

ЗЕМЛЯНИЦКАЯ ЕЛЕНА ИВАНОВНА

**ВЛИЯНИЕ БИОСТИЛА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ  
АМЕРИКАНСКИХ НОРОК РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ, РОСТ,  
РАЗВИТИЕ ЩЕНКОВ И МОРФОГЕНЕЗ ТИМУСА  
В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

06.02.03 – фармакология с токсикологией  
06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных,  
патология, онкология и морфология животных

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный аграрный университет»

**Научный  
руководитель:**

**Распутина Ольга Викторовна,**  
доктор ветеринарных наук, доцент

**Официальные  
оппоненты:**

**Дельцов Александр Александрович,**  
доктор ветеринарных наук, доцент, профессор кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина

**Теленков Владимир Николаевич,**  
кандидат ветеринарных наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии факультета ветеринарной медицины (ИВМиБ) ФГБОУ ВО Омский ГАУ

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

Защита состоится 24 мая 2022 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 999.215.02 при ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный аграрный университет» по адресу: 630039, г. Новосибирск, ул. Добролюбова, 160, зал заседаний ученого совета. Тел./ факс: 8(383)267-09-07, E-mail: [nsau999/215/02@mail.ru](mailto:nsau999/215/02@mail.ru).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Новосибирский ГАУ» и на официальном сайте <http://nsau.edu.ru>.

**Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.**

Ученый секретарь  
диссертационного совета

М.В. Лазарева

## 1 Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** В современном пушном звероводстве основной задачей является повышение эффективности производства (Балакирев Н.А., 2005, 2009). Результатом организации и интенсификации производства является ослабление естественной резистентности животных, и, как следствие, снижение их продуктивности, так как воспроизводительные качества норок оказываются под влиянием как внешних, так и внутренних факторов.

Известно, что введение в рацион самок американской норки биологически активных веществ положительно влияет на репродуктивную способность самок и жизнеспособность приплода (Синещев, 1974; Зайцева Т.С., 2004; Харламов К.В. с соавт., 2011; Бекетов С.В., 2015; Медетханов Ф.А., 2015; Молькова А.А., Носырева Ю.Н., 2018). Одним из комплексным ветеринарных препаратов, хорошо зарекомендовавших себя в скотоводстве и птицеводстве является Биостил. Применение Биостила молодняку приводит к увеличению сохранности, повышению среднесуточных приростов животных, нормализует гематологические показатели крови, сокращению сроков лечения респираторных и желудочно-кишечных заболеваний (Распутина О.В. с соавт., 2006, 2012, 2014, 2015, Раицкая В.И. с соавт., 2011, 2013). На данный момент не изученным остается воздействие препарата на органы иммунной системы, воспроизводительную способность норок и развитие приплода.

Морфологическое состояние тимуса, представляющего собой орган-индикатор, отражает главные характеристики иммунного статуса организма (Юрчинский В.Я., Ерофеева Л.М., 2020). Изучение его морфологии и возрастных изменений позволяет иметь объективное представление о состоянии здоровья животных, обеспечивает возможность целенаправленного воздействия для наиболее полного раскрытия генетического потенциала продуктивности и правильной организации профилактических и лечебных мероприятий (Усенко В.И. с соавт., 2010, Распутина О.В. с соавт., 2015).

**Степень разработанности темы.** В доступной литературе представлены данные о влиянии Биостила на организм лабораторных животных, ягнят, телят, кур-несушек и цыплят-бройлеров (Распутина О.В. с соавт., 2006, 2012, Раицкая В.И. с соавт., 2011, 2013), имеются данные о влиянии трекрезана на продуктивность и сохранность молодняка (Орлов П.П., 2003, 2006), ограниченное количество работ содержит информацию о влиянии Биостила на некоторые системы организма норки (Атарова Ю.В. с соавт., 2016, Исакова М.Б. с соавт., 2016). В настоящее время не изученными остаются особенности влияния комплексного препарата Биостил на организм американской норки с учетом генотипических и половозрастных особенностей.

В литературных источниках представлено достаточно много информации о морфометрических признаках некоторых генотипов норок, репродуктивных способностях, особенностях роста и развития щенков норок генотипов *Standard* и *Sapphire* (Беляев Д.К. с соавт., 1981, Кизилова Е.А., 2000, Алферова О.О., 2004, Колдаева Е.М. с соавт., 2007, Майорова Т.В., 2007, Трапезов с соавт., 2009, Карюхина С.С., 2011, Рябичка В.П., 2014, Ходусов с соавт., 2015). Данные о

*Lavender* единичны и не раскрывают их возрастные и генотипические особенности.

Многие авторы указывают на морфологическое сходство тимуса у разных видов животных (Haley P.J, 2003; Pearse G., 2006). В то же время топография, объем и масса тимуса имеют значительные отличия, зависящие от вида, зрелорождаемости, также отмечаются внутривидовые, породные и половые особенности (Федоров В.Н., 1973; Фисенко С.П., 2009; Singla S. et al., 2010; Марасулов А.А, 2011; Баймишев Х.Б. с соавт., 2013; Ходусов А.А. с соавт., 2015, 2019; Криштофорова Б.В., 2016). Данные, касающиеся морфологии тимуса американской норки, фрагментарны и не раскрывают строение органа с учетом возрастных, половых и генотипических особенностей.

**Цель и задачи исследования.** Основной целью настоящей научно-исследовательской работы являлось изучение влияния Биостила на репродуктивные показатели американских норок генотипов *Standard*, *Sapphire*, *Lavender*, рост, развитие потомства и особенности морфогенеза тимуса.

**Задачи исследования:**

1. Определить переносимость Биостила норками разных генотипов;
2. Дать оценку влияния Биостила на репродуктивную способность норок разных генотипов;
3. Изучить влияние Биостила на рост, развитие и жизнеспособность потомства норок с учетом генотипических и половозрастных особенностей;
4. Определить анатомические и гистологические особенности тимуса норок разных генотипов в возрасте 1 день, 45, 90, 180 дней.
5. Оценить влияние Биостила на морфофункциональное состояние тимуса норок разных генотипов в возрасте 1 день, 45, 90, 180 дней

**Научная новизна.** Впервые Биостил применен в норководстве. Определена переносимость Биостила взрослыми норками. Изучено его влияние на репродуктивную функцию норок. Выявлено дифференцированное воздействие препарата на репродуктивную функцию норок разных генотипов (Патент на изобретение № 2564092 С1 от 27.09.15). Изучены особенности роста и развития щенков американской норки с учетом генотипических и половозрастных особенностей на фоне Биостила. Проведен сравнительный морфологический анализ тимуса самцов и самок норок *Standard*, *Sapphire* и *Lavender* в различные возрастные промежутки: 1 день, 45 дней, 90 дней, 180 дней. Определены особенности его топографии, динамики абсолютной и относительной массы, гистологические особенности с выделением морфометрических показателей тимической ткани. Впервые изучена зависимость морфологической картины возрастной инволюции тимуса у американских норок от генотипа, возраста, пола и фармакологического фактора.

**Теоретическая и практическая значимость.** Выявленные дифференцированные особенности влияния Биостила на организм американских норок расширяют спектр применения препарата и могут быть использованы в норководстве с целью повышения репродуктивной способности норок генотипа *Standard*. Полученные данные расширяют теоретические знания по сравнительной и возрастной морфологии семейства кунных, касающиеся анатомо-гистологической структуры тимуса американских норок разных генотипов и

могут быть использованы при составлении морфологического атласа. Результаты исследований могут быть использованы при патоморфологической диагностике у данного вида животных. Результаты исследований внедрены в учебный процесс в ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ и ФГБОУ ВО Омский ГАУ. Подготовлены научно-методические рекомендации «Фармакологические свойства и применение лекарственного средства Биостил в ветеринарии и животноводстве», рассмотренные и утвержденные на заседании Ученого совета факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ (протокол № 5 от 25.01.2022 г.).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Область диссертационных исследований соответствует паспорту специальности 06.02.03 – Ветеринарная фармакология с токсикологией: п. 1. Механизм действия лекарственных веществ на организм животных, его отдельные системы и функции (фармакодинамика); п. 6. Зависимость фармакологического действия лекарственных средств от их дозы, формы применения, метода введения с учетом видовых особенностей животных, их возраста, пола, физиологического состояния, условий содержания и кормления; п. 8. Токсичность лекарственных веществ для животных и характер их побочного действия, разработка показания и противопоказания для применения в ветеринарной практике, а также методов устранения побочных эффектов; и паспорту специальности 06.02.01 – Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных: п. 9. Структура и функции клеток, тканей и органов животных, взаимосвязь функциональных, структурных и гистохимических изменений в норме и патологии.

**Методология и методы исследования.** Методологической основой исследований явился комплексный, научно обоснованный подход, позволяющий объективно оценить репродуктивную способность норок и морфогенез тимуса щенят в норме и под влиянием фармакологического средства. В исследованиях использовали зоотехнические, анатомические, гистологические, морфометрические и статистические методы.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Однократное применение Биостила самцам и самкам американской норки генотипов *Standard*, *Sapphire*, *Lavender* в дозе 0,25 мл/кг массы тела не оказывает отрицательного влияния на организм животных.
2. Биостил оказывает избирательное действие на репродуктивную функцию американских норок генотипов *Standard*, *Sapphire* и *Lavender*.
3. Биостил в дозе 0,05 мл/кг массы тела способствует улучшению репродуктивных показателей норок генотипа *Standard*, повышению сохранности и делового выхода щенят.
4. Анатомо-гистологическая структура и процессы жировой трансформации тимуса норок определяются половозрастными и генотипическими особенностями.
5. Дифференцированные дозы Биостила оказывают определенное воздействие на морфогенез и возрастную инволюцию тимуса норок.

**Степень достоверности и апробации работы.** Экспериментальные данные получены на большом фактическом материале (в опыте использовано 1122 норки, 288 проб для лабораторных исследований). Числовой материал подвергнут биометрической обработке. Для сравнения независимых групп исследования и сравнения в пределах исследуемой группы применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически достоверными признаны различия, при которых уровень достоверности составил более 95% ( $p < 0,05$ ).

