

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора ветеринарных наук

Работа выполнена на кафедре морфологии, микробиологии, фармакологии и ветеринарно-санитарной экспертизы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Вятская государственная сельскохозяйственная академия»

Научный консультант: **Панфилов Алексей Борисович**,
доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой морфологии, микробиологии, фармакологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО «Вятская государственная сельскохозяйственная академия»;

Официальные оппоненты: **Селезнев Сергей Борисович**,
доктор ветеринарных наук, профессор Департамента ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов, Аграрно-технологический институт»;

Сеитов Марат Султанович,
доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой незаразных болезней животных ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный аграрный университет»;

Дилекова Ольга Владимировна,
доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой паразитологии и ветсанэкспертизы, анатомии и патанатомии им. профессора С.Н. Никольского ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет».

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Иркутский государственный аграрный университет имени А.А. Ежевского».

Защита диссертации состоится «18» декабря 2020 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 220.059.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» по адресу: 196084, Санкт-Петербург, ул. Черниговская, д. 5, тел/факс (812)388-36-31.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СПбГУВМ по адресу: 196084, Санкт-Петербург, ул. Черниговская, д. 5, и на официальном сайте <http://www.spbgavm.ru>.

Автореферат размещен на сайтах: ВАК Министерства науки и высшего образования РФ: <https://vak.minobrnauki.gov.ru> «11» сентября 2020 г. и ФГБОУ ВО СПбГУВМ: <http://www.spbgavm.ru> «11» сентября 2020 г.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Кузнецова Татьяна Шамильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Болезни желудочно-кишечного тракта у животных составляют по статистическим данным до 70% от всей патологии внутренних органов. Острый деструктивный панкреатит (ОДП) 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; Karpavicus 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.; Nealy 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 свињи 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 морфометрическая оценка их изменений.

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 современных 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 (Panceatology), 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 гг. 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 электронограмм, 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

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.
Итого:	36	

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 свиных 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 дорастивании 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°С). 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) (Андреева С.Д., Кирилловых А.С., 2018).

Расчет доз кормовых добавок проводился исходя из средней нормы скармливания на голову (Большаков В., 2013). 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.

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 аспартатаминотрансфераза (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
Электронномикроскопический	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, *n*-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 Karlow 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 ($p \leq 0,05$).

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).

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, Gmbx). Для анализа функциональной активности экзокринных и эндокринных клеток поджелудочной железы и гепатоцитов рассчитывали ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) в клетках по формуле $ЯЦО = Sя / Sц$, где $Sя$ – площадь ядра клетки, $Sц$ – 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 $p \leq 0,05$.

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.

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 исследование 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. (1989).

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

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 бактероидов 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 анаэроостате при 37°C – 4-5 суток. Из оставшегося исследуемого материала изготавливали мазки, которые окрашивали по методу Грамма и микроскопировали ($\times 1000$).

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

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).

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

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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.

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

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).

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 костномозгового 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

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.

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. 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. 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. 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.

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. 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 ($0,43 \pm 0,12$). 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.

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

При моделировании острого деструктивного панкреатита у крыс наблюдается гиперцитокинемия, что является одним из показателей развития полиорганных изменений. В ходе эксперимента по созданию модели ОДП увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1- α) как признак развития синдрома системной воспалительной реакции. Повышение

уровня MCP-1 свидетельствует о высокой тканевой инфильтрации моноцитами, что подтверждается гематологическими показателями (моноцитоз). При остром деструктивном панкреатите в сыворотке крови крыс снижается уровень интерферона-гамма (INF- γ), что указывает на угнетение пролиферации лимфоцитов и подавление иммунитета животного (Таблица 5).

Таблица 5 – 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

* $p \leq 0,05$.

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

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. 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 \pm 5 (2,0 \pm 0,01%), СОЭ – 2 мм/час.

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

Цитоморфология, ультраструктура поджелудочной железы крысы при моделировании ОДП

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.

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. В первые сутки развития ОДП у крыс в панкреатических островках наблюдался незначительный отек, что отразилось на архитектонике эндокриноцитов. 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. А-клетки в силу своих удаленных топографических взаимоотношений с сосудистым руслом панкреатических островков претерпевают меньшие деструктивные изменения. В сосудах, граничащих с пораженными участками паренхимы, наблюдались сладжи эритроцитов (Рисунок 1). 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. Обнаруженные ациноинсулярные клетки на 7-е утки ОДП свидетельствуют о регенераторных возможностях паренхимы органа.

