, А.П. Власов, Н.Ю. Лещанкина, И.Н. Арсентьев (2010) показано, что функционально-метаболические нарушения в легких и сердце сопряжены с существенными модификациями липидного состава их клеточных структур, которые коррелируют с выраженностью эндотоксикоза. Применение при остром панкреатите нового антиоксиданта производного 3-оксипиридина этоксида приводит к изменению характера и направленности липидного обмена, способствуя торможению мембранодеструктивных процессов и предупреждая развитие полиорганной недостаточности, в том числе легочной и сердечной систем.

Нарушение сердечно-сосудистой деятельности, которое выражалось в ишемической реакции в первые сутки ОДП крыс, дегенеративно-дистрофических

изменениях кардиомиоцитов на 3-и и 7-е сутки, компенсаторно-регенеративных процессах на 14-е сутки развития воспаления в поджелудочной железе. Наиболее чувствительным и быстрореагирующим оказалось капиллярное звено МЦР, плотность сосудов которого возросла на 3,9% к завершению эксперимента по сравнению с контрольными животными. В ходе эксперимента по моделированию ОДП у свиней в миокарде развивались расстройства кровообращения в виде артериоло-веноулярного застоя, диапедезных субэндокардиальных и периваскулярных кровоизлияний, уменьшением плотности капиллярного звена микроциркуляторного русла. На видовые особенности микроциркуляторного русла сердца свиней обращали внимание в собственных исследованиях Удовин Г.М., Тайгузин Р.Ш. (1990) и Вансяцкая В. К. (2014).

В почках крыс при ОДП наблюдались процессы воспаления всех компонентов нефронов: дистрофия почечных телец, некробиозы клеток проксимальных и дистальных канальцев, лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани. Наиболее низкий морфометрический показатель фильтрационной способности (ККИ) наблюдался в первые сутки развития ОДП и составил 0,5. Критерий абсорбционной функции почек (ПЭИ) снизился максимально к 3-м суткам до 0,08. В почках свиней при моделировании ОДП наблюдались деструктивные процессы в виде фрагментации и атрофии капсулы почечного тельца, воспаления проксимальных и дистальных канальцев, скапливания в их просвете детрита, лимфогистиоцитарной инфильтрации и микрокровоизлияний в интерстициальное пространство. Динамика просвет-эпителиального индекса почек свиней показала его снижение до 0,1 на 3-и сутки ОДП и восстановление до 0,15 к завершению эксперимента на 21-е сутки. Патологические изменения в почках были выражены незначительно и ограничивались лишь дистрофическими процессами канальцевого аппарата и расстройствами кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла. Нарушения метаболически активной части почек – канальцев были связаны, по нашему мнению, с развитием ССВО.

Первым органом в цепи патоморфологических повреждений при ОДП были легкие (выраженные сосудистые изменения возникали уже через один час после операции). Этому способствовали анатомические особенности органа: большая площадь мелких, легко повреждающихся сосудов, обилие эндотелия, хорошее кровоснабжение, а также циркуляция в крови медиаторов воспаления. Разрыв базальной мембраны эндотелия капилляров поджелудочной железы и интерстиция легких при развитии панкреатита способствует выходу факторов воспаления в кровь. Разрушение эндотелиального барьера приводит к активации тучных клеток и выбросу биогенных факторов воспаления. При этом уровень провоспалительных цитокинов остается достаточно высоким, что сопровождается развитием полиорганной дисфункции. Цитокины, ответственные за противовоспалительный ответ, в незначительном количестве создают слабую защитную реакцию организма экспериментальных животных.

Патологическая картина в легких крыс при моделировании ОДП характерна для интерстициальной пневмонии и сопровождается увеличением площадей эмфизематозных участков, фрагментов органа с дистелектазами и лимфоцитарной инфильтрацией. У свиней при субклиническом течении воспалительного процесса в поджелудочной железе у животных № 1, № 2, № 3 и № 4 развивалась лобулярная пневмония, которая носила интерстициальный характер. При лобарном поражении органа у животного № 5 наблюдалось развитие фибринозной пневмонии с массивной пролиферацией рыхлой волокнистой соединительной ткани и индурацией легкого.

Таким образом, причиной структурных повреждений жизненно важных внутренних органов при ОДП по нашим данным является чрезмерная воспалительная реакция системного характера, ведущая в итоге к развитию СПОН (множественной органной дисфункции).

В производственном опыте применение фитобиотических препаратов «Провитол»® и «Микс-Ойл»® уменьшило застойные явления в экзокринной части поджелудочной железы, позволило нормализовать сосудистую реакцию к 85-100-суточному возрасту, активизировало репаративные процессы ацинарной

паренхимы, что выразилось в появлении двуядерных ациноцитов, зрелые секреторные гранулы расположены в апикальной части клеток. У 3-й и 4-й группы животных к 180-210-суточному возрасту строма органа в состоянии незначительного отека, экзокринная паренхима без визуальных изменений; отдельные ацинарные клетки крупные, хорошо дифференцированные со зрелыми гранулами; инсулярные островки Лангерганса средней величины.

При применении препаратов «Провитол»® и «Микс-Ойл»® возрастает экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат на 9,8% и 17,6% соответственно, наблюдается сокращение потерь продукции из-за снижения заболеваемости свиней при применении препаратов Провитол® (472,32 руб.) и Микс-Ойл® (425,09 руб.). Предотвращенный ущерб в результате лечения по схеме хозяйства (1 опытная группа) составляет 26536,30 руб., что на 22,49% меньше, чем во 2-й опытной группе (Провитол®) и на 26,62% меньше, чем в 3-й опытной группе (Микс-Ойл®).

6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенными комплексными исследованиями в сравнительном аспекте определены патоморфологические изменения внутренних органов представителей отрядов всеядных и грызунов и дана морфометрическая оценка; установлены цитохимические критерии изменений показателей крови крыс и свиней при развитии острого панкреатита; получены новые данные об органогенезе поджелудочной железы и печени свиней на световом и ультрамикроскопическом уровне; дополнены сведения об изменениях гема- и биохимических показателей при моделировании острого панкреатита в сравнительно-видовом аспекте; определен микробиологический состав серозных жидкостей при моделировании ОДП, выявлены изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры при развитии панкреатита у свиней; для уточнения патоморфологических изменений в застенных пищеварительных железах свиней проведено ультра-звуковое исследование органов брюшной полости у всеядных животных; предложено применение фитобиотических препаратов «Провитол» и «Микс-Ойл» для коррекции патологий застенных пищеварительных желез и дана оценка.

При моделировании острого панкреатита у крыс и всеядных животных выявлены общие закономерности полиорганных изменений, подтверждающие представление деструктивного процесса в поджелудочной железе как развитие синдрома системной воспалительной реакции.

7 ВЫВОДЫ

1. При развитии воспалительного процесса в поджелудочной железе экспериментальных крыс и свиней развивается сложная и многокомпонентная последовательность реакций, которые отражаются на строении жизненно важных внутренних органов и направлены на предотвращение тканевой деструкции, купирование патогенного фактора и стимуляции репаративных процессов.

2. В ходе развития эксперимента по моделированию панкреатита у крыс в поджелудочной железе развивались дистрофические процессы, которые характеризовались формированием вокруг локусов некроза зрелой соединительной ткани с хаотично расположенными коллагеновыми волокнами и очагами липоматоза, нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрацией. В экзокринной паренхиме уменьшились морфометрические показатели гранул зимогена, которые незначительно увеличились к 14 суткам ОДП (диаметр гранул возрос до $26,8 \pm 1,22$ нм), что в 1,58 раза меньше, чем у интактных животных. Эндокринная паренхима характеризовалась гетерогенностью патологических изменений: наиболее выраженные структурные изменения эндокриноцитов выявлены на 3 сутки ОДП у крыс в клетках В-типа, которые представлены изменением архитектоники ядра, вакуализацией гиалоплазмы, нарушением матрикса митохондрий, фрагментацией гранулярной ЭПС, уменьшением диаметра секреторных гранул на 19%. Обнаруженные ацино-инсулярные клетки на 7 сутки ОДП свидетельствуют о регенераторных возможностях паренхимы органа в ответ на действие стрессорного фактора.

3. Моделирование панкреатита у свиней демонстрировало признаки некроза всех цитотипов эндокриноцитов и ациноцитов с явлениями разрушения цитоплазматической мембраны, кариопикноза и кариорексиса на разных этапах эксперимента. Наиболее выраженные изменения наблюдались на 3 сутки ОДП. Диаметр ацинусов уменьшился по сравнению с контрольными животными в 1,12 раза ($54,43 \pm 1,33$ и $61,20 \pm 2,83$ мкм² соответственно); площадь ациноцитов сократилась в 1,22 раза как за счет уменьшения высоты клеток, так и из-за

уменьшения площади ядер на фоне кариопикноза и/или кариорексиса. Диаметр гранул зимогена уменьшился в 2,0 раза ($0,29 \pm 0,03$ мкм), что морфологически свидетельствует о снижении секреторной активности органа. Уменьшение площади ядер клеток панкреатических островков привело к снижению ЯЦИ как показателя уровня компенсаторных реакций пораженных участков органа (ЯЦИ А-клеток $0,34 \pm 0,01$, В-клеток $0,36 \pm 0,02$, Д-клеток $0,39 \pm 0,02$, РР-клеток $0,23 \pm 0,0$) до самых низких значений в течение эксперимента.

4. Изучение морфометрических характеристик ПЖ свиньи в онтогенезе показало к рождению наличие секреторных гранул эндокриноцитов и ациноцитов, что свидетельствовало о ранней дифференцировке внутрисекреторного и внешнесекреторного отделов поджелудочной железы. Патоморфологические изменения экзокринной паренхимы впервые отмечены у свиной 3-месячного возраста в виде «зернистой» дистрофии с поражением структуры ядер в форме кариопикноза и/или кариорексиса. Относительная доля секреторных гранул панкреатоцитов увеличилась у всех цитотипов: у А- и В-клеток в 1,33 раза, у Д-клеток в 1,01 раза, у РР-клеток в 1,1 раза как за счет увеличения диаметра, так и общего количества гранул в сравнении с новорожденными животными. В постнатальном онтогенезе второй пик деструктивных в ПЖ свиной отмечен в 6-месячном возрасте: диаметр гранул зимогена уменьшился до $0,58 \pm 0,012$ мкм, при этом наблюдалась асинхронизация секреторного цикла: встречались гранулы зимогена с различной электронной плотностью. Третий период патоморфологических изменений в ПЖ констатирован у животных старше одного года и представлен незначительным диффузным отеком стромы. Клеточная реакция ациноцитов в виде белковой или «зернистой» дистрофии. Панкреатические островки в состоянии умеренного кровенаполнения. Ациноциты площадью $89,36 \pm 1,56$ мкм² сдавлены отекающей стромой, диаметр гранул зимогена уменьшился по сравнению с предыдущим периодом в 1,28 раза и составил $0,45 \pm 0,03$ мкм, что сопоставимо с показателем позднеплодного периода развития свиной ($0,49 \pm 0,02$ мкм).

5. При экспериментальном ОДП крыс наблюдается двухфазная динамика изменений количества нейтрофилов: с первичным повышением ($3,23 \pm 1,47$ тыс./мкл) и последующим их снижением ($0,89 \pm 0,26$ тыс./мкл). Соотношение лимфоцит/моноцит в первые сутки после индукции ОДП коррелирует с вероятностью выживания экспериментальных животных и развития у них гнойно-септических осложнений. Нормализация показателя происходит к 14-м суткам ($0,1$ тыс./мкл).

6. Цитохимические исследования показали, что при ОДП крыс в нейтрофилах первоначально происходит резкое снижение содержания гликогена в 3 раза по сравнению с интактными животными ($СЦК=0,67$), что связано с активностью ферментативных процессов, происходящих при фагоцитозе поврежденных клеток поджелудочной железы. Наиболее характерными цитохимическими признаками в эксперименте по моделированию ОДП у свиней являются: повышение уровня СЦК СДГ в лимфоцитах свиней на 7 сутки в 4,5 раза, на 14 сутки в 4, 2 раза, на 21 сутки в 19 раз; отмечено повышение гликогена в лимфоцитах в 2,5 раза на 14 сутки и в 1,51 раза на 21 сутки ОДП. В ходе эксперимента по созданию модели ОДП у крыс увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов ($TNF-\alpha$ в 6,12 раза, $IL-1-\alpha$ в 2,5 раза) как признак развития синдрома системной воспалительной реакции. Повышение уровня цитокина MCP-1 свидетельствует о высокой тканевой инфильтрации моноцитами. Во все сроки наблюдения, кроме первых суток, данный показатель неуклонно возрастал и на 14 сутки ОДП остался выше в 2 раза, чем у интактных крыс. Увеличение GM-GSF прямо пропорционально развитию воспаления у экспериментальных животных. С началом ОДП его значение возрастает в 1,3 раза (1сутки– $1,9 \pm 0,4$); максимального значения GM-GSF достигает к 3 суткам ($2,9 \pm 0,4$) и остается высоким в течение эксперимента. При ОДП в сыворотке крови крыс снижается уровень интерферона-гамма ($INF-\gamma$), что указывает на угнетение пролиферации лимфоцитов и подавление иммунитета животного.

7. При ОДП печень крыс вовлекается в патологический процесс, причем максимальные изменения возникают на 3-е сутки. Установлено, что при

увеличении количества дегенерирующих гепатоцитов (от $11,3 \pm 0,31\%$ в первый час до $11,8 \pm 0,45\%$ на 14 сутки) повышается митотическая активность печени и достигает максимального показателя к 14 суткам ОДП ($0,45 \pm 0,061\%$). Патоморфологические изменения печени свиней при моделировании ОДП характеризуются как баллонная (гидропическая) дистрофия, дисконплексаия печеночных балок выражена по всей площади поврежденных печеночных долек. В ходе эксперимента количество ДГ увеличилось максимально на 3-е сутки ОДП ($12,8 \pm 0,22\%$), что превышает показатель контрольных животных в 2,56 раза.

8. Наиболее выраженная иммунозащитная реакция в селезенке крыс при ОДП наблюдается в первый час эксперимента, что выражается увеличением средней площади белой пульпы в 9,7 раз и увеличением количества лейкоцитов в 4,9 раза. Наиболее резкое снижение количества иммунокомпетентных клеток, образующих ПАЛВ, произошло в 1 и 3 сутки ОДП у свиней. Затем происходила стабилизация количества клеток лимфоидных структур в течении четырнадцати суток.

9. Нарушение сердечно-сосудистой деятельности, которое выражалось в ишемической реакции в первые сутки ОДП крыс, дегенеративно-дистрофических изменениях кардиомиоцитов на 3 и 7 сутки, компенсаторно-регенеративных процессах на 14 сутки развития воспаления в поджелудочной железе. Наиболее чувствительным и быстрореагирующим оказалось капиллярное звено МЦР, плотность сосудов которого возросла на 3,9% к завершению эксперимента по сравнению с контрольными животными. В ходе эксперимента по моделированию ОДП у свиней в миокарде развивались расстройства кровообращения в виде артериоло-веноулярного застоя, диапедезных субэндокардиальных и периваскулярных кровоизлияний, уменьшением плотности капиллярного звена микроциркуляторного русла.

10. В почках крыс при ОДП наблюдались процессы воспаления всех компонентов нефронов: дистрофия почечных телец, некробиозы клеток проксимальных и дистальных канальцев, лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани. В почках свиней при моделировании ОДП наблюдались

деструктивные процессы в виде фрагментации и атрофии капсулы почечного тельца, воспаления проксимальных и дистальных канальцев, скапливания в их просвете детрита, лимфогистиоцитарной инфильтрации и микрокровоизлияний в интерстициальное пространство.

11. Патологическая картина в легких крыс при моделировании ОДП характерна для интерстициальной пневмонии и сопровождается увеличением площадей эмфизематозных участков, фрагментов органа с дистелектазами и лимфоцитарной инфильтрацией. У свиней при лобарном поражении органа наблюдалось развитие фибринозной пневмонии с массивной пролиферацией рыхлой волокнистой соединительной ткани и индурацией легкого.

12. В производственном опыте применение фитобиотических препаратов «Провитол»® и «Микс-Ойл»® уменьшило застойные явления в экзокринной части поджелудочной железы, позволило нормализовать сосудистую реакцию к 85-100 суточному возрасту, активизировало репаративные процессы ацинарной паренхимы, что выразилось в появлении двуядерных ациноцитов. При применении препаратов «Провитол»® и «Микс-Ойл»® возрастает экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат на 9,8% и 17,6% соответственно, наблюдается сокращение потерь продукции из-за снижения заболеваемости свиней при применении препаратов Провитол® (472,32 руб.) и Микс-Ойл® (425,09 руб.). Предотвращенный ущерб в результате лечения по схеме хозяйства (1 опытная группа) составляет 26536,30 руб., что на 22,49% меньше, чем во 2 опытной группе (Провитол®) и на 26,62% меньше, чем в 3 опытной группе (Микс-Ойл®).

8 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ

1. Применение кормовых добавок «Провитол»® и «Микс-Ойл»® нормализует работу панкреатобилиарной системы, способствует повышению функциональной активности желудочно-кишечного тракта.

2. Оптимальной дозой препаратов в кормлении свиней и поросят на выращивании в кормосмеси орально: «Провитол»® 1 кг на тонну комбикорма, «Микс-Ойл»®-80-120 г на тонну комбикорма.

3. Рациональным временем для применения кормовых добавок выбран период перехода молодняка с молочного на концентратный тип кормления. Наиболее оптимальным периодом скармливания кормовых добавок является 28 дней.

4. Эффективность ветеринарных мероприятий при применении кормовых добавок «Провитол»® и «Микс-Ойл»® возрастает на 1 рубль затрат на 9,8% и 17,6% соответственно, снижается средняя продолжительность болезни животных на 16,6% (Провитол®) и 25% (Микс-Ойл®) (Андреева С.Д., Кирилловых А.С., Шустова П.С. Влияние кормовых добавок на печень и поджелудочную железу свиней при гастроэнтеритах: методические рекомендации для зооветеринарных специалистов/ ФГБОУ ВО «Вятская ГСХА». – Киров: Вятская ГСХА, 2018. – 36 с.).