Материалы диссертации были представлены на Международной научно-практической конференции «Органическое сельское хозяйство и агротуризм» в рамках международного туристического форума «Агротуризм в России», г. Улан - Удэ, 26-28 июня 2014г.; XIV Сибирской ветеринарной конференции «Актуальные вопросы ветеринарной медицины», 3 апреля 2015 г., г. Новосибирск; XI Региональной научно-практической конференции молодых ученых Сибирского федерального округа «Актуальные проблемы развития АПК в работах молодых ученых Сибири», 28-30 апреля 2015 г., г. Новосибирск

**Личный вклад соискателя.** Планирование, подготовка и проведение эксперимента, получение материала для гистологического исследования, получение микрофотографий, проведение статистической обработки полученных данных и их анализ, интерпретация результатов, их трактовка и обобщение выполнены автором лично.

**Публикация результатов исследований.** По теме диссертации опубликовано 9 научных статей, 3 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России; 1 – в журнале, включенном в единую международную реферативную базу данных Scopus (Генетика).

**Структура и объем диссертации.** Работа изложена на 194 страницах, содержит 32 таблицы и проиллюстрирована 32 рисунками, включая графики, фотографии и микрофотографии. Список литературы содержит 212 источников, в том числе 27 иностранных авторов.

**Благодарности.** Автор выражает глубокую благодарность за консультативную помощь и организацию проведения исследований д-ру биол. наук, ведущему научному сотруднику лаборатории молекулярной генетики и селекции с/х животных ФИЦ ИЦиГ СО РАН О.В. Трапезову; канд. биол. наук, старшему лаборанту лаборатории молекулярной генетики и селекции с/х животных ФИЦ ИЦиГ СО РАН Л.И. Трапезовой; канд. биол. наук, доценту, проректору по качеству образовательной деятельности ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ И.В. Наумкину.

## 2 Материалы и методы исследований

Исследования проводились на кафедре акушерства, анатомии и гистологии НГАУ и на базе сектора «Генетика кунных» ЦКП «Генофонды пушных и сельскохозяйственных животных» ИЦиГ СО РАН.

Для изучения особенностей влияния Биостила на организм американской норки использовали самцов и самок американских норок генотипов *Standard*, *Sapphire* и *Lavender*, а также полученное от них потомство.

На I этапе для изучения переносимости Биостила было создано три опытных и три контрольных группы (норки генотипов *Standard*, *Sapphire* и *Lavender*) по 6

голов в каждой (3 ♀ + 3 ♂). Препарат вводили однократно в дозе 0,25 мл/кг, с небольшим количеством корма. Наблюдение за животными вели в течение 14 дней, учитывая следующие показатели: внешний вид, поведение животных, состояние шерстного покрова, подвижность, отношение к корму, наличие признаков интоксикации, гибель. При вскрытии проводили осмотр состояния стенок и содержимого полостей, синтопического расположения органов, характеристику их серозного покрова. При микроскопическом исследовании оценивали гистологические изменения в структуре почек, печени и селезенки.

На II этапе по принципу аналогов было создано 6 опытных и 6 контрольных групп (табл.1). Животные опытных групп получали препарат «Биостил» с кормом, индивидуально, в течение 5 дней перед гоним и в период гона через день трехкратно в дозе 0,05 мл/кг массы тела. Животные контрольных групп препарат не получали.

Таблица 1 - Количество животных в опытных и контрольных группах

Генотип	Пол	
	♂	♀
Контрольные группы		
<i>Standard</i>	16	31
<i>Sapphire</i>	9	27
<i>Lavender</i>	4	17
Опытные группы		
<i>Standard</i>	16	32
<i>Sapphire</i>	9	28
<i>Lavender</i>	5	19

В период гона наблюдали за общим состоянием и поведением самок родительского стада, фиксировали сроки прихода в гон, число покрытий, даты покрытий, количество покрытых и не пришедших в охоту самок. Проводили ежедневный контроль рождаемости щенков, путем проверки гнезда и подсчета количества щенков в гнезде в день родов, на 2, 10, 20, 30, 40-45 день после родов. Учитывали сохранность самок, процент пропустовавших, благополучно и неблагополучно оценившихся самок, плодовитость самок, количество мертворожденных щенков, выход щенков на основную самку, дорегистрационный отход и показатели размножения многоплодных самок. Определяли сохранность потомства, сроки открытия глаз, абсолютный, относительный и среднесуточный прирост массы тела щенков.

Топографию тимуса норок изучали с помощью классических анатомических методов исследования. Определяли абсолютную и относительную массу органа новорожденных щенков и в возрасте 45 дней. Гистологические срезы, толщиной 4- 5 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином, заключали в полистирол. Микроскопию проводили с использованием микроскопа Carl Zeiss Primo Star, фотографирование – камерой AxioCam ERc5s (Zeiss). Морфометрические исследования проводили с помощью программного обеспечения для анализа изображений ZEN 3.1 (blue edition). Определяли абсолютную и относительную площадь коркового и мозгового вещества, корково-мозговой индекс, подсчитывали тельца Гассала в дольках, дифференциацию телец проводили согласно М. Raica (2006), Беловешкину (2013), Якименко с соавт. (2012).

На III этапе использовали потомство, отсаженное от самок контрольных и опытных групп, из которого по принципу аналогов было сформировано 6 опытных и 6 контрольных групп (табл. 2). Животные опытных групп получали препарат «Биостил» per os пятидневными курсами с перерывом между ними три дня ежемесячно в дозе 0,025 мл/кг массы тела для генотипа *Standard u Sapphire* и в дозе 0,0125 мл/кг массы тела для генотипа *Lavender*. Определяли сохранность потомства, абсолютный, относительный и среднесуточный прирост массы тела в возрастные периоды: 50, 90, 120, 150, 180 дней.

Таблица 2 – Количество щенков в контрольных и опытных группах

Генотип	Пол	
	♂	♀
Контрольные группы		
<i>Standard</i>	20	23
<i>Sapphire</i>	23	23
<i>Lavender</i>	12	13
Опытные группы		
<i>Standard</i>	23	23
<i>Sapphire</i>	19	21
<i>Lavender</i>	10	10

Исследование тимуса проводили в возрастные периоды 90, 180 дней. Определяемые показатели аналогичны показателям II этапа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel. Для сравнения независимых групп исследования и сравнения в пределах исследуемой группы применялся непараметрический критерий Манна-Уитни.

### 3 Результаты исследований

#### 3.1 Оценка переносимости Биостила норкой

Однократное применение Биостила в дозе 0,25 мл/кг, пятикратно превышающей рекомендуемую, не вызывало изменений в клиническом состоянии норок: животные активно двигались и реагировали на внешние раздражители, аппетит был сохранен, изменений шерстного покрова и слизистых оболочек отмечено не было. При вскрытии установлено, что топография органов грудной и брюшной полости соответствует норме, серозные покровы не изменены, свободное содержимое в полостях отсутствует. Макроскопическим исследованием почек, печени и селезенки не выявлено патологических изменений у особей опытных и контрольных групп.

При микроскопическом исследовании были установлены дистрофические изменения паренхимы почек по типу гидропической, вакуольной дистрофии, некробиоза и некроза отдельных эпителиоцитов или групп клеток. При гистологическом исследовании печени у 80% всех исследованных животных выявляли очаги жировой и вакуольной дистрофии, микронекрозы. Указанные изменения паренхимы почек и печени в равной степени встречались как у особей опытных, так и контрольных групп.

У норок опытной группы *Standard* было отмечено увеличение относительной массы селезенки в опытных группах на 19 %, возрастание количества фолликулов и увеличение их средней площади на 27 % по сравнению



с контролем. У норок опытной группы *Lavender* при равной относительной массе селезенки с норками контрольной группы было зафиксировано снижение количества фолликулов и существенное снижение их средней площади (на 30%). Количество фолликулов с реактивными центрами снижено у норок опытной группы в 2,9 раза по сравнению с аналогами из контроля. Среди норок опытной группы *Sapphire* было установлено увеличение относительной массы селезенки на 50 %, снижение количества фолликулов с реактивными центрами в 1,7 раза. При этом морфометрические показатели белой пульпы селезенки оставались без изменений.

### 3.2 Влияние Биостила на репродуктивные показатели норки

Первые признаки наступления гона отмечались в феврале, к проведению спариваний приступали в начале марта. Основная часть (85% и более) маточного стада опытных и контрольных групп первый раз была покрыта у норок *Sapphire* до 6 марта, у норок *Standard* и *Lavender* до 5 марта. Позднее покрытие (9, 14, 15 марта) отмечено у норок опытных группы *Sapphire* и *Lavender*. Среди норок *Standard* в опытной группе трёхкратно покрылось 84,38%, в контрольной группе – 87,5%. В остальных группах трехкратная схема покрытия была выдержана у 51,85-64,71 % норок. Количество самок, не пришедших в охоту, в опытных группах *Sapphire* и *Standard* находилось на уровне контроля, в опытной группе *Lavender* было выше на 5,26 %.

Средняя продолжительность беременности норок составила  $52 \pm 2$  дня во всех группах. Щенение проходило активно, в сжатые сроки, 75% самок оценились с 23 по 28 апреля, пик щенения пришелся на 24 апреля. Результаты щенения самок представлены в таблице 3 и 4.

