Федеральное Государственное Бюджетное

Образовательное Учреждение Высшего Образования

«Новосибирский Государственный Аграрный Университет»

На правах рукописи

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

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:

доктор ветеринарных наук, доцент

Распутина Ольга Викторовна

Новосибирск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 12

1.1 Биологические особенности американской норки, как объекта исследования 12

1.1.1 Таксономия и морфологическая характеристика 12

1.1.2 Физиологические особенности норки 15

1.1.3 Связь продуктивности животных с функциональной активностью иммунной системы 23

1.2 Влияние биологически активных веществ на организм норки 24

1.3 Анатомо-гистологическая характеристика тимуса животных в различные периоды онтогенеза 28

1.3.1 Морфофункциональная характеристика зрелого тимуса животных 29

1.3.2 Морфофункциональная характеристика тимуса в возрастном аспекте 35

1.4 Влияние различных факторов на морфологическое состояние тимуса и скорость инволюционных процессов 44

2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 52

2.1 Материалы и методы исследований 52

2.2 Оценка переносимости Биостила норкой 63

2.3 Влияние Биостила на репродуктивные показатели норки 67

2.3.1 Влияние Биостила на репродуктивные показатели норки *Standard* 68

2.3.2 Влияние Биостила на репродуктивные показатели норки *Sapphire* 71

2.3.3 Влияние Биостила на репродуктивные показатели норки *Lavender* 72

2.4 Влияние Биостила на рост и развитие полученного приплода в доотъемный период (от рождения до 40-45-дневного возраста) 74

2.4.1 Влияние Биостила на рост и развитие щенят *Standard* 75

2.4.2 Влияние Биостила на рост и развитие щенят *Sapphire* 78

2.4.3 Влияние Биостила на рост и развитие щенят *Lavender* 81

2.5 Особенности морфогенеза тимуса щенков норок в доотъемный период, полученных от родительских пар, в рацион которых вводили Биостил 85

2.5.1 Морфологическая характеристика тимуса интактных норок с учетом возрастной динамики, пола и генотипа 85
2.5.2 Особенности морфологии тимуса щенков норки *Standard* от родительских пар, получавших Биостил 97
2.5.3 Особенности морфологии тимуса щенков норки *Sapphire* от родительских пар, получавших Биостил 101
2.5.4 Особенности морфологии тимуса щенков норки *Lavender* от родительских пар, получавших Биостил 105
2.6 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 110
2.7 Особенности морфогенеза тимуса норок в послеотъёмный период (в возрасте от 50 до 180 дней) при добавлении им в рацион Биостила 116
2.7.1 Морфологическая характеристика тимуса интактных норок с учетом возрастной динамики, пола и генотипа 116
2.7.2 Особенности морфологии тимуса норок *Standard* на фоне Биостила 127
2.7.3 Особенности морфологии тимуса норки *Sapphire* на фоне Биостила 132
2.7.4 Особенности морфологии тимуса норки *Lavender* на фоне Биостила 138
3 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 143
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 161
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ 167
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 168
ПРИЛОЖЕНИЕ 193

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Клеточным пушным звероводством занимаются 36 предприятий РФ, племенная работа ведется в 19 предприятиях. В структуре разводимых видов клеточных пушных животных 83 % составляют норки, 13 % – соболь, 3 % – лисица и песец, 1 % – хорь, енотовидная собака и шиншиллы [152]. Поголовье норок в сельскохозяйственных организациях составило в 2016 г. – 420 тыс., в 2017 г. – 357 тыс., в 2018 г. – 299 тыс. голов [151].

Норки, являясь ведущим объектом клеточного пушного звероводства, прекрасно разводятся в неволе, легко приспосабливаются к жизни в клетках и к искусственному корму. Шкурки норок имеют широкую гамму цветовых типов, что активно используется в меховой промышленности при изготовлении изделий [51]. Согласно данным 2014 г. в РФ к основным по численности относятся породы стандартных норок – 34,9 %, сапфир – 17,1 %, сребристо-голубая – 14,0 % и пастель – 11,2 % [152].

Разные генотипы норок отличаются между собой по плодовитости, молочности, сохранности щенков. На состояние репродуктивной функции американских норок влияют мутации, затрагивающие окраску меха. Показатели гона, выживаемость потомства у дирецессивных форм ниже, чем у стандартных [8, 30, 32, 33, 36, 53, 57, 73, 99, 100, 107, 148, 197]. Также норки разных генотипов неодинаково реагируют на воздействие стресс-факторов, вызванных промышленным содержанием животных [55].

В современном пушном звероводстве основной задачей является повышение эффективности производства [19, 21], что сопровождается сосредоточением большого поголовья на небольших производственных площадях, ограничением моциона животных, применением нетрадиционных кормов. 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 оказывает положительное влияние на плодовитость, сохранность молодняка и выход щенков на основную самку, способствует ускорению имплантации эмбрионов и сокращению латентного периода, снижению мертворождаемости [24, 80, 111, 114, 123, 137, 154, 157, 183]. Таким образом, очень актуальным остается поиск эффективных способов повышения продуктивности норок и улучшения качества приплода посредством использования биологически активных веществ.

Биостил является комплексным ветеринарным препаратом, относящимся к группе биологически активных веществ, хорошо зарекомендовавшим себя в скотоводстве и птицеводстве. Он оказывает влияние на перекисное окисление липидов, восстанавливает антиоксидантный баланс, благоприятно влияет на рост и развитие животных, повышая среднесуточный прирост [129, 139, 140, 141, 142, 143, 184]. Использование Биостила в комплексном лечении желудочно-кишечных и респираторных болезней молодняка сельскохозяйственных животных приводит к сокращению сроков лечения, увеличению сохранности, повышению среднесуточных приростов больных животных, нормализует гематологические показатели крови [139, 140, 141, 142, 143, 184].

Внедрение в звероводство новых биологически активных веществ требует научно обоснованного подхода, в том числе морфологического исследования их влияния на организм норок. Имеется ограниченное количество работ, содержащих информацию о влиянии Биостила на некоторые системы организма американской норки [14, 90]. Отсутствуют данные о влиянии Биостила на иммунную систему норок. В то время как функциональная активность иммунной системы тесно связана с продуктивностью животных [23, 65].

Тимус, являясь центральным органом иммунной системы, в основном определяет клеточный и гуморальный иммунитет [13, 38, 41, 43, 50, 63, 83, 95, 97, 108, 147, 176, 191]. В то же время, тимус, являясь эндокринным органом, обеспечивает связь при взаимодействии между нервной, эндокринной и иммунной

системами организма, способствует подавлению чрезмерного развития стресса и поддержанию гомеостаза организма [65, 96, 132, 169]. Тимус представляет собой орган-индикатор, морфологическое состояние которого отражает главные характеристики иммунного статуса организма [186].

Изучение морфологии тимуса и его 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 [144, 170].

Степень разработанности темы. В доступных источниках большое количество работ посвящено влиянию биологически активных веществ на организм норок [17, 19, 22, 25, 80, 111, 114, 123, 137, 154, 157], имеются данные о влиянии трекрезана на продуктивность и сохранность молодняка [125, 129], представлены данные о влиянии Биостила на организм лабораторных животных, ягнят, телят, кур-несушек и цыплят-бройлеров [129, 139, 140, 141, 184]. 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* [8, 30, 36, 53, 57, 93, 99, 100, 107, 148, 162, 164, 178]. Данные о *Lavender* единичны и не раскрывают их возрастные и генотипические особенности.

Многие авторы указывают на морфологическое сходство тимуса у разных видов животных [196, 202, 203]. В то же время топография, объем и масса тимуса имеют значительные отличия, зависящие от вида, зрелорождаемости, также отмечаются внутривидовые, породные и половые особенности [39, 102, 108, 119, 120, 166, 172, 174, 178, 209]. Особенности морфологии тимуса описаны у разных животных и птицы: крупного рогатого скота, свиньи, собаки, козы, кролика, мыши,

морской свинки, хомяка, нутрии, пушных зверей, индюков, кур [29, 39, 41, 42, 69, 71, 81, 84, 108, 144, 149, 167, 170, 171, 172, 174, 185, 186, 187, 198, 202, 203]. В то время как данные, касающиеся морфологии тимуса американской норки, фрагментарны и не раскрывают строение органа с учетом возрастных, половых и генотипических особенностей.

Таким образом, изучение воздействия Биостила на воспроизводительные качества норок разных генотипов, рост и сохранность молодняка представляет научный интерес для широкого круга специалистов. Не менее актуально изучение морфологических особенностей тимуса американской норки разных генотипов в онтогенезе, а также изменений, происходящих в тимусе при введении Биостила. Всё вышесказанное свидетельствует о целесообразности настоящего исследования.

Цель исследования: изучить влияние Биостила на репродуктивные показатели американских норок генотипов *Standard, Sapphire, Lavender*, рост, развитие потомства и особенности морфогенеза тимуса.

Задачи исследования:

1. Определить переносимость Биостила американскими норками генотипов *Standard, Sapphire, Lavender.*
2. Дать оценку влияния биостила на репродуктивную способность американских норок генотипов *Standard, Sapphire, Lavender.*
3. Изучить влияние биостила на рост, развитие и жизнеспособность потомства американских норок с учетом генотипических и половозрастных особенностей.
4. Определить анатомические и гистологические особенности тимуса американской норки *Standard, Sapphire, Lavender* в возрасте 1 день, 45-50, 90, 180 дней.
5. Оценить влияние Биостила на морфофункциональное состояние тимуса американской норки *Standard, Sapphire, Lavender* в возрасте 1 день, 45-50, 90, 180 дней

Научная новизна. Впервые Биостил применен в норководстве. Определена переносимость Биостила взрослыми американскими норками генотипов *Standard, Sapphire и Lavender.* Изучено его влияние на репродуктивную функцию американских норок *Standard* и дирецессивных *Sapphire и Lavender.* Установлено, что одна и та же доза препарата (0,05 мл/кг массы тела) оказывает стимулирующий эффект на норок *Standard* и угнетающий на *Sapphire и Lavender.* Показано, что рост и развитие их потомства до момента отсадки от матерей имеют особенности, которые проявляются у генотипа *Standard* повышением сохранности и выхода деловых щенят, а у дирецессивных снижением указанных показателей (Патент на изобретение № 2564092 С1 от 27.09.15) [130].

Впервые изучены особенности роста и развития щенков американской норки с учетом генотипических и половозрастных особенностей на фоне Биостила.

Впервые изучены половозрастные и генотипические особенности морфогенеза тимуса щенят на фоне Биостила с момента рождения до 180-дневного возраста.

Впервые проведен сравнительный морфологический анализ тимуса самцов и самок американских норок *Standard, Sapphire и Lavender* в различные возрастные промежутки: 1 день, 45 дней, 90 дней, 180 дней. Определены особенности 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 работы. 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 куньих, 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.).

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 результатов исследования. Работа выполнена с использованием принятых в звероводстве методов исследования физиологического состояния организма и продуктивности норок и современных морфометрических методов. 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 (p) 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

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 9 научных статей, 3 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования и науки РФ (Вестник НГАУ, Вестник аграрной науки); 1 – в журнале, включенном в единую международную реферативную базу данных Scopus (Генетика).

Личный вклад. 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.

Объем и структура диссертации. Работа построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературных данных, описание материалов и методов исследования, изложение результатов эксперимента, их обсуждение, заключение и выводы, практические предложения, библиографический список и приложение. 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.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Биологические особенности американской норки, как объекта исследования

1.1.1 Таксономия и морфологическая характеристика

Систематическая характеристика американской норки [164, 24]:

Отряд – Хищные (Carnivora)

Семейство – Куньи (Mustelidae Fischer, 1817)

Подсемейство – Собственно куньи (Mustelinae Gill, 1872)

Род – Норки американские (Neovison Baryshnikov et Abramov, 1997)

Вид – Норка Американская (Neovison vison Schreber, 1777)

Различают два вида норок: американскую (Neovison vison Schreber, 1777) и европейскую (Mustela lutreola Linnaeus, 1758). В результате исследований, проведенных Д.В.Терновским (1977), было выявлено, что данные виды являются нескрещивающимися. Таксономически американская норка располагается ближе к соболю (Mustela zibellina Linnaeus, 1758), чем к европейской норке [164].

Наиболее перспективным видом для звероводческих хозяйств оказалась американская норка. По сравнению с европейской норкой она обладает более высокими товарными качествами, так как она крупнее европейской и обладает более красивым опушением, трофически пластичнее и более плодовита [110, 44, 45, 47].

Для норок характерно вытянутое валикообразное тело, короткие пятипалые лапы, задние немного длиннее передних. Незначительная длина конечностей компенсируется повышенной подвижностью позвоночного столба, а разница в длине между задними и передними конечностями обеспечивает высокие сильные прыжки [5, 119, 120].

В естественных условиях обитания основу рациона норки, как представителя отряда хищных, составляют животные корма, что наложило свой отпечаток на строение черепа, зубов и различных отделов пищеварительного тракта.

Голова норки небольших размеров, морда слегка приплюснута. Ротовая полость незначительного объёма, жевательный аппарат слабо приспособлен к разжевыванию корма, поэтому корм не пережевывается, а проглатывается крупными кусками. Отмечается существенная разреженность зубов, коренные зубы, приспособленные для захватывания и разрывания пищи на куски, имеют зазубренные края. Характерен простой желудок с тонкими эластичными стенками со слаборазвитой мускулатурой, незначительной длины кишечник [181, 66]. Эти особенности пищеварительного тракта норки обеспечивают быстрое прохождение корма, переваривание пищи у норок и хорьков происходит за 15-20 часов [133, 66, 17]. Отсутствие слепой кишки приводит к тому, что в толстом кишечнике не происходит бактериального переваривания пищи, в результате у норок отмечается очень низкая усвояемость растительных кормов, и как следствие – дефицит витаминов группы В [133, 44, 45, 17, 66].

В естественных условиях окраска волосяного покрова норки коричневая или темно-коричневая, редко палевая. В звероводческих хозяйствах норок, окрас которых сформирован аллелями «дикого» типа относят к стандартной форме. Остевой волос у них темно-коричневый с колебаниями до черного, однородно окрашенные по длине. Цвет пуховых волос коричнево-серый различной интенсивности. Более темно окрашены голова, спина, хвост и ноги, вентральная поверхность тела более светлая. На шее, подбородке, груди, у стандартных норок имеются белые пятна или полоски различной величины. Нос и когти темно-коричневые, глаза почти черные.