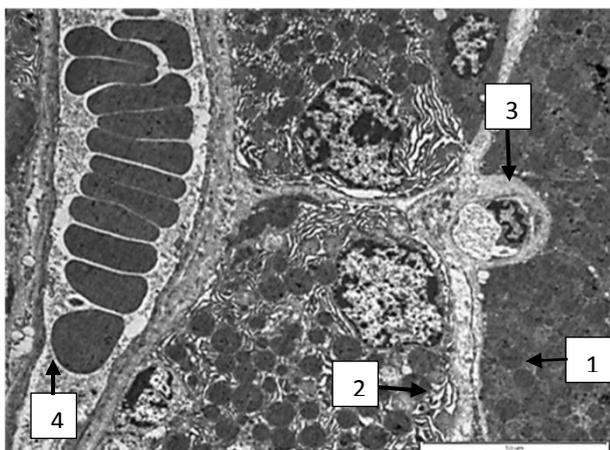


Рисунок 1 - Поджелудочная железа крыс. 3 сутки ОДП. 1-ацинус, 2-В-клетка, 3-капилляр, 4-сладж эритроцитов в венуле. Электронограмма. Ув. х 4000.

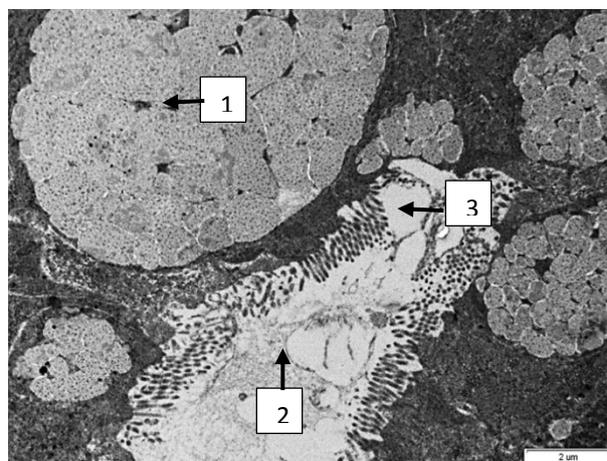


Рисунок 2 - ПЖ крыс. 14 сутки ОДП. Слипшиеся гранулы зимогена-1, просвет вставочного протока-2, набухшие и разрушенные микроворсинки-3. Электронограмма. Ув.х 10000.

К завершению эксперимента у крыс на 14-е сутки ОДП морфометрические показатели площади ациноцитов у экспериментальных животных остаются значительно ниже, чем у интактных крыс ($126247,4 \pm 135,2$ нм² и 24). В ацинусах наблюдаются слипшиеся гранулы зимогена (Рисунок 2). Вокруг локусов некроза зрелая соединительная ткань переходит в плотную соединительную ткань с хаотично расположенными коллагеновыми волокнами

и очагами липоматоза, скоплениями лимфоцитов и нейтрофилов. Площади А- и В-клеток на 14-е сутки ОДП составили $98534,2 \pm 157,3$ и $80560,4 \pm 175,2$ nm^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 $21,1 \pm 0,8$ нм, что меньше лишь на 0,1%, у В-клеток диаметр гранул увеличился на 14,6%.

Цитоморфология, ультраструктура поджелудочной железы свиньи при моделировании ОДП

Участки, непосредственно подвергшиеся криовоздействию, в форме очагов средней величины некротизированной ткани железы с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Экзокринная часть железы отекая, диаметр ацинуса $63,23 \pm 0,53$ мкм, что на 3,3% больше, чем у интактных животных. Площадь ацинуса увеличилась за счет внутриклеточного отека, что привело к уменьшению площади ядра $39,46 \pm 0,31$ mkm^2 . Гранулы зимогена набухшие, диаметром $0,6 \pm 0,02$ мкм. Панкреатические островки средней величины и с признаками умеренного отека.

Площадь эндокриноцитов незначительно возросла за счет внутриклеточного отека в первые сутки ОДП свиней: 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 ($17,31 \pm 0,27$ mkm^2), 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. К завершению эксперимента на 21 сутки в ПЖ свиней 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 $85,11 \pm 0,38$ mkm^2 , 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 на 21 сутки 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 ($14,28 \pm 0,61$ mkm^2) 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

Цитоморфология, ультраструктура печени крыс при моделировании ОДП

При ОДП печень крыс 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.