9 ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основе проведенного комплексного выявления особенности патоморфологических изменений жизненно важных органов представителей отрядов грызунов и всеядных животных, уточнены их морфометрические критерии на разных этапах развития острого панкреатита. В дальнейшем исследования планируется проводить по изучению центральных и периферических органов иммуногенеза и эндокринных желез, реагирующих на воспалительный процесс, развивающийся в поджелудочной железе; определение влияния кормовых добавок на морфофункциональное состояние желудочно-кишечного тракта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авцын, А.П. Ультраструктурные основы патологии клетки / А.П. Авцын, В.А. Шахламов. – М., 1979. – 316 с.
2. Акжигитов, Г.Н. Острый панкреатит. – М.: Медицина. – 1974. – 168 с.
3. Акрамов, Э.Х., Васильева, О.И., Габитов, В.Х., Омурбаев, А.С. Анатомо-топографические характеристики поджелудочной железы и обоснование хирургических вмешательств при деструктивных формах панкреатита // Морфология. – 2008. – Т.133. – № 4. – С. 20-23.
4. Алиев, С.А. Хирургическая тактика, профилактика и лечение осложнений при повреждениях поджелудочной железы / С.А. Алиев, Э.С. Алиев // Хирургия. – 2006. – № 8. – С. 43-50.
5. Алиева, Э.А. Новый метод санации и дренирования брюшной полости при экспериментальном разлитом гнойном перитоните // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2005. – № 1. – С.20-23.
6. Амзельгрубер, В. Анатомия собаки и кошки / В. Амзельгрубер, Г. Бёме, Г. Вайбиль, пер. с нем. Е. Болдырева. – М.: Аквариум БУК, 2003. – С. 209-211.
7. Андреева, С.Д. Микробиоценоз биологических сред при моделировании острого панкреатита у свиней / С.Д. Андреева, Л.И. Смирнова // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2013. – № 1. – С. 51-58.
8. Андреева, С.Д. Моделирование острого панкреатита у свиней и цитохимическая характеристика лейкоцитов / С.Д. Андреева // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2013. – № 2 (18). – С. 17-20.
9. Андреева, С.Д. Влияние фитоконцентрации, содержащего левзею сафлоровидную (*rhaponticum carthamoides*), серпуху венценосную (*serratula coronate*), лабазник вязолистный (*filipendula ulmaria*), на белых мышей / А.А. Ивановский, С.Д. Андреева // Ипнология и ветеринария. – 2017. – № 1 (23). С. 54-58.
10. Андреева, С.Д. Влияние фитоконцентрации, содержащего экидистероиды, на клинико-гематологический статус поросят, больных гастроэнтеритом /

А.А. Ивановский, С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2018. – № 1 (27). – С. 42-46.

11. Андреева, С.Д. Возрастные изменения ультраструктуры гепатоцитов свиньи / С.Д. Андреева // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2011. – № 4 (16). – С. 76-80.

12. Андреева, С.Д. Действие экстракта из фитокомплекса на состояние гомеостаза поросят / А.А. Ивановский, С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2019. – № 2 (32). – С. 49-54.

13. Андреева, С.Д. Иммунологические аспекты и диагностика цитокинов при моделировании острого деструктивного панкреатита / С.Д. Андреева // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2014. – № 2 (22). – С. 50-55.

14. Андреева, С.Д. Исследование фармакологических свойств фитокомплекса на основе левзеи, серпухи и лабазника / А.А. Ивановский, С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2018. – № 2 (28). – С. 71-74.

15. Андреева, С.Д. Клинико-морфологические изменения крови свиней при неспецифическом гастроэнтерите с применением кормовых добавок "Провитол"® и "Микс-Ойл"® / А.С. Кирилловых, П.С. Шустова, С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2017. – № 4 (26). – С. 21-26.

16. Андреева, С.Д. Клинические проявления и диагностика опухолей поджелудочной железы у животных / С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2015. – № 4 (18). – С. 19-21.

17. Андреева, С.Д. Кристаллоскопические и морфофункциональные характеристики печени и поджелудочной железы свиней при моделировании острого деструктивного панкреатита / С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2016. – № 3 (21). – С. 24-29.

18. Андреева, С.Д. Морфологическая характеристика биологических субстратов свиней при моделировании острого деструктивного панкреатита / А.П. Русских, С.Д. Андреева, А.Б. Панфилов // Аграрная наука евро-северо-востока. – 2012. – № 1 (26). – С. 38-42.

19. Андреева, С.Д. Морфологические изменения миокарда при экспериментальном остром деструктивном панкреатите / С.Д. Андреева // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – № 3. – С. 104.

20. Андреева, С.Д. Морфологические изменения тимуса и селезёнки крыс при остром деструктивном панкреатите в эксперименте / С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2016. – № 4 (22). – С. 42-46.

21. Андреева, С.Д. Морфометрическая характеристика поджелудочной железы свиней в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе / С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2011. – № 1. – С. 58-62.

22. Андреева, С.Д. Морфометрические показатели влияния Перфторана на структуру поджелудочной железы крыс при остром деструктивном панкреатите / С.Д. Андреева // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 3. – С. 156-157.

23. Андреева, С.Д. Морфофункциональные изменения легких при остром деструктивном панкреатите / С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2013. – № 2 (8). – С. 71-75.

24. Андреева, С.Д. Применение биоинфузина в ветеринарии / С.Д. Андреева, А.А. Ивановский // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12-5. – С. 543-545.

25. Андреева, С.Д. Применение пробиотика и метаболитов левзеи свиноматкам / А.А. Ивановский, С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2016. – № 3 (21). – С. 57-59.

26. Андреева, С.Д. Сравнительно-видовая характеристика стромы селезёнки млекопитающих / С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2016. – № 1 (19). – С. 32-36.

27. Андреева, С.Д. Строение лимфоидных структур селезёнки при экспериментальном панкреатите / С.Д. Андреева, Н.С. Федоровская // Иппология и ветеринария. – 2012. – № 2 (4). – С. 70-73.

28. Андреева, С.Д. Структурно-функциональные изменения поджелудочной железы свиней при неспецифическом гастроэнтерите с применением препаратов

"Провитол"® и "Микс-Ойл"® // А.С. Кирилловых, С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2017. – № 2 (24). – С. 38-43.

29. Андреева, С.Д. Структурно-функциональные изменения почек при экспериментальном остром панкреатите крыс / С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2020. – № 1 (35). – С. 24-25.

30. Андреева, С.Д. Структурно-функциональные изменения почек при экспериментальном остром панкреатите / С.Д. Андреева // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 8. – С. 105-108.

31. Андреева, С.Д. Структурные изменения легких при экспериментальном деструктивном панкреатите у свиней / С.Д. Андреева, А.В. Шилов // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 5. – С. 86-88.

32. Андреева, С.Д. Ультрамикроскопическое строение микроциркуляторного русла поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите / С.Д. Андреева, А.С. Кирилловых // Вестник ветеринарии. – 2013. – № 1 (64). – С. 30-32.

33. Андреева, С.Д. Ультраструктурные изменения секреторных процессов при экспериментальном остром деструктивном панкреатите / С.Д. Андреева // Международный вестник ветеринарии. – 2012. – № 4. – С. 48-51.

34. Андреева, С.Д. Ультраструктурные нарушения микроциркуляторного русла поджелудочной железы при экспериментальном остром деструктивном панкреатите / С.Д. Андреева, С.М. Мамедова, П.Г. Распутин // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 3 (63). – С. 18-22.

35. Андреева, С.Д. Ультраструктурный ответ гепатоцитов свиньи на применение пробиотиков / П.С. Тимкина, С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2017. – № 2 (24). – С. 70-73.

36. Андреева, С.Д. Характеристика периартериальных лимфоидных влагилиц селезенки при экспериментальном остром деструктивном панкреатите / В.Б. Зайцев, С.Д. Андреева, А.М. Федоровский, Н.С. Федоровская, Д.А. Дьяконов // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7. – № 2. – С. 186-188.

37. Андреева, С.Д. Цитохимическая характеристика содержания кислой фосфатазы в лейкоцитах свиней / С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2011. – № 1. – С. 50-55.

38. Андреева, С.Д. Цитохимическая характеристика содержания сукцинатдегидрогеназы в клетках крови свиней / С.Д. Андреева // Международный вестник ветеринарии. – 2012. – № 1. – С. 37-40.

39. Андреева, С.Д. Цитохимическая характеристика содержания сукцинатдегидрогеназы в клетках крови при экспериментальном остром деструктивном панкреатите / С.Д. Андреева, Д.Г. Мухаматшина // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2011. – № 1. – С. 77-80.

40. Андреева, С.Д. Цитохимические показатели сукцинатдегидрогеназы в клетках крови лошадей в условиях Кировской области / С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2015. – № 2 (16). – С. 12-16.

41. Андреева, С.Д., Кирилловых, А.С., Шустова, П.С. Влияние кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл» на печень и поджелудочную железу свиней при гастрорезентеритах: методические рекомендации для зооветеринарных специалистов / ФГБОУ ВО «Вятская ГСХА». – Киров: Вятская ГСХА, 2018. – 36 с.

42. Антонова, Е.И. Ультразвуковые проявления первичной компенсаторно-приспособительной реакции гепатоцитов животных с различной системой терморегуляции после воздействия гипертермии / Морфология. – 2008. – Т. 133. – № 4. – С. 24-28.

43. Аравина, Р. Н. Размеры и инсулярная функция островкового аппарата поджелудочной железы у молочных коров разного возраста / Р. Н. Аравина // Труды. Вологодский молочный институт. – 1971. – Вып. 63. – С. 106.

44. Архангельский, В.В., Шабунин, А.В., Лукин, А.Ю. Лечение ложных кист поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. – 1999. – Т. 4. – № 1. – С. 44-48.

45. Ахрамов, Э.Х. Анатомо-топографические характеристики поджелудочной железы и обоснование хирургических вмешательств при деструктивных формах

панкреатита / Э.Х. Ахрамов, О.И. Васильева, В.Х. Габитов // Морфология. – 2008. – № 4. – С. 20-23.

46. Ахтемийчук, Ю.Т. Морфогенез и эмбриотопография поджелудочной железы человека. – Черновцы, 1996. – 23 с.

47. Багненко, С.Ф., Верткин, А.Л., Мирошниченко, А.Г., Хубутя, М.Ш. – Руководство по скорой медицинской помощи. – 2007. – С. 210.

48. Багненко, С.Ф., Толстой, А.Д., Красногоров, В.Б. и др. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения) // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11. – № 11. – С. 60-65.

49. Бажибина, Е.Б. Методический подход к интерпретации результатов биохимических исследований // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2012. – № 2. – С. 8-14.

50. Баранов, С.А., Нечаев, В.М. Поджелудочная железа как единый функционально взаимосвязанный орган // Медицинский совет. – 2017. – №11. – С. 148-151.

51. Барсук, А.В., Славинский, А.А. Иммуногистохимическая характеристика воспалительного инфильтрата поджелудочной железы при остром панкреатите // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 4 (133). – С. 23-25.

52. Бархина, Т. Г. Ультраструктурные и молекулярные аспекты изучения клеточных мембран в норме и при патологии // Морфология. – 2000. – № 3. – С. 117.

53. Бархина, Т.Г., Молдавская, А.А., Савищев, А.В., Донской, М. В. Ультраструктура поджелудочной железы крыс линии «wistar albicans» // Морфологические ведомости. – 2008. – № 3-4. – С. 7-9.

54. Басов, Ф.В., Стадников, А.А., Валов, С.Д., Тарасенко, В.С., Щетинин, Н.А., Корнилов, С.А., Бобшев, А.А. Гистологическая характеристика морфологических изменений печени в условиях экспериментального острого панкреатита при использовании перфторана // Морфологические ведомости. – 2009. – № 3. – С. 279-281.

55. Беловолова, Р.А., Возлюбленный, Е.И. Обоснование дифференцированной иммунокоррекции в послеоперационном периоде у

хирургических больных с острым деструктивным панкреатитом // Медицинский вестник юга России. – 2011. – № 1. – С. 29-32.

56. Бобрик, И. И., Давыденко, Л.М. Дифференцировка панкреатических эндокриноцитов у человека в эмбриогенезе // Арх. анат. – 1991. – Т. 100. – Вып. 2. – С. 42-48.

57. Бобылев, А.Л. Морфологические изменения печени при местном лечении окситоцином в условиях экспериментального острого панкреатита / А.А. Бобылев // Морфология. – 2011. – № 5. – С. 72.

58. Богданов, В.В. Гистоморфологические особенности экзокринного отдела поджелудочной железы белых крыс при длительном питании диспергированной пищей / В.В. Богданов, В.Ф. Сыч, Н.А. Цыганова // Морфологические ведомости. – М. – Берлин. – 2009. – № 1-2. – С. 5-7.

59. Боженков, Ю.Г., Шалин, С.А. Профилактика панкреатита при повреждении поджелудочной железы // Хирургия. – 2003. – № 2. – С. 49-52.

60. Боженков, Ю. Г. Практическая панкреатология: рук. для врачей : учеб. пособие по подгот. врачей в системе последиплом. образования / Ю.Г. Боженков, А.Н. Щербюк, С.А. Шалин. – М. : Мед. кн. ; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2003 (Люберцы (Моск. обл.) : ПИК ВИНТИ). – 209 с.

61. Бойко, Ю.Г. Роль микроциркуляторных расстройств в патогенезе панкреатитов / Ю.Г. Бойко // в кн.: Материалы 2-го Всесоюзного съезда гастроэнтерологов. – 1978. – С. 123-124.

62. Большаков, В., Новикова, Н., Солдатова, В. Фитопробиотик Провитол для поросят-сосунов // Животноводство России. – 2013. – Специальный выпуск по свиноводству. – С. 53.

63. Бондаренко, В.М., Петровская, В.Г. Ранние этапы развития инфекционного процесса и двойственная роль нормальной микрофлоры. // Вестник РАМН. – 1997. – С. 7-10.

64. Борисов, Л. Б., Смирнова, А. М. Микробиология. – М. : Медицина, 2001. – С. 364-375.

65. Боровкова, Н. В. Вторичный иммунодефицит при гнойно-септических осложнениях хирургических заболеваний: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2011. – 49 с.

66. Бородин, Ю. И., Коненков, В. И. Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии: от истоков к перспективам / Материалы XII Международной конф. Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям. Новосибирск. – 2016. – С. 5-8.

67. Бородин, Ю.С., Васильева, М.Б., Ларионов, П.М., Асташов, В.В., Янкайте, Е.В. Гемомикроциркуляторное русло поджелудочной железы при остром экспериментальном панкреатите // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. –Т. 141. – № 4. – С. 478-480.

68. Брискин, Б.С., Яровая, Г.А., Савченко, З.И. и соавт. Иммуные и ферментные нарушения у больных острым панкреатитом // Хирургия. – 2001. – С. 21-24.

69. Буданцев, М.В. Ветеринарно-санитарная характеристика продуктов убоя свиней при патологии поджелудочной железы / М.В. Буданцев, И.Г. Серегин // Материалы 8-й Международной научной конференции студентов и молодых учёных «Живые системы и безопасность населения». – М. : МГУПБ, 2010. – С. 205-206.

70. Будурова, М.Д., Затевахин, И.И., Цициашвили, М.Ш., Шепилова, Ж.И. Современные подходы к диагностике панкреонекроза // Российский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 15-21.

71. Бурневич, С. З. Деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы / С.З. Бурневич, Б.Р. Гельфанд, Б.Б. Орлов и соавт. // Вестник хирургии им. Грекова. – 2000. – Т. 159. – № 2. – С. 116-123.

72. Буров, С.В., Степаненко, В.С., Шуктомова, Г.Р. Физиология пищеварения сельскохозяйственных животных // ФГОУ ВПО «Донской государственный аграрный университет». – 2014. – 30 с.

73. Вансяцкая, В. К. Морфометрические и анатомические особенности строения сердца у крупного рогатого скота, свиньи и верблюда одногорбого /

В.К. Вансяцкая, Е.А. Кирпанева // Сельское хозяйство – проблемы и перспективы: сб. науч. тр. УО ГГАУ. – Гродно, 2014. – С. 29-35.

74. Васильева, О.И. Принципы анатомически обоснованной декомпрессивно-диализной терапии региона поджелудочной железы при тяжелом панкреонекрозе // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 10-14.

75. Вашетко, Р.В., Толстой, А.Д., Курыгин, В.Е. и др. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. – СПб. : Питер, 2000. – 309 с.

76. Величенко, В.М. Острый панкреатит в эксперименте и клинике. – Минск, 1971. – 111 с.

77. Верин, В.К., Гамзатов, Х.А., Сафронова, Г.М. Адаптационно-компенсаторные реакции тканей печени животных в динамике развития экспериментального перитонита // Морфология. – 2004. – Т. 126. – № 4. – С. 29.

78. Винник, Ю.С., Дунаевская, Ю.Ю. Иммунодефицит при тяжелом остром панкреатите // Новости хирургии. – 2013. – Т. 1. – № 4. – С. 40-44.

79. Винник, Ю.С., Черданцев, Д.В., Миллер, С.В. и др. Влияние способа оперативного вмешательства на синдром системной воспалительной реакции при остром панкреатите // Актуальные проблемы современной хирургии: материалы Международного хирургического конгресса. – М., 2003. – С. 31.

80. Виноградов, В. В., Арипов, У. А., Гришкевич, Э. В., Данилов, М. В. Хирургия панкреатита. – Ташкент : Медицина, 1974. – 266 с.

81. Владимиров, В.Г., Сергеенко, В.И. Острый панкреатит / Экспериментально-клинические исследования. – М. : Медицина, 1986. – 240 с.