Процесс промышленной доместикации был направлен на получение норок новых оригинальных окрасов. В настоящее время получено свыше 150 комбинативных окрасочных форм, которые разделяют на 6 основных типов: коричневые, голубые, бежевые, белые, черные и пятнистые [44, 45, 163]. Шкурки многих мутационных, особенно комбинативных форм норок оцениваются на международном рынке значительно дороже шкурок обычного стандартного окраса. В результате 50% общего объёма мирового производства норковых шкурок

составляют цветные шкурки. Окрас волоса от черной до светло-серой определяется присутствием черного пигмента, от коричневой до кремовой – желтого.

Норка Сапфир (алеутская серебристая) относится к дирецессивным норкам. По типу окраса относятся к голубым норкам. Опушение голубого окраса от светлых до темных тонов. Наиболее востребованы средние и светлые тона чисто - голубого окраса с голубой подпушью. Глаза у норок темно-карие. Норка получила широкое распространение благодаря чисто-голубому окрасу меха. Способность к воспроизводству несколько понижена, так как потомство недостаточно устойчиво к различным заболеваниям, особенно к алеутской болезни. Выход щенков на основную самку – 3-4 щенка [44, 45, 68].

Лавандовые (мойлалеутские) норки относятся по типу окраса к коричневым, светло-коричневым и бежевым норкам. Эти норки имеют красивый коричневато - голубой тон окраса с бледно-лиловым оттенком [68, 44].

Разнообразие окрасочных форм обусловлено действием мутаций. На данный момент зарегистрировано 35 мутаций, затрагивающих окрас мехового покрова, из них 22 – рецессивных и 13 – доминантных и полудоминантных [200, 211, 212]. Окрасочные мутации обладают широким спектром плейотропного действия. Под их влияние попадает форма и пространственная упаковка пигментных гранул в волосе [136]; они изменяют степень проявления доместикационного поведения, воздействуя на метаболизм серотонина и дофамина [59, 58, 60, 161, 163, 162]; окрасочные мутации затрагивают активность пищеварительных ферментов [150]; влияют на состояние антиоксидантной системы и изоферментный спектр лактатдегидрогеназы в органах и тканях [54]; через морфофункциональную организацию лейкоцитов крови мутации окраски у норок влияют на клеточный иммунитет [57]; снижают как общую жизнеспособность, так и резистентность к вирусным и бактериальным возбудителям заболеваний [195, 190].

Reissmann M. et al. (2013) отмечал нарушения, связанные с аллелями, обуславливающими цвет волоса, возникающие в коже, репродуктивных путях и иммунной системе. Кроме того, фенотип окраса шерсти норки влияет на ее общее

поведение и физическую форму. Норки разных окрасочных генотипов по-разному реагируют на средовой стресс, вызванный экстремальными кормовыми условиями, – у животных, гомозиготных по мутациям окраски, под действием стресса возникает более выраженное повреждение глюкокортикоидной функции по сравнению со Стандартными формами. Так же было отмечено угнетающее действие мутаций, затрагивающих окрас меха, на репродуктивную функцию [199, 31, 32, 33, 73, 177].

Средний вес самца – 2372 г, самки – 1227 г. [44, 45, 85, 88, 200]. Согласно данным А.А. Ходусова с соавт. (2015) масса самцов генотипа Сапфир составила 1737,90±84,19 при длине тела 45,3±0,54 см, масса самок – 1082,2±34,87 при длине тела 38,7±0,58 см.

Е.М. Колдаева с соавт. (2001, 2007) также отмечают заметное увеличение длины тела норок – в 1,4 раза у самцов и 1,3 раза у самок.

Норки являются животными с ярко выраженным половым диморфизмом по весу и длине тела. По данным А.А. Ходусова (2019), у взрослых норок генотипа сканблэк масса самцов превышает массу самок в 2,37 раза, масса тушки без шкурки – в 2,01, длина тела – в 1,19 раз. Половой диморфизм проявляется также и в абсолютной массе и объёме отдельных органов – печени, почек, сердце, легких, тимуса, селезенки, при этом относительные показатели не имеют достоверных отличий.

1.1.2 Физиологические особенности норки

Норки – это животные с ярко выраженной сезонностью биологических циклов [2, 3, 4, 44, 45, 66, 99, 114], что проявляется ограниченным сроком размножения, линькой волосяного покрова, проходящей в определенные сроки, а также сезонными изменениями в обмене веществ. Согласно данным В.А. Герасимчик (2011) наибольшей интенсивности обмен веществ достигает летом, осенью он снижается, зимой достигает минимальных значений, а весной вновь повышается. В соответствии с изменениями обмена веществ, изменяется и живая масса зверей.

1.1.2.1 Репродукция

Норки являются моноэстричными животными, для них характерна строгая сезонность размножения – приплод приносят один раз в год.

Цикл размножения норок связан с сезонными процессами [2, 3, 44, 45, 66]. Их смена приводит к смещению циклов размножения. Известно, что перемещение норок из северного полушария в южное, приводит к смещению циклов размножения на август – сентябрь [44, 45].

Гон приходится на конец февраля – март, в это время у самок созревает и овулирует наибольшее число фолликулов [3, 4, 44, 45, 66, 99, 100]. Первый сезон размножения наступает в возрасте 10 - 11 месяцев. За период течки у норки бывает несколько половых охот, повторяющихся в среднем через 7- 10 дней [3, 99, 138].

Для норок характерна большая изменчивость длительности беременности [2, 4, 34, 66, 148]. Продолжительность беременности составляет от 40 до 73 дней. Средняя продолжительность беременности у стандартных норок составляет 50 дней, при этом период интенсивного роста плода составляет около 30 дней [2, 4, 34, 66].

Щенение приходится на вторую половину апреля – начало мая. Средняя плодовитость самки норки – 6 щенков. Согласно данным Е.М. Колдаевой с соавт. (2005, 2007), в племенных хозяйствах выход молодняка составил в среднем 5,07 щенков на самку.

Е.А. Кизилова с соавт. (2000) отмечают, что для американской норки характерен высокий эмбриональный отход, при этом потери в пренатальный и ранний постнатальный период составляю 25 %. Доля мертворожденных щенков в среднем составляет 3,8 % [18].

Результаты гона характеризуют следующие показатели: количество благополучно ощенившихся самок, количество самок, оставшихся без приплода; выход щенков на одну благополучно ощенившуюся самку, выход щенков на основную самку. При этом последний показатель в звероводстве является приоритетным [99, 145].

Воспроизводительные качества норок оказываются под влиянием как внешних, так и внутренних факторов. К основным внешним факторам можно отнести кормление, условия содержания и организация производства (система спаривания) [2, 3, 8]. К внутренним факторам, влияющим на показатели воспроизводства можно отнести возраст самки и генотип норки.

Внешние и внутренние факторы могут оказывать влияние на продолжительность беременности норок, увеличивая или сокращая эмбриональную диапаузу, а также выход молодняка.

По данным М.Д. Абрамова (1964) сроки беременности находятся в прямой зависимости от сроков покрытия самок, а также от числа покрытий [2]. Более длительная беременность наблюдается у самок, покрытых в более ранние сроки по сравнению с норками, покрытыми в более поздние календарные сроки, а также у самок, покрытых однократно. Также М.Д. Абрамов (1964, 2001) отмечает, что повторное покрытие сокращает среднюю продолжительность беременности у стандартных норок на 3,2 дня [3, 4]

В опытах, проведенных А.Ф. Абрамовым с соавт. (2008) в условиях Центральной Якутии, средняя продолжительность беременности составила 51-52 дня при трехкратном покрытии, 59 дней – при дву- и однократном покрытии [2].

Многократное спаривание снижает процент самок, оставшихся без приплода, увеличивая средний выход молодняка в расчете на одну самку на 0,3-0,4 щенка. При этом первое покрытие должно проходить до 5 марта (конец февраля – начала марта) с последующим перекрытием после 8 марта [18, 160].

Согласно данным А.Ф. Абрамова с соавт. (2008) при трехкратном покрытии количество щенков составило 5,8, отход щенков –14,2 %; при двукратном покрытии – 7,0 и 14,2 %; при однократном покрытии – 6,0 и 25% [2].

В литературе описано влияние светового режима и температуры внешней среды на половую активность, время спаривания и течение беременности.

Свет координирует овуляцию в целом и ускоряет имплантацию, действуя на половые функции через гипофиз. Увеличение освещения и повышение

температуры в предтечковый и течковый периоды, по данным В.П. Рябичка (2014) и А.Ф. Абрамова с соавт. (2008), приводили к сокращению сроков беременности.

Количественные и качественные нарушения в кормлении на разных этапах роста оказывают отрицательное влияние на воспроизводительную способность норок [2, 3, 17, 20, 22, 99, 133, 138, 148]

Согласно данным исследований, избыточное кормление в период интенсивного роста щенков (с 1,5 до 7-месячного возраста) приводило к излишней упитанности и в последующем оказывало отрицательное действие на воспроизводительную способность норок, увеличивая число мертворожденных и слабых щенков, погибающих еще до регистрации [3].

Недокорм или недостаточно сбалансированное питание снижают воспроизводительную способность норок, приводя к нарушениям в течение беременности, и эффективность селекции в увеличении размеров животных [99, 100, 133].

Влияние возраста самки описано в работах О.О. Алферовой (2004). Она отмечает, что более высокая плодовитость была характерна для самок норки второго года использования независимо от генотипа.

Разные генотипы норок отличаются между собой по плодовитости, молочности, сохранности щенков.

В.А. Берестов с соавт. (1981) отмечают у Сапфировых норок в сравнении со Стандартными снижение гормональной активности репродуктивной системы, что проявляется изменением сперматогенеза у самцов и удлинением периода гона у самок, а также более низкую гормональную активность репродуктивной системы самок и самцов у Сапфировых норок, что приводит к отставанию процесса сперматогенеза у самцов и растяжению периода гона у самок мутантных форм по сравнению со Стандартными.

Е.М. Колдаева с соавт. (2007) утверждает, что на развитие половой системы отрицательно действуют мутации, вызванные действием доминантных генов окраски, в результате чего часть самок утрачивает способность к размножению.

Т.В. Майорова (2007) отмечает, что гомозиготность по мутациям, влияющим на окраску шерстного покрова у норок, в большинстве случаев, снижает плодовитость.

У дирецессивных норок Сапфир и монорецессивных норок Белая хедлюнд по сравнению со Стандартными норками отмечены повышенная эмбриональная и постэмбриональная смертность, более позднее развитие половой активности, меньшее число периодов охоты, удлинение диапаузы [53, 57, 99, 107].

По данным Д.К. Беляева с соавт. (1981) показатель доимплантационной смертности у Стандартных норок составил 34%, у Сапфировых норок – 60%. В своей работе Д.К. Беляев с соавт. (1967) отмечают, что процент пропустовывания у норок Стандартной окраски составил 19%, а у норок Сапфировой окраски – 31%.

В.П. Рябичка (2014), описывая работу зверосовхоза «Багратионский», указывает, что в 2014 году выход щенков на 1 самку по норке Сапфир составил 4,8 щенка, по Серебристо-голубой – 5,2, по Пастели – 5,12, по Стандартной темно-коричневой – 5,1, по Стандартной черной – 5,3 щенка.

О.О. Алферовой (2004), вследствие проведенных трехлетних испытаний, были получены следующие данные по выходу щенков на 1 основную самку: по Серо-голубой – 5,51, по Стандартной темно-коричневой – 5,35 щенка.

Согласно данным Е.М. Колдаевой с соавт. (2005, 2007), выход молодняка (голов на самку) Стандартной темно-коричневой составил 5,05, Пастель – 5,36, Серебристо-голубой – 5,47, Сапфир – 4,75.

По данным О.О. Алферовой (2004) Серо-голубые норки первого и второго года использования более плодовиты, чем Стандартные темно-коричневые норки того же возраста. Показатель благополучно ощенившихся самок первого года использования у Серебристо-голубых норок варьируется от 89,9 до 95,25%, у Стандартных темно-коричневых от 91,00 до 93,61%; среди самок второго года использования от 90,67 до 97,49 % у Серебристо-голубых норок, от 90,10 до 92,11 у Стандартных темно-коричневых.

1.1.2.2 Рост и развитие щенков

В помете рождается от 1 до 17 щенков. Они беспомощные, не могут самостоятельно передвигаться, слепые, слуховые проходы закрыты кожными складками основания ушной раковины, без зубов. Тело у щенков удлиненное, голова крупная, занимает треть всей длины, относительно короткие конечности и хвост, щенки практически голые [7, 8, 34, 44, 45, 66]. А.С. Береснева (2019) отмечает, что способность к терморегуляции у щенков первых дней жизни отсутствует.

Масса новорожденных норчат согласно данным С.П. Бондаренко (2005) составляет 5 – 16 г, В.А. Герасимчик (2011) и Е.М. Колдаева с соавт. (2007) в своих работах указывают значение – 9 – 15 г, длина тела - от 55 до 80 мм.

С.С. Карюхина с соавт. (2011) отмечает, что масса новорожденных щенков норки сапфир и серебристо-голубой составляет 7-12 грамм. Масса тела щенков породы сапфир при рождении составил 6,5 г, пастель – 5,7 г, стандартных темно-коричневых – 5,82 г.

На скорость роста и сохранность щенков, согласно данным Н.Б. Засецкого с соавт. (2009), влияют сроки щенения. Щенки, появившиеся с отставанием от массовых сроков рождения, отличаются от щенков нормальных сроков рождения и по массе, и по скорости роста, среди этих щенков более высокий уровень падежа и заболеваемости. Однако А.Ф. Абрамов с соавт. (2008) не находят связи между сроками щенения и дальнейшим ростом молодняка [2].