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. 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.

Цитоморфология, ультраструктура печени свиней при моделировании ОДП

Дистрофические поражения клеток печени свиней в 1 и 3 сутки ОДП подтверждались морфометрическими показателями. Встречались гепатоциты с мелко- и средневакулизированной цитоплазмой; ядра клеток в состоянии кариопикноза и/или кариорексиса, их площадь 30,1±0,25 мкм² ниже ядерного показателя здоровых животных на 4,45%. В цитоплазме клеток разрушена гранулярная ЭПС, митохондрии круглые или овальные, с поврежденными и свободно расплавленными 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. В печени свиней к завершению эксперимента в 21 сутки площадь нормальных гепатоцитов составила 134,1±0,12 мкм², что лишь на 1,8% ниже, чем у здоровых животных. Количество двуядерных гепатоцитов увеличилось в 2,66 раза (4,0±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. Картина патологического процесса, происходящего в органе, характерна для жировой и токсической дистрофии печени. Ядерно-цитоплазматический индекс гепатоцитов составил $0,3 \pm 0,03$.

Цитоморфология, ультраструктура селезенки крыс при моделировании ОДП

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.

Цитоморфология, ультраструктура селезенки свиней при моделировании ОДП

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 течение четырнадцати суток.

Наибольшее количество клеток в ПАЛВ наблюдалось у животного № 3 на 7 сутки ОДП, что вызвано активной пролиферацией и дифференцировкой юных лимфоидных элементов. Это формировало высокий уровень и качество иммунного ответа. 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.

Цитоморфология, ультраструктура почки крыс при моделировании ОДП

Применение клубочково-капсульного индекса и просвет-эпителиального индекса при описании патоморфологических процессах может служить объективной характеристикой тяжести патологических процессов, происходящих в почках экспериментальных животных.

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.

Цитоморфология, ультраструктура почки свиней при моделировании ОДП

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 завершение эксперимента воспалительные процессы в почках развивались в виде вакуольной дистрофии эпителиоцитов и формирования масс декстрина, который закупоривал их просвет. Почечные тельца площадью $0,07 \pm 0,006$ мм² на 12,5% меньше, чем у здоровых животных. Площадь почечного тельца составила $0,07 \pm 0,006$ мм², 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. Воспалительный процесс в почках протекал с лимфогистиоцитарной инфильтрацией интерстициальной ткани органа.

Цитоморфология, ультраструктура легкие крыс при моделировании ОДП

При нарастании деструктивных процессов в поджелудочной железе экспериментальных животных наблюдалась легочная недостаточность, которая выражалась снижением площади непораженной ткани до 35 % к 14 суткам ОДП, образованием экссудата в альвеолах и значительной лимфоцитарной инфильтрацией. 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. Прослойки интерстициальной ткани становились утолщенными за счет лимфоцитарной инфильтрации. 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.

Цитоморфология, ультраструктура легкие свиней при моделировании ОДП

Участки поражения легких свиней носят лобарный характер. Непораженная легочная паренхима составила 45% к завершению эксперимента по моделированию на 21 сутки ОДП. До 5% сократились площади с диапедезными кровоизлияниями, венозный застой незначительной степени. В просвете крупных, средних и мелких бронхов присутствовала слизь с десквамацией эпителия. 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.

Цитоморфология, ультраструктура сердца крыс при моделировании ОДП

У крыс в первые сутки ОДП развивалась ишемическая реакция, дегенеративно-дистрофические изменения кардиомиоцитов проявлялись на 3- и 7-е сутки. Наиболее чувствительным и быстрореагирующим оказалось капиллярное звено МЦР. Плотность сосудов в 1 мм^2 возросла на 3,9% по сравнению с контрольными животными.

Цитоморфология, ультраструктура сердца свиней при моделировании ОДП

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. 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.

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.

Производственный опыт по изучению влияния кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл» на морфофункциональное состояние застенных пищеварительных желез

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.

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.

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 ациноинсулярные 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 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. 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 свиней ($0,49 \pm 0,02$ 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- 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 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- γ), 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, 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.

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 выразилось 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 быстро реагирующим 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-венулярного 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®).

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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®).