82. Власов, А.П. и др. Системный липидный дистресс-синдром при панкреатите. – Саранск: Красный Октябрь, 2004. – 316 с.

83. Власов, А.П., Крылов, В.Г., Тарасова, Т.В. и др. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии. – Москва : Наука, 2008. – 374 с.

84. Волкова, О.В., Пекарский, М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. – М. : Медицина, 1976. – 67 с.

85. Воскресенский, В.М. Острые панкреатиты. – Москва : Медгиз, 1951. – 245 с.

86. Гаврилюк, В.П., Назаренко, П.М., Конопля, А.И. Структурно-функциональные нарушения эритроцитов и их коррекция у больных с легким и тяжелым течением острого панкреатита // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – Курск, 2007. – № 3. – С. 29-36.

87. Гайворонский, И.В., Ничипорук, Г.И. Сосуды и нервы внутренних органов – 2010. – URL : <https://www.booksmed.com/fiziologiya/1779-sosudy-i-nervy-vnutrennix-organov-gajvoronskij-iv-uchebnoe-posobie.html>.

88. Гальперин, Э. И., Дюжева, Т.Г. Лекции по гепатобилиарной хирургии. – Москва: ВИДАР-М, 2011. – 536 с.

89. Гельфанд, Б. Р. и соавт // Consilium Medicum. – 2000. – Т. 2. – № 9. – С. 367-373.

90. Гельфанд, Е.Б., Бурневич, С.З., Бражник, Т.Б. Антибактериальная терапия абдоминальных хирургических инфекций // Российский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. – № 1. – С. 8-9.

91. Герасименко, М.С. Сравнительная анатомия васкуляризации сердца животных: автореф. дисс. ... канд. вет. наук. – Санкт-Петербург, 2005. – С.24.

92. Глушкина, В. М. Острый панкреатит / В.М. Глушкина. – Л. : Медицина, 1972. – 207 с.

93. Горбушина, З. Е. Острые панкреатиты / З.Е. Горбушина. – Кишинев, 1971. – 158 с.

94. Громов, М.С., Александров, Д.А., Скороход, А.М. и соавт. Методика профилактики осложнений при повреждениях поджелудочной железы // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5. – № 3. – С. 440-443.

95. Губергриц, Н. Б. Панкреатология: от прошлого к будущему // Вестник клуба панкреатологов. – 2009. – № 2. – С. 13-23.

96. Губергриц, Н.Б., Христинич, Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк : ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.

97. Губергриц, Н.Б. Возможности лабораторной диагностики заболеваний поджелудочной железы / Н.Б. Губергриц // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 7. – С. 93-101.

98. Гусев, Е.Ю., Юрченко, Л.Н. Системное воспаление как типовой патологический процесс // Вестник медицинской академической науки. – 2004. – № 4. – С. 17-20.

99. Гусейнов, Т.С., Гусейнова, С.Т., Гасанова, М.А., Кудаева, П.Д. Анатомия лимфатического русла и регионарных лимфоузлов поджелудочной железы человека // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – № 7 (1). – С. 91-94.

100. Давлетова, Л.В. Взаимосвязь эмбриогенеза желудочно-кишечного тракта овец и свиней с условиями внутриутробного питания // Докл. ВАСХНИЛ. – М., 1975. – № 4. – С. 29-32.

101. Давыдовский, И. В. Алексей Иванович Абрикосов // Вестник АМН СССР. – 1955. – № 2.

102. Двинянинова, Н.А., Вискунов, В.Г. Тайна панкреатической драмы. Новосибирск : Конкурент, 2009. – 196 с.

103. Дибиров, А.А. Причины летальности при панкреонекрозе и пути ее снижения / А.А. Дибиров, Г.С. Рыбаков, А.А. Ашимова, А.А. Юанов, Ю.И. Рамазанова, Т.А. Атаев, В.М. Талханов, А.М. Алиев // Инфекции в хирургии. – 2012. – Т. 10. – № 2. – С. 21-25.

104. Дилекова, О.В., Квочко, А.Н. Цитоархитектоника эндокриноцитов поджелудочной железы свиней в постнатальном онтогенезе // Вестник КрасГАУ. – 2016. – № 12. – С. 57-62.

105. Должиков, А. А. Клеточный состав эпителия протоков поджелудочной железы морских свинок / А. А. Должиков, В. П. Жарков // Сб. научн. тр. Курский гос. мед. ин-т. – Курск, 1993. – С. 11.

106. Дюбенко, К.А. Микроциркуляторное русло поджелудочной железы при остром панкреатите / К.А. Дюбенко // Клиническая хирургия. – 1985. – № 11. – С. 30-31.

107. Дюжева, Т.Г., Джус, Е.В., Шефер, А.В. и др. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – № 1. – С. 92.

108. Евдокимов, П. А. Нервы поджелудочной железы человека // М-лы к макро-микр. в.н.с. и желез слизистых оболочек и кожи. – М., 1948. – С. 45-57.

109. Елецкая, О. И. Острый панкреатит. Л. : Медицина, 1971. – 175 с.

110. Елецкий, Ю.К., Яглов, В.В. Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных. – М. : Наука, 1978. – С. 165.

111. Есина, Д.И., Селезнев, С.Б., Куликов, Е.В. Характеристика морфологических особенностей поджелудочной железы собак при патологии // Вестник РУДН, серия Агротомия и животноводство. – 2012. – № 2. – С. 25-31.

112. Ефимов, А. Л. Изменения микроциркуляторного русла при остром панкреатите и их прогностическое значение (экспериментально-клиническое исследование). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2006. – 26 с.

113. Ефремовцева, О. П. Стратегии диагностики и иммунотерапии сепсиса // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2005. – Т. 2. – № 2. – С. 35-39.

114. Железнов, Л. М. Внутриорганный трехмерный гистотопография поджелудочной железы // Морфология. – СПб, 2000. – С. 46.

115. Жичкина, Л. В., Касумов, М. К., Марцинковская, И. В. Панкреатит и дисбактериоз у кошек и собак // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2010. – № 3 (7). – С. 43-49.

116. Зайцев, С.Ю. Биохимия животных. Фундаментальные и клинические аспекты : пособие / С.Ю. Зайцев, Ю. В. Конопатов. – СПб. : Изд-во Лань, 2004. – 384 с.

117. Захарова, И.В. Строение поджелудочной железы крысы в норме и после воздействия гравитационных перегрузок // Диссертация ... канд. мед. наук. – СПб, 2006. – 16 с.

118. Зеленевский, Н.В. Практикум по ветеринарной анатомии. – Т. 2. – Санкт-Петербург : Грамота+, 2007. – 85 с.

119. Иванов, Ю.В. Новые подходы к фармакотерапии острого панкреатита // Лечащий врач. – 2000. – № 1. – С. 62-64.

120. Иванова, О.В. Эндокринный аппарат эпителия толстой кишки некоторых позвоночных в онтогенезе и эксперименте : автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб, 1995. – 23 с.

121. Ивашкин, В.Т., Маев, И.В., Охлобыстин, А.В. с соавт. Рекомендации Российского гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ЭНПЖ // РЭГГК. – 2018. – № 28 (2). – С. 72-100.

122. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 196 с.

123. Канаян, А. С. Патологическая анатомия и патогенез панкреатита (экспериментальное исследование) : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук. – Москва, 1985. – 37 с.

124. Капралова, Л. Т. О сравнительном росте поджелудочной железы у плодов овец и свиней / Л.Т. Капралова // Эмбриональное развитие сельскохозяйственных животных. – М. : Наука, 1967. – С. 66.

125. Карташов, С.Н., Ключников, А.Г., Бутенков, А.И., Тазаян, А.Н. Особенности морфологических изменений легких у свиней // Ветеринария Кубани. – 2009. – № 4. – С. 41-45.

126. Келейников, А.Б., Григорьева, Т.И., Власов, А.П., Начкина, Э.И., Рубцов, А.А., Лещанкина, Н.Ю., Потянова, И.В. Мембранодестабилизирующие процессы в прогрессировании острого экспериментального панкреатита и их коррекция // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI. – № 1. – С. 165-166.

127. Клиническая хирургия / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 310.

128. Ковальский, Г.Б. Возрастные особенности структурного обеспечения функции яичников // Бюл. эксп. биол. и медицины. – 1984. – Т. 98. – № 12. – С. 759-761.

129. Козинец, Г.И., Макарова, В.А. Исследование системы крови в клинической практике. – М. : Триада-Х, 1997. – 480 с.

130. Кон, Е. М. Острый панкреатит: клиника, диагностика, программа комплексного лечения / Е.М. Кон, В.А. Черкасов, М.Г. Урман и др. – Пермь, 2001. – С. 208.

131. Коновалов, Е. П. Этиология и патогенез острого панкреатита (обзор литературы) // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2000. – № 2. – С. 48-53.

132. Кореневич, Н. Н. Вопросы этиологии, патогенеза и лечения острого экспериментального панкреатита новыми препаратами из класса селенофена : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Витеб. гос. мед. ин-т. – Витебск, 1968. – 26 с.

133. Коробов, А. В., Щербаков, Г. Г. Внутренние болезни животных. – СПб. : Лань, 2009. – 734 с.

134. Коротько, Г.Ф. Секрция поджелудочной железы / Г.Ф. Коротько. – М. : Триада-Х, 2002. – 224 с.

135. Костюкевич, С.В., Иванова, В.Ф., Пузырев, А.А. Ультраструктура эндокринных клеток поджелудочной железы собаки // *Морфология*. – 2006. – № 6. – С. 68-72.

136. Костюченко, А.Л., Филин, В.И. Неотложная панкреатология : справочник для врачей. – Изд. 2-е, исправленное и дополненное. – СПб. : Деан, 2000. – 480 с.

137. Кошелев, В.Б. и др. Перестройка структуры сосудистого русла при разных функциональных состояниях организма // *Успехи физиологических наук*. – 1991. – Т. 22. – № 3. – С. 41-60.

138. Крутикова, И. Ф. Клинические аспекты морфологии лимфатического дренажа поджелудочной железы // *Научные труды ЛСГМИ*. – Л., 1970. – С. 107-109.

139. Кубышкин, В.А. Дренирующие операции при остром панкреатите. *Хирургия*. – 1996. – № 4. – С. 24-32.

140. Кукош, М. В. Острый деструктивный панкреатит : учебное пособие / М.В. Кукош, М. С. Петров. – Н. Новгород : Издательство НГМА, 2006. – С. 180.

141. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Высшая школа. – 1990. – 350 с.

142. Ленинджер, А. Основы биохимии. – М., 1985. – 368 с.
143. Лобанов, С.Л., Троицкая, Н.И. Значение изменений микроциркуляции при панкреонекрозе в первые сутки заболевания для прогноза исхода болезни // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 2. – С. 2-6. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>.
144. Лобанов, С.Л., Ханина, Ю.С., Лобанов, Л.С., Троицкая, Н.И. Цитокиновый профиль перитонеального экссудата при остром деструктивном панкреатите // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5 (75). – С. 86-88.
145. Лобачев, С. В. Острые панкреатиты. – М. : Медгиз, 1953. – 176 с.
146. Логинов, А.С., Винокурова, Л.В., Астафьева, О.В., Банифатов, П.В., Черноярова, О.Д., Кондашова, З.Д. Ингибирующая способность сыворотки крови по отношению к липазе у больных хроническим панкреатитом // Российский Гастроэнтерологический журнал. – 1999. – № 1.
147. Лузиков, В.Н. Регуляция формирования митохондрий: молекулярные аспекты. – М., 1980. – 154 с.
148. Лукина, Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1998. – № 8 (5). – С. 7-13.
149. Лупальцев, В.И., Кутафин, Ю.Н. Нарушения микроциркуляции в патогенезе острого послеоперационного панкреатита // Клиническая хирургия. – 1981. – № 11. – С. 13-15.
150. Люкова, Ю.П. Ультраструктура гепатоцитов у свиньи в онтогенезе : автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Воронеж, 1994. – С. 25.
151. Маевский, Е.И., Кондрашова, М.Н. Сукцинатная фракция дыхания – наиболее чувствительная характеристика митохондрий при небольших изменениях физиологического состояния животных // Мат. Всесоюз. сем. «Регуляция энергетического обмена и физиологического состояния». – Пущино, 1978. – С. 23-32.
152. Маждраков, Г.М. Болезни поджелудочной железы. – София : Медицина и физкультура, 1961. – 188 с.

153. Макаров, Н. В. Топография и строение поджелудочной железы некоторых пушных зверей / Н. В. Макаров // Уч. запис. Петрозавод. университета. – Петрозаводск, 1967. – Т. XV. – Вып. 4. – С. 28.

154. Макевнина, В.А. Сравнительная макромикроморфология поджелудочной железы и печени некоторых видов пушных зверей : автореф. ... канд. биол. наук / В. А. Макевнина. – Казань, 1981. – 24 с.

155. Максименков, А.Н. Хирургическая анатомия живота. – М. : Рипол-Классик. – С. 389-424. – URL : <https://play.google.com/store/books/details>.

156. Малков, Н.А. Микроциркуляторное русло поджелудочной железы симментальского скота // Исследов. по морфолог. и физиолог. с.-х. ж-х. – Благовещенск : СХИ, 1981. – С. 3-7.

157. Маль, С.В. Об экспериментальном изучении антиоксидантной терапии острого панкреатита / С.В. Маль // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4. – № 2. – С. 216-219.

158. Мартов, Ю. Б. Острый деструктивный панкреатит / Ю.Б. Мартов, В.В. Кирковский, В. Ю. Мартов. – Минск : БелМедКнига, 2007. – 210 с.

159. Мартусевич, А. К. Количественная оценка результатов свободного и инициированного кристаллогенеза биологических жидкостей субстратов : учебное пособие. – Нижний Новгород, 2008. – 28 с.

160. Махнев, А.В., Шнейдер, В.Э., Мусин, В.М., Созонов, А.И. Некоторые аспекты применения криоапликации в хирургии поджелудочной железы // Медицинская наука и образование Урала. – 2004. – № 3-4. – С. 162.

161. Маховых, М.Ю., Шевченко, Б.П. Особенности строения долей и протоков поджелудочной железы собак в постнатальном онтогенезе // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2005. – Биологические науки. – С. 107-108.

162. Машарипова, Ю.К., Шамсутдинова, М.И. Хронический панкреатит: цитокины и клиническое течение // Вестник науки и образования. – 2019. – № 19 (73). – Ч. 3. – С. 49-50.

163. Маят, В.С., Атанов, Ю.П., Буромская, Г.А. Нерешенные вопросы лечения панкреонекроза / Хирургия. – 1993. – № 10. – С. 5-10.

164. Мельман, Е.П. Функциональная морфология иннервации пищеварения. – М. : Медицина, 1970. – 327 с.

165. Меньшиков, В.В. Критерии оценки методик и результатов клинических лабораторных исследований : справочное пособие. – М. : Изд. Лабора, 2011. – 328 с.

166. Минушкин, О.Н. Хронический панкреатит, патогенез, диагностика, фармакотерапия / О.Н. Минушкин // Эффективная фармакотерапия. – 2006. – № 1. – С. 16-23.

167. Митрейкин, В.Ф., Калинина, Н.М., Фабричников, С.В., Фабричникова, Н.И. Цитокины и их роль в развитии типовых патологических процессов : пособие для врачей. – СПб., 2000.

168. Можейко, Л. А. Структурная гетерогенность эндокринных островков поджелудочной железы. Часть II. Различия островков Лангерганса в зависимости от особенностей морфогенеза // Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. – № 2. – С. 123-127.

169. Молдавская, А.А., Савищев, А.В. Ультраструктура поджелудочной железы человека в зародышевом периоде пренатального онтогенеза // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 2. – С. 51-52.

170. Морозов, С.В., Полуэктов, В.Л., Долгих, В.Т. Профилактика острого послеоперационного панкреатита (обзор литературы) // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11. – № 4. – С. 90-94.

171. Морозова, С.Г., Ашанина, Г.А. Исследование влияния гелий-неонового лазерного излучения на цитохимический профиль лейкоцитов цельной крови *in vitro* // 56-я науч. конф. молодых ученых и студентов СГМУ. – Саратов, 1995. – С. 156-157.

172. Мухамеджанов, Р.Р., Китиашвили, И.З., Костенко, Н.В. Коррекция показателей гуморального иммунитета и цитокинового каскада у пациентов с осложненными формами панкреатита // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – С. 163-167.

173. Наа-Кай, Г.К. Цитохимические показатели клеток крови и иммуноморфологические реакции в органах пищеварения белых крыс при экспериментальном пастереллезе и под влиянием иммуномодуляторов : автореф. дисс. ... канд. вет. наук. – М., 1996. – С. 16.

174. Надеев, А.П., Шкурупий, В.А. Печень плодов человека при гематогенном инфицировании (морфометрическое исследование) // Архив патологии. – 2006. – № 1. – С. 30-32.

175. Нарциссов, Р.П. Цитохимические исследования крови. – М., 1996. – 325 с.

176. Нахла, И. Особенности строения, топографии и кровоснабжения поджелудочной железы кроликов породы шиншилла // Морфофункцион. особенности строен. и реактивности органов и тканей с.х. животных и пушн. зверей. – Л., 1989. – С. 50-53.

177. Начкина, Э.И., Власов, А.П., Лещанкина, Н.Ю., Арсентьев, И.Н. Токсические поражения легких и сердца при остром панкреатите и их коррекция // Медицинский альманах. – 2010. – № 1 (10). – С. 159-161.

178. Нестеренко, Ю.А., Лаптев, В.В., Михайлузов, С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. – М. : Бином-пресс, 2004. – 304 с.

179. Никитин, А.А., Фомичев, В.В. Математический анализ. Углубленный курс : учебник и практикум для академического бакалавриата. – М. : Юрайт, 2016. – 460 с.

180. Никитин, В.Н. Секреторная функция поджелудочной железы // Физиологический журнал СССР. – 1967. – Т. 53 (8). – С. 1005.