Для щенков норки в первые месяцы жизни, с момента рождения до окончания лактационного периода, характерна высокая интенсивность роста [7, 34, 66]. При этом, как отмечают В.А. Александров (1965) и С.С. Карюхина с соавт. (2011) рост норчат в доотъемный период идет неравномерно и имеет волнообразный характер, наблюдаются определенные стадии, оказывающие большое влияние на развитие организма и формирование продуктивных качеств. Периоды интенсивного прироста сменяются периодами падения суточного прироста. Согласно данным В.А. Александрова (1965) максимальный подъем отмечался на 15, 20, 29, 32, 37 и

41 дни жизни щенков, максимально низкие значения прироста отмечены на 9, 30-31, 33-35, 38 дни жизни. Периоды спада суточного прироста – наиболее уязвимые критические дни для организма щенков.

По данным В.А. Герасимчик (2011) живая масса щенков через 20 дней после рождения увеличивается в 10 раз, в 2-месячном возрасте их масса составляет 40%, а в 4-месячном – 80% массы взрослого животного.

С.С. Карюхина с соавт. (2011) отмечают, что в доотьемный период живая масса щенков Серебристо-голубой норки увеличивается в 37,5 раз (на 334,42 г) от первоначальной массы тела щенков, у щенков сапфир в 37,3 раз (на 336,81 г).

В первое время после отсадки щенков при переходе на самостоятельное питание темп роста резко замедляется, но через 10 суток показатель роста вновь начинает увеличиваться [66].

Интенсивность роста самцов и самок различна. Развитие самцов происходит медленнее. В своих исследованиях В.А. Александров (1965) и В.Н. Федоров (1973) отмечают, что значительных половых различий у новорожденных самок и самцов по массе и длине тела не выявлено, а половой диморфизм по размеру (массе) тела начинается с одно-двухмесячного возраста. В то время, как А.Н. Мелькина (1966) утверждает, что щенки норок уже при рождении имеют статистически достоверную разницу по массе тела в пользу самцов.

В последующем это различие в массе тела и размерах самок и самцов все возрастают. К шестимесячному возрасту масса самцов в два раза превышает массу самок, к девяти месяцам увеличение масса самок происходит в девяносто раз, самцов – в сто шестьдесят раз [7].

Согласно данным О.И. Федоровой (2007) в 90-дневном возрасте масса самцов составляет 47,8 %, у самок 59,8 % от массы взрослого животного. Д.В. Терновский (1977) и А.А. Ходусов с соавт. (2015, 2019, 2019) отмечают, что размеров взрослой особи самки достигают к четырем месяцам, самцы – к году. В.А. Герасимчик (2011) отмечает, что рост массы тела продолжается до 7 - 8 месяцев, затем отмечают лишь сезонные колебания.

Е.М. Колдаева с соавт. (2007) в своем исследовании отмечают, что живая масса норок в 6-месячном возрасте у самок варьирует от 0,8 до 3,0 кг, у самцов – от 1,8 до 6,0 кг, при длине тела у самок 35-50 см, у самцов – 42-60 см.

Изменение пропорций тела щенков норок с возрастом выражается в уменьшении размера головы – становится короче, занимая в среднем 19 % длины тела [119, 178], удлинении конечностей, увеличении длины хвоста с 32,1 % у неврожденных до 41,3 % длины тела у взрослых норок [7].

Глаза и слуховые проходы у щенков открываются на 25-30 сутки после рождения.

Прорезывание зубов у щенков норки начинается в 16-20-суточном возрасте, совпадает с периодом начала поедания подкормки. Последовательность появления зубов – нижние резцы и клыки, затем верхние резцы и клыки, затем первые нижние молочные премоляры, после – верхние молочные премоляры. Начало замены молочных зубов на постоянные – 30-тидневный возраст, окончание – к 65 - 75 дневному возрасту [3, 7, 17, 18, 34, 35, 44, 45, 66, 70, 85, 88,].

На развитие гнездового приплода основное влияние оказывает молочность самки, состояние здоровья и естественной резистентности [92, 93]. В последующем основными факторами, определяющими рост и развитие молодняка, являются условия содержания и кормления [119, 120, 178, 173]. Согласно данным В.А. Герасимчика (2011), задержка в росте у молодняка часто не компенсируется с возрастом, что отражается в последующем на показателях размножения зверей и продуктивных качествах шкурки

На рост и развитие щенков отмечено также влияние генотипа. По данным Liu Z. et al. (2011) норки Стандартные темнокоричневые, Махагон и Сапфир являются более позднеспелыми, для них характерна меньшая масса тела к 24 неделям, чем у Стандартных чёрных и белых Хедлунд.

А.С. Бересневой с соавт. (2019) при изучении динамики роста щенков генотипов Стандартная темнокоричневая, Сапфир и Пастель, выявлено, что наиболее интенсивный рост за весь период исследования отмечен у щенков

генотипа Сапфир. Живая масса щенков генотипа Сапфир при рождении составила 6,5 г, Стандартно – 5,82 г, Пастель – 5,7 г. Прирост щенков Пастели в доотьемный период был достоверно ниже, чем Стандартной темнокоричневой на 4,02 г, и ниже, чем Сапфир - на 5,4 г.

Результаты, полученные С.С. Карюхиной (2010) при изучении динамики роста живой массы щенков норок двух пород, Серебристо-голубой и Сапфир, показывают высокую скорость роста массы щенков в обеих группах. С момента рождения и до отъёма живая массу щенков Серебристо-голубой норки увеличилась в 37,5 раз от первоначального значения, у щенков Сапфир - в 37,3 раза.

1.1.3 Связь продуктивности животных с функциональной активностью иммунной системы

Продуктивность животных тесно связана с функциональной активностью иммунной системы [23, 65]. В условиях хозяйств на норок воздействует большое количество эндогенных и экзогенных факторов экологического и технологического характера. Промышленное содержание приводит к сильным стрессовым воздействиям [23, 65, 89, 94]. На стресс организм отвечает стресс реакцией (адаптивным процессом), направленной на поддержание гомеостаза и сохранение нормальной жизнедеятельности организма [65, 96, 132]. Основные изменения в регулирующих гомеостаз системах, согласно Г. Селье, происходят в эндокринных органах, одним из которых является и тимус [96]. Между тимусом и гипоталамо-гипофизарной системой отмечены тесные прямые и обратные связи [189], гормоны и пептиды тимуса являются функциональными антагонистами глюкокортикоидов, и их действие способствует подавлению чрезмерного развития стресса [96].

В результате воздействия стрессоров различного генеза в структуре тимуса возникают изменения, приводящие либо к усилению функционирования органа, либо к постепенно нарастающему подавлению активного функционирования, вплоть до приобретённой атрофии [6, 9, 40, 42, 43, 67, 83, 87, 91, 96, 103, 116, 118, 122, 134, 156, 159, 194]. Чрезмерное или длительное воздействие на тимус стресс-

факторов приводит к снижению естественной резистентности организма и развитию иммунодефицитных состояний [65, 89]. В то же время возникающие иммунодефициты и стрессы вызывают заболевания, снижающие продуктивность животных [38, 40, 42, 44, 45, 53, 55, 65, 66, 92, 99, 100, 109, 114, 122, 127, 133, 145].

1.2 Влияние биологически активных веществ на организм норки

В звероводстве для терапии и профилактики болезней активно применяются биологически активные вещества различной природы.

Согласно данным исследований, биологически активные вещества применяются для повышения эффективности использования питательных веществ корма, улучшения показателей размножения животных, коррекции иммунодефицитных состояний, стрессов, применяются с лечебно-профилактическими целями и как альтернатива антибиотикам [10, 11, 12, 17, 22, 24, 80, 123, 137, 155, 157, 183].

Под биологически активными веществами понимаются группа веществ, имеющих выраженную физиологическую активность. Термин объединяет вещества, оказывающее заметное стимулирующее, либо подавляющее воздействие на биохимические процессы. К данным соединениям относят вещества растительного, животного или микробиологического происхождения.

Воздействие биологических веществ на организм животного довольно слабое по сравнению с лекарственными средствами, но своевременный и систематический прием оказывает положительное влияние, не приводя к побочным эффектам [12, 15, 80, 154].

Н.Л. Андреевой с соавт. (2012) была предложена классификация БАВ, на основе классификации А. Хеннига (1986), включающая две группы: жизненно необходимые для организма (витамины, гормоны, ферменты и минеральные вещества) и эрготропики - не являющиеся жизненно необходимыми, но оказывающие стимулирующее влияние на физиологические процессы в организме. В.Д. Соколов с соавт. (1990) в свою очередь, разделили эрготоропики на три

группы: регуляторы обмена веществ, кишечные стабилизаторы и препараты разных групп.

Одним из препаратов группы эрготропиков является сукцината хитозан, полученный из хитинового панциря камчатского краба. Представляет собой соль деацетилированного хитина и янтарной кислоты. Добавление в рацион молодняка темно-коричневых норок, отстающих в росте и развитии, сукцината хитозана в дозе 10 мг, 20 мг, 30 мг на 1 кг массы тела приводило к положительным изменениям показателей живой массы и роста щенят. Зайцева Т.С. (2004) отмечает увеличение живой массы норок к моменту убоя у самцов на 152-307 г, у самок – на 117-259 г по сравнению с контролем [80].

При применении сукцината хитозана взрослым норкам он оказывал положительное влияние на плодовитость, сохранность молодняка и выход щенков на основную самку. В опытных группах зафиксировано снижение числа самок, оставшихся без приплода на 6 % по сравнению с контролем, снижение отхода молодняка до регистрации на 1,6 %; увеличение выхода здоровых щенков на благополучно ощенившуюся и основную самку на 0,46 и 0,88 щенка. Щенята, рожденные от опытных самок, имели к 30-дневному возрасту живую массу, превышающую показатели контрольной группы [80].

Применение сукцината хитозана щенкам, рожденным от опытных самок, приводило к более интенсивному росту и увеличению размера шкурок на 0,5-2,4 % у самцов и 0,8-3,7 % самок по сравнению с контрольной группой [80].

Применение фитобиотика Нормотрофина увеличивает выход щенков у самок норок. При гипотрофии молодняка норок увеличивает темпы роста, сохранность, ускоряет созревание меха, уменьшает показатели дефектности шкурок, увеличивает выход и качество шкурок. Нормотрофин содержит в своем составе действующие вещества, извлеченные из 10-и видов растительного сырья путем специальных приемов. Двукратное применение нормотрофина в дозе 0,5-1 мл на норку до начала гона, приводило к сокращению сроков беременности от 1 до 2 дней, способствуя ускорению имплантации эмбрионов и сокращению латентного

периода; снизило мертворожденность, по сравнению с контрольной группой и повысило сохранность щенков от матерей опытных групп на 12-14 % [22, 111].

При введении в рацион самок норок хелатсодержащей биологически активной добавки ГидроЛактиВ в дозе 1 г/гол./сут., начиная с периода гона до отсадки щенков, отмечено уменьшение количества мертворожденных норчат на 77,78 % и отхода молодняка до регистрации – в 2 раза (7,85 и 3,56 %), увеличение выхода щенков на основную самку на 10,37 % [25,].

Применение водорастворимого антиоксиданта эмицидина у сапфировых норок в суточной дозе 7 и 25 мг/гол приводило к увеличению продуктивности норок на 6,7% по сравнению с контролем, повышению числа зарегистрированных щенков на самку на 0,4-0,5 и 0,1-0,4 гол в опытных группах и увеличению сохранности щенков опытных групп на 2,5 и 9,9 % соответственно [137].

Включение в рацион самок норки браун (Neovison vison, Schr.) в течение месяца до гона кормовой добавки на основе калиевых солей гуминовых кислот – лигногумата в дозе 0,3 мл/кг способствовало снижению эмбриональной смертности в результате оптимизации обмена веществ и повышения стрессоустойчивости животных. В опытных группах наблюдалось увеличение выхода щенков к моменту отсадки на племенную самку на 0,8 гол. При этом на песцов данный препарат оказывал дифференцированное воздействие в зависимости от возраста самок, угнетая репродуктивную функцию молодых самок [37].

Использование глутамата натрия темно-коричневым, ампалосеребристым и серебристо-голубым норкам в дозе 100 мг/кг молодняку и 50-100 мг/кг массы племенным норкам стимулировало рост, способствуя повышению приростов у самцов на 170 г и увеличению количества особо крупных шкурок «А» во всех опытных группах. Сочетанное применение глутамата натрия с антиоксидантом ионолом и дилудином приводило к улучшению репродуктивных качеств норок. В опытных группах плодовитость норок составила 6,96 ± 0,34 против 6,13 ± 0,34 в контроле [16].

Одним из препаратов группы эрготропиков является Биостил. Представляет собой водный раствор биологически активных веществ синтетического (трекрезан) и природного происхождения (антисептик-стимулятор Дорогова АСД Ф-2), широко применяемых в медицине и ветеринарии в качестве адаптогенов и препаратов, улучшающих обмен веществ, повышающих общую резистентность организма. Применение Биостила норкам в дозе 0,05 мл/кг массы тела в период гона, а затем норчатам-самцам и самкам в кратно снижающихся дозировках приводило к дифференцированному воздействию в зависимости от генотипической и половой принадлежности. У самцов и самок *Lavender,* получавших Биостил наблюдали снижение значений краниометрических показателей длины и ширины черепа к 6-ти месячному возрасту, замедлению скорости роста, нарушению некоторых показателей пропорции тела. У самок генотипа *Standard* применение Биостила не приводило к изменениям морфогенеза черепа относительно аналогов контроля. У самцов генотипа *Standard* в отличие от самок отмечали увеличение значений краниометрических показателей к моменту отсадки и к 180-дневному возрасту с сохранением пропорций тела. У норок генотипа *Sapphire* выраженных изменений краниометрических показателей и пропорций тела на фоне Биостила не прослеживали [16].

Применение крезацина (фармакологическое название трекрезан, является компонентом Биостила) пушным зверям в суточной дозе 5 мг/кг массы тела с кормом приводило к повышению продуктивности пушных зверей, улучшая качество меха, ускоряя созревание волосяного покрова и увеличивая сохранность поголовья [129].

Введение крезацина (трекрезана) в корм племенным самкам норок темно-коричневого типа через день с 1 февраля по 15 мая в дозе 10 мг/кг массы тела не влияло на сроки гона и щенения и способствовало снижению дорегистрационного отхода и повышению выхода на покрытую самку на 1,08 щенка. Более значительный эффект в данной дозировке препарат оказал в группе молодых самок, повышая у них плодовитость на 1,25 щенка. Повышение дозы до 20-30 мг/кг массы

тела оказывало отрицательное воздействие на жизнеспособность приплода, полученного как от взрослых, так и от молодых норок [125].