Таблица 3 – Показатели размножения американских норок

Группа		Кол-во самок, гол	Родилось норчат						Пало норчат в первые 10 дней жизни, (%)	Зарегистрировано норчат на 10-й день после рождения		Кол-во самок без приплода (%)
			живые		мертво-рожденные (%)	живые + мертвые		на 1 благополучно оцененн. самку		на 1 самку в группе		
			на 1 благополучно оцененн. самку	на 1 самку в группе		на 1 благополучно оцененн. самку	на 1 самку в группе					
Standard	Опыт.	32	5,83±0,28	5,47±0,36	5,91	6,2±0,32	5,81±0,4	4	5,57±0,32	5,22±0,33	6,25*	
	Контр.	32	5,81±0,38	4,72±0,51	2,58	5,96±0,41	4,84±0,53	6,62	5,42±0,3	4,41±0,45	18,75*	
Sapphire	Опыт.	28	6,4±0,41	4,57±0,63	2,29	6,55±0,42	4,68±0,64	16,4**	5,35±0,49	3,82±0,56	28,57	
	Контр.	27	5,39±0,46	4,59±0,54	6,06	5,74±0,49	4,89±0,58	3,22**	5,22±0,42	4,44±0,49	14,8	
Lavender	Опыт.	19	4,85±0,45	3, 32±0,61*	10**	5,38±0,47	3,68±0,67	20,63	3,31±0,54	2,26±0,51**	31,6**	
	Контр.	17	5,25±0,34	4,94±0,44*	1,17**	5,31±0,35	5±0,45	14,29	4,56±0,46	4,29±0,51**	5,88**	

Примечание: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

#### Влияние Биостила на репродуктивные показатели норки *Standard*.

У самок опытной группы отмечали снижение доимплантационной смертности плодов, что проявилось увеличением количества многоплодных самок, отсутствием малоплодных помётов (табл. 4). Однако при этом происходило снижение рожденных живых норчат у многоплодных самок на 0,86 щенка и повышение процента мертворождённых щенков в среднем по группе в 2,23 раза. В многоплодных помётах снижался отход щенков до регистрации до 5 % против

13,85 % в контроле. В среднем по группе происходило повышение интегрального показателя размножения на 0,8 щенка и увеличение количества рожденных живых норчат на самку в группе, что было обусловлено статистически значимым уменьшением в 3 раза количества самок, оставшихся без приплода в опытной группе по сравнению с контролем (табл. 3).

Таблица 4 - Показатели размножения многоплодных самок американских норок

Группа		Количество самок			Показатели многоплодных самок		
					Количество щенков на одну самку, гол		Отход щенков до регистрации, %
		Всего	Малоплодные, гол	Многоплодные, гол	Родилось живых	Зарегистрировано на 10 день	
<i>Standard</i>	Опыт.	32	0	34,38	7,27±0,27*	6,91±0,39	5,0
	Контр.	32	6,45	25,00	8,13±0,3	6,75±0,49	13,85
<i>Sapphire</i>	Опыт.	28	3,7	28,57	8,13±0,4	5,88±0,74	27,69
	Контр.	27	18,52	33,33	7,56±0,44	7,0±0,29	7,35
<i>Lavender</i>	Опыт.	19	5,26	10,53	6,5±0,5	5,5±0,5	15,38
	Контр.	17	10,53	16,67	6,67±0,33	5,67±0,88	15,0

Примечание: \*  $p < 0,05$

#### **Влияние Биостила на репродуктивные показатели норки *Sapphire*.**

Применение Биостила родительскому поголовью *Sapphire* по сравнению с контролем увеличивало вынашиваемость плодов в эмбриональный период, что проявилось уменьшением количества мертворожденных щенков (2,29 % против 6,06 % в контроле), уменьшением количества малоплодных пометов в опытной группе в 3,5 раза (3,7 % - в опыте, 18,52 % - в контроле) (табл. 3, 4). Однако, при этом повышался процент пропустовавших самок в опытной группе на 13,8 %; отмечалось снижение жизнеспособности приплода как в среднем по группе, так и в многоплодных пометах. В результате увеличивалось количество павших норчат до регистрации в среднем по группе в 5,1 раза, и, соответственно, снижался интегральный показатель размножения на 0,6 щенка.

#### **Влияние Биостила на репродуктивные показатели норки *Lavender*.**

Исследования показали, что происходило снижение репродуктивных показателей самок опытной группы (табл.3), увеличивалось количество самок, оставшихся без приплода (в 5,4 раза), повышался процент мертворожденных щенков (10% против 1,17% в контроле), снижалось количество многоплодных пометов на 6,14 % (табл.4). Было отмечено снижение жизнеспособности приплода в опытной группе. Сохранность щенков в первые 10 дней после рождения уменьшилась на 30,7 %, что приводило к достоверному снижению интегрального показателя размножения в опытной группе на 2 щенка по сравнению с контролем.

Следовательно, применение Биостила родительскому поголовью оказывало дифференцированное воздействие на норок разных генотипов. Установлено, что для норок *Standard*, выбранная схема применения препарата оказала по сравнению с контролем стимулирующее действие, а для мутантных норок *Sapphire* и *Lavender* произвела угнетающее действие.

### 3.3 Влияние Биостила на рост и развитие полученного приплода в доотъемный период (от рождения до 40-45-дневного возраста)

**Влияние Биостила на рост и развитие щенят *Standard*.** Применение Биостила норкам родительского поголовья *Standard* приводило к повышению сохранности щенков в доотъемный период на 5 %, составив к моменту отсадки 93,14 %, повышению количества деловых щенят к отъёмному периоду на 1 гол. (на 1 самку в группе - 5,23 гол.).

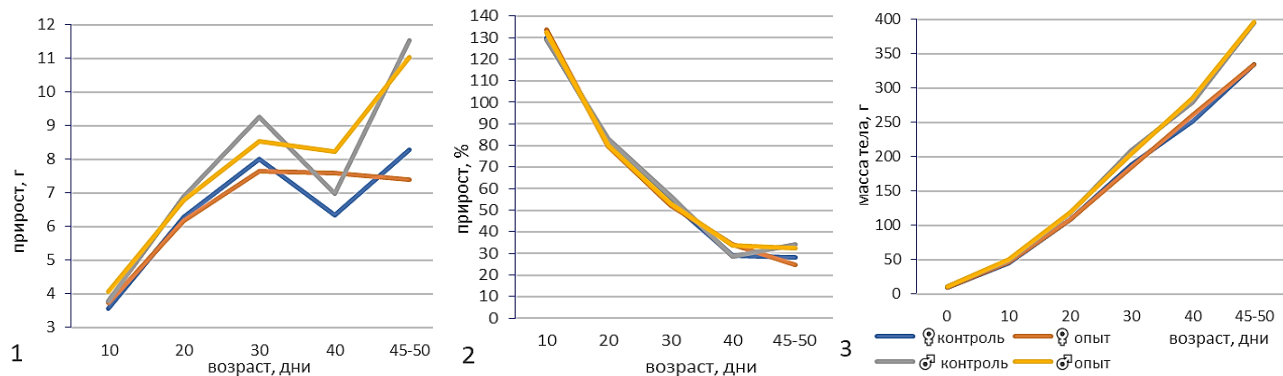


Рисунок 1 – Динамика весовых показателей норки *Standard* в доотъемный период: прирост массы тела за 10 дней: 1 – среднесуточный, 2 – относительный; 3 – кривая массы тела

Весовые характеристики (рис.1) и сроки открытия глаз подсосного молодняка, полученного от родителей, получавших Биостил, не имели статистически значимой разницы относительно аналогов из контроля.

**Влияние Биостила на рост и развитие щенят *Sapphire*.** Применение Биостила норкам родительского поголовья *Sapphire* способствовало увеличению скорости роста самцов по сравнению с аналогами из контроля, и к моменту отсадки их масса тела была выше на 7,5% (рис. 2). Масса тела самок опытной группы находилась в пределах значений контрольной группы.

В опытных группах было отмечено снижение сохранности щенков на 16,29% и выхода деловых щенят на 0,86 гол. Наряду с этим, у щенков опытных групп сократились сроки открытия глаз по сравнению с контролем. Основная часть самок открыла глаза на 30-33 день после рождения, самцов – на 30-36 день (в контроле – на 33-37 день и на 31-38 день соответственно).

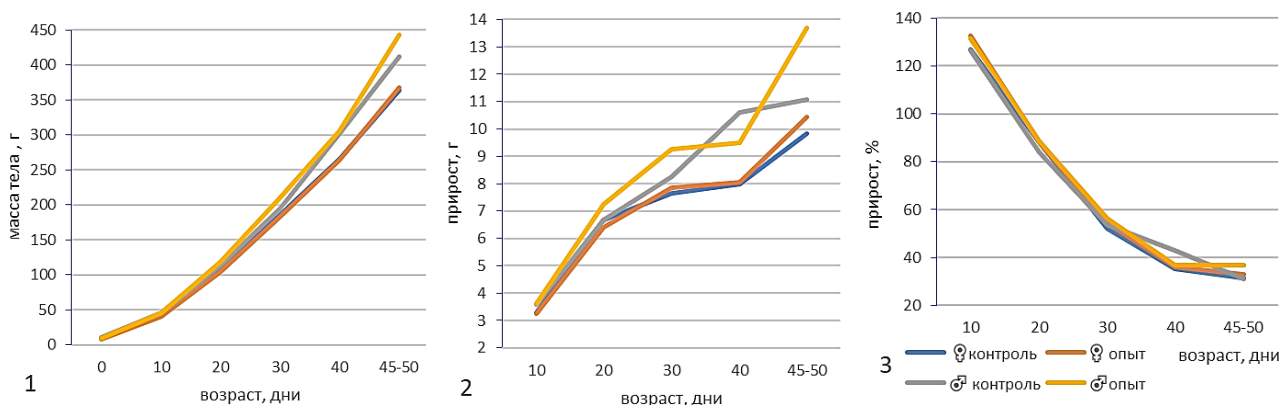


Рисунок 2 - Динамика весовых показателей норки *Sapphire* в доотъемный период: 1 – кривая массы тела; прирост массы тела за 10 дней: 2 – среднесуточный, 3 – относительный

**Влияние Биостила на рост и развитие щенят *Lavender*.** Применение Биостила норкам родительского поголовья приводило к увеличению скорости роста щенков по сравнению с аналогами контроля: к моменту отсадки масса тела самок была выше на 7,25 %, самцов – на 7,78 % (рис. 3). При этом, сохранность норчат опытной группы в первые 10 дней жизни снижалась в 2 раза (опыт –  $2,26 \pm 0,51$ , контроль –  $4,29 \pm 0,51$ ), сохранность молодняка к моменту отсадки на 16,27 %, выход деловых щенков на 1,7 гол. Также было зафиксировано удлинение сроков открытия глаз норчат опытной группы: у самцов на 2 дня (с 30 по 39 день), у самок - на 5 дней (с 30 по 41 день).