5. В дальнейшем исследования планируется проводить по изучению строения 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, индексируемых в Web of Science и Scopus

1. Andreeva, S.D. The assessment of morphological state of pancreas in experimental pancreonecrosis treated with perfluorocarbon Emulsions/Abiola S.O., Rasputin P.G., Andreeva S.D., Mashkovstev O.V. // Pancreatology.- 2014.- Т. 14. - № 3. - С. 100.

2. Andreeva, S.D. Determination of cytokine status with multiplex technology in acute necrotizing pancreatitis (anp) in Rats /Abiola S.O., Rasputin P.G., Haar E.V., Andreeva S.D., Isaeva N.V. // Pancreatology. - 2014. - Т. 14. - № 3. - С. 59.

3. Andreeva, S.D. The estimation of morphological state of liver in experimental acute necrotizing pancreatitis (ANP)/Abiola S., Rasputin P.G., Andreeva S.D. //Pancreatology. - 2015. - Т. 15. - № 3. - С.6-7.

4. Andreeva, S.D. The estimation of morphological state and cytokine cascade of the heart in experimental acute necrotizing pancreatitis (ANP) /Rasputin P.G., Abiola S., Andreeva S.D.// Pancreatology. - 2016. -Т. 16. -№ 3. - С. 37.

5. Andreeva, S.D. The estimation of morphological state of the lungs and cytokine cascade in experimental acute necrotizing pancreatitis (anp)/ Rasputin P.G., Abiola S., Andreeva S.D.// Pancreatology. - 2017. -Т. 17. - № 3. - С. 41-42.

6. Andreeva, S.D. Pro inflammatory and anti-inflammatory cytokines in acute necrotizing pancreatitis (anp) in rats treated with perfluorocarbon emulsions/Rasputin P., Abiola S., Andreeva S. // Pancreatology.- 2017. - Т. 17. -№ 3. - С. 42.

7. Andreeva, S.D. Ultrastructural changes in the exocrine parenchyma of pancreas in experimental acute necrotizing pancreatitis (ANP)/Andreeva S.D., Rasputin P., Abiola S., Kolosov A.E.//Pancreatology. - 2017. - Т. 17. - № 3. - С. 44.

8. Andreeva, S.D. Morphological changes in the kidneys with experimental acute necrotizing pancreatitis (ANP)/Rasputin P.G., Abiola Stephen, Andreeva S.D., Prokopen E.S. // Pancreatology. - 2018. - Т. 18- № S4- С. S28.

Статьи в российских журналах, входящих в Russian Citation Index

1. Распутин, П.Г., Машковцев, О.В., Теплова, Н.Н., Андреева, С.Д. Морфологические изменения внутренних органов при экспериментальном остром деструктивном панкреатите /Распутин П.Г., Машковцев О.В., Теплова Н.Н., Андреева С.Д.// Морфология. - 2009.- Т. 136. - № 4. - С. 120b.

2. Зайцев, Б.В., Федоровская, Н.С., Андреева, С.Д. Сравнительная морфофункциональная характеристика селезенки человека и млекопитающих животных / Зайцев Б.В., Федоровская Н.С., Андреева С.Д.//Морфология. - 2010.- Т. 134.- № 4.- С.78.

3. Зайцев, В.Б., Андреева, С.Д., Федоровская, Н.С., Федоровский, А.М., Машковцев, О.В., Распутин, П.Г., Теплова, Н.Н., Шилов, А.В., Коледаева, Е.В., Гамулинская, И.Н., Дорох, Л.В. Морфологические изменения селезенки при экспериментальном остром деструктивном панкреатите / Зайцев В.Б., Андреева С.Д., Федоровская Н.С., Федоровский А.М., Машковцев О.В., Распутин П.Г., Теплова Н.Н., Шилов А.В., Коледаева Е.В., Гамулинская И.Н., Дорох Л.В.// Морфология - 2012.- Т. 141.- № 3.- С. 59-60.

4. Русских, А.П., Андреева, С.Д., Панфилов, А.Б. Морфологическая характеристика биологических субстратов свиней при моделировании острого деструктивного панкреатита/ Русских А.П., Андреева С.Д., Панфилов А.Б.// Аграрная наука Евро-Северо-Востока.- 2012.- № 1 (26). - С. 38-42.