1.3 Анатомо-гистологическая характеристика тимуса животных в различные периоды онтогенеза

В течении жизни тимус как центральный орган иммуногенеза определяет состояние иммунной системы и является звеном, обеспечивающим связь при взаимодействии между нервной, эндокринной и иммунной системами организма [95, 97, 134, 176]. На ранних стадиях онтогенеза он контролирует и направляет структурное и функциональное созревание иммунокомпетентной ткани, на более поздних – обеспечивает сохранность и целесообразность иммунологических реакций [39, 43]. Эктомия тимуса у новорожденных животных до 15 суточного возраста приводит к незамедлительной гибели лимфоцитов [102, 103].

Морфологически тимус сходен у разных видов животных [196, 202, 203]. В то же время топография, объем и масса тимуса имеют значительные отличия, зависящие от вида, зрелорождаемости, также отмечаются внутривидовые, породные и половые особенности [39, 102, 108, 119, 120, 167, 174, 178, 209].

У большинства видов животных тимус состоит из двух отдельных долей, не соединенных между собой [43]. У свиней, крупного рогатого скота, овец, оренбургской козы тимус имеет парные шейные и непарную грудную доли. Парные шейные части начинаются от щитовидного хряща гортани, располагаются на боковых стенках трахеи, сливаясь формируют непарную часть, расположенную слева в предсердном средостении [38, 39, 172].

У крыс покрыт тонкой соединительнотканной капсулой, состоит из двух долей [40, 41, 42, 83,202, 203].

У собак, кроликов, норок состоит из грудной части, расположенной в грудной полости вентрально под трахеей, незначительно выступающей за первое ребро на несколько миллиметров. У собак тимус небольшого размера, грудная часть парная, занимает 2/3 вентральной части перикардиального средостения. У кроликов тимус неправильной формы [39, 108, 174].

Согласно данным Б.В. Криштофоровой (2016), у суточных щенят тимус представлен только грудной долей, незначительно выходящей за границы первого ребра.

У американских норок тимус представлен лентовидной долей плоской формы; расположен в грудной полости до шестого межреберья, прикрыт правой краниальной долей легкого, выходит незначительно в шейную область от бифуркации трахеи до границы нижней и средней трети трахеи [144].

И.Н. Парфенюк (2002) указывает, тимус клинически здоровых взрослых норок состоит из одной доли удлиненной формы, каудальный полюс прилежит к перикарду сердца, краниальный полюс в 79 % исследований доходил до каудального края нижнечелюстной слюнной железы или в 17 % до боковых пластинок щитовидного хряща. Поверхность тимуса норок 5-месячного возраста бугристая, мягкой консистенции, серо-бледно-розового цвета.

Масса тимуса у норки составляет 1,79 ± 0,06 г, относительная масса – 0,15% (при средней массе норок 1,19 кг, средней массе тимуса 1,79 г) [127].

В литературе описан половой диморфизм тимуса по массе. В работе Ш.М. Биктеева (2007) указано, что тимус самцов козы оренбургской породы на всех этапах развития превалирует над массой тимуса самок. A. Aly (1982) отмечает, что у буйволов масса тимуса самки больше, чем у самцов.

А.А. Ходусов с соавт. (2019) отмечает, что абсолютная масса тимуса у самцов генотипа сканблэк выше, чем у самок, и составляет у самок 0,8±0,10 г и у самцов – 1,03±0,08 г, однако эти различия были недостоверны. Достоверными были различия массы тимуса по отношению к массе животного: у самок этот показатель был выше в 1,79 раза.

1.3.1 Морфофункциональная характеристика зрелого тимуса животных

Снаружи тимус покрыт влажной, умеренно-напряженной соединительнотканной капсулой, от которой отходят перегородки, разделяющие железу на дольки. Просматриваемые через соединительнотканную капсулу дольки различной величины, более крупные по периферии, мелкие – по центру [39, 102].

Главными компонентами тимуса являются лимфоидный и эпителиальный. Эпителиальные клетки коркового и мозгового вещества формируют трехмерную сеть – ретикулум, содержащий лимфоидный компонент - субпопуляцию тимоцитов на разных этапах дифференцировки, а также служат источником гуморальных сигналов, обусловливающих миграцию в тимус клеток-предшественников из кроветворных органов. Более 95% тимоцитов являются Т-лимфоцитами, остальные клетки относятся к лимфобластам, макрофагам, эпителиальным клеткам, тельцам Гассаля, интердигитальным клеткам [43, 108, 146, 147, 172].

И.С. Рожкова с соавт. (2013) отмечают, что у белых крыс отдельные дольки часто сливаются друг с другом, образуя древовидные ветвления. Согласно данным G. Pearse (2006, 2006) тимус мышей в отличие от тимуса крыс не имеет сублобуляции, и покрыт снаружи очень тонкой соединительнотканной капсулой, плохо просматриваемой даже при большом увеличении. Длина долек тимуса норок (по наибольшей) составила 1402,4±61,22 мкм [127].

Паренхима долек четко подразделяется на периферическое более темное корковое вещество с плотно расположенными тимоцитами и центральное светлое мозговое, где количество тимоцитов снижено [39, 41, 42, 43, 83, 108, 109, 122, 124].

По наблюдениям P.J. Haley (2003) мозговое вещество непрерывно между соседними дольками и может образовывать небольшие почки, проникающие глубоко в кору.

По данным А.А. Марасулова (2011), Г.М. Фаизовой с соавт. (2012), А.И. Газизовой с соавт. (2016) встречаются отдельные дольки незначительной величины без разделения на корковое и мозговое вещества. Такие дольки А.И. Газизова с соавт. (2016) с морфофункциональной точки зрения относят к долькам, находящимся в состоянии покоя. В таких дольках тимоциты равномерно распределены по паренхиме, и отсутствуют зрелые слоистые тельца Гассаля. Дольки более крупных размеров с четкой дифференцировкой на корковое и мозговое вещество, наличием зрелых и прогрессивных телец Гассаля А.И. Газизова с соавт. (2016) относят к функционирующим.

В корковой зоне происходит пролиферация и начинается дифференцировка предшественников Т-лимфоцитов; под действием тимических гормонов, гуморальных факторов, интерлейкинов осуществляется созревание и дальнейшая дифференцировка Т-лимфоцитов, а также в этой зоне в результате апоптоза погибает 95 % Т-лимфоцитов; мозговая зона содержит зрелые Т-лимфоциты, является местом выхода Т-лимфоцитов из органа через посткапиллярные венулы в кровоток; происходит антигензависимое созревание лимфоцитов [9, 41, 42, 43, 50, 64, 67, 79].

По данным И.В. Бобрышевой (2014) плотность расположения лимфоцитов на условной единице площади гистосреза, размеры и форма лимфоцитов является визуальными критериями различия структурных компонентов паренхимы тимуса.

Т-лимфоциты подкапсулярной и кортикальной зон расположены плотно, имеют округлую или несколько вытянутую форму, гладкую внешнюю поверхность, высокое ядерно-цитоплазматическое отношение. В субкапсулярной зоне располагается 0,5-5% всех лимфоцитов тимуса [43, 170]. Во внутренней кортикальной зоне содержится до 60-80 % лимфоцитов тимуса. Популяция лимфоцитов гетерогенна [43]. В.И. Усенко с соавт. (2012) указывают, что у соболей в корковой зоне преобладают средние и малые лимфоциты.

Т-лимфоциты в мозговом слое расположены рыхло, составляют 15-20% всех лимфоцитов вилочковой железы, они зрелые и функционально активные [43]. Встречается незначительное количество макрофагов, плазматических клеток эозинофильных гранулоцитов, апоптозных фигур лимфоцитов. В мозговом слое большие и средние лимфоциты, преобладают над малыми [42, 43, 108, 171, 172].

У соболей В.И. Усенко с соавт. (2010) в мозговом слое выявлял в основном малые и средние лимфоциты.

Одним из основных морфометрических показателей, отражающих интенсивность и динамику роста тимуса, являются тимический индекс (относительная масса тимуса) [49,102].

А.А. Захаров, 2008 и О.В. Зайратьянц, 1991, 1992 в своих исследованиях отмечают, что одним из показателей функциональной активности тимуса может являться ширина и площадь корковой и мозговой зон.

В исследованиях тимуса позвоночных для суждения о его морфофункциональном состоянии используют следующие показатели (параметры): индекс массы тимуса (ИМТ) и корково-мозговой индекс (КМИ) [61, 83, 185]. Согласно данным И.Н. Парфенюка (2002), у норок корково-мозговое соотношение составляет 2,08±0,59.

В мозговом слое тимуса располагаются тельца Гассаля. В мозговом веществе одной дольки одновременно находятся тельца Гассаля различной структурной организации, это обусловлено тем, что тельца находятся на разной стадии развития [27, 42, 43, 64, 122,169, 187, 198, 204, 205].

Образование телец Гассаля связано с активным апоптозом тимоцитов, вследствие чего происходит "обнажение" эпителиальных элементов.

Несмотря на достаточно изученное морфологическое строение телец, их функциональное значение до конца еще не раскрыто [121, 193, 198, 207]. Ряд исследователей полагают, что тельца Гассаля в тимусе принимают участие в создании антигенных свойств окружающих клеток. R. Senelar et al. (1976) указывает, что тельца Гассаля являются местом разрушения лимфоидных клеток, а также является «привилегированной областью для дозревания медуллярных тимоцитов (на примере морской свинки). Согласно данным Н.А. Луговцова с соавт. (2012), H. Song et al. (2012) тельца Гассаля предоставляют антигенную стимуляцию дендритным клеткам – содержимое телец включает антигенный материал, который должны захватить и обработать дендритные клетки для последующей презентации антигенов тимоцитам. B.Bodey et al. (2000) указывает, что паракринные и юкстакринные сигналы телец Гассаля обеспечивают функциональное созревание развивающихся тимоцитов.

Еще одной функцией телец считается участие в утилизации умерших лимфоцитов и клеточного детрита, возникающего в процессе дифференцировки (культивирования и отбора) Т-лимфоцитов [43, 187, 210].

Исследования последних лет дают основание утверждать, что одной из основных функций телец Гассаля является продукция регуляторных факторов (цитокинов), поступающих в кровоток. Согласно данным Г.А. Тумилович (2007), В.Я. Юрчинского с соавт. (2016) участие телец Гассаля в дифференцировке и селекции тимоцитов возможно благодаря их гормональной функции. В то время как в более ранних исследованиях О.В. Зайратьянцем (1992) отрицалась продукция тимических гормонов тельцами Гассаля.

H. Song (2012) описывает тельца Гассаля как активный эпителиальный компонент тимуса, так как низкое содержание или отсутствие телец в тимусе приводит к нарушению его функционирования.

Различают несколько стадий образования телец Гассаля, но на данный момент отсутствует единая универсальная классификация, морфологически и функционально описывающая стадии развития телец.

Большинство исследователей выделят три стадии развития: прогрессивная стадия или «молодые тельца», стадия морфофункциональной зрелости или «зрелые тельца», регрессивная стадия или «старые тельца» [26, 28, 78, 121, 187, 205].

А.Г. Беловешкиным (2013) в результате ряда исследований в рамках принятой классификации предложены морфологические критерии, позволяющие однозначно и просто идентифицировать тельца на гистопрепаратах. Среди телец прогрессивной стадии развития было выделено три типа: одноклеточные (гипертрофированная эпителиальная клетка), юные (группа клеток вокруг гипертрофированной эпителиальной клетки), молодые (отмечается разрушение гипертрофированной эпителиальной клетки с образованием полости). Тельца Гассаля зрелой стадии были разделены также на три типа, морфологическим критерием деления явилось наличие, форма и расположение кератиновых пластин. Первый тип зрелого тельца содержит формирующееся кератиновое ядро - в

полости присутствуют 1-2 кератиновых пластинки; второй тип содержит сформироованное кератиновое ядро – кератиновые пластинки в полости тельца концентрически организованны; у тимических телец третьей стадия отмечается разрушение кератинового ядра, морфологически проявляющееся заполнением полости тельца кератиновыми пластинками менее чем наполовину. Среди регрессивных телец А.Г. Беловешкиным было выделено три стадии разрушения: первая стадия – кератиновые пластины занимают более половины полости тельца, вторая стадия – клеточный детрит в полости тельца, третья стадия - разрыв стенки тельца.

Согласно данным В.Я. Юрчинского (2016), все позвоночные животные и человек имеют схожий принцип строения телец Гассаля.

В то же время данные исследований тимуса разных видов животных указывают на то, что между тельцами Гассаля различных видов животных имеются количественные и структурные различия. Согласно данным Зайратьянца (1992) число и размеры тимических телец зависят от насыщенности лимфоцитами коры тимуса, прямо пропорциональны степени апоптоза лимфоцитов субкапсулярной и внутренней кортикальной зон.

V.Miclaus et al. (2009) отмечает, что тельца Гассаля нутрии схожи с тельцами морской свинки. Согласно данным V. Rus et al. (2015) тельца у собаки в возрасте 2 - 3 месяцев схожи с тельцами крыс и мышей – мелкие, полиморфные.

По наблюдениям G. Pearse (2006, 2006) у грызунов количество телец Гассаля в дольке тимуса меньше, чем у человека и приматов. При этом тельца Гассаля мыши имеют более мелкие размеры, чем у крысы, вследствие чего тяжело визуализируются.

Согласно данным В.И. Усенко с соавт. (2012), у самок половозрелых соболей выявляли до трех тимических телец в дольке. Они были сформированы веретеновидными, продолговатыми клетками с крупным ядром и слабо ацидофильной цитоплазмой. Преобладали молодые и зрелые тельца. Для молодых

телец характерно наличие формирующихся полостей и дегенеративных изменений в эпителиоцитах; для зрелых – кератинового ядра в тельце.