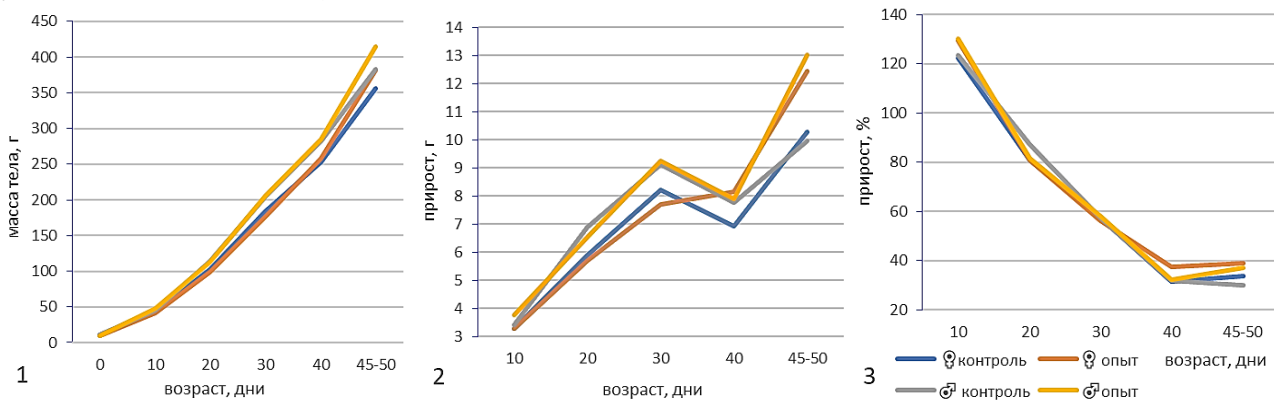


Рисунок 3 – Динамика весовых показателей орки *Lavender* в доотъемный период: 1 – кривая массы тела; прирост массы тела за 10 дней: 2 – среднесуточный, 3 – относительный

Таким образом, применение Биостила родительскому поголовью норок разных генотипов оказывало избирательное действие на рост и развитие полученного потомства в доотъемный период.

### 3.4 Особенности морфогенеза тимуса щенков норок в доотъемный период, полученных от родительских пар, в рацион которых вводили Биостил

#### 3.4.1 Морфологическая характеристика тимуса интактных норок с учетом возрастной динамики, пола и генотипа

Тимус представлен непарной грудной долей. Тимус новорожденных щенков изучаемых генотипов лежал в грудной полости краниально от сердца (рис. 4). Занимал 2/3 в вентральной части перикардального средостения, располагаясь в пространстве между последними кольцами трахеи и основанием сердца. Краниальный полюс располагался на уровне 1-го межреберья, не выходил за пределы грудной полости. Каудальный полюс, расширяясь, достигал 4-5 межреберья и заходил на основание сердца в области ушек. Латерально большая часть тимуса была прикрыта долями легкого.

В возрасте 45 дней краниальный полюс располагался от 1, каудальный – до 5-6 межреберья (до 6-7 ребра), заходя на основание сердца в области правого ушка (рис. 5). Замещение дорсокаудальной части тимуса жировой тканью приводило к изменению его формы с треугольной на более вытянутую, лентовидную.

В первый месяц жизни отмечена наиболее высокая скорость роста тимуса. К 45-дневному возрасту абсолютная масса тимуса увеличилась у самцов *Standard* и *Lavender* в 25 раз, у самок *Lavender* и щенков *Sapphire* в 32,2- 34,0 раза, у самок *Standard* в 41,5 раза.



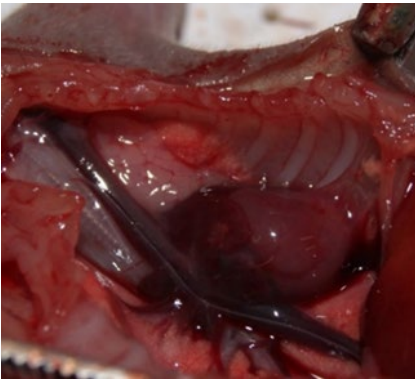


Рис. 4 – Топография тимуса норки *Standard*, возраст 1 день, вид справа

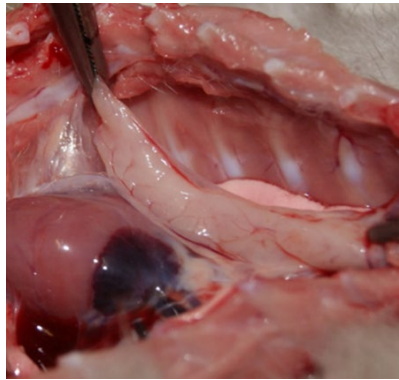


Рис. 5 - Топография тимуса норки *Lavender*, возраст 45 дней, вид слева

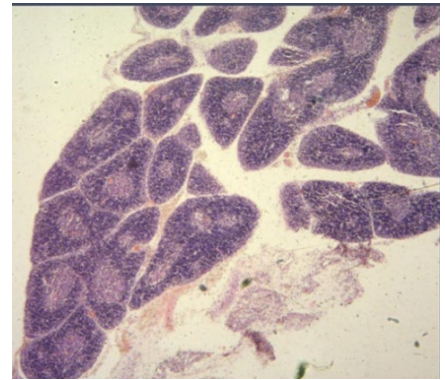


Рис. 6 - Тимус норки *Sapphire*, возраст 1 день. Ув.  $\times 10$

Относительная масса тимуса к возрасту 45 дней у самок оставалась на уровне суточного возраста, у самцов снижалась, что обусловлено более интенсивным ростом самцов, начиная с 2-3-недельного возраста.

Снаружи тимус покрыт тонкой соединительнотканной капсулой. От капсулы вглубь органа отходили перегородки, разделяющие паренхиму органа на дольки разной формы и величины. У новорожденных преобладающая форма долек округло-овальная, овальная, многоугольная с закругленными краями (рис. 6), в 45 дней - ланцетовидная узкая, овальная и многоугольная (рис. 7). Срезы тимуса самок окрасочных генотипов характеризовался наличием большего количества крупных широких угловатых долек. Просматривались как сформированные дольки с выраженным делением на корковое и мозговое вещество, так и дольки незначительных размеров без деления на зоны. На срезах норок окрасочных генотипов отмечены крупные неразделенные дольки древовидной формы.

Морфометрические показатели тимуса представлены в таблицах 3, 4, 5. У суточных щенят относительная площадь корковой зоны достигала у норок *Standard* и *Sapphire* 81 %, у норок *Lavender* 85 %. К 45 дню происходило сужение корковой зоны долек во всех генотипах до 58-68% у самок и до 61 - 70% у самцов, и, соответственно, снижение корково-мозгового индекса относительно предшествующего периода у самок *Sapphire* – в 3,4 раза, у самцов *Sapphire* и самок *Lavender* – в 2,7 раза, у норок *Standard* и самцов *Lavender* – в 2 раза.

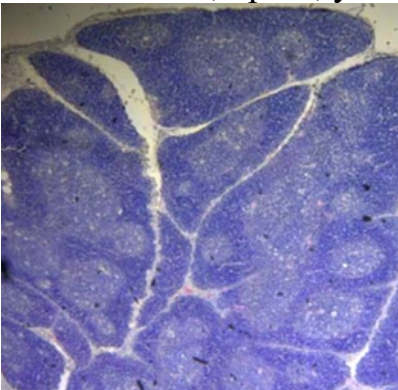


Рис.7 – Тимус самки *Lavender*, возраст 45 дней. Ув.  $\times 10$

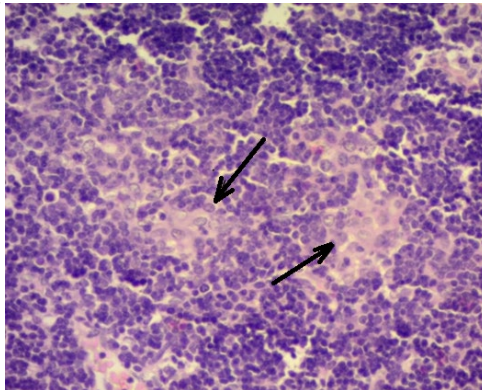


Рис. 8 - Тимус норки *Standard*, возраст 1 день. Юные тельца Гассалья. Ув.  $\times 40$

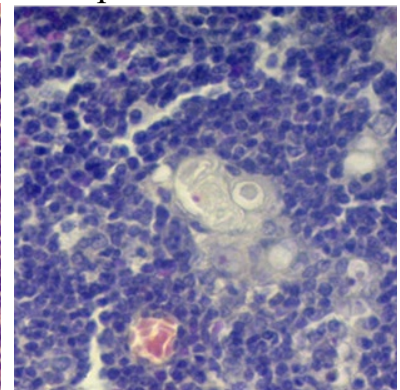


Рис. 9 –Тимус норки *Standard*, возраст 45 дней. Зрелое тельце Гассалья. Ув.  $\times 40$

В мозговой зоне визуализировались тельца Гассалья, находящиеся на разных стадиях развития. У новорожденных преобладали прогрессивные тельца (одноклеточные, юные, молодые; рис. 8), в возрасте 45 дней – юные и молодые, единично встречались зрелые (рис. 9). У самок норок *Standard* и *Sapphire* в 45 дней количество телец в дольке превышало показатель самцов своего генотипа в 1,8 раз и в 3 раза соответственно.

В 45-дневном возрасте были отмечены первоначальные элементы регрессии – появление липоцитов в междольковых септах, а также на периферии вокруг капсулы тимуса.

### 3.4.2 Особенности морфологии тимуса щенков норки *Standard* от родительских пар, получавших Биостил

Абсолютная и относительная массы тимуса щенков опытных групп в суточном возрасте и в 45 дней статистически значимой разницы с аналогами из контроля не имели (табл. 5).