5. Андреева, С.Д., Кирилловых, А.С. Ультрамикроскопическое строение микроциркуляторного русла поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите /Андреева С.Д., Кирилловых А.С.// Вестник ветеринарии. - 2013.- № 1 (64).- С. 30-32.

6. Андреева, С.Д., Кирилловых, А.С., Шустова, П.С. Влияние кормовых добавок "Провитол" и "Микс-Ойл" на архитектонику печени и поджелудочной железы свиней/ Андреева С.Д., Кирилловых А.С., Шустова П.С.// Морфология. - 2019. - Т. 155.- № 2.- С. 18.

7. Андреева, С.Д., Распутин, П.Г., Резцов, О.В., Колосов, А.Е. Состояние легких при остром деструктивном панкреатите /Андреева С.Д., Распутин П.Г., Резцов О.В., Колосов А.Е.// Морфология. - 2019.- Т. 155.- № 2.- С. 18-19.

8. Резцов, О.В., Спицин, А.П., Зайцев, В.Б., Андреева, С.Д. Саногенез стресс-язв при стимулированном лимфооттоке по данным световой и электронной микроскопии / Резцов О.В., Спицин А.П., Зайцев В.Б., Андреева С.Д. // Морфология. -2019.- Т. 155.- № 2.- С. 240-241.

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ

1. Машковцев, О.В., Теплова, Н.Н., Андреева, С.Д., Носач, А.Ю., Косых, А.А., Заугольников, В.С., Распутин, П.Г. Морфологические изменения внутренних органов при экспериментальном остром деструктивном панкреатите/Машковцев О.В., Теплова Н.Н., Андреева С.Д., Носач А.Ю., Косых А.А., Заугольников В.С., Распутин П.Г.//Морфологические ведомости. 2008. № 3-4. С. 48-51.

2. Теплова, Н.Н., Машковцев, О.В., Андреева, С.Д. Морфологические изменения в поджелудочной железе при остром деструктивном панкреатите в эксперименте/Теплова Н.Н., Машковцев О.В., Андреева С.Д.//Вестник российской военно-медицинской академии. 2009. № 1s-1. С. 896.

3. Андреева, С.Д., Машковцев, О.В., Теплова, Н.Н., Распутин, П.Г., Заугольников, В.С., Носач, А.Ю., Шилов, А.В. Динамика изменений клеточного состава лейкоцитов животных при остром деструктивном панкреатите в эксперименте/Андреева С.Д., Машковцев О.В., Теплова Н.Н., Распутин П.Г., Заугольников В.С., Носач А.Ю., Шилов А.В.//Морфологические ведомости. 2009. № 1-2. С. 119-121.

4. Федоровская, Н.С., Андреева, С.Д. Влияние Перфторана на ультраструктуру печени при экспериментальном остром деструктивном панкреатите (электронно-микроскопическое исследование) /Федоровская Н.С., Андреева С.Д.//Трансфузиология. 2009. Т. 10. № 1-2. С. 66.

5. Зайцев, Б.В., Федоровская, Н.С., Андреева, С.Д. Сравнительная морфофункциональная характеристика селезёнки человека и млекопитающих животных/Зайцев Б.В., Федоровская Н.С., Андреева С.Д.//Морфология. 2010. Т. 134. № 4. С. 78.

6. Андреева, С.Д. Возрастные изменения ультраструктуры гепатоцитов свиньи / Андреева С.Д. // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2011. № 4 (16). С. 76-80.

7. Андреева, С.Д., Мухаматшина, Д.Г. Цитохимическая характеристика содержания сукцинатдегидрогеназы в клетках крови при экспериментальном остром деструктивном панкреатите/Андреева С.Д., Мухаматшина Д.Г.//Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2011. № 1. С. 77-80.

8. Андреева, С.Д. Цитохимическая характеристика содержания кислой фосфатазы в лейкоцитах свиней/Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2011. № 1. С. 50-55.

9. Андреева, С.Д. Морфометрическая характеристика поджелудочной железы свиней в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе/Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2011. № 1. С. 58-62.

10. Андреева, С.Д. Морфофункциональные изменения экзокринной паренхимы поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите/Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2011. № 2. С. 72-75.

11. Андреева, С.Д., Вараксина, Ж.В., Пономарев, И.Н., Сапожников, А.Ф. Ультразвуковая диагностика при экспериментальном остром панкреатите у свиней/Андреева С.Д., Вараксина Ж.В., Пономарев И.Н., Сапожников А.Ф.//Иппология и ветеринария. 2011. № 2. С. 76-80.