V.Miclaus (2009) указывает, что тельца Гассаля в тимусе 11-12-месячных самцов нутрии очень изменчивы по размеру – от 10 до 500 мкм и очень полиморфны, в работе описаны формы: круглая (большие, маленькие, с полостью), форма кометы, мешка, трехколесного велосипеда, двояковогнутой линзы, вытянутой формы, подковообразной формы и сложные формы, образованные объединением более мелких телец в одно крупное.

Согласно данным V. Miclaus (2009) количество телец в дольке зависело от размеров телец, и в разных дольках эти показатели разнились. При небольших размерах количество телец могло достигать 10 в дольке, при размерах выше среднего, вследствие объединения более мелких телец, их количество уменьшалось. На ранних стадиях организации тельца состоят из одной или двух рядом расположенных гипертрофированных клеток, не уплощенных; на более поздних – клетки кажутся сплющенными и расположенными концентрически, особенно на периферии, центральная область занята кератином, находящимся на разных стадиях деформации, и клетками (лимфоциты, макрофаги) в различной стадии дегенерации и лизиса.

V. Rus et al. (2015) отмечает, что в тимусе 2-3 месячных щенков тельца полиморфны, их средний размер составляет 50 мкм, большинство телец состояли из нескольких эпителиальных клеток, и только 10% было представлено стандартными слоистыми тельцам, в 5 % – тельца имели полость, не заполненную клеточным детритом, без следов кератинизации.

1.3.2 Морфофункциональная характеристика тимуса в возрастном аспекте

Анатомическое и гистологическое строение тимуса претерпевает изменения с момента рождения до периода полового созревания. На разных стадиях возрастной инволюции тимус имеет характерные черты.

Пролиферация и дифференциация Т-лимфоцитов снижается с возрастом, что сопровождается специфическими морфологическими изменениями ткани тимуса.

Число лимфобластов в субкапсулярной зоне при этом уменьшается, однако поступление их предшественников Т-лимфоцитов в вилочковую железу, их дальнейшая дифференцировка и продукция Т-лимфоцитов сохраняется всю жизнь [108].

Причины возрастной инволюции точно не установлены. В одних исследованиях описывается инволюция тимуса как гормонозависимый процесс, так как начало инволюционных изменений совпадает с периодом полового созревания, и объясняется это увеличением продукции гормонов и биологически активных веществ других эндокринных желез [38, 180]. В других исследованиях приведены данные, указывающие на то, что возрастные изменения тимуса происходят с первых месяцев жизни, генетически запрограммированы и обусловлены внутриритмическими факторами [43].

В.П. Харченко с соавт. (1998) в своих исследованиях указывает на наличие связи между скоростью инволюции тимуса и продолжительностью жизни у разных животных, отмечая также, что инволюция тимуса не зависит от половой принадлежности.

Существует ряд животных, вилочковая железа которых полноценно функционирует на протяжении всей жизни, к ним относятся северные олени [117, 146] и некоторые из зимнеспящих сусликов и сурков с ежегодным циклом инволюции / регенерации [106]. У сусликов не удалось обнаружить даже признаки возрастной инволюции тимуса.

По наблюдениям Ш.М. Биктеева с соавт. (2007) первые возрастные изменения железы проявляются в постэмбриональном периоде в уменьшении площади соприкосновения долей тимуса с рядом лежащими органами по сравнению с неонатальным периодом, что обусловлено началом функционирования легких.

По мере роста организма функциональная активность тимуса постепенно снижается. Тимус подвергается возрастной инволюции, которая сопровождается структурной перестройкой органа [104, 146, 204]. Признаками возрастной

инволюции тимуса являются уменьшение относительной массы и линейных размеров тимуса, а также изменение гистологического строения органа [29, 38, 43, 61, 128, 146, 149, 171, 180].

Данные исследований, касающиеся изменения топографии тимуса у разных видов животных в постнатальном онтогенезе, имеют разносторонний характер. По данным Э.С. Сабировой (2009) топография тимуса у крупного рогатого скота в постэмбриональном периоде не претерпевает значительных изменений в онтогенезе. И.С. Рожкова с соавт. (2013) при изучении тимуса белых крыс отмечают, что его топография изменяется в постнатальном онтогенезе, происходит смещение каудального полюса тимуса к ушку правого предсердия и смещение краниального полюса к яремной вырезке грудины. Также изменения топографии тимуса описано у пуховой козы Ш.М. Биктеевым с соавт. (2007).

С возрастом происходит уменьшение относительной массы тимуса при увеличении абсолютной массы органа. Максимальное значение относительной массы тимуса наблюдается у новорожденных животных с последующим ее уменьшением по мере взросления [38, 39, 63, 108, 149, 171, 174]. Это свидетельствует о том, что на период новорожденности приходится пик функциональной значимости железы, когда повышается необходимость в продуктах жизнедеятельности тимуса [9].

У новорожденных животных тимус полностью сформирован и функционально активен [9, 39, 91, 104, 108, 149, 165]. В данный период роль тимуса заключается в обеспечении защиты организма от чужеродных антигенов и аутоантигенов в связи с физиологической незрелостью гуморального иммунитета [149].

Согласно данным И.В. Криштофоровой (2015, 2016) у суточных пренатально развитых млекопитающих (телята, поросята, ягнята) относительная масса тимуса (к живой массе) находится в пределах 0,3-0,75%, достигая у телят 0,5-0,75%, у суточных ягнят – 0,25-0,35%, у суточных поросят – в пределах 0,3%. Эти данные согласуются с показателями, представленными Х.Б. Баймишевым с соавт. (2013) и

Е.А. Сизовой (2004): у суточных телочек – 0,65 %, у суточных поросят – 0,36%. А вот данные относительно суточных щенят у авторов имеют расхождения: согласно данным И.В. Криштофоровой (2015, 2016), относительная масса тимуса составляет 0,15-0,2%, в то время как Х.Б. Баймишев с соавт. (2013) указывает значение равное 0,4-0,5%.

У белых крыс относительная масса достигает своего максимального значения к 3-недельному возрасту, составляя 5,38±0,49%, а затем наблюдается ее постепенное снижение [128].

У животных с большей или меньшей живой массой относительно породных показателей абсолютная масса тимуса меньше, как и относительная. В такой же закономерности изменяются линейные размеры тимуса (длина и ширина) [39, 166, 167].

Гистологически инволюционные процессы проявляются постепенным уменьшением объёма и площади паренхимы, особенно истинной, с увеличением количества жировой и фиброзной ткани [43, 61, 63, 78, 104, 108, 144, 167, 180, 202, 203, 204]. Однако, даже у возрастных животных лимфоидная ткань тимуса полностью не исчезает и сохраняется в виде отдельных островков среди жировой клетчатки [1, 43, 61, 78, 171, 180].

Характерными возрастными изменениями в гистологии тимуса, выделяемые В.Я. Юрчинским (2014), являются: увеличение площади долек тимуса, двукратное снижение корково-мозгового индекса, двукратное снижение митотического индекса тимоцитов коркового вещества, увеличение количества тимических телец с изменением их морфологии, увеличение толщины капсулы и соединительнотканных перегородок, липоматоз септ.

В процессе онтогенеза происходит изменение формы долек тимуса, при этом у разных видов животных данные изменения подобны. При проведении морфометрических исследований А.А. Пасюк (2021) отметил, что доли тимуса белой крысы растут преимущественно в краниокаудальном направлении (длина), а после 6-месячного возраста уменьшаются в основном по ширине. Согласно данным

И.С. Рожковой с соавт. (2013), для новорожденных характерны дольки округлой и округло-овальной формы. У молодых животных дольки становятся многоугольными. У взрослых животных дольки тимуса приобретают удлиненно-овальную форму с последующим ее переходом в уплощенно-овальную с фестончатыми краями, за счет пронизывания их междольковой жировой тканью [63, 149, 165, 171, 180].

Размеры тимических долек в онтогенезе также претерпевают изменения. Г.А. Мороз (2009) при исследовании тимуса крыс 2-х месячного возраста отмечает, что дольки практически равноценны по размерам. И.С. Рожкова с соавт. (2013), изучая тимус белых крыс, отметила, что размеры долек достигают максимальных значений у молодых крыс и к периоду полового созревания уменьшаются. Р.Н. Цыбикова (2007) в своей работе описывает увеличение тимических долек у 3,5-4-летних яков вследствие объединения нескольких долей в одну, и уменьшение размеров долек у 6-7-летних яков.

У новорожденных соединительнотканная капсула и междольковые перегородки тонкие, состоят из рыхлой волокнистой соединительной ткани. По данным Х.Б. Баймишева с соавт. (2013), количество рыхлой соединительной ткани зависит от пренатального развития новорожденных животных. С возрастом развивается склероз стромы и липоматоз междольковых септ [104].

У половозрелых молодых животных плотность стромы увеличивается, происходит расширение междольковых соединительнотканных структур, очаговое разрастание жировой ткани на периферии долек, в области сосудов, междольковой ткани [50, 63, 104, 144]. По данным Р.Н. Цыбиковой (2007) количество соединительнотканных структур в тимусе половозрелых яков более чем в 2 раза превышает данный показатель у новорожденных. В более поздний период происходит замещение соединительнотканных и коллагеновых волокон жировой тканью, утолщение и разрыхление соединительнотканной капсулы [50, 108, 149, 174].

Согласно данным исследований, деление дольки тимуса на корковое и мозговое вещество просматривается в железе во все возрастные периоды. В онтогенезе изменяется четкость корково-мозговой границы и соотношение коркового и мозгового вещества.

Дольки тимуса новорожденных животных четко разделены на корковое и мозговое вещество, корковое вещество преобладает над мозговым. Встречаются дольки, не разделенные на зоны [108, 180]. Р.Н. Цыбиковой (2007) у новорожденных яков бурятского экотипа описаны «мозговые почки» в корковом веществе, представляющие собой участки мозгового вещества в корковой зоне. Ряд авторов объясняет появление «почек» и неразделенных долек формированием новых долей, определяющих увеличение массы тимуса.

А.А. Марасулов (2011) в своей работе отмечает, что тимические дольки, не разделенные на корковое и мозговое вещество, встречаются в основном в паренхиме тимуса у новорожденных животных. В своих исследованиях Г.М. Фаизова с соавт. (2012) характеризует неразделенные дольки тимуса у животных всех возрастных групп, как дольки более мелкого размера.

В.А. Забродин (2007) обнаружил у половозрелых животных в мозговом веществе «корковые узелки», представляющие собой участки коркового вещества, заключенного в мозговое в виде мелких округлых долек.

Изменение корково-мозгового индекса долек тимуса в постнатальном онтогенезе отмечено многими исследователями у разных видов животных. С первого месяца жизни соотношение корковой и мозговой зон сужается, в процессе онтогенеза все более отчетливо становится заметно уменьшение толщины коркового слоя и увеличение мозгового [83, 171]. Согласно данным, к сужению корковой зоны и стиранию границ между корковым и мозговым веществом в половозрелом возрасте приводит уменьшение количества кортикальных лимфобластов и Т-лимфоцитов [43, 104, 170]. Соотношение коркового и мозгового вещества в тимусе новорожденного яка составляет 1:3,17; северного оленя – 1:2,69; суточных поросят – 1:3,5-3,6 [39, 180].

По данным В.П. Харченко с соавт. (1998) отмечается более активное уменьшение мозговой зоны с возрастом по сравнению с корковой.

Для взрослых и старых животных характерна атипичность рисунка на гистосрезе, сглаженность рисунка коркового и мозгового вещества, обширность разрастания жировой ткани между дольками, рассредоточенность долек, а также атрофия долек с замещением их жировой тканью. Подобные изменения наблюдаются у американских норок генотипов Standard и Hedlund в 18 месяцев, у яков бурятского экотипа – в 6-7-лет [43, 63, 144, 180].

Согласно данным В.П. Харченко с соавт. (1998) и Л.Г. Кузьменко с соавт. (2013) видимое нарушение гистоархитектоники долек тимуса взрослых животных не подтверждается иммуногистохимическими исследованиями, по периферии дольки даже возрастных животных остается слой субкапсулярных эпителиальных клеток, продуцирующих полипептиды тимуса, сохраняется гемато-тимический барьер. А видимая инверсия коры и мозгового вещества объясняется расширением внутридольковых периваскулярных пространств, окружающих фрагменты корковой зоны

Р.Н. Цыбикова (2007) отмечает, что в дольках тимуса у старых животных, где сохранилось разделение дольки на зоны, отмечается выравнивание объёма мозгового и коркового вещества, а местами даже превосходство мозгового.

А.И. Газизова с соавт. (2016) при исследовании тимуса крупного рогатого скота, указывают, что у взрослых животных в возрасте 4-5 лет количество долек, замещенных жировой тканью, преобладает над дольками с типичным строением.

Количество телец Гассаля и их морфология зависит от функциональной активности тимуса. Во всех возрастных периодах имеются дольки, как имеющие, так и не имеющие тельца Гассаля [149], так же одновременно в дольке могут находиться тельца разных стадий развития [26, 28, 43, 121, 149, 167, 187].

В тимусе новорожденных животных встречаются одноклеточные и многоклеточные тельца Гассаля.

Одноклеточные тельца представлены гипертрофированной ретикулоэпителиальной клеткой округлой формы с ядром, расположенным в центре клетки, и слабо ацидофильной цитоплазмой. Многоклеточные тельца слоистые, округлой, вытянутой или овальной формы, по периферии располагаются веретенообразные клетки, в центре – одна-две крупные клетки. Многоклеточные слоистые тельца в тимусе новорожденных встречаются единично, простые одноклеточные – в значительном количестве [39, 91, 104, 108, 121, 149, 180].

По данным Р.Н. Цыбиковой (2007), диаметр телец в тимусе новорожденного яка составляет от 14,2±1,4 до 71,69±0,23 мкм, средний показатель – 26,5±9,56 мкм. У новорожденных и двухнедельных щенков, согласно исследованиям Е.А. Сизовой (2004), в одной дольке тимуса выявляют от 5 до 7 тимусных телец, в возрасте 1-3 месяца – от 4 до 8.

По наблюдениям Б.В. Криштофоровой (2015, 2016) количество телец в дольке у новорожденных телят составляет 5-9 шт., у суточных поросят – 3-4 шт., у щенков – 2-4 шт.