181. Ноздрачев, А.Д., Поляков, Е.Л. Анатомия крысы. – СПб., 2001. – 464 с.

182. Огнев, Ю.В., Алексеев, А.А. Роль лимфатической системы в патогенезе острого панкреатита (обзор литературы) // Хирургия. – 1976. – № 7. – С. 140-144.

183. Омелянский, В. Л. Практическое руководство по микробиологии / под общ. ред. Заслуж. деят. науки проф. Б. Л. Исаченко. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М. ; Л. : Изд-во АН СССР, 1940. – 432 с.

184. Опи (Orie), E.L. Этиология острого геморрагического панкреатита // Бюллетень больницы Джона Хопкинса. – Т. 12. – С. 182-188.

185. Паскарь, С.В., Косачев, И.Д., Согрин, Ю.Н. Оценка тяжести иммунологических нарушений и прогнозирование развития гнойных осложнений при остром деструктивном панкреатите // Вестник СПбГУ. – 2012. – Серия 11. – Вып. 4. – С. 132-139.

186. Пашин, М.А. Коррекция панкреобилиарной системы поросят при гастроэнтерите препаратами «Малавит» и «Ветом» отдельно и в сочетании : Дис. ... канд. биол. наук: 06.02.01. – Благовещенск, 2011. – 121 с.

187. Пегельман, С.Г. Ранние морфофункциональные изменения в постнатальном онтогенезе животных / АН Эст. ССР Ин-т экспериментальной биологии. – Таллин : Валгус, 1966. – 230 с.

188. Первушин, В. Ю. Иннервация поджелудочной железы : автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Казань, 1967. – 26 с.

189. Первушин, В.Ю. Иннервация поджелудочной железы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1967. – 28 с.

190. Петренко, В.М. Анатомия легких у белой крысы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10-3. – С. 414-417.

191. Петренко, В.М. Поджелудочная железа у белой крысы // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 12. – С. 34-35.

192. Плеханов, А.Н. О некоторых аспектах острого панкреатита (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6 (1). – С. 236-240.

193. Полушин, Ю.С. и соавт., Острый послеоперационный панкреатит. – СПб. : Издательство Фолиант, 2003. – 160 с.

194. Пронин, О.В. Анатомия поджелудочной железы // в кн.: Хирургическая анатомия живота. – Л. : Медицина, 1972. – С. 385-420.

195. Проценко, С.И., Вискунов, В.Г. Патоморфогенез органов панкреатодуоденальной зоны при экспериментальном панкреонекрозе,

индуцированном введением трипсина // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4. – № 2. – С. 384-389.

196. Проценко, С.И., Вискунов, В.Г. Патоморфологический анализ органов гепатопанкреатодуоденальной зоны при жировом панкреонекрозе и его коррекция сандостатином // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25. – № 3. – С. 64-68.

197. Проценко, С.И., Вискунов, В.Г., Надеев, А.П. Патоморфологические изменения протоковой системы поджелудочной железы при жировом и геморрагическом панкреонекрозе в эксперименте // Арх. патол. 2011. – № 1. – С. 38-40.

198. Процина, А. Е., Савельев, С. В. Иммуногистохимическое исследование распределения α - и β -клеток в разных типах островков Лангерганса поджелудочной железы человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – Изд. РАМН, 2013. – Т. 155. – № 6. – С. 763-767.

199. Пугаев, А.В. Острый панкреатит / А.В. Пугаев, Е.Е. Ачкасов. – М. : ПРОФИЛЬ, 2007. – 336 с.

200. Пузырёв, А.А., Иванова, В.Ф., Костюкевич, С.В. Ультраструктура эндокринных клеток поджелудочной железы собаки // Морфология. – 2006. – № 3-4. – С. 68-71.

201. Русских, А.П., Андреева, С.Д., Панфилов, А.Б. Морфологическая характеристика биологических субстратов свиней при моделировании острого деструктивного панкреатита // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – № 1 (26). – 2012. – С. 38-42.

202. Рядинская, Н. И. Морфология поджелудочной железы у животных подсемейства настоящих оленей Алтая : автореф. дисс. ... док. биол. наук / Н.И. Рядинская. – М., 2008. – С. 9-25.

203. Савельев, В.С., Филимонов, М.И., Бурневич, З.С. Панкреонекрозы. – TVL : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 264 с.

204. Савельев, В.С., Филимонов, М.И., Гельфанд, Б.Р. Клинико-морфологическая характеристика панкреонекроза в свете хирургического лечения // Анналы хирургии. – 2001. – № 3. – С. 58-62.

205. Савельев, В. С. и соавт. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. – М. : Триада-Х, 2004. – 640 с.

206. Савельев, В. С. Острый панкреатит как проблема ургентной хирургии и интенсивной терапии / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и соавт // Consilium Medicum. – 2000. – Т. 2. – № 9. – С. 367-373.

207. Савельев, В.С. Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, В.А.Гологорский, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич, Е.Ц. Цыденжапов // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – № 6. – С. 28-33.

208. Савельева, Е.С. Иммуногистохимическая организация эндокринной ткани поджелудочной железы некоторых видов лучеперых рыб (Actinopterygii) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – № 1. – С. 8-14.

209. Савельева, Е.С. Исследование локализации инсулин-, глюкагон-, соматостатин позитивных клеток островков Лангерганса в различные периоды годового цикла безхвостых земноводных // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2013. – № 1. – С. 10-14.

210. Савищев, А. В. Ультраструктурная организация поджелудочной железы в условиях изменения кислородного режима // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 7. – С. 58-62.

211. Савищев, А.В., Молдавская, А.А. Особенности ультраструктуры поджелудочной железы человека в поздние сроки плодного периода пренатального онтогенеза // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 7. – С. 87.

212. Сагидова, С.А., Балыкин, М.В. Влияние гипоксической нагрузки на изменения микроциркуляторного русла в различных отделах сердца крыс // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 82-88.

213. Сайдалиходжаева, О. З. Активность панкреатических ферментов в ранние сроки острого экспериментального панкреатита у крыс / О.З. Сайдалиходжаева, Н.М. Юлдашев, А.Н. Данияров и соавт // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2002. – № 4. – С. 526-529.

214. Саклаков, В.С. Диагностика и классификация повреждений поджелудочной железы // Хирургия. – 2004. – № 3. – С. 10-12.

215. Самотесов, П.А., Макаров, Л.К., Вериги, Л.И. Соединительнотканый остов поджелудочной железы // Реактивность системы крови и соединительной ткани в норме и при нарастании функций. – Иркутск, 1987. – С. 80-83.

216. Сапин, М. Р., Борзяк, Э. И. Внеорганные пути транспорта лимфы. – М. : Медицина, 1982. – 264 с.

217. Сапин, М.Р., Никитюк, Д.Б., Швецов, Э.В. Атлас нормальной анатомии человека. В двух томах. – 2007. – Т. 2. – 472 с.

218. Сенаторова, А.С. Поджелудочная железа и энзимология в педиатрии / А.С. Сенаторова, Е.В. Омельченко // Вестник Клуба Панкреотологов. – 2014. – № 1 (22). – С. 18-23.

219. Скутова, В.А., Данилов, А.И., Феоктистова, Ж.А. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики и комплексного лечения // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 78-84.

220. Смаглюк, М., Фернандез, Х.И. Амилаза увеличит привесы поросят // Ветеринарный вестник Кубани. – 2013. – № 2. – С. 25-26.

221. Степанян, Ю.С. Структурные изменения в поджелудочной железе при гипотермии // Морфологические ведомости. – 2007. – № 3-4. – С. 283-284.

222. Тарасенко, В. С., Смолягин, А. И., Кубышкин, В. А. Особенности иммунного статуса при остром панкреатите // Хирургия. – 2000. – № 8. – С. 51-55.

223. Тельцов, Л.П. Закономерности органогенеза млекопитающих и наследственность // Актуальные проблемы сельскохозяйственного производства. Матер. межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 70 летию ЧГСХА. – Чебоксары, 2001. – С. 358-364.

224. Тельцов, Л.П. Закономерности органогенеза позвоночных животных // Оптимизация кормления с.-х. животных / Межвуз. сб. науч. тр. – Саранск, 1993. – С. 60-65.

225. Тельцов, Л.П. Органогенез млекопитающих (закономерности развития, периодизация, критические фазы) // Матер. Всероссийской н.-пед. конф. патологоанатомов ветеринарной медицины. – Омск, 2000. – С. 226-228.

226. Тельцов, Л.П. Столяров, В.А., Шигин, М.Е. Наследственность и этапности развития в онтогенезе // Естественно-технические исследования; теория, методы, практика. Межвуз. сб. науч. тр. – Саранск, 2000. – С. 122-124.

227. Тельцов, Л.П. Этапность развития органов человека и животных и наследственность в онтогенезе // Матер. Междунар. конф. «Естествознание на рубеже столетий». – Т. 2. – М. : Дагомыс, 2001. – С. 135-140.

228. Тельцов, Л.П., Кокорев, В.А., Шашанов, И.Р. Периодизация развития свиней в эмбриогенезе // Морфологический статус млекопитающих и птиц. 3-я науч. конф. морфологов. – Симферополь, 1995. – С. 10-11.

229. Тельцов, Л.П., Музыка, Л.Л., Столяров, В.А. Органогенез позвоночных животных // Российские морфол. ведомости. – № 2. – М., 1995. – С. 77-82.

230. Тельцов, Л.П., Соловьева, Л.П. Наследственность и этапность развития органов человека и животных в онтогенезе // Российские морфологические ведомости. – № 1-2. – М., 2001. – С. 153-155.

231. Тельцов, Л.П., Столяров, В.А., Шагиахметов, Ю.С. Критерии определения критических фаз развития органов в онтогенезе // Матер. IV съезда Российских морфологов. Российские морфологические ведомости. – № 1-2. – М., 1999. – С. 147-148.

232. Тельцов, Л.П., Чикирин, Н.П. Практическая ветеринария и критические фазы развития животных // Матер.науч.-произв. конф., посвящ. 190-летию высшего ветеринарного образования в России. – Т. 2. – Санкт-Петербург, 1998. –С. 96-98.

233. Тельцов, Л.П., Шашанов, И.Р. Управление онтогенезом сельскохозяйственных животных // XIV Огаревские чтения: Докл. науч. конф. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 1995. – С. 191-192.

234. Тельцов, Л.П., Шашанов, И.Р., Кирилина, Н.Е. Критические фазы развития животных и наследственность // Естественно-технические исследования: теория, методы, практика. Межвуз. сб. науч. тр. – Саранск, 2000. – С. 124-126.

235. Тельцов, Л.П. Концепция выращивания животных и увеличения продукции животноводства в 2-3 раза / Л.П. Тельцов // Современные наукоемкие технологии. Сельскохозяйственные науки. – 2004. – № 2. – С. 27-32.

236. Терещенко, И.В., Каюшев, П.Е. Секреция грелина у больных, оперированных по поводу желчнокаменной болезни // Хирургия. – 2011. – № 10. – С. 39-42.

237. Толстой, А.Д., Попович, А.М. Иммунные нарушения и методы иммуноориентированной терапии при остром деструктивном панкреатите // Terra medica. – 2003. – № 4. – С. 28-31.

238. Толстой, А.Д., Андреев, М.И., Супаташвили, С.П., Козлов, В.К., Медведев, Ю.В. Лечение перипанкреатического инфильтрата при остром деструктивном панкреатите. – СПб. : Изд-во С.-Петербур. ун-та, 2001. – 31 с.

239. Толстой, А.Д., Гольцов, Р.В. Возможности «обрыва» деструктивного процесса на ранних стадиях панкреонекроза // Хирургия. Приложение к журналу Consillium-medicum. – 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 29-31.

240. Троицкая, Н.И. Изменения микроциркуляции при различных формах острого панкреатита // Врач-аспирант. – 2013. – № 43 (59). – С. 473-477.

241. Тяглова, И. Ю., Ситдинов, Р. И., Каримова, А. З. Морфологические особенности почки белой крысы // Ученые записки Казанской государственной ветеринарной академии им. Н.Э. Баумана. – 2013. – С. 333-337.

242. Удовин, Г.М., Тайгузин, Р.Ш. Морфологические особенности септомаргинальных трабекул сердца свиньи // V съезд Всесоюзного териологического общества АН СССР. Тез. докл. – Т. 1. – М., 1990. – С. 232.

243. Фархутдинов, Р.Р. Перекисное окисление липидов при остром панкреатите / Р.Р. Фархутдинов, Х.С. Бикмухаметова, В.А. Власюк // В кн.: Лекарственное воздействие на воспалительные, трофические и иммунологические процессы. – Уфа, 1980. – С. 44-46.

244. Федоренко, В.Н., Надеев, А.П., Пустоветова, М.Г. Патоморфологические изменения органов панкреатодуоденальной зоны при

остром экспериментальном панкреатите и в условиях его коррекции // Бюллетень СО РАМН. – Т. 34. – № 4. – 2014. – С. 11-17.

245. Федоровская, Н.С., Андреева, С.Д., Ковалева, Л.К., Федоровский, А.М., Дьяконов, Д.А. Атлас селезенки (видовые особенности у человека и млекопитающих животных) : монография. – Киров : Аверс, 2011. – 105 с.

246. Филимонов, М.И., Гельфанд, Б.Р., Бурневич, С.З. Острый панкреатит : пособие для врачей / под ред. академика РАН и РАМН В.С. Савельева. – М., 2000. – С. 59.

247. Филин, В.И., Костюченко, А.Л. Неотложная панкреатология. – С.-Петербург : Питер, 1994. – 410 с.

248. Филиппов, С.И., Шалин, С.А., Арестович, Р.А., Малюк, А.И., Кирсанов В.М. Хирургическое лечение больных острым деструктивным панкреатитом с применением низкочастотного ультразвука // Клинические и фундаментальные аспекты критических состояний. Материалы научно-практической конференции, посвященной 15-летию Городской клинической больницы скорой медицинской помощи. – 2005. – № 1. – С. 403-408.

249. Хейхоу, Ф.Г.Дж., Кваглино, Д. Гематологическая цитохимия. – М. : Медицина, 1983. – С. 320.

250. Чаплинский, В.В., Гнатышак, А.И. Острый панкреатит. – М. : Медицина, 1972. – 268 с.

251. Черешнев, В.А., Гусев, Е.Ю. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. – № 2. – С. 17.

252. Черешнев, В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Мед. иммунол. – 2001. – Т. 3. – № 3. – С. 361-368.

253. Черноярова, О.Д., Астафьева, О.В., Винокурова, Л.В., Кондашова, З.Д. Ингибиторная способность крови по отношению к липазе у больных хроническим панкреатитом // Российский гастроэнтерологический журнал. – 1998. – № 2. – С. 103.

254. Чернух, А.М. Воспаление (очерки патологии и экспериментальной терапии). – М. : Медицина, 1979. – 448 с.

255. Числовский, К.И. Асимметрии иннервации поджелудочной железы и её практическое значение / К.И. Числовский // Нов. хир. арх. – 1960. – № 1. – С. 24.

256. Шалимов, А.А., Грубник, В.В., Горовиц, Д., Зайчук, А.И., Ткаченко А.И. Хронический панкреатит. Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения. – Киев : Здоров'я, 2000. – 256 с.

257. Шевченко, А.Д. Топография поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки овец эдильбаевской породы / А.Д. Шевченко, М.С. Сеитов, Д.Ф. Давлетбердин // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2010. – № 3. – С. 197-199.

258. Шелагуров, А.А. Болезни поджелудочной железы / А.А. Шелагуров. – М. : Медицина, 1970. – 292 с.

259. Шубич, М. Г., Нестерова, И. В. Щелочная фосфатаза лейкоцитов в норме и патологии // Лабораторное дело. – 1980. – № 3. – С. 150-154.

260. Шубникова, Е.А. Морфология и цитофизиология поджелудочной железы / Е.А. Шубникова // Руководство по физиологии. Физиология пищеварения. – Д. : Медицина, 1974. – С. 136-177.

261. Шугаев, А.И. Парасимпатическая иннервация поджелудочной железы. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/parasimpaticheskaya-innervatsiya-podzheludochnoy-zhelezy/viewer>.

262. Эрнандез, Х. Основные проблемы при лечении панкреатита / Х. Эрнандез и др. – Focus, 2010. – 47 с.

263. Яглов, В.В. Биология ацино-островковых клеток поджелудочной железы // В кн.: Эволюционная эндокринология поджелудочной железы. – Л. : Наука, 1977. – С. 82-89.

264. Яглов, В.В., Яглова, Н.В. Актуальные проблемы биологии ациноостровковых клеток поджелудочной железы // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 7. – С. 28-35.

265. Akute und chronische Pankreaserkrankungen. – Witzstrock, Baden-Baden, Koln, New York, 1978. – S. 28-56.

266. Andersen, D. K., Topazian, M. D. Pancreatic head excavation: a variation on the theme of duodenum-preserving pancreatic head resection // Arch. Surg. – 2004. – Vol. 139. – № 4. – P. 375-379.

267. Andrew, A., Kramer, B., Rawdon, B. The embrionic origin of the gastrointestinal tract // Gen. and Comp. Endocrinol. – 1982. – Vol. 47. – N. 2. – P. 249-265.

268. Andrew, A., Rawdon, B.B. The embrionic origin of connective tissue mast cells // Anat. – 1987. – Vol. 150. – P. 219-227.

269. Andrzejewska, A., Szynaka, B., Stokowska, W., Szynaka, P. Does lead acetate intoxication damage acinar cell nuclei in the rat pancreas? Ultrastructural observations // Mater Med. Pol. – Apr-Jun 1995. – № 27(2).

270. Appelros, S., Borgstrom, A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden // Br. J. Surg. – 1999. – № 86. – P. 465-470.

271. Astaldi, Q., Verqa, L. Glycogen content of the cells of lymphatic leukaemia // Acta Haemat. – 1957. – № 17. – P. 129.