12. Русских, А.П., Андреева, С.Д., Панфилов, А.Б. Морфологическая характеристика биологических субстратов свиней при моделировании острого деструктивного панкреатита/Русских А.П., Андреева С.Д., Панфилов А.Б.//Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2012. № 1 (26). С. 38-42.
13. Андреева, С.Д. Цитохимическая характеристика содержания сукцинатдегидрогеназы в клетках крови свиней/Андреева С.Д.//Международный вестник ветеринарии. 2012. № 1. С. 37-40.
14. Андреева, С.Д. Ультраструктурные изменения секреторных процессов при экспериментальном остром деструктивном панкреатите/Андреева С.Д.//Международный вестник ветеринарии. 2012. № 4. С. 48-51.
15. Зайцев, В.Б., Андреева, С.Д., Федоровский, А.М., Федоровская, Н.С., Дьяконов, Д.А. Характеристика периартериальных лимфоидных влагиалищ селезенки при экспериментальном остром деструктивном панкреатите/Зайцев В.Б., Андреева С.Д., Федоровский А.М., Федоровская Н.С., Дьяконов Д.А.//Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7. № 2. С. 186-188.
16. Андреева, С.Д., Федоровская, Н.С. Строение лимфоидных структур селезенки при экспериментальном панкреатите/Андреева С.Д., Федоровская Н.С.//Иппология и ветеринария. 2012. № 2 (4). С. 70-73.
17. Андреева, С.Д. Структурно-функциональные изменения почек при экспериментальном остром панкреатите/Андреева С.Д.//Успехи современного естествознания. 2013. № 8. С. 105-108.
18. Андреева, С.Д., Кирилловых, А.С. Ультрамикроскопическое строение микроциркуляторного русла поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите/Андреева С.Д., Кирилловых А.С.//Вестник ветеринарии. 2013. № 1 (64). С. 30-32.
19. Андреева, С.Д. Морфологические изменения миокарда при экспериментальном остром деструктивном панкреатите/Андреева С.Д.//Современные наукоемкие технологии. 2013. № 3. С. 104.
20. Андреева, С.Д., Смирнова, Л.И. Микробиоценоз биологических сред при моделировании острого панкреатита у свиней/Андреева С.Д., Смирнова Л.И.//Проблемы биологии продуктивных животных. 2013. № 1. С. 51-58.
21. Андреева, С.Д. Моделирование острого панкреатита у свиней и цитохимическая характеристика лейкоцитов/Андреева С.Д.//Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2013. № 2 (18). С. 17-20.
22. Андреева, С.Д. Морфофункциональные изменения легких при остром деструктивном панкреатите/Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2013. № 2 (8). С. 71-75.
23. Андреева, С.Д., Ивановский, А.А. Применение биоинфузина в ветеринарии/Андреева С.Д., Ивановский А.А.//Успехи современного естествознания. 2014. № 12-5. С. 543-545.
24. Андреева, С.Д., Шилов, А.В. Структурные изменения легких при экспериментальном деструктивном панкреатите у свиней/Андреева С.Д., Шилов А.В.//Успехи современного естествознания. 2014. № 5. С. 86-88.
25. Андреева, С.Д. Морфометрические показатели влияния Перфторана на структуру поджелудочной железы крыс при остром деструктивном панкреатите/Андреева С.Д.//Современные наукоемкие технологии. 2014. № 3. С. 156-157.
26. Андреева, С.Д. Иммунологические аспекты и диагностика цитокинов при моделировании острого деструктивного панкреатита/Андреева С.Д.//Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2014. № 2 (22). С. 50-55.