По мере роста вилочковой железы происходит увеличение количества слоистых телец Гассаля в мозговом веществе до наступления половозрелого возраста (Цибикова, 2007, [39, 63, 91, 108, 165, 170, 171,]. В этот период тимические тельца достигают своего максимального развития. Согласно данным А.И. Газизовой с соавт. (2016), количественно в дольках тимуса, подверженных инволюции, преобладают слоистые тельца над одноклеточными.

В молодых тельцах выражены дегенеративные изменения в эпителиоцитах, наблюдалось формирование полостей. В зрелых тельцах наблюдалось образование кератинового ядра в составе тельца [1, 39, 169]. У собак в 6-9 месяцев количество тимических телец равно – 3-4, в 1-2 года – 4-6, в 8-10 лет – не обнаруживаются [153]. Средний диаметр телец у собак около 32 мкм. По данным В.И. Усенко с соавт. (2012), у соболей в период активной половой функции в мозговом веществе выявляли до трех телец Гассаля.

Rus et al. (2015) у 2-3 месячных собак было выявлено 3-4 тельца в дольке тимуса, по структуре они весьма полиморфны, без признаков кератинизации, в 95% размер их составляет 50 мкм, в 5% - 50-75 мкм

Согласно данным О.А. Коимшиди (1981) у кроликов тельца Гассаля встречаются как в корковом, так и в мозговом слое тимических долек.

Четкие признаки возрастной регрессии тимуса у разных видов животных проявляются в разные сроки. По данным Ш.М. Биктеева (2007), у оренбургской пуховой козы инволюционные процессы в тимусе проявляются к периоду физиологической зрелости и к двум годам тимус редуцируется.

У яка первые признаки возрастной инволюции тимуса отмечены в период полового созревания, а изменения гистоструктуры тимуса, приводящие к снижению лимфопоэтической функции органа – в 6-7-летнем возрасте [180].

А.А. Марасулов (2011) в своей работе отмечает, что первые признаки регрессии в тимусе кролика наблюдаются к 120-дневному возрасту, четкие признаки возрастной инволюции тимуса, проявляющиеся атрофией паренхимы, проявляются к 1,5 годовалому возрасту.

У мыши к 24-месячному возрасту происходит почти полная редукция тимуса: теряется и структура органа, и его функция [175].

У американских норок в 6-месячном возрасте наблюдались умеренные изменения морфологии тимуса [144]. Степень инволюционных процессов была различной, наиболее выраженные изменения наблюдались у мутантных форм – норок генотипа Hedlund в сравнении со стандартной. К 18-тимесячному возрасту были выявлены четкие признаки инволюции тимуса, сопровождающиеся атрофией паренхимы и липоматозом.

Несмотря на редукцию тимуса, количество Т-лимфоцитов в циркуляции сохраняется на достигнутом уровне, так как значительную часть популяции составляют долгоживущие клетки, которые не нуждаются в постоянном обновлении. Поэтому численность Т-клеток может поддерживаться во взрослом организме и при отсутствии тимуса. Более того, зрелые Т-лимфоциты

подвергаются так называемой клональной экспансии, то есть избирательной пролиферации в ответ на встречу со своим антигеном, за счет чего их численность возрастает. После создания пула периферических Т-лимфоцитов утрата тимуса уже не приводит к катастрофическому снижению иммунитета [149, 175].

1.4 Влияние различных факторов на морфологическое состояние тимуса и скорость инволюционных процессов

Тимус играет значительную роль в адаптации организма к экзогенным воздействиям, в условиях стресса деятельность тимуса предотвращает чрезмерную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [65, 91, 132].

В ответ на воздействие факторов различного генеза в структуре тимуса возникает стереотипный ответ (акцидентальная инволюция), который в зависимости от силы и продолжительности воздействия раздражителя приводит либо к усилению функционирования органа, либо к постепенно нарастающему подавлению активного функционирования, вплоть до приобретённой атрофии [6, 9, 40, 43, 67, 83, 87, 91, 96, 103, 116, 118, 122, 134, 156, 159, 194].

Акцидентальная инволюция тимуса рассматривается, как адаптационный механизм [9, 39, 43, 91]. Причины, вызывающие развитие акцидентальной трансформации, весьма многообразны. В первую очередь - перенесенные заболевания инфекционного и неинфекционного характера [76, 101, 122, 127, 134, 135, 168], транспортный стресс, воздействие низких температур [168], воздействие высоких температур [48, 126], иммобилизационный стресс [87], хронический стресс [117], интоксикации, лучевая терапия [40, 42, 188, 194], длительное белковое голодание [168, 170], гиперграватационное воздействие [116].

Острота акцидентальной инволюции является относительной величиной и определяется факторами, которые ее вызывают [43, 87, 159].

По данным Б.В. Криштофоровой (2015), в период акцидентальной трансформации тимуса наблюдается снижение жизнеспособности новорождённых млекопитающих, вплоть до летального исхода.

Одним из основных показателей, который удобно использовать, изучая воздействие на тимус различных факторов, является: на органном уровне – относительная масса тимуса, на тканевом - соотношение структурных компонентов тимуса. Количество клеток в тимусе сильно варьирует в зависимости от уровня и продолжительности стрессового воздействия, которому подвергается животное. Эти сдвиги носят фазный характер и касаются всех клеточных популяций, стромы и телец Гассаля [72, 76, 102, 103, 127, 131, 156, 159].

Согласно данным В.П. Харченко с соавт. (1998) и S. Elmore (2006) терапия стероидными и цитостатическими препаратами, применение рентгеновского облучения вызывает активное развитие акцидентальной трансформации с исходом в атрофию тимуса.

В своих исследованиях Е.Г. Турицина (2010) указывает на влияние продолжительности транспортировки на степень акцидентальной трансформации. Кратковременный транспортный стресс (0,5-4 ч) приводил к развитию второй стадии инволюции, длительная транспортировка или гипотермическое воздействие в течение 8-12 ч – к третьей.

И.Н. Парфенюк (2002) отмечает, что тяжесть патологического процесса (начальная или терминальная стадия жирового гепатоза норок) приводили к изменениям в тимусе норок различной степени – от начальной до явлений атрофии паренхимы, склероза стромы и деструкции клеток. По сравнению с контролем снижались весовые показатели тимуса в 1,67 раза; размеры долек в длину до 711,2±17,18 - 750,7±21,1, при норме 1402,4±61,22 мкм; стирание корково-мозговой границы, признаки распада ретикулоэпителия тимуса, полиморфизм телец Гассаля.

На развитие тимуса оказывает влияние эмбриональное развитие животных. По наблюдениям Е.Г. Турициной (2009) и Г.А. Тумилович (2013) у эмбрионально недоразвитых животных отмечаются признаки гипоплазии, которые выражались по сравнению с группой контроля снижением весовых показателей тимуса, уменьшением площади корковой зоны, стиранием корково-мозговой границы в части долек, фестончатыми краями долек, уменьшением числа телец Гассаля с

изменением их структуры. Чем больше пренатальное недоразвитие новорожденного, тем большее количество стромальных структур находится в тимусе.

С.А. Захарова с соавт. (2013) исследуя тимус гипотрофных однодневных серебристо-черных лисиц и песцов, отмечают признаки жировой дистрофии или увеличение соединительнотканных элементов тимуса, уменьшение площади коркового вещества в большинстве долек, узкий корковый слой с признаками делимфатизации.

Согласно данным Б.В. Криштофоровой (2015) тимус недоразвитых собак имеет меньшую относительную и абсолютную масс, делимфатизацию паренхимы, увеличение индекса коры, единично встречающиеся тимические тельца.

Широкое распространение получила схема морфогенеза акцидентальной трансформации Ивановской. Согласно данной схеме выделяется 5 стадий инволюции: 1 стадия – умеренная гиперплазия тимуса в острую фазу стресс-синдрома; 2 стадия – очаговая делимфатизация (гибель лимфоцитов) коры тимических долек; 3 стадия – тотальная делимфатизация коры (стадия инверсии слоёв); 4 стадия – тотальная делимфатизация тимических долек (как коркового, так и мозгового вещества) и гибель эпителиальных клеток тимуса (стадия гигантских телец Гассаля); 5 стадия – необратимые атрофические изменения тимуса [9, 43, 131].

Ряд исследователей отмечают, что при первой стадии в условиях стресса наблюдается увеличение весовых показателей тимуса [96, 126, 131, 168, 209].

S. Singla et al. (2010) рассматривает кратковременное увеличение тимуса как адаптационный синдром, предшествующий активной фазе акцидентальной инволюции железы. Противоположную точку зрения высказывает В.А. Плахута (2014), утверждая, что увеличение тимуса отражает неспособность организма к реакциям адаптации.

По данным Е.Г. Турициной (2009) увеличение массы тимуса при массированной антигенной стимуляции при вакцинации, вызвано изменениями в

субкапсулярной зоне вследствие пролиферации лимфобластов, расширением корковой зоны долек и увеличением индекса коры. Что согласуется с данными представленными О.В. Зайратьянц с соавт. (1990).

И.В. Бобрышева (2013) при применении цитостатика с целью создания искусственной иммуносупрессии также отмечает наиболее выраженные изменения в тимусе на ранних сроках воздействия в корковой зоне, в то время как в подкапсулярной зоне и в мозговом веществе изменения были менее выражены.

Однако в работах М.П. Ельшанской (1972) и А.В. Кузина с соавт. (2004) увеличение массы тимуса и размера долек при иммунизации морских свинок описывается как следствие расширения мозгового слоя и набухания клеток эпителиального ретикулума, и относится к признакам повышения функциональной активности тимуса. Также отмечается увеличение числа и размеров телец Гассаля.

Вторая фаза акцидентальной инволюции морфологически характеризуется уменьшением коркового вещества и увеличением мозговой зоны. В корковой зоне – неравномерное заполнение клетками, увеличение числа макрофагов [9, 131]. На светооптическом уровне можно отчетливо наблюдать картину «звездного неба» [43, 194], налипание лимфоцитов на поверхность макрофагов [43, 78, 79]. В мозговом веществе отмечается делимфатизация и увеличение количество мелких телец Гассаля. Происходит уменьшение корково-мозгового индекса [87, 167].

Согласно данным В.П. Харченко с соавт. (1998), во вторую фазу не происходит изменений количества и структуры телец Гассаля.

При микроскопическом исследовании тимуса крыс при 6-тичасовом иммобилизационном стрессе И.К. Ивановой с соавт. (2009) было выявлено увеличение площади мозгового вещества в 1,2 раза по сравнению с контролем и уменьшение толщины коркового вещества в 1,3 раза.

Е.Г. Турициной (2009) во вторую стадию акцидентальной трансформации тимуса при транспортном и низкотемпературном стрессе отмечено снижение абсолютной и относительной массы органа до нижних границ физиологической

нормы, уменьшение индекса коры на 16-20%, увеличение мелких телец Гассаля в 1,6 раза.

В.П. Харченко с соавт. (1998) отмечает, что масса органа может или незначительно уменьшаться, или даже возрастать вследствие пролиферации лимфоцитов, притока макрофагов, отека стромальных структур и полнокровия органа. Согласно данным Б.В. Тестова с соавт. (2004) изменение массы тимуса обусловлено как выходом зрелых клеток из органа, так и за счёт притока периферической крови для обеспечения трофики делящихся клеток.

Третья фаза инволюции характеризуется резким истончением корковой зоны вплоть до полного ее видимого исчезновения в отдельных участках при неизменной мозговой зоне. Можно отчетливо наблюдать инверсию слоев, проявляющуюся более темным окрашиванием мозгового вещества на гистологических срезах при окраске гематоксилином и эозином по сравнению с корковым, вследствие значительной делимфатизации коры, а также выраженный апоптоз Т-лимфоцитов с увеличением количества макрофагов, обеспечивающих фагоцитоз погибших клеток [43, 131, 167, 194].

Е.Г. Турицина (2009) в третью стадию акцидентальной трансформации отмечает уменьшение весовых показателей тимуса в 1,5-2 раза, корково-мозгового индекса – в 2,2 раза по сравнению с группой контроля, а также увеличение количества телец Гассаля более чем в 2 раза.

В.П. Харченко с соавт. (1998) также описывает изменения со стороны тимических телец – увеличение их количества и появление не только в мозговом, но и корковом веществе.

По данным ряда исследователей уменьшение размеров тимуса в ответ на стрессовое воздействие связано с апоптозом и уменьшением пролиферации кортизол-чувствительных лимфоцитов, преимущественно корковой зоны под действием глюкокортикостероидов коры надпочечников [40, 43, 134].

С этими данными согласуются данные исследований А.Г. Кварцхелии с соавт. (2016). Изучая действие хронического стресса на ранних этапах онтогенеза,

было выявлено, что не происходит увеличения числа лимфоцитов, мигрирующих из тимуса в периферические органы и кровь.

Противоположную точку зрения высказывает М.П. Ельшанская (1972), отрицая разрушение тимоцитов под действием высокой концентрации кортизола, так как количество клеточного детрита, обнаруживаемого в паренхиме тимуса в свободном или связанном макрофагами состоянии, явно непропорционально масштабам уменьшения числа лимфоцитов. Ряд исследований объясняют это явление миграцией тимоцитов в кровь и периферические органы [43, 67, 74, 86, 87, 131, 159, 201].

Согласно данным Т.Е. Ивановской с соавт. (1996), в четвертую фазу акцидентальной инволюции тимуса наблюдается резкое снижение абсолютной массы тимуса, сокращение размеров долек, вследствие тотальной делимфатизации как мозгового, так и коркового вещества.

К морфологическим признакам четвертой стадии инволюции Е.Г. Турицина (2009) относит: инверсию слоев, полиморфизм телец Гассаля, а также их появление в корковом веществе, в то время как ряд авторов [43, 131, 194] относят их к третьей стадии.

В.П. Харченко с соавт. (1998) отмечает на 4 стадии потерю на светооптическом уровне картины инверсии слоев, дольки имеют вид однородных образований с сохранением немногочисленных лимфоцитов, резистентных к кортизону.

Пятая фаза характеризуется атрофией тимуса. Дольки едва заметны, деление на зоны отсутствует. Лимфоциты располагаются в виде мелких островков, тельца Гассаля редкие, чаще в состоянии обызвествления разрастаются пучки коллагеновых волокон на месте долек. [43, 87, 167] Согласно ряду исследований данная стадия является необратимой.