Таблица 5 – Морфометрические показатели тимуса американской норки *Standard* в динамике

Возраст, дней	группа	Площадь сечения дольки, мм <sup>2</sup>	Площадь корковой зоны		Площадь мозговой зоны,		Корково-мозговой индекс	Кол-во телец Гассалья
			мм <sup>2</sup>	%	мм <sup>2</sup>	%		
1	♀♂кон	0,13±0,03	0,10±0,02	81,13±1,30	0,027±0,009	18,83±1,30	4,15±0,44	1,43±0,22
	♀♂оп	0,09±0,02	0,08±0,02	82,62±1,98	0,018±0,002	17,38±1,98	4,46±0,54	2,05±0,4
45	♀кон	0,40±0,03	0,28±0,03	68,05±5,35	0,15±0,02	32,20±5,26	1,94±0,36	4,33±0,61
	♀оп	0,6±0,07 *2	0,41±0,04 *2	70,67±2,42	0,20±0,04	29,33±2,42	2,26±0,33	5,18±1,13
	♂кон	0,48±0,11	0,28±0,06	63,88±2,61	0,16±0,04	34,77±2,3	2,18±0,25	2,44±0,6*1
	♂оп	0,69±0,06*2	0,60±0,08 *2	74,78±0,40 *2	0,21±0,02	25,22±0,40*2	2,88±0,15	4,46±0,9
90	♀кон	1,61±0,20	1,26±0,15	80,51±1,53	0,34±0,04	19,50±1,53	3,69±0,015	3,73±0,92
	♀оп	0,75±0,04*2	0,59±0,04 *2	78,93±0,63	0,158±0,002 *2	21,08±0,63	3,75±0,2	3,88±1,23
	♂кон	1,46±0,39	1,17±0,34	80,23±1,31	0,28±0,06	19,77±1,31	4,07±0,45	7,7±2,14
	♂оп	0,94±0,20	0,72±0,17	77,97±1,4	0,21±0,04	22,03±1,4	3,39±0,32	4,43±0,92
180	♀кон	0,59±0,11	0,43±0,08	73,19±1,57	0,16±0,03	26,81±1,57	2,73±0,16	4,69±1,07
	♀оп	0,73±0,06	0,49±0,05	66,6±1,25 **2	0,23±0,02	33,4±1,25 **2	2,10±0,15 **2	5,33±0,86
	♂кон	0,81±0,12	0,50±0,06	63,60±2,51*1	0,31±0,07 *1	36,40±2,51*1	1,65±0,15 *1	7,4±1,8
	♂оп	0,73±0,12	0,46±0,08	64,84±1,88	0,27±0,04	35,16±1,88	1,63±0,10*3	5,88±1,04

Примечание: \*1 – между самцами и самками контрольных групп при  $p < 0,05$ ; \*2 – между опытной и контрольной группами при  $p < 0,05$

К моменту отъема (45 дней) у норчат опытных и контрольных групп был выражен половой диморфизм по массе тимуса. Однако у животных контрольных групп отмечалось достоверное увеличение абсолютной массы тимуса на 39,8 % у самок, у животных опытных групп – у самцов (разница с самками составила 26,6%).

К 45-дневному возрасту у щенков опытных и контрольных групп отмечалось сужение корковой зоны, что приводило к снижению корково-мозгового индекса тимуса (табл.5). У самцов опытной группы по сравнению с аналогами контроля происходило увеличение относительной площади корковой зоны на 10,9 %. У самок опытной группы распределение коркового и мозгового вещества и значение корково-мозговой индекса оставались в пределах показателей контроля.

Формы и распределение телец в дольках тимуса соответствовало таковым в контрольных группах. В 45 дней относительно предшествующего периода (1 сутки) увеличивалось количество молодых и зрелых телец, а также общее количество телец в дольке.

### 3.4.3 Особенности морфологии тимуса щенков норки *Sapphire* от родительских пар, получавших Биостил

Тимус новорожденных щенков опытной группы характеризовался дольками меньшего размера по сравнению с контролем, разница составляла 58,6 %. Относительная площадь коркового и мозгового вещества в тимусе норок опытных и контрольных групп находилась на одном уровне (табл. 6).

Таблица 6 - Морфометрические показатели тимуса американской норки *Sapphire* в динамике

Дн.	группа	Площадь сечения дольки, мм <sup>2</sup>	Площадь корковой зоны		Площадь мозговой зоны,		Корково-мозговой индекс	Кол-во телец Гассалья
			мм <sup>2</sup>	%	мм <sup>2</sup>	%		
1	♀♂кон	0,14±0,01	0,11±0,01	81,54±0,65	0,027±0,004	18,24±0,70	4,37±0,39	1,29±0,22
	♀♂оп	0,058±0,03*2	0,047±0,01**2	81,72±0,5	0,011±0,001**2	18,28±0,5	4,38±0,13	1,45±0,25
45	♀кон	0,45±0,09	0,27±0,07	58,74±3,26	0,21±0,04	41,26±3,26	1,27±0,15	7,77±1,18
	♀оп	0,41±0,13	0,34±0,11	80,32±1,34*2	0,08±0,02*2	19,68±1,34**2	3,87±0,35**2	4,41±1,0*2
	♂кон	0,34±0,03	0,23±0,01	61,33±2,61	0,16±0,02	38,67±2,61	1,58±0,25	2,73±0,57**1
	♂оп	0,67±0,06*2	0,66±0,03***2, *3	78,74±2,0*2	0,18±0,02*3	20,57±2,31**2	3,75±0,46**2	5,1±1,3
90	♀кон	0,97±0,15	0,74±0,09	77,81±2,99	0,23±0,07	22,19±2,99	3,37±0,57	3,63±1,02
	♀оп	0,699±0,06	0,510±0,04	74,86±1,01	0,190±0,02	25,14±1,01	2,72±0,145	3,22±0,62
	♂кон	1,38±0,64	1,07±0,53	76,83±2,52	0,31±0,11	23,17±2,52	3,22±0,58	6,55±1,68
	♂оп	1,341±0,169*3	1,078±0,145*3	80,54±1,68 *3	0,263±0,04	19,45±1,68 *3	4,16±0,55	3,56±0,93
180	♀кон	0,58±0,07	0,40±0,06	68,46±2,66	0,18±0,02	31,55±2,66	2,16±0,28	3,25±0,69
	♀оп	0,67±0,14	0,41±0,09	60,57±2,08 *2	0,26±0,05	39,44±2,08 *2	1,51±0,09	5,2±0,71*2
	♂кон	0,65±0,08	0,44±0,06	68,78±2,29	0,21±0,03	31,22±2,29	2,10±0,24	5,08±0,96
	♂оп	1,14±0,35	0,71±0,25	60,45±3,69	0,43±0,10	39,56±3,69	1,52±0,23	4,7±0,92

Примечание: \*1 – между самцами и самками контрольных групп при  $p < 0,05$ , \*\*1 -  $p < 0,01$ ; \*2 – между опытной и контрольной группами при  $p < 0,05$ , \*\*2 – при  $p < 0,01$ , \*\*\*2 - при  $p < 0,001$ ; \*3 - между самками и самцами опытных групп при  $p < 0,05$

К моменту отсадки в тимусе самцов опытной группы был отмечен ряд изменений относительно аналогов из контроля: превышение абсолютной массы тимуса на 60,48 %; превышение относительной массы тимуса в 2,25 раза; более крупные тимические дольки (разница составила 49,25 %); четкость корково-мозговой границы в дольке; расширение корковой зоны до 78,74±5,0 % (в контроле – 61,33±2,61 %) с соответствующим уменьшением мозговой; увеличение корково-мозгового индекса в 2,4 раза.

У самок опытной группы значения абсолютной и относительной массы тимуса находились в пределах аналогов из контроля. Было выявлено статистически значимое увеличение абсолютной (на 20,6 %) и относительной (на 21,58 %) площади тимуса в сравнении с животными контрольной группы, приводящее к увеличению корково-мозгового индекса в 3 раза.

В возрасте 45 дней у особей опытных групп не происходит сужения коркового вещества дольки, отмеченного в тимусе норок контрольных групп. Доля коркового вещества остается на уровне новорожденных животных (разница



с контролем у самок составила 21,58 % и у самцов 17,41 %). Приведенные данные указывают на повышение функциональной активности органа у самок и самцов, рожденных от норок, получавших Биостил.

#### 3.4.4 Особенности морфологии тимуса щенков норки *Lavender* от родительских пар, получавших Биостил

Абсолютная и относительная масса тимуса новорожденных самок и самцов, рожденных от норок, получавших Биостил, находилась в пределах значений аналогов из контроля.

Таблица 7 – Морфологические показатели тимуса американской норки *Lavender* в динамике

Возраст, дней	группа	Площадь сечения дольки, мм <sup>2</sup>	Площадь корковой зоны		Площадь мозговой зоны,		Корково-мозговой индекс	Кол-во телец Гассалья
			мм <sup>2</sup>	%	мм <sup>2</sup>	%		
1	♀♂кон	0,22±0,04	0,18±0,06	85,4±0,66	0,04±0,02	14,6±0,66	4,87±0,31	3,4±0,52
	♀♂оп	0,11±0,03 <sup>*2</sup>	0,1±0,02 <sup>*2</sup>	85,90±1,3	0,016±0,002 <sup>*2</sup>	14,10±1,41	5,78±0,62	2,32±0,46
45	♀кон	0,76±0,16	0,47±0,09	65,34±2,33	0,29±0,08	34,66±2,33	1,81±0,2	5,27±0,94
	♀оп	0,68±0,13	0,61±0,13	78,82±2,18 <sup>**2</sup>	0,18±0,03	21,19±2,18 <sup>**2</sup>	3,27±0,38 <sup>*2</sup>	4,58±0,94
	♂кон	0,34±0,07 <sup>*1</sup>	0,27±0,05	70,18±3,8	0,11±0,02 <sup>*1</sup>	29,83±3,8	2,44±0,47	4,57±1,19
	♂оп	0,73±0,11 <sup>*2</sup>	0,69±0,10 <sup>**2</sup>	77,57±1,99	0,22±0,04 <sup>*2</sup>	22,43±1,99 <sup>**2</sup>	3,28±0,46	4,08±0,74
90	♀кон	0,97±0,22	0,76±0,17	80,25±0,87	0,21±0,05	19,75±0,87	3,81±0,20	6,7±2,04
	♀оп	0,74±0,20	0,552±0,149	76,55±2,36	0,187±0,06	23,45±2,36	3,05±0,56	4,0±0,95
	♂кон	1,08±0,12	0,88±0,078	81,70±1,35	0,21±0,04	18,3±1,35	4,26±0,46	3,44±1,09
	♂оп	0,92±0,17	0,70±0,10	78,4±1,731	0,228±0,06	21,6±1,73	3,27±0,40	6,0±1,0
180	♀кон	0,65±0,14	0,42±0,1	65,48±3,00	0,23±0,05	34,53±3,00	1,85±0,24	3,91±1,09
	♀оп	0,71±0,11	0,45±0,08	62,84±2,63	0,26±0,03	37,16±2,63	1,76±0,3	2,83±0,64
	♂кон	1,22±0,07 <sup>**1</sup>	0,76±0,04 <sup>*1</sup>	62,97±0,52	0,47±0,03 <sup>**1</sup>	37,03±0,52	1,63±0,07	5,82±1,3
	♂оп	0,84±0,07 <sup>**2</sup>	0,52±0,07 <sup>*2</sup>	61,50±3,61	0,32±0,02 <sup>**2</sup>	37,83±3,74	1,64±0,24	4,08±0,78