27. Андреева, С.Д. Цитохимические показатели сукцинатдегидрогеназы в клетках крови лошадей в условиях Кировской области/Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2015. № 2 (16). С. 12-16.
28. Андреева, С.Д. Клинические проявления и диагностика опухолей поджелудочной железы у животных/Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2015. № 4 (18). С. 19-21.
29. Андреева, С.Д. Сравнительно-видовая характеристика стромы селезёнки млекопитающих/Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2016. № 1 (19). С. 32-36.
30. Андреева, С.Д. Кристаллоскопические и морфофункциональные характеристики печени и поджелудочной железы свиней при моделировании острого деструктивного панкреатита/Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2016. № 3 (21). С. 24-29.
31. Ивановский, А.А., Андреева, С.Д. Применение пробиотика и метаболитов левзеи свиноматкам /Ивановский А.А., Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2016. № 3 (21). С. 57-59.
32. Андреева, С.Д. Морфологические изменения тимуса и селезёнки крыс при остром деструктивном панкреатите в эксперименте/Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2016. № 4 (22). С. 42-46.
33. Ивановский, А.А., Андреева, С.Д. Влияние фитокомплекса, содержащего левзею сафлоровидную (*Rhaponticum carthamoides*), серпуху венценосную (*Serratula coronata*), лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria*), на белых мышей/Ивановский А.А., Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2017. № 1 (23). С. 54-58.
34. Кирилловых, А.С., Андреева, С.Д. Структурно-функциональные изменения поджелудочной железы свиней при неспецифическом гастроэнтерите с применением препаратов "Провитол"® и "Микс-Ойл"®//Кирилловых А.С., Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2017. № 2 (24). С. 38-43.
35. Тимкина, П.С., Андреева, С.Д. Ультраструктурный ответ гепатоцитов свиньи на применение пробиотиков/Тимкина П.С., Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2017. № 2 (24). С. 70-73.
36. Кирилловых, А.С., Шустова, П.С., Андреева, С.Д. Клинико-морфологические изменения крови свиней при неспецифическом гастроэнтерите с применением кормовых добавок "Провитол"® и "Микс-Ойл"®//Кирилловых А.С., Шустова П.С., Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2017. № 4 (26). С. 21-26.
37. Ивановский, А.А., Андреева, С.Д. Исследование фармакологических свойств фитокомплекса на основе левзеи, серпухи и лабазника/Ивановский А.А., Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2018. № 2 (28). С. 71-74.
38. Ивановский, А.А., Андреева, С.Д. Влияние фитокомплекса, содержащего экидистероиды, на клинико-гематологический статус поросят, больных гастроэнтеритом/Ивановский А.А., Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2018. № 1 (27). С. 42-46.
39. Андреева, С.Д., Мамедова, С.М., Распутин, П.Г. Ультраструктурные нарушения микроциркуляторного русла поджелудочной железы при экспериментальном остром деструктивном панкреатите /Андреева С.Д., Мамедова С.М., Распутин П.Г. //Вятский медицинский вестник. 2019. № 3 (63). С. 18-22.
40. Ивановский, А.А., Андреева, С.Д. Действие экстракта из фитокомплекса на состояние гомеостаза поросят/Ивановский А.А., Андреева С.Д.//Иппология и ветеринария. 2019. № 2 (32). С. 49-54.

41. Андреева, С.Д. Структурно-функциональные изменения почек при экспериментальном остром панкреатите крыс/Андреева С.Д./Иппология и ветеринария. - 2020. № 1 (35). С. 24-25.

Монографии

1. 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: Вятская ГСХА, 2011.- 105 с.

2. Андреева, С.Д., Колосов, А.Е., Кирилловых, А.С. Сравнительная анатомо-топографическая характеристика поджелудочной железы и её опухоли у человека и животных: Монография / ФГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России; ФГБОУ ВО «Вятская ГСХА». – Киров: Аверс, 2015. - 120 с.

Учебные и учебно-методические пособия

1. Андреева, С.Д., Сапожников, А.Ф. Анатомо-физиологическая характеристика и методы исследования печени у животных: Учебно-методическое пособие / ФГБОУ ВПО Вятская ГСХА. - Киров, 2012.-112 с.

2. Копылов, С.Н., Шестакова, А.Н., Андреева, С.Д. Анатомо-физиологическая характеристика и методы исследования сердца у животных: Учебно-методическое пособие / ФГБОУ ВПО «Вятская ГСХА.- Киров : Аверс, 2015. - 134 с.

3. Мамедова, С.М.К., Мальцева, Н.Л., Андреева, С.Д. Анатомическая терминология: учебное пособие. – Киров: Аверс, 2019. – 320 с.

Научно-методические рекомендации

1. Андреева С.Д., Кирилловых А.С., Шустова П.С. Влияние кормовых добавок «Провитол» и «Микс-Ойл» на печень и поджелудочную железу свиней при гастроэнтеритах: Методические рекомендации для зооветеринарных специалистов / ФГБОУ ВО «Вятская ГСХА». - Киров, 2018. - 36 с.