272. Bainton, D.F., Farguhar, M.G. Differences in enzyme content of azurophil and specific granules of polymorhonuclear leucocytes. II Cytochemistry and electron microscopy of bone marrow cells // J. cell Biol. – 1968. N 39. – P. 299.

273. Banerjee, I., Fuseler, J.W., Price, R.L., Borg, T.K., Baudino, T.A. Determination of cell types and numbers during cardiac development in the neonatal and adult rat and mouse // J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 293, N 3. – P. 1883-1891.

274. Banks, P.A., Bollen, T.L., Dervenis, C., Gooszen, H.G. et c. Acute Pancreatitis Classification Working Group // Classification of acute pancreatitis. – 2013. – Vol. 62 (1). – P. 102-111.

275. Barker, C.J., Leibiger, I.B., Berggren, P.O. The pancreatic islet as a signaling hub // Adv. Biol. Regul. – 2013. – N. 53(1). – P. 156-163.

276. Bateman, A.C., Turner, S.M., Thomas, K.S.A. et al. Apoptosis and proliferation of acinar and islet cells in chronic pancreatitis evidence for differential cell loss mediating preservation of islet function // *Gut*. – 2002. – Vol. 50. – P. 542-548.

277. Berridge, B.R., Mowat, V., Nagai, H. et al. Non proliferative and proliferative lesions of heart vascular system of rats and mice // *J. Toxicol. Pathol.* – 2016. – № 29 (3).

278. Bertelli, E., Regoli, M., Orazioli, D., Bendayan, M. Association between islets of Langerhans and pancreatic ductal system in adult rat. Where endocrine and exocrine meet together? // *Diabetologia*. – 2001. – N. 44. – P. 575-584.

279. Bhatia, M., Brady, M., Shokuhi, S., Christmas, S., Neoptolemos, J.P., Slavin, J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis // *J. Pathol.* – 2000. – N. 190. – P. 117-125.

280. Bouwens, L., De-Blay. Islet morphogenesis and stem cell markers in rat pancreas // *J. Histochem. – Cytoch.* – 1996. – Vol. 44. – N. 9. – P. 947-951.

281. Bunge Gustav. Учебник физиологии человека. – Т. 1-2, пер. с нем. – СПб., 1903-1905.

282. Burcelin R., Thorens, B. Evidence that extrapancreatic GLUT2-dependent glucose sensors control glucagon secretion // *Diabetes*. – 2001. – N. 50. – P. 1282-1289.

283. Cesmebasi, Al., Malefant J., Patel S.D. et al. The surgical anatomy of the lymphatic system of the pancreas // *Clin Anat.* – 2015 May. – N. 28(4). – P. 527-537.

284. Cetin, Y. Enterochromaffin (EC) cells of the mammalian gastro-entero-pancreatic (GEP) endocrine system. Cellular source of prodynorfin-derived peptides // *Cell Tissue Res.* – 1988. – Vol. 253. – N. 1. – P. 173-179.

285. Chandra, R., Liddle, R.A. Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2013. – N. 29(5). – P. 517-22.

286. Cook, J. W. Interleukin-10 attenuates proinflammatory cytokine production and improves survival in lethal pancreatitis / J.W. Cook, S.Karakozis, D.Kim // *American Surgeon*. – 2001. – Vol. 76. – № 3. – P. 237-242.

287. De Anna, D., Pansini, G.C., Gnerrara, C., Rigobello, P. Prospettive chirurgiche in corso di pancreatite acute // *Menurva chir.* – 1980. – Vol. 35. – N. 22. – P. 1733-1744.

288. De Carvalho, Thomazini, J.A. Study of Wistar Rats Heart at Different Stages in the Evolutionary Cycle // *Int. J. Mor-phol.* – 2014. – № 32 (2). – P. 614-617.

289. Delaney, F., O'Brien, R.T., Waller, K. Ultrasound evaluation of small bowel thickness compared to weight in normal dogs // *Veterinary Radiology & Ultrasound.* – 2003. – Vol. 44 (5). – P. 577-580.

290. Dellinger, E.P., Forsmark, C.E., Layer, P., Levy, P. et c.t. Determinantbased classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / *Ann. Surg.* – 2012. V. 256(6). – P. 875-880.

291. Di Carlo, V., Nespoli, A., Chiesa, R. et al. Hemodynamic and metabolic impairment in acute pancreatitis // *World Journal of surgery.* – 1981. – Vol. 5. – P. 329- 339.

292. Dugernier, T., Starkel, P., Laterre, P.F., Reynaert, M.S. Severe acute pancreatitis: pathophysiologic mechanisms underlying pancreatic necrosis and remote organ damage // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 1996. – Vol. 59. – № 3. – P. 178-185.

293. Eberhard, D., Lammert, E. The pancreatic beta-cell in the islet and organ community // *Curr Opin Genet Dev.* – 2009, Oct. – Vol. 19(5). – P. 469-75. – doi: 10.1016/j.gde.2009.07.003.

294. Ekelund M., Andersson R., Obermuller S., Salehi A. Acute pancreatitis, expression of inducible nitric oxide synthase and defective insulin secretion // *Cell and Tissue Research.* 2003. – Vol. 313, № 3. – P. 271-279.

295. Ewald, N., Kaufmann, C., Raspe, A., Kloer, H.U., Bretzel, R.G., Hardt, P.D. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2012, May. – Vol. 28(4). – P. 338-42. – doi: 10.1002/dmrr.2260.

296. Farguhar, M.G., Bainton, D.F., Baggiolini, M., De Duve. Cytochemical localization of acid phosphatase activity in granule fractions from rabbit polymorphonuclear leucocytes // *J. cell Biol.* – 1972. – Vol. 54. – P. 141.

297. Ferrer, R., Medrano, J., Diego, M., et al. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo // *Int. J. Pancreatol.* – 2000, Aug. – Vol. 28(1). – P. 67-75. – doi: 10.1385/ IJGC:28:1:67.

298. Foitzik, T., Eibl, G., Hotz, B. et al. Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: experimental findings and clinical implications // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47. – № 1. – P. 130-138.

299. Forsmark, C.E. *Pancreatitis and its complications.* – New Jersey : Humana Press, 2005. – P. 338.

300. Greaves, P.A system of cardiovascular system. In *preclinical histopathology toxicity 3-ed.* Academic Press. – NY, 2007. – P. 270-333.

301. Gubergrits, N.B. Modern Achievements of European Pan-creatology (Following 44th Meeting of European Pancreatic Club) // *Gastroenterolog a.* – 2013. – Vol. 47. – P. 13-18.

302. Gukovsky, L., Reyes, C.N., Vaquero, E.C., Gukovskaya, A.S., Pandol, S.J. Curcumin ameliorates ethanol and nonethanol experimental pancreatitis // *American Journal of Physiology.* – 2003. – Vol. 47. – № 1. – P. 85.

303. Gullo, L., Migliori, M., Oláh, A., Farkas, G., Levy, P., Arvanitakis, C., Lankisch, P., Beger, H. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality // *Pancreas.* – 2002, Apr. – Vol. 24(3). – P. 223.

304. Haraguchi, Y., Tomoyasu, Y., Shindo, N., Hasegawa, S. et al. Apoptosis has an important role in acute necrotizing pancreatitis // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 95. – № 9. – P. 2489.

305. Hartel, M., Tempia-Caliera, A.A., Wente, M.N., Z'graggen, K., Friess, H., Buchler, M.W. Evidence-based surgery in chronic pancreatitis // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2003. – Vol. 388. – № 3. – P. 132-139.

306. Hayhoe, F.G., Flemans, R.J., Burns, G.F., Cawley, J.C. Leucocyte alkaline phosphatase scores in hairy cell leukaemia // *Brit. J. Haemat.* – 1977. – Vol. 37. – P. 158.

307. Hirota, M. Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis / M. Hirota, F. Nozawa, A. Okabe et al. // *Pancreas.* – 2000. – Vol. 21. – P. 141-146.

308. Hirota, M., Mayumi, T., Shimosegawa, T. Acute pancreatitis bundles: 10 clinical regulations for the early management of patients with severe acute pancreatitis in Japan // *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2014. – Vol. 21. – P. 829.

309. Honin, G.A., Gichev, Ju.M., Semchenko, V.V. Provizornost jendokrinnoj chasti podzheludochnoj zhelezy u krupnogo rogatogo skota v jembriogeneze [The provisionality of endocrine part of cattles pancreas in embryogenesis] // Vestnik Omskogo GAU. – 2016. – № 22(2). – P. 153-157.

310. Jaakkola, M., Nordback, I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989 // Gut. – 1993. – Vol. 34. – P. 1255-1260.

311. Johnson, C.D., Kingsnorth, A.N., Imrie, C.W. et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipa fant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis // Gut. – 2001. – Vol. 48. – P. 62.

312. Jonson, C.H. Pancreatic Diseases / C.H. Jonson, C.W. Imrie // Springer. – 2009. – P. 1-253.

313. Jorns, A., Barklage, E., Grube, D. Heterogeneities of the islets in the rabbit pancreas and the problem of paracrine regulation of islet cells // Anat and Embryol. – 1988. – Vol. 178. – N. 4. – P. 297-307.

314. Kaplow, L.S., Dauber, H., Lerner, E. Assessment of monocyte esterase activity by flow cytophotometry // J. Histochem. Cytochem. – 1976. – Vol. 24. – P. 363.

315. Karpavicus, A., Dambrauskas, Z., Sileikis, A., Vitkus, D. et c. Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: Comprehensive review // Wld. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18(45). – P. 6620-6627.

316. Kelly, C., McClenaghan, N.H., Flatt, P.R. Role of islet structure and cellular interactions in the control of insulin secretion // Islets. – 2011. – Vol. 3(2). – P. 41-47.

317. Kerner, T., Vollmar, B., Menger, M.D. et al. Determinants of pancreatic microcirculation in acute pancreatitis in rats // J. Surg. Res. – 1996. – Vol. 62. – P. 165.

318. Kusterer, K., Poschmann, T., Friedemann, A. et al. Arterial constriction, ischemia-reperfusion, and leukocyte adherence in acute pancreatitis // Am. J. Physiol. – 1993. – Vol. 265. – P. 165-171.

319. Lankisch, P.G., Burchard-Reckert, S., Petersen, M., Lehnick, D., Schirren, C.A., Kohler, H., Stockmann, F., Peiper, H.J., Creutzfeldt, W. Morbidity and

mortality in 602 patients with acute pancreatitis seen between the years 1980-1994 // *Z. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 34. – № 6. – P. 371-377.

320. Li, C.Y., Yam, L.T., Lam, K.W. Acid phosphatase isoenzyme in human leucocytes in normal and pathological conditions // *J. Histochem. Cytochem.* – 1970. – Vol. 18. – P. 473.

321. Li, Y.L., Xue, J., Liu, G.J. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis // *Pancreas.* – 2013. – Vol. 42. – P. 88-91.

322. Lin, Y., Tamakoshi, A., Matsuno, S., Takeda, K., Hayakawa, T., Kitagawa, M. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan // *J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 136-141.

323. Matsumura, N. Study on free radicals and pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor / N. Matsumura et al. // *Pancreas.* – 2001. – Vol. 22. – № 1. – P. 53-57.

324. Merkwitz, C., Blaschuk, O.W., Schulz, A., Lochhead, P., Meister, J., Ehrlich, A., Ricken, A.M. The ductal origin of structure References al and functional heterogeneity between pancreatic islets // *Prog. Histochem. Cytochem.* – 2013. – Vol. 48(3). – P. 103-140.

325. Nagornaya, N.V., Limarenko, M.P. Exocrine function of pancreas and methods of its estimation // *Zdorov'e rebenka.* – 2012. – N. 43. – P. 61-67.

326. Norman, J.G., Fink, G.W., Franz, M., Cuffey, J., Carter, J. Active interleukine-1 receptor required for maximal progression of acute pancreatitis // *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 223. – № 2. – P. 163-169.

327. North, R.J. The localization by electron microscopy of acid phosphatase activity inguinea pig mactophaes // *J. ultrastract. Res.* – 1966. – Vol. 16. – P. 96.

328. Okada, Y., Mori, H., Tsutsumi, A. Duct-acinar-islet cell tumor of the pancreas // *Pathol. Int.* – 1995. – Vol. 45. – N. 9. – P. 669-676.

329. Pandiri, A.R. Overview of exocrine pancreatic pathobiology // *Toxicol Pathol.* – 2014. – Vol. 42(1). – P. 207-16.

330. Pezzilli, R., Billi, P., Miniero, R., Fiocchi, M., Cappelletti, O., Morselli-Labate, A.M. Serum interleukin-6, interleukin-8, and β 2-Microglobulin in early

assessment of severity of acute pancreatitis comparison with serum C-reactive protein // Digestive diseases and sciences. – Vol. 40(11). – P. 2341-2348.

331. Piciucchi, M, Capurso, G, Archibugi, L, Delle Fave, M.M., Capasso, M., Delle, F.G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment // Int. J. Endocrinol. – 2015. – P. 595-649. – doi: 10.1155/2015/595649.

332. Pons, P., Aoki, A. Differential proliferation of somatostatin and glucagon cells in rat pancreas // Anat. Anz. – 1995. – Vol. 121. – N. 6. – P. 221-227.

333. Putti, R., Maglio, M., Odierna, G. An immunocytochemical study of intrapancreatic ganglia, nerve fibres and neuroglandular junctions in Brockmann bodies of the tompot blenny (*Blennius gattorugine*), a marine teleost // J. Histochem. – 2000. – Vol. 32. – P. 607-616.

334. Qu, W.-M., Miyazaki, T., Terada, M., Okada, K. et al. A novel autoimmune pancreatitis model in MRL mice treated with polyinosinic: polycytidilic acid // Clinical and Experimental Immunology. – 2002. – Vol. 129. – № 1. – P. 27-34.

335. Raraty, M., Ward, J., Erdemli, G., Vaillant, C., Neoptolemos, J.P., Sutton, R., Petersen, O.H. Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97. – P. 13126-13131.

336. Ray, D., Beechey Newman, N., Burditt, L., Sumar, N. Activation of human granulocyte type-1 phospholipase // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. – 1996. – Vol. 219. – P. 24-27.

337. Redecter, P., Joms, A., Grube, D. Synaptophysin immunoreactivity in the mammalian endocrine pancreas // Cell Tiss. Res. – 1991. – Vol. 264. – N. 3. – P. 461-467.

338. Redecter, P., Seipelt, A., Jorns, A., Bargsten, G., Grube, D. The microanatomy of canine islets of Langerhans implications for intra-islet regulation // Anat. Embryol. Berl. – 1992. – Vol. 185. – N. 2. – P. 131-141.

339. Rocha, R., Rudolph, A.E., Frierdich, G.E., Nachowiak, D.A., Kekec, B.K., Blomme, E.A., McMahon, E.G., Delyani, J.A. Aldosterone induces a vascular

inflammatory phenotype in the rat heart // *J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – N. 5. – P. 1802-1810.

340. Rodriguez-Diaz, R., Abdulreda, M.H., Formoso, A.L., Gans, I., Ricordi, C., Berggren, P.O., Caicedo, A. Innervation patterns of autonomic axons in the human endocrine pancreas // *Cell Metab.* – 2011. – Vol. 14(1). – P. 45-54.

341. Rozenszajn, L., Marshak, G., Efrati, P. Acid phosphatase activity in normal human blood and bone marrow cells as demonstrated by the azo-dye method // *Acta haemat.* – 1963. – Vol. 30. – P. 310.

342. Sangpill Hwang, Jungoh Ahn, Sumin Lee, Tai Gyu Lee, Seungjoo Haam, Kangtaek Lee, Ik-Sung Ahn, Joon-Ki Jung. Evaluation of cellulosebinding domain fused to a lipase for the lipase immobilization // *J. Kluwer.* – 2004. – Vol. 26. – № 7. – P. 603-605.

343. Schmidt, H., Creutzfeldt, W. et al. Hospholipase A-ein moglicherweise entscheidender Faktor in der Pathogenese der akuten Pankreatitis // *Klin. Wschr.* – 1967. – Vol. 45. – P. 163.

344. Schulz, H., Schulz, E. Akute pankreatitis – atologie, pathologische anatomie und pathogenese // *Zschr. Inn. Med.* – 1990. – Bd. 117. – № 8. – P. 467-473.

345. Stagner, J.I, Samols E. The vascular order of islet cellular perfusion in the human pancreas // *Diabetes.* – 1992. – Vol. 41. – P. 93-97.

346. Teich, N., Ockenga, J., Keim, V., Mossner, J. Genetic risk factors in chronic pancreatitis // *J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37. – № 1. – P. 1-9.

347. Trapnell, J.E., Pathophysiology of acute pancreatitis // *World J. Surg.* – 1981. – Vol. 5. – X. 3. – P. 319-327.

348. Trautschold, I., Fritz, H., Werle E. Hypotensive Peptides // *Spriger Verlag.* – New York, 1966.

349. Van Felius, I.D., Akkermans, L.M.A., Bosscha, K., Verheem, A. et al. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis // *Neurogastroenterology and Motility.* – 2003. – Vol. 15. – № 3. – P. 267-276.

350. Van Suylichem, P.T.R., Wolters, G.H.J., Van Schilfgaarde, R. Peri-insular presence of collagenase during islet isolation procedures // *J. Surg. Res.* – 1992. – Vol. 53. – P. 503-509.

351. Vasold, A., Klebl, F., Scholmerich, J., Langgartner, J. Acute pancreatitis // *Intensivmedizin und Notfallmedizin.* – 2004. – Vol. 41. – № 2. – P. 81-89.

352. Wang, Z.H., Iguchi, H., Ohshio, G. Increased pancreatic metallothionein and glutathione levels: protecting against cerulein and taurocholate-induced acute pancreatitis in rats // *Pancreas.* – 1996. – № 13. – P. 173-183.