Примечание: \*1 – между самцами и самками контрольных групп при  $p < 0,05$ , \*\*1 –  $p < 0,01$ ; \*2 – между опытной и контрольной группами при  $p < 0,05$ , \*\*2 – при  $p < 0,01$

К моменту отсадки в тимусе самок опытной группы отмечен ряд изменений относительно аналогов из контроля: намечается тенденция повышения абсолютной и относительной массы тимуса (разница с контролем составила 22,6 % и 24 %, соответственно), расширение корковой зоны на 13 %, увеличение корково-мозгового индекса в 1,8 раза (табл. 7).

У самцов опытной группы к моменту отсадки относительно показателей аналогов контроля было зафиксировано: превышение абсолютной массы тимуса на 64,0 %, относительной массы – на 56,9; увеличение размеров дольки тимуса на 53,42 %, изменение формы тимической дольки (широкие округло-овальные, многоугольные дольки против узких вытянутых ланцетовидных в контроле), увеличение относительных размеров коркового вещества на 7,4 %.

Таким образом, применение Биостила родительским парам *Standard*, *Sapphire*, *Lavender* приводило к изменению морфогенеза тимуса у самок и самцов в доотъемный период. Расширение корковой зоны и увеличение корково-мозгового индекса к моменту отсадки в опытных группах у самцов *Standard* и у самок *Sapphire* свидетельствовало о положительной динамике в морфогенезе тимуса. Увеличение относительной и абсолютной массы тимуса, расширение



корковой зоны и увеличение корково-мозгового индекса к моменту отсадки у самцов *Sapphire* и самок и самцов *Lavender* указывало на активацию лимфоцитопоза и о замедлении естественных инволютивных процессов в тимусе.

### **3.5 Динамика роста и развития норчат *Standard*, *Sapphire*, *Lavender* в послеотъёмный период (в возрасте от 50 дней до 180 дней) при добавлении им в рацион Биостила**

**Влияние Биостила на рост и развитие норок *Standard*.** Прирост массы тела после отсадки в опытных группах происходил медленнее и к 90-дневному возрасту масса тела самок была ниже аналогов из контроля на 8,91 %, самцов – на 12,95 %. В период 90-120 дней интенсивность роста массы тела была выше в опытных группах. У самок абсолютный прирост за этот период на 37,5 % превышал показатель контроля, относительный прирост – на 11,6 %. У самцов в 120-дневном возрасте превышение абсолютного прироста за 30 дней составило 14,9%, относительного прироста – 8,76 %. К 150-дневному возрасту эта тенденция сохранилась, среднесуточные приросты на 24,4 % превышали контроль. К 180-дневному возрасту происходило снижение весовых показателей по сравнению с предшествующим периодом (возраст 150 дней). Масса тела у самцов и самок опытных групп снижалась на 11-12 % (в контроле у самцов – на 5,6 %, у самок – 9,2 %).

У самок опытной группы к 90-дневному возрасту было отмечено снижение сохранности до 91,3 %, что было ниже значения контроля в это период на 4,35 %.

**Влияние Биостила на рост и развитие норок *Sapphire*.** Применение Биостила самкам приводило к снижению среднесуточных приростов в возрасте 90 дней на 11,3 %, 120 дней – на 13,9 % и к разнице массы тела по сравнению с аналогами из контроля на 5 % и 5,8 % в соответствующие периоды. Масса тела самцов опытной группы при отсадке достоверно превышала показатели контроля на 6,95%, составив  $442,94 \pm 13,33$  г. Колебания среднесуточного прироста приводили к выравниванию значения массы тела с аналогами из контроля к 150-дневному возрасту. К возрасту 180 дней происходило уменьшение массы тела норок: у самок на 7,76 % и 11,9 % (опыт и контроль соответственно), у самцов – на 8,87 % в опыте и 6,34 % в контроле.

Сохранность самок опытной группы составляла 100 %, самцов – 89,74 % (было отмечено снижение сохранности к 150-дневному возрасту). В контроле падежа зафиксировано не было.

**Влияние Биостила на рост и развитие норок *Lavender*.** Применение Биостила снижало интенсивность роста самок, приводя к разнице среднесуточных приростов на 1 - 2 г, относительного прироста на 1 - 2 %. В 150-дневном возрасте масса тела самок опытной группы снижалась на 10 % и составляла  $1014,17 \pm 18,0$  г. К 180-дневному возрасту значения массы тела самок выравнивались. Достоверных отличий в весовых показателях самцов выявлено не было. Сохранность норок в опытных и контрольных группах за период от отсадки до 180 дней составляла 100%.

Таким образом, введение Биостила в рацион щенят от отсадки до возраста 180 дней в кратно понижающейся дифференцированной дозе в зависимости от генотипа сопровождалось незначительными изменениями динамики роста

молодняка в опытных группах в определенные возрастные периоды, которые не приводили к статистически значимой разнице массы тела к 180-дневному возрасту. Было отмечено снижение сохранности самок *Standard* и самцов *Sapphire* опытных групп по сравнению с аналогами из контроля.

### 3.6 Особенности морфогенеза тимуса норок в послеотъёмный период (в возрасте от 50 до 180 дней) при добавлении им в рацион Биостила

#### 3.6.1 Морфологическая характеристика тимуса интактных норок с учетом возрастной динамики, пола и генотипа

Топография тимуса норок исследуемых генотипов в возрасте 90 дней соответствовала топографии тимуса 45-дневных норок (рис. 10). В 180-дневном возрасте процессы жировой трансформации тимуса были более выражены. Тимическая ткань в виде узкой ленты располагалась в пределах от 1-2 ребра до 5-6-7 ребра (рис. 11). Видимая граница между тимической тканью и жировой сохранялась также четко, как и у 45-дневных щенков.

Увеличение относительной массы тимуса было отмечено до 90-дневного возраста. В период 90-180 дней начинался естественный процесс – возрастная инволюция, характеризующийся снижением абсолютной и относительной массы тимуса. Относительная масса в возрасте 180 дней приобретала минимальные значения, составив у самцов *Sapphire* 0,03 %, у самок и самцов *Standard* и самцов *Lavender* – 0,06 %, у самок окрасочных генотипов – 0,07-0,08%.

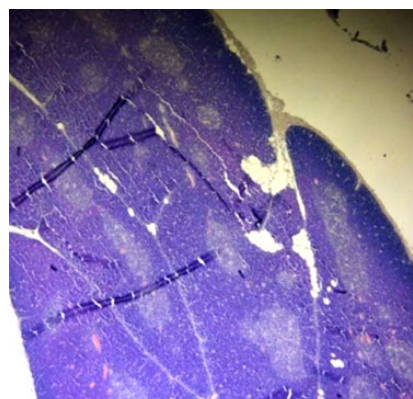
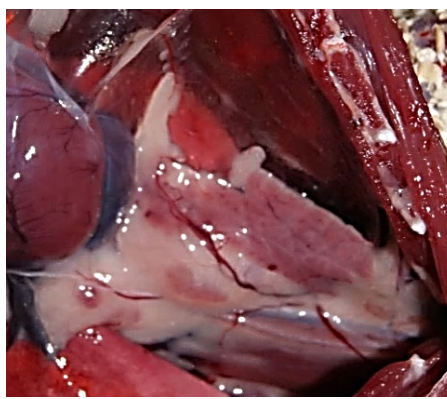


Рис. 10 – Топография тимуса норки *Lavender*, возраст 90 дней, вид слева

Рис. 11 – Топография тимуса норки *Sapphire*, возраст 180 дней, вид слева

Рис. 12 – Тимус самца *Sapphire*, возраст 90 дней. Ув.  $\times 10$

Дольчатое строение тимуса сохранялось на протяжении всего исследуемого периода (возраст 45-180 дней). В возрасте 90 дней преобладающая форма долек – ланцетовидная, широкая и узкая, многоугольная (рис. 12, 13). Деление на зоны хорошо просматривалось, корково-мозговая граница четкая. По сравнению с предшествующим периодом (возраст 45 дней) происходило расширение корковой зоны и увеличение корково-мозгового индекса в 2 раза (самки *Sapphire* - в 2,7 раза).

У самок и самцов норок *Standard* преобладали юные тельца Гассалья и часто визуализировались одноклеточные. У норок окрасочных генотипов преобладающими являлись молодые и юные тельца Гассалья. Количество телец в дольке не имело достоверных отличий по полу и генотипу.