В.П. Харченко с соавт. (1998) отмечает условность деления на стадии, так как изменения, вызванные акцидентальной инволюцией, не бывают одинаковыми во всех дольках.

В литературе представлено большое количество данных о воздействии на тимус различных химических и биологических веществ, обладающих как иммуносупрессивным, так и стимулирующим действием. Применение адаптогенов и иммуностимулирующих средств в эксперименте приводит к изменению органометрических и морфометрических параметров тимуса, замедляя естественные инволютивные процессы в органе или уменьшая выраженность признаков повреждения тимуса при действии экстремальных факторов различного происхождения.

Применение адаптогена природного происхождения Тантона в экспериментально-терапевтической дозе 0,3 мл/кг внутрижелудочно 1 р/день в течение 7 дней на фоне воздействия острых стресс-факторов приводило к нормализации коркового и мозговых слоев по сравнению с контролем: сохранению площади корковой зоны, уменьшению доли разрушенных клеток в мозговом веществе [87].

Введение иммунофана половозрелым белым беспородным крысам-самцам в дозе 0,7 мл/кг массы тела приводило в опытных группах к достоверному увеличение относительной массы тимуса, увеличению ширины коркового вещества и увеличению корково-мозгового индекса, что свидетельствовало о замедлении процессов возрастной инволюции в органе [83, 113]. Изменение размеров коркового и мозгового вещества долек при воздействии иммунофана происходило за счет усиления продукции факторов, контролирующих рост и развитие лимфоцитов, вследствие чего активизировался синтез и дифференцировка тимоцитов, уменьшалась степень разрушения лимфоцитов.

В результате трехкратного применения полиоксидония в терапевтической дозе наблюдалось увеличение площади корковой зоны с уменьшением площади мозгового вещества, что обусловлено активацией лимфоцитопоэза в тимусе. Применение в течение 3 недель снижало степень развития акцидентальной инволюции, возникающей вследствие удаления селезенки [182].

Введение тималина самкам соболя в дозе 0,5 мг однократно внутримышечно оказывало выраженное стимулирующее действие на тимус, приводя к плотному заполнению лимфоцитами коркового и мозгового вещества, увеличению площади мозгового вещества, четкости корково-мозговой границы и появлению телец разной степени организации [169].

Применение биологически активной минеральной добавки трепела белым нелинейным крысам-самцам в объёме 5% общей массы корма приводило к достоверному увеличению ширины коркового и площади мозгового вещества дольки тимуса опытной группы [5]. По мнению автора, данные изменения в дольках связаны с активацией пролиферации и дифференцировки лимфоцитов.

С.А. Захарова с соавт. (2013) при применении тиомлизата серебристо-черным лисицам и песцам отметили следующие изменения в сравнении с контролем: рисунок тимуса более выражен, отмечались лишь единичные клетки с дистрофическими изменениями, увеличение корковой зоны за счет малых лимфоцитов, увеличение количества средних лимфоцитов. Данные изменения, по мнению авторов, указывают на нормализацию функциональной активности тимуса гипотрофных животных.

2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследований

Исследования проведены на кафедре акушерства, анатомии и гистологии НГАУ и на базе сектора «Генетика куньих» 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.

Система содержания норок в секторе куньих шедовая. Кормление животных осуществлялось согласно «Правилам по уходу и кормлению животных», используемым в данном хозяйстве. Раздача корма и поение механизированы. В каждой клетке имеется поилка. Поение осуществляется с учетом возраста животных. Потребность норки основного стада в воде – 0,5 л/сут., молодняка – 0,3 л/сут. Количество кормлений зависит от времени года и осуществляется 1 - 2 раза в день. В зимний период кормление осуществляется 2 раза в день, в остальное время – 1 раз в день утром. Несъеденный животными корм перед следующим кормлением убирается скребком из места раздачи корма.

Рацион составляется в зависимости от физиологического состояния животных. С 1 декабря по 1 июня на период размножения и для содержания родительского поголовья с приплодом рацион включает в 100 ккал обменной энергии корма, г:

субпродукты говяжьи мягкие – 65,0;

отходы переработки птицы – 20,0;

субпродукты говяжьи костные – 5,0;

пшеница экструдированная – 9;

витаминный премикс из расчета 0,25 г на 1 голову в сутки.

На 100 ккал обменной энергии кормосмеси предусматривается: протеина – 9,2 г., жира – 4,5 г.

Для содержания норчат в период роста с июня по октябрь используется рацион, кормления, включающий в 100 ккал обменной энергии корма, г:

Субпродукты говяжьи мягкие – 16,0;

Отходы переработки птицы – 33,0;

Субпродукты говяжьи костные – 10,0;

Пшеница экструдированная – 12,0;

Жир животный – 2,5. 4

На 100 ккал обменной энергии предусматривается протеина – 9,2 г, жира – 4,5 г.

Биологически активный препарат Биостил относится к малотоксичным соединениям третьего класса опасности. Применяется как монопрепарат и в комплексной терапии с профилактической и лечебной целью. Стимулирует факторы клеточного и гуморального иммунитета, оказывает влияние на перекисное окисление липидов, способствуя снижению концентрации малонового диальдегида и повышению содержания а-токоферола стимулирует эритропоэз, активизирует синтез витамина А, благоприятно влияет на функцию пищеварения и аппетит у больных животных. Биостил применяют с целью повышения неспецифической резистентности и профилактики заболеваний различной этиологии у телят, ягнят, с целью стимуляции среднесуточных приростов бычков на откорме, цыплят-бройлеров. Доза, рекомендованная для орального применения с кормом для сельскохозяйственных животных и птиц, составляет 0,05 мл/кг массы тела один раз в день. На американских норках исследование Биостила не проводилось.

Проведение опыта проходило в несколько этапов (рис. 1).

Биостил впервые применялся американским норкам. В связи с этим, возникла необходимость установления переносимости Биостила здоровыми американскими норками разных генотипов. Для проведения опыта были использованы взрослые американские норки (*Neovison vison*) клеточного разведения самцы и самки трех генотипов: *Standard, Sapphire* и *Lavender*, разводимых в секторе куньих ЦКП «Генофонд пушных и сельскохозяйственных животных» ИЦиГ СО РАН. Животные отобраны после бонитировки на убой для получения шкурковой

продукции методом простой случайной выборки. Было сформировано 6 групп: 3 опытные и 3 контрольные по 6 животных в каждой. Каждая группа состояла из трех самок и трех самцов соответствующих генотипов.

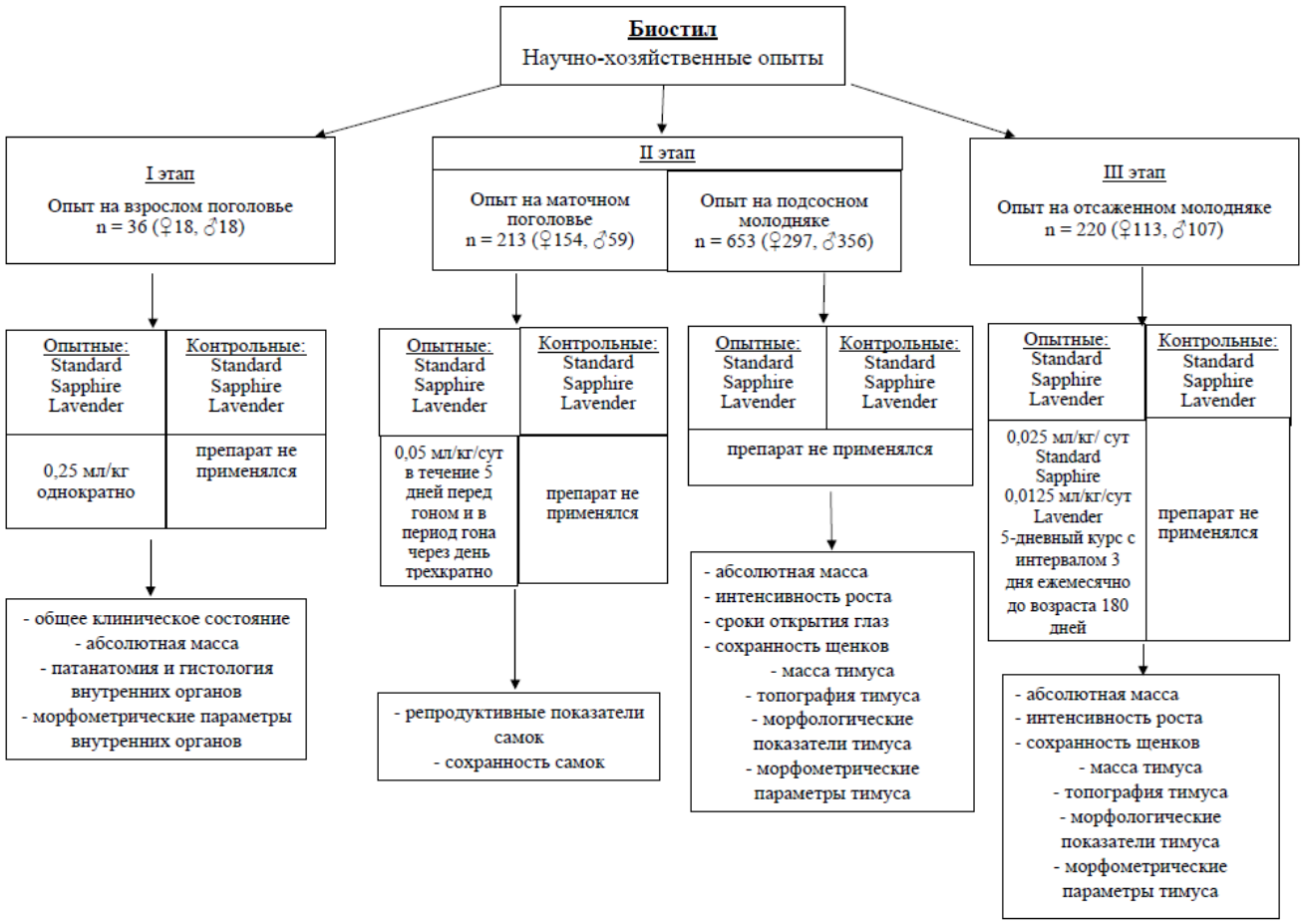


Рисунок 1 – Схема проведения опытов

I этап. Определение переносимости Биостила половозрелой американской норкой

В результате взвешивания животных, которое проводилось на весах O′Haus Scout Pro (дискретность 0,1 г), была определена средняя масса тела самок и самцов. Средняя масса тела самок составила 858,89±46 г, самцов – 1671,25±109 г.

Препарат вводили однократно, с небольшим количеством корма, который сразу поедался животными, в дозе, в пять раз превышающей лечебно-профилактическую. Лечебно-профилактическая доза, согласно утвержденной инструкции на препарат – 0,05 мл/кг массы тела животного.

Наблюдение за животными вели в течение 14 дней. Ежедневно проводился клинический осмотр опытных животных. В ходе эксперимента учитывались следующие показатели: внешний вид, поведение животных, состояние шерстного покрова, подвижность, отношение к корму, наличие признаков интоксикации, гибель.

На 15-й день животных выводили из эксперимента. При вскрытии оценивали состояние слизистой оболочки желудка и кишечника, состояние печени, почек, селезенки, серозных покровов брюшной и грудной полости.

Для проведения гистологических исследований кусочки органов фиксировали в 10% формалине в течение суток. Промывку материала проводили в течение 12 часов. Обезвоживание и заливку материала в плотные срезы осуществляли на аппарате гистологической проводки карусельного типа серии «STP 120» в течение суток: обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации (от 70 до 100 %), обработка ксилолом, заливка в парафиновую гомогенизированную среду Гистомикс. Гистологические срезы толщиной 4-5 мкм изготавливали с помощью санного микротома. Депарафинизацию гистологических срезов проводили ксилолом и в спиртах убывающей концентрации (96 и 70%).

После проведения депарафинизации срезы окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике [62, 179]. Дегидратацию окрашенных препаратов проводили в спиртах возрастающей концентрации (от 70 до 96%). После обработки ксилолом заключали в полистирол.

При микроскопическом исследовании почек, печени и селезенки животных опытных и контрольной групп оценивали гистологические изменения в структуре органов. При морфометрическом изучении препаратов селезенки проводилось измерение площади фолликулов на срезе.

II этап. Получение потомства. Изучение показателей репродуктивной способности самок, роста, развития, особенностей морфогенеза тимуса щенят в ранний постнатальный период (до 40-45-дневного возраста) и влияние на них Биостила

Для получения потомства были отобраны одно-двулетние норки трех генотипов: *Standard, Sapphire, Lavender*, полученные в условиях сектора куньих ЦКП ИЦиГ.

Исследуемые взрослые животные по принципу аналогов были разделены перед гоном на опытные и контрольные группы. Всего создано 6 опытных и 6 контрольных групп (табл. 1).

Таблица 1 – Количество животных в опытных и контрольных группах

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

Животные опытных групп получали препарат «Биостил» per os с кормом, индивидуально, в течение 5 дней перед гоном и в период гона через день трехкратно в дозе 0,05 мл/кг массы тела (указанная доза применялась в соответствии с утвержденной инструкцией как лечебно-профилактическая. Животные контрольных групп препарат не получали.

Для получения потомства за группами самок были закреплены самцы соответствующих генотипов. В зависимости от генотипа нагрузка на самца норки была различной. За одним самцом *Standard* закрепляется 2 самки, за самцом *Sapphire* – 3 самки, за самцом *Lavender* – 4 самки.

В технологии размножения, как опытных, так и контрольных зверей использовалась общепринятая на норковых фермах система проведения гона [3, 44, 45, 138]. Спуск пар проводится, начиная с первых чисел марта. Для спаривания самка подсаживается к самцу в первый период охоты один раз и через 7 дней после первого спаривания перекрываются два дня подряд в течение второго периода охоты. Если самец не покрывает находящуюся в охоте самку, то ее подсаживают к самцу-дублеру. Периодом начала беременности считается дата первого покрытия самки.

В период гона наблюдали за общим состоянием и поведением самок родительского стада в контрольных и опытных группах, фиксировали сроки прихода в гон, число покрытий, даты покрытий.