353. Wanke, M. Anatomopathological Findings in Acute Pancreatitis // *Controversies in Acute Pancreatitis.* – Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1982 – P. 152-159.

354. Widdson, A.L. Pathogenesis of acute pancreatic infection // *Ann. R. Coll. Engl.* – 2010. – Vol. 78. – N. 4. – P. 350-353.

355. Will, V., Zinsser, E., Bosseckert, M. Die Sonographic in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis // *Verdaungskrankheiten.* – 1997. – Vol. 15. – P. 3-8.

356. Wilson, P.G., Manji, M., Neoptolemos, J.P. Acute pancreatitis as a model of sepsis // *J. Antimicrobial Chem.* – 1998. – Vol. 41. – P. 51-63.

357. Wise, L., Bank, S. Risk factors in acute pancreatitis // *30 Congress of the International Society of surgery.* – Hamburg, 2002. – P. 102.

358. Wulff, H.R. Histochemical studies of leucocytes from an inflammatory exudates glycogen and phosphorylase // *Acta Haemat.* – 1962. – Vol. 28. – P. 86.

359. Yadav, D., Lowenfels, A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 144. – P. 1252-1261.

360. Yamamoto, M., Takeyama, Y., Ueda, T., Hori, Y., Nishikawa, J., Saitoh, Y. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: factors which affect the surgical results // *Hepatogastroenterology.* – 1997. – Vol. 44. – № 18. – P. 1560-1564.

361. Zerboni, G., Capurso, G., Signoretti, M. et al. Role of the gut barrier in acute pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 46. – P. 46-51.

362. Zornoff, L.A., Paiva, S.A., Minicucci, M.F., Spadaro, J. Experimental myocardium infarction in rats: analysis of the model // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2009. – Vol. 93. – N. 4. – <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009001000018>.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Таблица А.1 – Морфометрические показатели экзокринной паренхимы поджелудочной железы свиней на разных этапах онтогенеза (n=5 в каждой группе)

Диаметр ацинуса, мкм	Высота ацинарных клеток, мкм	Площадь ацинарных клеток, мкм ²	Площадь цитоплазмы ацинарных клеток, мкм ²	Количество ядер в ацинусе	Диаметр ядер ацинарных клеток, мкм	Площадь ядер ацинарных клеток, мкм ²	Средний диаметр гранул зимогена, мкм	Ядерно-цитоплазматический индекс
Плоды, 49 суток								
25,20±0,56*	5,63±0,61*	52,27±0,41*	37,15±0,54*	5,88±0,31*	4,39±0,06*	15,12±0,09*	0,22±0,01*	0,4±0,02*
Плоды, 84 суток								
39,98±0,76*	6,43±0,22*	74,21±4,01*	53,88±1,81*	6,05±0,55*	5,09±0,05*	20,33±0,21*	0,39±0,07*	0,37±0,05*
Плоды, 100 суток								
45,35±0,95*	8,45±0,78*	80,56±1,35*	57,33±1,14*	7,01±0,71*	5,44±0,01*	23,23±0,65*	0,49±0,02*	0,4±0,07*
Свиньи, возраст 1 сутки								
51,20±1,81*	9,07±0,55*	82,48±4,23*	55,25±1,14*	7,05±0,13*	5,89±0,04*	27,23±0,81*	0,53±0,03*	0,49±0,02*
Свиньи, возраст 14 суток								
56,20±1,99*	10,01±0,21*	83,81±1,53*	46,44±1,05*	7,51±0,11*	6,9±0,07*	37,37±0,47*	0,54±0,01*	0,8±0,01*
Свиньи, возраст 1 месяц								
61,20±2,83*	11,07±0,35*	86,48±1,23*	45,90±1,11*	7,25±0,18*	7,19±0,09*	40,58±0,42*	0,58±0,01*	0,88±0,03*
Свиньи, возраст 3 месяца								
65,31±1,95	11,65±0,22	94,36±1,41*	51,14±1,21	8,97±0,22*	7,42±0,05*	43,22±0,49*	0,62±0,02	0,84 ±0,01*
Свиньи, возраст 6 месяцев								
68,10±2,04*	11,81±0,18*	98,11±1,47*	42,86±1,30**	8,15±0,23*	8,39±0,03*	55,25±0,41*	0,58±0,012*	1,28±0,01*
Свиньи, возраст 1 год								
69,94±1,92	10,87±0,67*	89,36±1,56*	39,34±1,28	7,17±0,04	7,08±0,06	50,02±0,45	0,45±0,03*	1,27±0,04
Свиньи, возраст 2 года								
69,36±1,22*	11,03±0,73	95,65±1,12*	58,59±1,65*	7,03±0,17	6,89±0,08	37,26±0,92	0,52±0,02	0,63±0,05

*p<0,05; p<0,01, в сравнении с 1 группой

Приложение Б

Таблица Б.1 – Морфометрические показатели эндокринной паренхимы поджелудочной железы свиней на разных этапах онтогенеза

Возраст свиней	Диаметр панкреатического островка, мкм	S островка, мкм ²	Количество клеток
Плоды, 49 суток	45,55±2,47	521,44±66,45	12,12±0,15
Плоды, 84 суток	68,38±4,33	3561,64±26,68	20,04±1,08
Плоды, 100 суток	77,29±2,50	5011,37±96,43	36,67±0,85
Свиньи. Возраст 1 сутки	81,55±4,71	5321,44±106,75	42,12±1,05
Свиньи. Возраст 14 суток	82,56±2,19	5359,89±116,25	48,67±2,36
Свиньи. Возраст 1 месяц	84,29±2,11	5642,24±141,06	54,26±1,36
Свиньи. Возраст 3 месяца	87,25±2,18	6078,85±151,97	52,45±1,31
Свиньи. Возраст 6 месяцев	89,26±2,23	5837,81±145,95	48,16±1,29
Свиньи. Возраст 1 год	84,27±3,19	5682,06±95,05	49,61±1,21
Свиньи. Возраст 2 года	86,58±2,37	5706,67±112,67	45,45±1,19

Приложение В

Таблица В.1 – Морфометрические показатели сосудистого русла поджелудочной железы свиней на разных этапах постнатального онтогенеза

Группа животных	Площадь капилляра, мкм ²	Диаметр капилляра, мкм	Толщина трабекулы, мкм
Свиньи. Возраст 1 сутки	65,11±2,07	9,11±0,25	3,10±0,14
Свиньи. Возраст 14 суток	69,12±6,04	9,40±0,28	3,30±0,09
Свиньи. Возраст. 3 месяца	86,54±2,34	10,5±0,28	3,20±0,12
Свиньи. Возраст 6 месяцев	136,77±3,69	13,2±0,36	5,10±0,14
Свиньи. Возраст 1 год	89,85±2,51	10,70±0,39	5,90±0,34
Свиньи. Возраст 2 года	81,66±2,71	10,20±0,08	5,98±0,15

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, в сравнении с 1 группой

Приложение Г

Таблица Г.1 – Морфометрические показатели эндокринной паренхимы поджелудочной железы свиней в пренатальном периоде развития: 49 суток, 84 суток и 100-суточном возрасте плодов

Возраст	Тип панкреатических клеток	Площадь клетки, мкм ²	Диаметр ядра, мкм	Площадь ядра, мкм ²	Общая площадь гранул, мкм ²	Площадь цитоплазмы, мкм ²	Диаметр гранулы, мкм	Относительная доля гранул, %	Ядерно-цитоплазматический индекс
49 суток	А-кл	80,70±2,44*	4,05±0,6*	12,87±0,12	6,71±0,33*	67,83±0,29	0,21±0,01*	8,13±0,74*	0,18±0,01*
	В-кл	75,78±1,35**	3,04±0,05	7,25±0,13*	6,42±0,43*	68,53±6,01*	0,15±0,09*	8,47±0,15*	0,1±0,01*
	Д-кл	80,32±1,65*	5,01±0,04*	19,7±0,22*	3,21±0,05**	60,62±0,45*	0,19±0,02	3,99±0,45*	0,32±0,01*
	РР-кл	45,43±1,33	2,58±0,02*	5,22±0,56*	2,78±0,29**	40,21±2,67	0,03±0,005*	6,11±0,45*	0,19±0,02
84 сутки	А-кл	90,76±1,67*	5,09±0,06*	20,33±0,65*	8,71±0,21	70,43±1,35	0,28±0,01*	9,60±0,33*	0,28±0,05*
	В-кл	86,35±1,56**	3,48±0,05	9,5±0,64*	9,39±0,12*	76,85±3,04*	0,17±0,09*	10,87±0,27*	0,12±0,04*
	Д-кл	84,90±3,22*	5,22±0,32*	21,38±0,78*	5,18±0,55	63,52±0,81	0,21±0,02	6,1±0,5*	0,33±0,06*
	РР-кл	50,50±3,66	2,67 ±0,05*	5,59±0,44*	3,63±0,15	44,91±1,78	0,05±0,005*	7,18±0,22*	0,12±0,03
100 суток	А-кл	96,32±4,61	6,34±0,07	31,55±1,42	9,86±0,95*	64,77±0,21*	0,29±0,02	10,23±0,42*	0,48±0,07*
	В-кл	95,31±1,56	4,33±0,05	14,71±0,25*	10,46±0,67*	80,6±2,12*	0,18±0,01*	10,37±0,95	0,18±0,01*
	Д-кл	90,45±2,31*	5,34±0,12*	22,38±1,33*	6,11±0,99	68,07±0,11*	0,26±0,05*	6,75±0,85	0,32±0,05
	РР-кл	55,21±1,22	2,68±0,03*	5,63±0,97*	3,87±0,11*	49,58±1,51*	0,06±0,006*	7,0±0,51*	0,11±0,01*

Таблица Г.2 – Морфометрические показатели эндокринной паренхимы поджелудочной железы свиней в суточном, 14-суточном возрасте

Возраст	Тип панкреатических клеток	Площадь клетки, мкм ²	Диаметр ядра, мкм	Площадь ядра, мкм ²	Общая площадь гранул, мкм ²	Площадь цитоплазмы, мкм ²	Диаметр гранулы, мкм	Относительная доля гранул, %	Ядерно-цитоплазматический индекс
1 сутки	А-ккл	100,67±3,81*	5,15±0,17*	20,82±0,43*	10,71±0,33**	79,85±1,35	0,30±0,01*	10,63±0,73*	0,26±0,01*
	В-ккл	97,35±2,00**	5,14±0,15	20,73±0,79*	11,39±0,12*	76,62±3,04*	0,20±0,09*	11,70±0,25*	0,27±0,01*
	Д-ккл	94,90±4,25*	5,22±0,24*	21,38±1,51*	6,18±0,52**	73,52±0,96*	0,31±0,02	6,51±0,55*	0,29±0,04*
	РР-ккл	59,50±2,94	4,08±0,12**	13,06±0,72*	4,63±0,15**	46,44±2,67	0,08±0,005*	7,78±0,45*	0,28±0,02
Возраст 14 суток	А-ккл	105,32±4,61*	5,28±0,28	21,22±2,12	12,86±0,95*	84,1±0,61**	0,35±0,02	12,21±0,52*	0,25±0,07*
	В-ккл	109,30±2,93	5,25±0,15	21,63±0,25**	13,46±0,67*	87,67±2,47*	0,21±0,01*	12,31±0,95	0,24±0,01*
	Д-ккл	102,90±3,79*	5,24±0,13**	21,55±1,33*	8,11±0,99	81,35±0,97*	0,32±0,05*	7,88±0,85	0,26±0,03
	РР-ккл	64,60±2,39	4,18±0,07*	13,71±0,84*	4,87±0,11*	50,99±2,61*	0,09±0,06*	7,53±0,41*	0,26±0,01*

*p<0,05;**p<0,01, в сравнении с 1 группой

Таблица Г.3 – Морфометрические показатели эндокринной паренхимы поджелудочной железы свиней в 1 и 3 -месячном возрасте постнатального онтогенеза

Группа животных	Тип панкреатических клеток	Площадь клетки, мкм ²	Диаметр ядра, мкм	Площадь ядра, мкм ²	Общая площадь гранул, мкм ²	Площадь цитоплазмы, мкм ²	Диаметр гранулы, мкм	Относительная доля гранул, %	Ядерно-цитоплазматический индекс
1 месяц	А-кл	115,67±3,81*	6,25±0,17*	30,66±0,43*	14,48±0,33*	85,01±1,35	0,38±0,01*	9,92±0,73*	0,36±0,01*
	В-кл	111,35±2,00**	6,14±0,15	29,59±0,79*	16,39±0,12*	81,76±3,04*	0,23±0,09*	14,71±0,25*	0,36±0,01*
	Д-кл	104,90±4,25*	6,19±0,24*	30,07±1,51*	10,08±0,52**	74,83±0,96*	0,41±0,02	6,60±0,55	0,4±0,04*
	РР-кл	79,50±2,94	4,98±0,12*	19,46±0,72*	5,63±0,15**	60,04±2,67	0,11±0,005	7,08±0,45*	0,32±0,02
3 месяца	А-кл	121,90±5,62	6,45±0,21*	32,65±0,98*	17,36±1,96	89,25±3,93*	0,41±0,027	14,24±0,91	0,37±0,01
	В-кл	125,30±4,63	7,08±0,29	47,75±2,65	19,54±0,97*	77,55±2,61	0,25±0,01	15,6±0,85	0,61±0,04*
	Д-кл	119,87±5,17	6,38±0,24*	30,52±3,33	15,47±1,54*	89,35±3,17*	0,42±0,03	12,90±1,25	0,34±0,03*
	РР-кл	89,30±2,56	5,28±0,15*	21,88±0,85*	7,68±0,14**	67,42±0,78*	0,16±0,01*	8,60±0,38*	0,32±0,01*

Таблица Г.4 – Морфометрические показатели эндокринной паренхимы поджелудочной железы свиней в 6-месячном, 1 и 2-летнем возрасте

Группа животных	Тип панкреатических клеток	Площадь клетки, мкм ²	Диаметр ядра, мкм	Площадь ядра, мкм ²	Общая площадь гранул, мкм ²	Площадь цитоплазмы, мкм ²	Диаметр гранулы, мкм	Относительная доля гранул, %	Ядерно-цитоплазматическое отношение
Возраст 6-мес.	А-кл	141,70±3,96*	7,20±0,25*	40,69±1,52*	21,82±1,09*	79,18±3,82*	0,38±0,01*	15,40±0,72*	0,51±0,02
	В-кл	114,91±3,58*	7,65±0,27*	45,94±1,78	14,24±0,71*	54,71±1,09**	0,26±0,01*	12,40±0,58	0,83±0,03
	Д-кл	128,31±4,74	7,14±0,24*	40,01±1,22*	27,58±0,55**	60,69±1,2,52*	0,46±0,03	21,50±0,98*	0,65±0,03
	РР-кл	82,50±3,05	3,65±0,13	10,45±0,32*	10,31±0,54*	61,72±2,96*	0,14±0,01	12,50±0,57	0,16±0,01
Возраст 1 год	А-кл	121,90±3,73*	6,98±0,22*	38,24±1,31	21,48±0,43**	68,16±4,01	0,38±0,02	16,28±0,79*	0,55±0,02
	В-кл	121,90±4,21*	6,96±0,09**	27,84±1,03*	12,77±0,78	80,24±4,22	0,23±0,01	11,30±0,53	0,34±0,01
	Д-кл	132,40±4,85	8,02±0,28	50,41±1,85*	25,42±1,07*	56,48±3,12	0,43±0,02	19,20±0,90*	0,89±0,04
	РР-кл	79,80±2,88*	3,84±0,14	11,55±0,45*	10,85±0,87	57,37±1,14**	0,11±0,01	13,60±0,93	0,20±0,01
Возраст 2 года	А-кл	133,20±2,78**	6,47±0,21*	32,40±1,12*	23,98±0,46**	78,45±1,56**	0,32±0,01*	17,21±0,80*	0,41±0,02
	В-кл	101,6±3,72	6,01±0,17*	28,24±1,03**	9,55±0,55	62,59±3,05*	0,21±0,05*	9,58±0,45	0,45±0,02
	Д-кл	141,60±4,63*	8,96±0,32	63,02±2,58	22,63±0,45**	54,94±1,09**	0,44±0,08	16,10±0,75*	1,14±0,05
	РР-кл	78,88±2,82	4,12±0,14*	13,11±0,54*	9,55±0,88	54,20±2,61*	0,11±0,006*	12,24±0,24*	0,24±0,01

Приложение Д

Таблица Д.1 – Морфометрические показатели эндокринной паренхимы поджелудочной железы свиней при моделировании ОДП (1 часть)

Группа животных	Тип панкреатических клеток	Площадь клетки, мкм ²	Диаметр ядра, мкм	Площадь ядра, мкм ²	Общая площадь гранул, мкм ²	Площадь цитоплазмы, мкм ²	Диаметр гранулы, мкм	Относительная доля гранул, %	Ядерно-цитоплазматический индекс
1 месяц, контроль n=5	А-кл	115,67±3,81*	6,25±0,17*	30,66±0,43*	14,48±0,33*	85,01±1,35	0,38±0,01*	9,92±0,73*	0,36±0,01*
	В-кл	111,35±2,00**	6,14±0,15	29,59±0,79*	16,39±0,12*	81,76±3,04*	0,23±0,09*	14,71±0,25*	0,36±0,01*
	Д-кл	104,90±4,25*	6,19±0,24*	30,07±1,51*	10,08±0,52*	74,83±0,96*	0,41±0,02	6,60±0,55	0,4±0,04*
	РР-кл	79,50±2,94	4,98±0,12*	19,46±0,72*	5,63±0,15*	60,04±2,67	0,11±0,005	7,08±0,45*	0,32±0,02
1 месяц, 1 сутки ОДП**	А-кл	118,56±2,11*	7,05±0,21*	39,01±0,37*	15,11 ±0,48*	79,55±0,53	0,4±0,02*	8,36±0,34*	0,49±0,01*
	В-кл	114,23±1,65*	7,12±0,49	39,79±0,33*	17,31±0,27*	74,44±2,39*	0,26±0,06*	15,15±0,12*	0,53±0,02*
	Д-кл	106,26±3,68*	6,18±0,59*	29,98±1,26*	11,19±0,37*	76,44±0,51*	0,46±0,01	10,53±0,71	0,39±0,05*
	РР-кл	80,78±1,6	5,45±0,41*	21,31±0,37*	5,78±0,11*	59,47±1,59	0,12±0,006	7,1±0,71*	0,35±0,01
1 месяц, 3 сутки ОДП**	А-кл	111,21±3,44	6,05±0,38*	28,73±0,39*	10,22±0,48	82,48±1,38*	0,36±0,01	9,18±0,56	0,34±0,01
	В-кл	108,37±2,59	6,08±0,29	29,01±1,39	10,11±0,38*	79,36±1,58	0,2±0,02	9,32±0,46	0,36±0,02*
	Д-кл	100,47±3,11	6,01±0,24*	28,35±1,19	6,18±1,47*	72,12±1,39*	0,38±0,01	6,15±1,12	0,39±0,02*
	РР-кл	75,39±1,49	4,28±0,15*	14,37±0,47*	4,02±0,51*	61,02±0,55*	0,09±0,001*	5,33±0,44*	0,23±0,01*