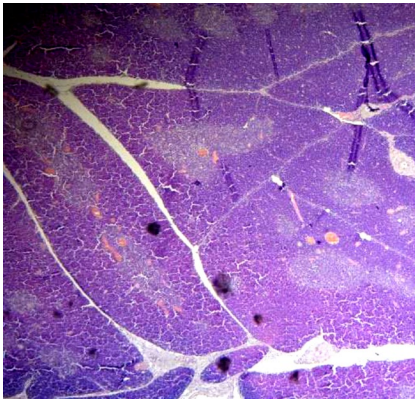


Рис.13 – Тимус самки *Standard*, возраст 90 дней. Ув.  $\times 10$

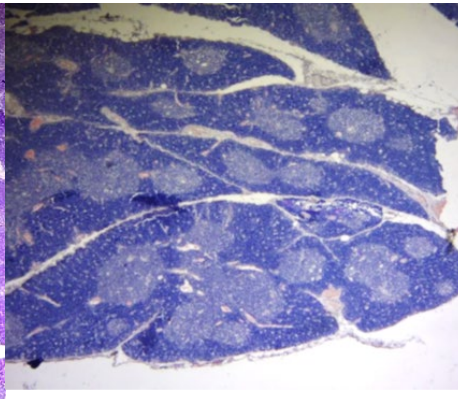


Рис.14 - Тимус самца *Lavender*, возраст 180 дней. Ув.  $\times 10$

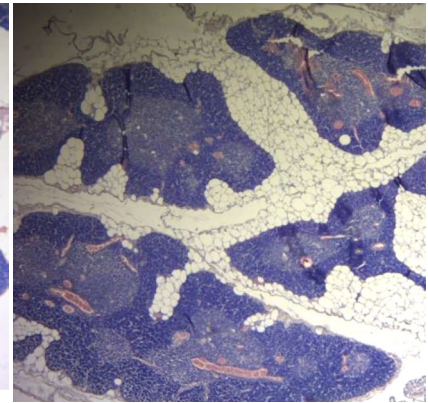


Рис.15 – Тимус самца *Sapphire*, возраст 180 дней. Выраженный липоматоз. Ув.  $\times 10$

В возрасте 180 дней преобладающая форма долек – ланцетовидная (рис. 14). Ширина изменялась от узких вытянутых до широких, занимающих почти всё поле зрения. Было отмечено расширение междольковых соединительнотканых структур, снижение общей площади дольки (исключение самцы *Lavender*). Паренхима тимуса четко делилась на корковое и мозговое вещество. Относительная площадь корковой зоны составила у норок *Sapphire* 68-69%, у норок *Lavender* – 63-65% (табл. 6, 7). У самцов *Standard* отмечено сужение корковой зоны на 9,6% и снижение корково-мозгового индекса на 39,6% ( $1,65 \pm 0,15$ ) относительно показателей самок (табл. 5). Тельца Гассала представлены молодыми, юными и зрелыми формами.

В 180-дневном возрасте признаки жировой трансформации тимуса усиливаются, скопления жировых клеток в септах приводит к замещению функциональной паренхимы. В группах встречаются особи как с ярко выраженным липоматозом (рис. 15), так и с незначительными признаками липоматоза (рис. 14).

### 3.6.2 Особенности морфологии тимуса норок *Standard* на фоне Биостила

Весовые характеристики тимуса норок опытных групп в период 45 - 180 дней находились в пределах значений контрольных групп с незначительными колебаниями. Относительная масса тимуса новорожденных щенят превышала показатель в 180-дневном возрасте у самок в 4,42 раза, у самцов – в 5,0 раз (в контроле – в 3 раза). Что говорит о более интенсивной инволюции тимуса у норок опытных групп.

Применение Биостила самкам *Standard* приводило к следующим гистологическим изменениям ткани тимуса относительно показателей аналогов из контроля: в возрасте 90 дней отмечали снижение размеров тимической дольки на 53 % и, соответственно, абсолютной площади коркового и мозгового вещества; в 180 - дневном возрасте – сглаженность корково-мозговой границы, увеличение количества животных с признаками выраженного липоматоза, достоверное снижение относительных размеров коркового вещества на 6,6 %, корково-мозгового индекса на 23,08 % (табл. 5).

Морфометрические показатели тимуса самцов опытных групп *Standard* полностью соответствовали показателям аналогов из контроля.

### 3.6.3 Особенности морфологии тимуса норок *Sapphire* на фоне Биостила

Применение Биостила приводило к замедлению роста тимуса норок в опытных группах и выравниванию весовых показателей у самцов к 90 дню. К возрасту 180 дней замедлялись инволютивные процессы у самцов опытной группы и ускорялись у самок, о чем свидетельствовало отношение массы тимуса новорожденных щенят и 180-дневных норок (в опытных группах у самцов – 3,75, у самок – 5,3; в контрольных группах – 5,3 и 2 соответственно).

В возрасте 90 дней тимус самцов опытной группы превышал показатели у самок по относительной массе на 22,2 %, площади долек – на 47,8 %, относительной площади корковой зоны – на 5,7 % (в контроле разница показателей статистически незначима) (табл. 6).

У самок опытной группы к 180-дневному возрасту зафиксировано снижение абсолютной и относительной массы тимуса по сравнению с аналогами контроля (разница составила 60,5 % и 62,5 % соответственно). В дольках тимуса были отмечены следующие гистологические изменения: сглаженность корково-мозговой границы и уменьшение относительной площади корковой зоны на 11,52 % по сравнению с норками контрольной группы. Зафиксировано увеличение количества телец Гассала на одну дольку тимуса.

Морфометрические показатели тимуса самцов опытной группы полностью соответствовали показателям аналогов из контроля.

### 3.6.4 Особенности морфологии тимуса норки *Lavender* на фоне Биостила

Применение Биостила щенками *Lavender* после отъёма приводило к незначительным изменениям органометрических и морфометрических показателей тимуса самцов опытной группы в возрасте 90 и 180 дней.

У самцов опытной группы в возрасте 90 дней относительная и абсолютная масса тимуса снижалась относительно аналогов из контроля на 37,5 % и 35,2 % соответственно.

В 180-дневном возрасте было отмечено увеличение количества животных с выраженными признаками липоматоза тимуса, уменьшение размера тимической дольки на 31,1 % ( $p < 0,01$ ), при этом относительные значения площади коркового и мозгового вещества и значение корково-мозгового индекса находились в пределах значений аналогов контроля (табл. 7).

У самок опытной группы в возрасте 90 дней относительная масса тимуса превышала показатель контроля на 35,9 %, в 180 дней весовые показатели статистически значимой разницы с контролем не имели. Морфометрические показатели тимуса самок полностью соответствовали показателям животных группы сравнения. Применение Биостила не приводило к значимым изменениям в морфологии тимуса в 180-дневном возрасте.

Таким образом, применение Биостила после отсадки щенкам *Standard u Sapphire* сопровождалось структурными изменениями тимуса, указывающими на более интенсивную инволюцию железы у самок опытных групп. Применение Биостила самкам и самцам *Lavender* не приводило к значимым изменениям морфофункционального состояния тимуса.



### Выводы

1. Однократное применение Биостила с кормом в дозе 0,25 мл/кг массы тела не оказывает отрицательного влияния на организм самцов и самок американской норки генотипов *Standard*, *Sapphire*, *Lavender*.

2. Применение Биостила в дозе 0,05 мл/кг массы тела при оральном применении с кормом перед гоним в течение 5 дней и в период гона трехкратно с интервалом 1 день оказывает стимулирующий эффект на репродуктивную функцию норок *Standard*, который проявляется повышением интегрального показателя размножения на 0,8 щенка, снижением количества самок, оставшихся без приплода в 3 раза, повышением сохранности щенков к 10-ти дневному возрасту на 2,6, а к отъему – на 5%.

3. Биостил в дозе 0,05 мл/кг массы тела при оральном применении с кормом перед гоним в течение 5 дней и в период гона трехкратно с интервалом 1 день оказывает угнетающий эффект на репродуктивную функцию норок *Sapphire*, что сопровождается снижением жизнеспособности приплода до регистрации в 5,1 раза, интегрального показателя размножения на 0,6, повышением количества самок, оставшихся без приплода. Сохранность щенков в первые 10 дней после рождения в опытной группе составила 83,59 %, в контрольной – 97,58 %.

4. Биостил в дозе 0,05 мл/кг массы тела при оральном применении с кормом перед гоним в течение 5 дней и в период гона трехкратно с интервалом 1 день оказывает угнетающий эффект на репродуктивную функцию норок *Lavender*: происходит снижение интегрального показателя размножения на 2 щенка, повышение количества самок, оставшихся без приплода в 5,4 раза, увеличение мертворождаемости на 8,8 %, Сохранность щенков в первые 10 дней после рождения в опытной группе составила 69,84 %, в контрольной – 86,9 %.

5. Рост и развитие щенят, полученных от матерей, в рацион которых вводили Биостил, до момента отсадки имеют особенности, которые наиболее ярко проявляются у дирецессивных генотипов. Абсолютная масса тела новорожденных щенков *Sapphire* опытной группы достоверно ниже, чем в контрольной группе на 9,15 % - 13 %. К отсадке относительный прирост массы тела у самцов опытной группы увеличивается на 7,5%, открытие глаз происходит в более сжатые сроки 30-36 дней. Сохранность снижается на 16,3% по сравнению с контрольной группой. Самки и самцы *Lavender* опытных групп имеют более высокую скорость роста, которая к моменту отсадки превышает показатель контрольных групп на 5%, но сроки открытия глаз у них удлиняются до 3-4 дней. Сохранность щенков снижается на 16,3% по сравнению с контрольной группой. Выход деловых щенят сокращается в 1,7 раза и составляет 2,44 гол. (в контрольной – 4,17 гол.). Щенки *Standard* опытных групп не отличаются от особей контрольных групп по показателям прироста массы тела и срокам открытия глаз. Сохранность потомства в опытной группе к моменту отсадки составила 93,14 %, в контрольной группе – 88,08 %, выход деловых щенят 5,23 гол. и 4,19 гол. соответственно.

6. Введение Биостила в рацион щенят от отсадки до возраста 180 дней в кратно понижающейся дифференцированной дозе в зависимости от генотипа сопровождается незначительными изменениями динамики роста молодняка в опытных группах в определенные возрастные периоды, которые не приводят к

статистически значимой разнице массы тела к 180-дневному возрасту. Отмечено снижение сохранности в опытных группах у самок *Standard* на 4,35 % и у самцов *Sapphire* на 10,3% по сравнению с аналогами контроля. В возрасте 180 дней абсолютная масса тела между самками и между самцами исследуемых групп достоверно не отличалась. Влияние Биостила на сохранность потомства выявлено не было.

7. В период от рождения до 45-дневного возраста у всех изучаемых генотипов норок, родители которых в период гона получали Биостил в дозе 0,05мл/кг массы тела, отмечена максимальная скорость роста тимуса. Относительная масса тимуса имела генотипические особенности и отличалась у самцов и самок: у самцов *Sapphire* она превышала относительную массу тимуса самцов контрольной группы в 2,25 раза, самок опытной группы в 1,42 раза; у самцов *Lavender* превышала показатель у самцов контрольной группы на 56,9 %. Показатели относительной массы у самок и самцов генотипа *Standard* достоверно не отличались. Наиболее высокая интенсивность инволютивных процессов отмечается у норок опытных групп *Sapphire* и *Standard*.

8. Применение Биостила маточному поголовью приводит к изменению гистологической картины тимуса у новорожденных щенят. У норок *Sapphire* размер долек меньше на 58,6 %, а у *Lavender* в 2 раза по сравнению с контролем. В возрасте 45 дней у самцов *Standard* происходит увеличение относительной площади корковой зоны на 10,9 %; у самцов *Sapphire* увеличивается корково-мозговой индекс в 2,4 раза (доля коркового вещества остается на уровне новорожденных животных), у самок *Lavender* в 1,8 раза.

Применение препарата в послеотъемный период не приводит к достоверно значимым изменениям в морфологии тимуса самцов *Standard*, *Sapphire* и самок *Lavender*. У самок *Standard* проявляется сглаженность корково-мозговой границы, увеличение количества животных с признаками выраженного липоматоза, снижение корково-мозгового индекса на 23%. У самок *Sapphire* отмечены сглаженность корково-мозговой границы, сужение относительной площади корковой зоны на 11,52 %, увеличение количества телец Гассалья на одну дольку тимуса. У самцов *Lavender* увеличено количество животных с выраженными признаками липоматоза, отмечается уменьшение размера тимической дольки на 31,1 %.

9. Топография тимуса не имела генотипических отличий. Тимус у интактных норок занимает 2/3 в вентральной части перикардиального средостения, между последними кольцами трахеи и основанием сердца. Краниальный полюс расположен на уровне 1-го межреберья, каудальный полюс, расширяясь, достигает 4-5 межреберья и основания сердца в области ушек. Латерально большая часть тимуса прикрыта долями легкого. В 45-дневном возрасте каудальный полюс смещается до 5-6 межреберья (до 6-7 ребра), заходя на основание сердца в области правого ушка. Топография тимуса у 90-дневных норок сходна с таковой у 40-дневных. В 180 - дневном возрасте тимус имеет вид узкой ленты, располагающейся в пределах от 1-2 ребра до 5-7 ребра.

10. Тимус новорожденных интактных норок имеет минимальную абсолютную массу (0,015 - 0,02 г) с последующим пиком роста к 40-дневному возрасту и увеличением показателя в 22,5-40 раз. В 90-дневном возрасте

абсолютная масса тимуса имеет максимальные значения и составляет у самцов окрасочных генотипов  $3,64 \pm 0,26$  -  $3,71 \pm 0,71$  г, у всех особей *Standard* и самок *Sapphire*  $2,36 \pm 0,04$  -  $2,68 \pm 0,41$  г, у самок *Lavender*  $1,9 \pm 0,44$  г. К возрасту 180 дней абсолютная масса снижается в 3-6 раз. Наиболее активно процесс протекает у самцов окрасочных генотипов и самок *Standard*. Изменения относительной массы тимуса происходит в такой же последовательности. В возрастной период 90-180 дней нарастает процесс возрастной инволюции. Относительная масса снижается с максимальных значений 90-дневного возраста до минимальных значений, составив у самцов *Sapphire* 0,03 %, у самок и самцов *Standard* и самцов *Lavender* – 0,06 %, у самок окрасочных генотипов – 0,07-0,08%.

11. Гистоморфометрическая картина тимуса интактных норок зависит от возраста, пола и генотипа. Тимус имеет типичное дольчатое строение. У новорожденных – дольки округлой, округло-овальной формы, к 45-ти дневному и более старшему возрасту становятся ланцетовидными, овальными. Корово-мозговой индекс у новорожденных норок *Standard* составляет  $4,15 \pm 0,44$ , у *Sapphire* -  $4,37 \pm 0,39$ , у *Lavender* -  $4,87 \pm 0,31$ . В возрасте 45 дней корково-мозговой индекс снижается в 2 раза у всех особей *Standard* и самцов *Lavender*; в 3 раза у всех особей *Sapphire* и самок *Lavender*. К возрасту 90 дней значение корково-мозгового индекса увеличивается по сравнению с предыдущим периодом в два раза у особей *Standard* и *Lavender*, в 1,3-1,4 раза у норок *Sapphire*, приближаясь к состоянию новорожденности. К 180-ти дневному возрасту корково-мозговой индекс вновь снижается по сравнению с периодом новорожденности в 1,5-3 раза и составляет у самок *Standard*  $2,73 \pm 0,16$ , самцов –  $1,65 \pm 0,15$ ; особей *Sapphire*  $2,16 \pm 0,28$  и  $2,10 \pm 0,24$ ; особей *Lavender*  $1,85 \pm 0,24$  и  $1,63 \pm 0,07$ , соответственно. Преобладающая форма телец Гассала у новорожденных и 45-ти дневных норчат – юные и молодые. В возрасте 90 дней у норок *Standard* преобладают юные и одноклеточные тельца, у норок окрасочных генотипов – молодые и юные; в возрасте 180 дней – молодые, юные и зрелые, очень редко одноклеточные.

### Практические предложения

1. С целью повышения репродуктивной способности американской норки *Standard* и жизнеспособности ее приплода рекомендуем применять Биостил самцам и самкам перед гоним в течение 5 дней и в период гона трехкратно через день в дозе 0,05 мл/кг массы тела.

2. Созданы научно-практические рекомендации «Фармакологические свойства и применение лекарственного средства Биостил в ветеринарии и животноводстве», рассмотренные и утвержденные на заседании Ученого совета факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ (протокол № 5 от 25.01.2022 г.).

3. Результаты исследований используются в учебном процессе и научных исследованиях на кафедре анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО Омский ГАУ (протокол № 9 от 12.01.2022 г.) и при изучении дисциплин: Анатомия животных, Сравнительная морфология млекопитающих, Цитология, гистология и эмбриология на кафедре акушерства, анатомии и гистологии факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ (протокол № 7 от 21.01.2022 г.).

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ  
В изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и включенных в базу  
данных Scopus**

1. Анатомия и гистология тимуса американской норки генотипов Standard, Sapphire, Lavander в ранний постнатальный период онтогенеза / Е.И. Земляничная, О.В. Распутина, И.В. Наумкин, О.В. Трапезов // Вестник НГАУ. – 2021. – № 3 – С.82 - 96.
2. Морфологическая характеристика тимуса новорожденных особей американской норки различных окрасочных генотипов / Е.И. Земляничная, О.В. Распутина, И.В. Наумкин, М.Н. Амироков // Вестник НГАУ. – 2017. – № 4 (45). – С.83-90.
3. Ответ репродуктивной функции американских норок разных генотипов на воздействие биологически активного препарата Биостил / О.В. Трапезов, О.В. Распутина, Е.И. Земляничная и др. // Генетика. – 2016. – Т. 52. - №1. – с. 126-130.
4. Reproductive function and viability offspring of american minks with different genotypes exposed veterinary drug «Biostil» / E.I. Zemlyanitskaya, O.V. Rasputina, I.V. Naumkin et al. // Vestnik OrelGAU. – 2014. – №6. – С. 33-38.

**Патенты**

5. Пат. 2564092 Российская Федерация, МПК А61К 35/00, А01К 67/02, А61Р 15/00. Способ повышения репродуктивной способности американской норки и жизнеспособности приплода / О.В. Распутина, И.В. Наумкин, Е.И. Земляничная и др.; ФГБОУ ВПО «Новосибирский ГАУ», ФГБУН Ин-т цитологии и генетики СО РАН, ЗАО «Росветфарм». – № 2014131426/15; заявл. 29.07.2014; опубл. 27.09.2015, Бюл. № 27. – 6 с.

**Публикации в других изданиях**

6. Земляничная, Е.И. Определение переносимости биостила американской норкой разных окрасочных генотипов / Е.И. Земляничная, О.В. Распутина // Актуальные проблемы развития АПК в работах молодых ученых Сибири: сборник научных трудов по материалам XI Региональной научно- практической конференции молодых ученых Сибирского федерального округа (г. Новосибирск, 28-30 апреля 2015 г.). – Новосибирск: изд-во «Золотой колос», 2015. – С. 125-131.
7. Земляничная, Е.И. Применение Биостила в звероводстве / Е.И. Земляничная, О.В. Распутина, И.В. Наумкин // Актуальные вопросы ветеринарной медицины: материалы XIV Сиб.вет.конф./ Новосибир. гос. аграр. ун-т. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2015 – С. 45-47.
8. Распутина, О.В. Использование биостила в системе органического сельского хозяйства / О.В. Распутина, И.В. Наумкин, Е.И. Земляничная // Органическое сельское хозяйство и агротуризм: материалы международной научно-практической конференции – Улан-Удэ: Изд-во БШСХА им. В.Р. Филиппова, 2014 – 166с. – С.103-108.
9. Распутина, О.В. Морфологические особенности возрастной инволюции тимуса американской норки / О.В. Распутина, М.А. Смертина, Е.И. Земляничная // Актуальные вопросы ветеринарной медицины: материалы XIV Сиб.вет.конф./ Новосиб. гос. аграр. ун-т. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2015 – С. 101-104.