Таблица Д.2 – Морфометрические показатели эндокринной паренхимы поджелудочной железы свиней при моделировании ОДП (2 часть)

Группа животных	Тип панкреатических клеток	Площадь клетки, мкм ²	Диаметр ядра, мкм	Площадь ядра, мкм ²	Общая площадь гранул, мкм ²	Площадь цитоплазмы, мкм ²	Диаметр гранулы, мкм	Относительная доля гранул, %	Ядерно-цитоплазматический индекс
1 месяц, 7 сутки ОДП**	А-кл	113,36±2,27*	6,14±0,56*	39,59±0,28*	11,28±0,13*	73,77±1,15	0,38±0,02*	10,12±0,22*	0,53±0,01*
	В-кл	109,21±1,54**	6,12±0,21	29,40±0,11*	12,11±0,12*	79,81±1,24*	0,21±0,03*	11,34±0,11*	0,36±0,01*
	Д-кл	101,27±2,28*	6,15±0,71*	29,69±1,33*	7,0±0,52*	71,58±0,55*	0,40±0,02	6,09±0,51	0,41±0,03*
	РР-кл	76,49±1,78	4,58±0,1*	16,46±0,29*	4,03±0,03*	60,03±1,35	0,1±0,005	6,57±0,11*	0,27±0,01
1 месяц, 14 сутки ОДП**	А-кл	112,67±1,53*	6,15±0,27*	29,69±0,63*	14,5±0,25*	82,98±1,69	0,38±0,01*	8,80±0,35*	0,35±0,01*
	В-кл	110,11±1,05*	6,13±0,11	29,49±0,33*	14,21±0,1*	80,62±2,27*	0,22±0,01*	12,79±0,38*	0,4±0,01*
	Д-кл	102,38±1,38*	6,15±0,19*	29,69±0,63*	8,57±0,11**	72,69±0,31*	0,4±0,03	8,37±0,51	0,35±0,04*
	РР-кл	77,13±1,49	4,69±0,17*	17,26±0,11*	5,2±0,4*	59,87±1,27	0,1±0,001	6,74±0,11*	0,28±0,01
1 месяц, 21 сутки ОДП**	А-кл	114,90±5,62	6,15±0,81*	29,69±0,63*	14,28±0,61	85,21±1,27*	0,4±0,02	12,48±0,48	0,34±0,02
	В-кл	115,47±1,59	6,15±0,19	29,69±0,63*	14,48±0,81*	85,78±1,29	0,24±0,01	12,54±0,33	0,34±0,02*
	Д-кл	104,66±3,11	6,16±0,39*	29,78±1,13	9,21±0,41*	74,88±1,36*	0,41±0,02	8,79±0,67	0,39±0,01*
	РР-кл	79,01±1,51	4,7±0,11*	17,34±0,18*	6,3±0,16*	61,67±1,92*	0,13±0,05*	7,97±0,33*	0,28±0,01*

**по 5 измерений на электронограммах

Приложение Е

Таблица Е.1 – Морфометрические показатели экзокринной паренхимы поджелудочной железы свиней на разных этапах эксперимента по моделированию ОДП

Диаметр ацинуса, мкм	Высота ацинарных клеток, мкм	Площадь ацинарных клеток, мкм ²	Площадь цитоплазмы ацинарных клеток, мкм ²	Количество ядер в ацинусе	Диаметр ядер ацинарных клеток, мкм	Площадь ядер ацинарных клеток, мкм ²	Средний диаметр гранул зимогена, мкм	Ядерно-цитоплазматический индекс
Свиньи, возраст 1 месяц (контроль), n=5								
61,20±2,83*	11,07±0,35*	86,48±1,23*	45,90±1,11*	7,25±0,18*	7,19±0,09*	40,58±0,42*	0,58±0,01*	0,88±0,03*
Свинья, возраст 1 месяц, ОДП 1 сутки, n=1**								
63,23±0,53*	12,07±0,67*	89,36±0,45*	49,9±0,67*	7,5±0,22*	7,09±0,06*	39,46±0,31*	0,6±0,02*	0,79±0,01*
Свинья, возраст 1 месяц, ОДП 3 сутки, n=1**								
54,43±1,33*	9,8±0,45*	70,33±0,11*	43,01±0,17*	5,31±0,59*	5,9±0,04*	27,32±0,23*	0,29±0,03*	0,63±0,06*
Свинья, возраст 1 месяц, ОДП 7 сутки, n=1**								
55,29±1,17*	10,7±0,51*	74,26±0,55*	44,19±0,21*	6,25±0,36*	6,19±0,03*	30,07±0,35	0,31±0,01*	0,68±0,05*
Свинья, возраст 1 месяц, ОДП 14 сутки, n=1**								
57,21±0,54*	11,0±0,44*	84,98±1,31*	51,31±0,55*	6,89±0,11*	6,55±0,03*	33,67±0,11*	0,33±0,04*	0,65±0,01*
Свинья, возраст 1 месяц, ОДП 21 сутки, n=1**								
60,33±0,87*	11,12±0,21*	85,11±0,38*	47,63±0,91*	6,99±0,84	6,91±0,07*	37,48±0,71*	0,38±0,001*	0,78±0,03*

**по 5 измерений на электронограммах

Приложение Ж

Таблица Ж.1 – Морфометрические характеристики белой пульпы селезенки свиней при моделировании ОДП, n=10 (M± m)

Показатели белой пульпы*	Этап эксперимента по моделированию ОДП свиней, возраст 1 месяц					
	Интактные n=5	1 сутки № 1	3 сутки № 2	7 сутки № 3	14 сутки № 4	21 сутки № 5
Суммарная площадь ПАЛВ (мм ²)	0,017± 0,004	0,013± 0,007	0,015± 0,003	0,022± 0,001	0,020± 0,005	0,019± 0,002
Количество лимфоцитов ПАЛВ	53,1± 8,13	46,5± 3,15	50,7± 5,16	55,8± 3,55	53,9± 5,12	56,1± 8,13
Масса селезенки (г)	133,0±10,1	129,0	130,5	131,8	135,9	137,0

*в десяти полях зрения

Таблица Ж.2 – Морфометрические характеристики белой пульпы селезенки крыс

Показатели белой пульпы	Этап эксперимента по моделированию ОДП крыс					
	интактные	1 час	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки
Суммарная площадь ПАЛВ (мм ²)	0,009± 0,006	0,014± 0,005	0,054± 0,01	0,063± 0,01	0,066± 0,009	0,055± 0,006
Количество лимфоцитов ПАЛВ	23,6± 6,6	115,6± 29,5	51,2± 3,0	101,0± 24,6	109,8± 17,4	88,6± 10,1
Масса селезенки (г)	5,6±1,6	5,7±0,9	5,9±0,9	5,6±0,9	5,4±0,7	5,3±0,9

Таблица Ж.3 – Показатели абсолютной и относительной массы печени свиней на разных этапах производственного опыта, $M \pm m$.

Этап эксперимента	Группа животных	Живая масса животных, кг	Абсолютная масса печени, кг	Относительная масса, %
1 этап (45-60 суток), n=60	1-ая группа	19,42±1,18	0,334±0,011	1,72±0,03
	2-ая группа	19,27±1,28*	0,323±0,008*	1,68±0,21
	3-я группа	19,35±1,05	0,327±0,022	1,69±0,05*
	4-ая группа	19,50±1,31**	0,331±0,019	1,70±0,13*
2 этап (85-100 суток), n=60	1-ая группа	33,39±2,71	0,554±0,024	1,66±0,18
	2-ая группа	31,84±2,91*	0,534±0,015*	1,68±0,31
	3-я группа	32,72±2,61	0,546±0,036**	1,67±0,29
	4-ая группа	32,37±2,89*	0,524±0,019	1,62±0,45*
3 этап (180-210 суток), n=48	1-ая группа	82,94±6,20	1,31±0,030	1,65±0,24
	2-ая группа	68,43±4,23*	1,09±0,080*	1,37±0,25*
	3-я группа	81,21±5,88	1,27±0,110*	1,60±0,21*
	4-ая группа	83,23±5,38*	1,34±0,070	1,67±0,18

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, в сравнении с 1-ой группой.

Таблица Ж.4 – Показатели абсолютной и относительной массы печени свиней на разных этапах онтогенеза, $M \pm m$ (n=5)

Этап эксперимента	Живая масса животных, кг	Абсолютная масса печени, кг	Относительная масса, %
Плоды 49 суток	0,032±0,0065	0,001±0,0002	3,12±0,18
Плоды 84 суток	0,637±21,89	0,019±0,005	3,01±0,29
Плоды 100 суток	1,157±34,31	0,032±0,08	2,76±0,21
Новорожденные животные	1,353 ±0,55	0,041±0,02	3,03±0,05
Свиньи 14 суток	2,279±0,24	0,075±0,01	3,29±0,13
1 месяц	8,12±1,18	0,229±0,05	2,82±0,03
3 месяца	35,37±2,71	0,554±0,02	1,56±0,18
6 месяцев	82,94±6,20	1,31±0,030	1,57±0,24
Свиньи 1 год	142,54±9,92	1,57±0,29	1,10±0,21
Свиньи 2 года	199,48±8,35	1,74±0,32	0,87±0,25

* $p < 0,05$

Таблица Ж.5 – Показатели абсолютной и относительной массы печени свиней на разных этапах эксперимента по моделированию ОДП, $M \pm m$.

Этап эксперимента	Живая масса животных, кг	Абсолютная масса печени, кг	Относительная масса, %
1 месяц, n=5	8,12±1,18	0,229±0,05	2,82±0,03
Свинья, ОДП, 1 сутки	8,106	0,237	2,92
Свинья, ОДП, 3 сутки	7,930	0,219	2,76
Свинья, ОДП, 7 сутки	7,990	0,215	2,69
Свинья, ОДП, 14 сутки	8,102	0,220	2,71
Свинья, ОДП, 21 сутки	8,251	0,225	2,72

* $p < 0,05$

Таблица Ж.6 – Морфометрическая характеристика долек печени свиней в производственном опыте, $M \pm m$

Этап эксперимента (возраст, сутки)	Группа животных	Радиус дольки, мкм	Площадь дольки, мм ²
1 этап (45-60 суток), n=60	1-я группа	193,7±0,15	0,097±0,24
	2-я группа	201,5±0,21	0,105±0,11*
	3-я группа	212,6±0,14*	0,117±0,65*
	4-я группа	188,5±0,28*	0,092±0,31
2 этап (85-100 суток), n=60	1-я группа	348,3±0,38	0,315±0,13
	2-я группа	400,5±0,11*	0,416±0,55
	3-я группа	396,7±0,20*	0,408 ±0,24
	4-я группа	354,8±0,34	0,327 ±0,18
3 этап (180-210 суток), n=48	1-я группа	425,8±0,01	0,471±0,34
	2-я группа	482,9±0,65*	0,605±0,04
	3-я группа	476,3±0,02*	0,589±0,12*
	4-я группа	427,9±0,13	0,475±0,37*

* $p < 0,05$, в сравнении с 1-й группой

Таблица Ж.7 – Морфометрическая характеристика долек печени свиней, в онтогенезе, $M \pm m$, (n=5 в каждой группе)

Этап эксперимента (возраст, сутки)	Радиус дольки, мкм	Площадь дольки, мм ²
Плоды 49 суток	61,5±0,21	0,010 ±0,11
Плоды 84 суток	112,6±0,14	0,032±0,65
Плоды 100 суток	148,5±0,28	0,057±0,31
Новорожденные животные	150,9±0,65	0,059±0,55
Свиньи 14 суток	154,8±0,22	0,062±0,24*
Свиньи 1 месяц	193,7±0,15	0,097 ±0,18
Свиньи 3 месяца	348,3±0,38	0,315±0,13
Свиньи 6 месяцев	425,8±0,01	0,471±0,34
Свиньи 1 год	456,3±0,07	0,540±0,12
Свиньи 2 года	429,9±0,25	0,480±0,31

* $p < 0,05$

Таблица Ж.8 – Морфометрическая характеристика долек печени свиней при моделировании острого панкреатита, $M \pm m$

Этап эксперимента (возраст, сутки)	Радиус дольки, мкм	Площадь дольки, мм ²
Свиньи, 1 месяц, n=5	193,7±0,15	0,097
Свинья, ОДП, 1 сутки	202,4±0,15	0,106
Свинья, ОДП, 3 сутки	189,3±0,14	0,093
Свинья, ОДП, 7 сутки	195,7±1,33	0,099
Свинья, ОДП, 14 сутки	198,5±0,91	0,102
Свинья, ОДП, 21 сутки	201,4±0,28	0,105

* $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

*-по одному животному на этапе эксперимента, 5 полей зрения

Таблица Ж.9 – Показатели абсолютной и относительной массы печени свиней на разных этапах производственного опыта, $M \pm m$.

Этап эксперимента	Группа животных	Живая масса животных, кг	Абсолютная масса печени, кг	Относительная масса, %
1 этап (45-60 суток), n=60	1-ая группа	19,42±1,18	0,334±0,011	1,72±0,03
	2-ая группа	19,27±1,28*	0,323±0,008*	1,68±0,21
	3-я группа	19,35±1,05	0,327±0,022	1,69±0,05*
	4-ая группа	19,50±1,31**	0,331±0,019	1,70±0,13*
2 этап (85-100 суток), n=60	1-ая группа	33,39±2,71	0,554±0,024	1,66±0,18
	2-ая группа	31,84±2,91*	0,534±0,015*	1,68±0,31
	3-я группа	32,72±2,61	0,546±0,036**	1,67±0,29
	4-ая группа	32,37±2,89*	0,524±0,019	1,62±0,45*
3 этап (180-210 суток), n=48	1-ая группа	82,94±6,20	1,31±0,030	1,65±0,24
	2-ая группа	68,43±4,23*	1,09±0,080*	1,37±0,25*
	3-я группа	81,21±5,88	1,27±0,110*	1,60±0,21*
	4-ая группа	83,23±5,38*	1,34±0,070	1,67±0,18

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, в сравнении с 1-ой группой.

Таблица Ж.10 – Показатели абсолютной и относительной массы печени свиней на разных этапах онтогенеза, $M \pm m$ (n=5 в группе)

Этап эксперимента	Живая масса животных, кг	Абсолютная масса печени, кг	Относительная масса, %
Плоды 49 суток	0,161±0,065	0,005±0,0002	3,12±0,18
Плоды 84 суток	0,637±21,89	0,019±0,005	3,01±0,29
Плоды 100 суток	1,157±34,31	0,032±0,08	2,76±0,21
Новорожденные животные	1,353 ±0,55	0,041±0,02	3,03±0,05
Свиньи 14 суток	2,279±0,24	0,075±0,01	3,29±0,13
1 месяц	8,12±1,18	0,229±0,05	2,82±0,03
3 месяца	35,37±2,71	0,554±0,02	1,56±0,18
6 месяцев	82,94±6,20	1,31±0,030	1,57±0,24
Свиньи 1 год	142,54±9,92	1,87±0,29	1,31±0,21
Свиньи 2 года	199,48±8,35	2,24±0,32	1,12±0,25

* $p < 0,05$

Таблица Ж.11 – Показатели абсолютной и относительной массы печени свиней на разных этапах эксперимента по моделированию ОДП, $M \pm m$ (n=5 в группе)

Этап эксперимента	Живая масса животных, кг	Абсолютная масса печени, кг	Относительная масса, %
1 месяц, n=5	8,12±1,18	0,229±0,05	2,82±0,03
Свинья, ОДП, 1 сутки	8,106	0,237	2,92
Свинья, ОДП, 3 сутки	7,930	0,219	2,76
Свинья, ОДП, 7 сутки	7,990	0,215	2,69
Свинья, ОДП, 14 сутки	8,102	0,220	2,71
Свинья, ОДП, 21 сутки	8,251	0,225	2,72

* $p < 0,05$

Таблица Ж.12 – Морфометрическая характеристика долек печени свиней в производственном опыте, $M \pm m$

Этап эксперимента (возраст, сутки)	Группа животных	Радиус дольки, мкм	Площадь дольки, мм ²
1 этап (45-60 суток), n=60	1-я группа	193,7±0,15	0,097±0,024
	2-я группа	201,5±0,21	0,105±0,011
	3-я группа	212,6±0,14*	0,117±0,015
	4-я группа	188,5±0,28*	0,092±0,013
2 этап (85-100 суток), n=60	1-я группа	348,3±0,38	0,315±0,13
	2-я группа	400,5±0,11*	0,416±0,55
	3-я группа	396,7±0,20*	0,408 ±0,24
	4-я группа	354,8±0,34	0,327 ±0,18
3 этап (180-210 суток), n=48	1-я группа	425,8±0,01	0,471±0,34
	2-я группа	482,9±0,65*	0,605±0,04
	3-я группа	476,3±0,02*	0,589±0,12
	4-я группа	427,9±0,13	0,475±0,37

* $p < 0,05$, в сравнении с 1-й группой

Таблица Ж.13 – Морфометрическая характеристика долек печени свиней, в онтогенезе, $M \pm m$, (n=5 в каждой группе)

Этап эксперимента (возраст, сутки)	Радиус дольки, мкм	Площадь дольки, мм ²
Плоды 49 суток	61,5±0,21	0,010 ±0,001
Плоды 84 суток	112,6±0,14	0,032±0,006
Плоды 100 суток	148,5±0,28	0,057±0,009
Новорожденные животные	150,9±0,65	0,059±0,008
Свиньи 14 суток	154,8±0,22	0,062±0,014
Свиньи 1 месяц	193,7±0,15	0,097 ±0,018
Свиньи 3 месяца	348,3±0,38	0,315±0,13
Свиньи 6 месяцев	425,8±0,01	0,471±0,34
Свиньи 1 год	456,3±0,07	0,540±0,12
Свиньи 2 года	429,9±0,25	0,480±0,31

* $p < 0,05$

Таблица Ж.14 – Морфометрическая характеристика долек печени свиней при моделировании острого панкреатита, $M \pm m$

Этап эксперимента (возраст, сутки)	Радиус дольки, мкм	Площадь дольки, мм ²
Свиньи, 1 месяц, n=5	193,7±0,15	0,097±0,018
Свинья, ОДП, 1 сутки	202,4±0,15	0,106±0,012
Свинья, ОДП, 3 сутки	189,3±0,14	0,093±0,011
Свинья, ОДП, 7 сутки	195,7±1,33	0,099±0,017
Свинья, ОДП, 14 сутки	198,5±0,91	0,102±0,014
Свинья, ОДП, 21 сутки	201,4±0,28	0,105±0,012

* $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

* по одному животному на этапе эксперимента, 5 полей зрения

Таблица Ж.15 – Морфометрическая характеристика гепатоцитов свиней в производственном опыте, М±m

Этап эксперимента (возраст, сутки)	Группа животных	НГ, %	ДГ, %	Двуядерные клетки, %	КНП, усл.ед.
1 этап (45-60 суток), n=60	1-я группа	90,8±0,15	9,1±0,24	1,5±0,35	9,76±0,08
	2-я группа	90,4±0,18	9,6±0,44	2,4±0,03*	9,41±0,11**
	3-я группа	89,4±0,32*	10,6±0,05*	1,8±0,2	8,33±0,02
	4-я группа	91,0±0,20*	9,1±0,25	1,9±0,12**	10,1±0,03*
2 этап (85-100 суток), n=60	1-я группа	90,1±0,12	9,9±0,15	3,2±0,73	9,02±0,13
	2-я группа	88,9±0,30	11,3±0,18	4,1±0,12*	8,01±0,31*
	3-я группа	88,7±0,13	11,0±0,31*	4,2±0,21	7,88±0,02
	4-я группа	89,0±0,18*	11,1±0,22	3,8±0,02**	8,00±0,08*
3 этап (180-210 суток), n=48	1-я группа	90,3±0,03	9,68±0,34	7,8±0,65	9,21±0,13
	2-я группа	88,8±0,1*	11,5±0,06**	5,6±0,03*	7,97±0,12
	3-я группа	91,9±0,07	8,01±0,04*	13,3±0,1*	11,48±0,03*
	4-я группа	89,3±0,03	10,7±0,06	6,7±0,02	8,3±0,02

* p<0,05; **p<0,01, в сравнении с 1-й группой.

Таблица Ж.16 – Морфометрическая характеристика гепатоцитов свиней в онтогенезе, $M \pm m$ (n=5 в группе)

Этап эксперимента (возраст, сутки)	НГ, %	ДГ, %	Двуядерные клетки, %	КНП, усл.ед.
Плоды 49 суток	88,7±0,13	11,3±0,31*	8,2±0,21	7,84±0,02
Плоды 84 суток	90,4±0,18	9,6±0,44	7,4±0,03	9,41±0,11
Плоды 100 суток	92,4±0,32	7,6±0,05	6,8±0,2	12,15±0,02
Новорожденные	91,0±0,20	9,0±0,25	5,9±0,12	10,1±0,03
14 суток	88,1±0,36	11,9±0,31	4,2±0,21	7,4±0,02
1 месяц,	90,8±0,15	9,2±0,24	1,5±0,35	9,86±0,08
3 месяца,	90,1±0,12	9,9±0,15	3,2±0,73	9,1±0,13
6 месяцев,	90,3±0,03	9,7±0,34	7,8±0,65	9,3±0,13
1 год	87,9±0,07	12,1±0,04	6,3±0,11	7,26±0,05
2 года	84,6±0,03	15,7±0,06	6,0±0,02	5,38±0,02

* $p < 0,05$

Таблица Ж.17 – Средние значения морфометрических показателей гепатоцитов свиньи в производственном опыте, $M \pm m$

Этап эксперимента (возраст, сутки)	Группа животных	Площадь ядра, $\mu\text{км}^2$	Площадь гепатоцита, $\mu\text{км}^2$	Ядерно-цитоплазматический индекс
1 этап (45-60 суток), n=60	1-я группа	31,5±5,0	136,5±12,8	0,30±0,07
	2-я группа	27,0±3,4	127±7,4	0,27±0,03*
	3-я группа	32,7±2,7*	181,3±11,2*	0,22±0,04
	4-я группа	28,9±4,7	144,5±8,3*	0,25±0,02*
2 этап (85-100 суток), n=60	1-я группа	42,1±3,2	242,5±35,2	0,21±0,24
	2-я группа	37,0±6,2*	245,8±12,3	0,18±0,04*
	3-я группа	46,0±3,8	333,5±18,3*	0,16±0,04*
	4-я группа	38,3±7,0*	229,8±21,6	0,20±0,08**
3 этап (180-210 суток), n=48	1-я группа	50,4±5,3	420,6±73,5	0,14±0,08
	2-я группа	46,0±6,1*	390,6±50,1*	0,13±0,04
	3-я группа	54,0±8,0*	398,4±81,3	0,16±0,06*
	4-я группа	44,6±9,1*	319,8±28,3**	0,16±0,03*

* $p < 0,05$

Таблица Ж.18 – Средние значения морфометрических показателей гепатоцитов свиньи в онтогенезе, $M \pm m$ (n=5 в группе)

Этап эксперимента (возраст, сутки)	Площадь ядра, мкм ²	Площадь гепатоцита, мкм ²	Ядерно- цитоплазматический индекс
Плоды 49 суток	22,7±0,7	108,3±11,2	0,26±0,04
Плоды 84 суток	25,9±4,1	120,5±8,8	0,24±0,02
Плоды 100 суток	27,0±5,4	121,8±12,3	0,28±0,04
Новорожденные	28,0±3,8	123,5±18,1	0,29±0,04
14 суток	28,3±2,0	129,8±21,6	0,27±0,08
1 месяц,	31,5±5,0	136,5±12,8	0,30±0,07
3 месяца	42,1±3,2	242,5±35,2	0,21±0,24
6 месяцев	50,4±5,3	420,6±73,5	0,14±0,08
1 год	49,0±8,0	398,4±81,3	0,14±0,06
2 года	44,6±8,1*	319,8±28,2	0,16±0,07

* $p < 0,05$

Таблица Ж.19 – Средние значения морфометрических показателей гепатоцитов свиньи при моделировании панкреатита, $M \pm m$

Этап эксперимента (возраст, сутки)	Площадь ядра, $\mu\text{м}^2$	Площадь гепатоцита, $\mu\text{м}^2$	Ядерно-цитоплазматический индекс
1 месяц, n=5	31,5±5,0	136,5±12,8	0,3±0,07
1 сутки ОДП	32,6±0,45	140,4±0,02	0,3±0,01
3 сутки ОДП	29,6±0,06	131,8±0,2	0,28±0,02
7 сутки ОДП	30,1±0,25	129,9±0,12	0,3±0,03
14 сутки ОДП	31,9±0,15	132,2±0,71	0,31±0,07
21 сутки ОДП	31,3±0,19	134,1±0,12	0,3±0,03

ОДП n=1 в группе

* по одному животному на этапе эксперимента, 5 полей зрения

Таблица Ж.20 – Морфометрическая характеристика гепатоцитов свиней при моделировании панкреатита, $M \pm m$

Этап эксперимента (возраст, сутки)	НГ, %	ДГ, %	Двухядерные клетки, %	КНП, усл.ед.
1 месяц, n=5	90,8±0,15	9,2±0,24	1,5±0,35	9,86±0,08
1 сутки ОДП	90,4±0,18	9,6±0,44	1,4±0,03*	9,41±0,11
3 сутки ОДП	82,24±0,57*	17,76±0,05*	0,8±0,07	4,63±0,02
7 сутки ОДП	85,0±0,14*	15,0±0,39	1,9±0,12	5,66±0,03*
14 сутки ОДП	87,1±0,33	12,9±0,15	3,2±0,32	6,75±0,13
21 сутки ОДП	81,9±0,30	18,1±0,18	4,0±0,64*	4,52±0,31

* $p < 0,05$;

ОДП, n=1 в группе-по одному животному на этапе эксперимента, 5 полей зрения

Таблица Ж.21 – Изменения сосудов капиллярного звена микроциркуляторного русла в миокарде левого желудочка сердца у крыс при ОДП ($M \pm m$)

Показатели	Этапы эксперимента по моделированию ОДП					
	Контроль	1 час	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки
Диаметр капилляра, мкм	3,5 ±0,3	4,7±0,2	4,5±0,4	3,9±0,3	3,7±0,2	3,6±0,3
Количество капилляров, в 1 мм ²	2550±115	2792±144	2890±123	2510±153	2629±111	2589±101
Площадь капилляров, в 1 мм ²	0,0244 ± 0,003	0,0484± 0,0014	0,0459± 0,005	0,0298± 0,003	0,0281± 0,008	0,0261± 0,002

* различия достоверны по сравнению с контролем при $p < 0,05$

Таблица Ж.22 – Изменения сосудов капиллярного звена микроциркуляторного русла в миокарде левого желудочка сердца у свиней при ОДП ($M \pm m$)

Показатели	Этапы эксперимента по моделированию ОДП					
	Контроль	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки
Диаметр капилляра, мкм	5,5 ±0,1	6,5±0,3	4,5±0,7	6,1±0,6	5,7±0,3	5,8±0,4
Количество капилляров, в 1 мм ²	2305±95	2566±132	2106±103	2444±108	2506±108	2498±92
Площадь капилляров, в 1 мм ²	0,0546 ± 0,005	0,0849± 0,017	0,0334± 0,008	0,0713± 0,005	0,0731± 0,004	0,0649± 0,007

* различия достоверны по сравнению с контролем при $p < 0,05$

Герасименко М.С. Сравнительная анатомия васкуляризации сердца животных. Автореф. На соис. уч. ст. канд вет наук. Санкт-Петербург, 2005. С.24.

Таблица Ж.23 – Массовые коэффициенты органов крыс при моделировании ОДП, г ($M \pm m$), масса крыс $190,0 \pm 30,0$ г

Этап эксперимента	Интак-ные*	Лапаро-томия**	1 час ОДП*	1 сутки ОДП*	3 сутки ОДП*	7 сутки ОДП*	14 сутки ОДП*
Печень, абсолютная масса, г	32,8±3,0	32,8±3,0	33,8±2,3	34,9±2,5	34,6±1,9	33,7±2,7	34,8±3,0
Печень, относительная масса, %	17,26±0,44	17,26±0,44	17,78±0,36	18,36±0,87	18,21±1,56	17,73±1,84	18,31±0,74

*n=5 животных в группе, **n=3 животных в группе.

Таблица Ж.24 – Абсолютная и относительная масса печени крыс при моделировании ОДП ($M \pm m$), масса крыс $190,0 \pm 30,0$ г

Этап эксперимента	Интак-ные*	Лапаро-томия**	1 час ОДП*	1 сутки ОДП*	3 сутки ОДП*	7 сутки ОДП*	14 сутки ОДП*
сердце	3,61±0,1	3,59±0,2	3,6±0,2	3,5±0,4	3,4±0,7	3,4±0,1	3,5±0,6
легкие	5,5±0,4	5,5±0,2	5,5±0,1	5,7±0,2	5,8±0,6	5,7±0,2	5,6±0,1
тимус	1,7±0,1	1,7±0,1	1,8±0,3	1,9±0,4	1,6±0,2	1,5±0,6	1,4±0,4
печень	32,8±3,0	32,8±3,0	33,8±2,3	34,9±2,5	34,6±1,9	33,7±2,7	34,8±3,0
поджелудоч-ная железа	4,8±0,8	4,8±0,7	4,9±0,9	5,1±0,6	5,2±0,5	5,1±0,6	4,9±0,9
селезенка	5,6±1,6	5,5±0,7	5,4±0,9	4,9±0,9	4,6±0,9	5,4±0,7	5,3±0,9
почка (левая)	7,4±0,2	7,4±0,1	7,4±0,3	7,0±0,5	6,9±0,8	6,4±0,2	6,9±0,7

*n=5 животных в группе, **n=3 животных в группе.

Таблица Ж.25 – Динамика изменений морфометрических индексов печени при моделировании ОДП крыс (n=5)

Этап эксперимента	%НГ	% ДГ	МИ	КНП
Контроль	95,0±0,5%	5,0±0,5%	0,5±0,068‰	5,26±0,46
1 час	88,7±0,31%	11,3±0,31%	0,30±0,058‰	7,7±0,21
1 сутки	87,5±0,45%	12,5±0,45%	0,29±0,064‰	7,01±0,15
3 сутки	87,2±0,22%	12,8±0,22%	0,43±0,071‰	6,82±0,17
7 сутки	87,8±0,40%	12,2±0,40%	0,29±0,066‰	7,43±0,24
14 сутки	88,2±0,45%	11,8±0,45%	0,42±0,061‰	7,5±0,01

Приложение 3

Приложение 3.1



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ВЕТЕРИНАРНОМУ
И ФИТОСАНИТАРНОМУ НАДЗОРУ**

СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ
КОРМОВОЙ ДОБАВКИ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ

Учетная серия 78-2-9.11-4954 Регистрационный № ПВР-2-9.11/02745

от 23 августа 2011 года срок действия до бессрочно
(дата) (дата)

Настоящее свидетельство выдано организации-производителю
(наименование)
ООО «БИОТРОФ», г. Санкт-Петербург

о том, что в соответствии со статьей 3 Закона Российской Федерации
«О ветеринарии»,

Провитол®
(полное название кормовой добавки для животных)

в виде порошка (форма)

применяется для оптимизации процессов пищеварения, повышения сохранности молодняка и увеличения продуктивности сельскохозяйственных животных, в том числе птицы

ЗАРЕГИСТРИРОВАНА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Заместитель Руководителя
Россельхознадзора
(подпись)



Н.А. Власов
(И.О. Фамилия)

© 2010 «Биотроф» ООО, г. Москва, 2010 г. Форма №

Приложение 3.2



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ВЕТЕРИНАРНОМУ
И ФИТОСАНИТАРНОМУ НАДЗОРУ**

СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ
КОРМОВОЙ ДОБАВКИ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ

Учетная серия 78-2-7.11-4958 Регистрационный № ПВР-2-7.11/02755
от 23 августа 2011 года срок действия до бессрочно
(дата) (дата)

Настоящее свидетельство выдано организации-производителю
(полностью)
ООО «БИОТРОФ», г. Санкт-Петербург

о том, что в соответствии со статьей 3 Закона Российской Федерации
«О ветеринарии»,

Микс-Ойл
(полное название кормовой добавки для животных)

в виде порошка
(форма)

применяется для повышения сохранности молодняка и увеличения продук-
тивности сельскохозяйственных животных, в том числе птиц

ЗАРЕГИСТРИРОВАНА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Заместитель Руководителя
Россельхознадзора
(полностью)



Н.А. Власов
(И.О. Фамилия)

© 2011 Россельхознадзор. Москва 125080. 000001-05

Приложение 3.3

ООО «БИОТРОФ»

ОКП 92 9199

Группа Р-14

СОГЛАСОВАНО:

Заместитель Руководителя
Федеральной службы
по ветеринарному и
фитосанитарному надзору


Н.А. Власов
23 АВГ 2011

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ООО «БИОТРОФ»



Г.Ю. Лаптев

Провитол[®]

ТЕХНИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

ТУ 9291-012-50932298-2011

Срок введения с _____
Без ограничения срока действия
Количество листов: 13

Handwritten vertical text: Сопров. 2011

СОГЛАСОВАНО:

Директор ФГУ «Всероссийский
государственный Центр качества
и стандартизации лекарственных
средств для животных и кормов» (ФГУ «ВНКИ»)


А.Н. Павлов

РАЗРАБОТАНО:

Директор ООО «БИОТРОФ»



Г.Ю. Лаптев

г. Санкт-Петербург
2011г.

Приложение 3.4

ООО «БИОТРОФ»

ОКП 936270

Группа Р-31

СОГЛАСОВАНО:
Заместитель Руководителя
Федеральной службы
по ветеринарному и
фитосанитарному надзору


Н.А.Власов
23 АВГ 2011

УТВЕРЖДАЮ:
Директор ООО «БИОТРОФ»


Г.Ю.Лаптев


Микс-Ойл

ТЕХНИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

ТУ 9362-011-50932298-2011

Срок введения с
Без ограничения срока действия
Количество листов: 11

СОГЛАСОВАНО:
Директор ФГУ «Всероссийский
государственный Центр качества
и стандартизации лекарственных
средств для животных и
кормов» (ФГУ «ВГНКИ»)


А.Н.Павин


РАЗРАБОТАНО:
Директор ООО «БИОТРОФ»


Г.Ю.Лаптев


г. Санкт-Петербург
2011г.