Для определения воспроизводительной способности самки 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. Осмотр, подсчет и взвешивание норчат осуществляли в утреннее время во время кормления самки.

Для оценки результатов щенения в контрольных и опытных группах учитывали:

– сохранность самок (выраженное в процентах отношение количества живых самок на момент отъёма щенков к общему количеству самок в группе от момента спаривания до отсадки молодняка);

– количество покрытий самок самцами;

– процент покрытых самок (выраженное в процентах отношение самок, пришедших в охоту и допустивших самца, к общему количеству самок в группе на начало опыта);

– процент самок, не пришедших в охоту (выраженное в процентах отношение самок, не пришедших в охоту, к общему количеству самок в группе на начало опыта);

– процент пропустовавших самок (выраженное в процентах отношение покрытых самок, но не давших приплода, к общему количеству самок в группе на начало опыта);

– процент благополучно ощенившихся самок (выраженное в процентах отношение самок, принесших живых щенков на момент рождения, к общему количеству самок в группе на начало опыта);

– процент неблагополучно ощенившихся самок (выраженное в процентах отношение самок, у которых все щенки родились мертвыми или погибли до регистрации, к общему количеству самок в группе на начало опыта)

– плодовитость норок (количество родившихся живых и мертвых норчат на момент рождения в расчете на одну благополучно ощенившуюся самку и на самку в группе)

– количество мертворожденных щенков (процентное отношение количества щенков, рожденных мертвыми, в группе к общему количеству рожденных щенков в группе);

– выход щенков на основную самку – интегральный показатель размножения (зарегистрировано норчат на десятый день после рождения в расчете на 1 самку в группе);

– дорегистрационный отход (процентное отношение количества щенков, павших за период от рождения до регистрации на десятый день жизни к общему количеству рождённых живых щенков в группе);

– показатели размножения многоплодных самок (количество рожденных живых норчат на одну многоплодную самку, количество зарегистрированных норчат на 10 день от рождения, дорегистрационный отход).

Наблюдение за щенками осуществляли с рождения до отсадки от самок. Щенят отсаживали в 45-50 дней, от истощенных самок – в 32-35 дней.

Для оценки роста и развития потомства проводили:

– определение сохранности потомства (выраженное в процентах отношение количества живых щенков на контрольный момент (10, 20, 30, 40-45 дней), к количеству живых рожденных щенков в группе);

– определение сроков открытия глаз норчат. Для этого проводили, начиная с 20-25 суток от момента рождения, ежедневный осмотр всех норчат с фиксацией дня открытия глаз;

– определение абсолютного, относительного и среднесуточного прироста массы тела (при помощи весов Ohaus Scout pro дискретностью 0,01 г) в возрастные периоды: при рождении, в возрасте 10, 20, 30, 40-45 дней. Абсолютный прирост молодняка рассчитывали, как разницу между начальным и конечным весом в граммах (формула 1).

$$T_{абс} = W_2 - W_1 \quad (1), \text{ где}$$

$T_{абс}$ – абсолютный прирост, г;

W_1 – начальная масса тела, г;

W_2 - конечная масса тела, г.

Абсолютный среднесуточный прирост молодняка рассчитывали, как отношение разницы конечной и начальной массы тела (г) ко времени, прошедшему между первым и последующим взвешиванием (дни) (формула 2) [46].

$$T_c = \frac{W_2 - W_1}{h} \quad (2), \text{ где}$$

T_c – среднесуточный прирост, г;

h – время наблюдения, дни.

Относительный прирост вычисляли по формуле Броди, как отношение разницы конечной и начальной массы тела (г) к их полусумме (г), умноженное на 100 (формула 3) [46]:

$$T_{отн} = \frac{W_2 - W_1}{0.5 \times (W_2 + W_1)} \times 100 \quad (3), \text{ где}$$

$T_{отн}$ – относительный прирост, %.

Для отбора гистологического материала осуществляли контрольный убой норок в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

Топографию тимуса норок изучали с помощью классических анатомических методов исследования. Фотосьемку проводили цифровым аппаратом Sony A6000 (разрешение 24.3 МПикс). Для суждения о морфофункциональном состоянии тимуса определяли абсолютную и относительную массу органа. Определение абсолютной массы тимуса проводили путем взвешивания на лабораторных весах Ohaus Scout pro (дискретность 0,01 г). Относительную массу рассчитывали, как отношение абсолютной массы тимуса (г) к общей массе тела со шкуркой (г), умноженное на 100 (формула 4).

$$\text{ОтнМТ} = \frac{\text{АбсМТ}}{\text{М}} \times 100 \quad (4), \text{ где}$$

ОтнМТ – относительная масса тимуса, %;

АбсМТ – абсолютная масса тимуса, г;

М – масса тела, г

Образцы тимуса для гистологического исследования, размером 1 $см^3$, фиксировали в 10 %-ном забуференном нейтральном формалине в течение 24 часов. Изготовление микропрепаратов тимуса проводили по стандартной методике. На ротационном микротоме (Leica RM 2125RT) изготавливали срезы толщиной 4-5 мкм. После депарафинизации срезы окрашивали гематоксилин-эозином в соответствие с общепринятой методикой [62, 179]. Дегидратацию окрашенных препаратов осуществляли в спиртах возрастающей концентрации, с последующей обработкой ксилолом и заключением среза в полистирол.

Микроскопию гистологических препаратов проводили под микроскопом Carl Zeiss Primo Star, фотографирование – с использованием камеры AxioCam ERc5s (Zeiss). С каждого гистологического препарата выполняли не менее 10 цифровых снимков случайно выбранных полей зрения при увеличении ×4, ×10, ×40, ×100 (окуляр ×10, камера ×0,5). Морфометрические исследования проводили с

использованием программного обеспечения для анализа изображений ZEN 3.1 (blue edition).

При морфометрическом исследовании определяли площадь коркового и мозгового вещества, вычисляли относительные размеры данных структур в процентах к общей площади дольки, корково-мозговой индекс (отношение площади коркового вещества к площади мозгового вещества) [83, 174]. Подсчитывали тельца Гассаля в дольках, дифференциацию телец проводили согласно M. Raica (2006), Беловешкину (2013), Якименко с соавт. (2012).

III этап. Отсадка щенков. Введение в рацион Биостила. Изучение и сравнительный анализ динамики роста, развития и особенностей морфогенеза тимуса щенят в возрасте от 50 до 180 дней

Использовали потомство, отсаженное от опытных и контрольных самок и самцов. Были сформированы контрольные и опытные группы с учетом пола, возраста и генотипа (табл. 2). Формирование опытных и контрольных групп осуществляли по принципу аналогов.

Таблица 2 – Количество щенков в контрольных и опытных группах

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

Щенят размещали в домики по одному. Дозы препарата были дифференцированы для каждого генотипа в связи с тем, что на II этапе опыта было достоверно установлено угнетающее действие на дирецессивные генотипы. 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 и Sapphire* и в дозе 0,0125 мл/кг массы тела для генотипа *Lavender*.

Рассчитанную дозу препарата разводили водой 1:10 для лучшего смешивания с кормом. Препарат задавался за 30-40 минут до основного кормления на голодной желудок. Количество корма на одно животное рассчитывалось так, чтобы норка съедала его одномоментно. Животным контрольных групп препарат не применяли. Наблюдение над норками производили с момента отсадки до 180 – дневного возраста.

При исследовании тимуса определяли топографию, абсолютную и относительную массу органа (формула 1), площадь коркового и мозгового вещества, вычисляли относительные размеры данных структур в % к общей площади дольки, корково-мозговой индекс, подсчитывали количество телец Гассаля, определяли их тип в возрастные периоды 45, 90, 180 дней.

Для оценки роста и развития потомства проводили определение сохранности потомства, абсолютного, относительного и среднесуточного прироста массы тела в возрастные периоды: 50, 90, 120, 150, 180 дней.

Объём проведенных исследований представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Объём проведенных исследований

Показатель	Количество
Определение абсолютной массы тела	4288
Вскрытие и препарирование	335
Органометрические исследования	479
Гистологические исследования	288
Морфометрические исследования	216

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. Статистически достоверными

признаны различия, при которых уровень достоверности (p) составил более 95% (p <0,05).

2.2 Оценка переносимости Биостила норкой

Для изучения переносимости Биостила американскими норками препарат задавался животным однократно в дозировке, пятикратно превышающей лечебно-профилактическую. Наблюдение за животными вели в течение 14 дней. Ежедневно проводился клинический осмотр опытных животных

При проведении ежедневных клинических осмотров было установлено, что животные опытных и контрольных групп не угнетены, активны, корм поедают с аппетитом, изменений шерстного покрова и слизистых оболочек отмечено не было. При макроскопическом исследовании топография органов грудной и брюшной полости соответствует норме, серозные покровы не изменены, свободное содержимое в полостях отсутствует.

При макроскопическом исследовании патологических изменений в почках обнаружено не было. На разрезе они темно-красного цвета, плотной консистенции с гладкой поверхностью. Капсула почек снимается легко. Границы между слоями почек выражены хорошо. Слизистая оболочка почечных лоханок и мочеточников бледно-розовая.

При гистологическом исследовании почек у животных, как опытных, так и контрольных групп разных генотипов были отмечены дистрофические изменения паренхимы почек, что проявлялось изменением эпителия извитых канальцев (увеличение их размера, просветленность цитоплазмы, кариолизис, отсутствие четких межклеточных границ). Наблюдаемые изменения эпителия канальцев являются признаками гидропической, вакуольной дистрофии, некробиоза-некроза отдельных эпителиоцитов или групп клеток. Наиболее выраженными эти изменения установлены в опытной и контрольной группах норок *Lavender*. В группах контроль *Standard*, опыт и контроль *Sapphire*, опыт *Lavender* наблюдали диффузно расположенные очаги полиморфноклеточной инфильтрации интерстициальной ткани. В зоне инфильтрации располагаются склерозированные

клубочки. В опытных и контрольных группах *Lavender* и *Sapphire* наблюдалось кистозное расширение просвета канальцев на границе коркового и мозгового слоев (состояние атрофии канальцев) с истончением эпителия.

При определении весовых показателей селезенки было выявлено, что происходит увеличение относительной массы селезенки в опытных группах *Standard* и *Sapphire* по сравнению с контролем (табл. 4).

Таблица 4 – Весовые показатели селезенки американской норки

Генотип	Группа	Абсолютная масса селезенки, г	Относительная масса селезенки, %
Standard	опыт	3,8±0,65	0,31±0,04
	контроль	3,08±0,73	0,25±0,04
Sapphire	опыт	10,1±1,44 *	0,89±0,11 *
	контроль	5,1±0,52	0,49±0,06
Lavender	опыт	4,56±0,86	0,46±0,05
	контроль	4,73±0,85	0,41±0,06

Было установлено, что относительная масса селезенки у норок генотипа *Standard* в контрольной группе на 19% ниже, чем масса селезенки у животных опытной группы. В опытной группе она составила 0,31±0,036% (при массе тела 1287 г и абсолютной массе селезенки 3,8 г); в контрольной – 0,25±0,039% (при массе тела 1222,5 г и абсолютной массе селезенки 3,07 г).

Относительная масса селезенки у норок контрольной группы *Sapphire* на 50% ниже, чем у норок опытной группы. В опытной группе относительная масса составила 0,89±0,11% (при массе тела 1206,67 г и абсолютной массе селезенки 10,1 г); в контрольной – 0,49±0,06% (при массе тела 1107,5 г и абсолютной массе селезенки 5,1 г).

Относительная масса селезенки у норок контрольной и опытной групп *Lavender* (*a/a m/m*) не имела значительных различий. В опытной группе относительная масса составила 0,46±0,05% (при средней массе тела норки 1032,5±237,21 г, средней абсолютной массе селезенки 4,56±0,86 г); в контрольной группе – 0,412±0,06% (при средней массе тела норки 1179,17±139,71 г, средней абсолютной массе селезенки 4,73±0,85 г).

Отмечается разброс в цифровых показателях элементов белой пульпы среди групп. Фолликулы белой пульпы селезенки норок опытных и контрольных групп всех генотипов в количественном отношении представлены не одинаково, находятся на разных стадиях развития, отличаются полиморфизмом, имеют округлую, овальную, грушевидную формы, с эксцентрично расположенными фолликулярными артериями. Это соответствует данным, представленным Баймишевым Х.Б. (2013). При исследовании гистопрепаратов селезенки норок как опытных, так и контрольных групп разных генотипов, нередко отмечалось слияние фолликулов с периартериальными лимфоидными муфтами, а также слияние нескольких фолликулов. Герминативные центры и четкое деление на зоны выявляются не во всех фолликулах. У норок *Standard* опытной и контрольной групп герминативный центр фолликула хорошо выражен в 25%. При этом, деление фолликула на зоны лучше просматривалось в группе опытных норок по сравнению с контрольными. У норок контрольных групп *Sapphire* и *Lavender* количество фолликулов с реактивными центрами наблюдалось в 1,7 раза и 2,9 раза чаще, соответственно, чем у опытных норок соответствующего генотипа. Деление фолликула на зоны у опытных и контрольных норок *Sapphire* выражено слабо, у *Lavender* – в контроле лучше, чем в опыте.

Наличие герминативных центров, мантийной и маргинальной зоны, имеющих различную степень выраженности, свидетельствует о разной пролиферативной активности в отдельных фолликулах.

При исследовании морфометрических показателей белой пульпы селезенки выявлено, что средняя площадь фолликулов значительно изменялась внутри опытных и контрольных групп *Standard* и *Lavender*. У норок *Standard* – увеличение средней площади фолликула на 27% в опытной группе (в контрольной – 98521,5±14355,21 мкм^2 в опытной – 118592,48±9850,3 мкм^2); у норок *Lavender* – существенное снижение средней площади фолликулов (на 30%) в опытной группе. Среди норок группы *Sapphire* морфометрические показатели белой пульпы

селезенки остались без изменения: средняя площадь фолликула в контрольной группе составила 174151,9±21430,3 мкм^2, а в опытной – 179111,7±19429,54 мкм^2.

Увеличение относительной массы селезенки в опытной группе *Standard* связано с активизацией лимфоидно-клеточной пролиферации, возрастанием количества лимфоидных фолликулов и увеличением средней площади фолликула по сравнению с контролем. У норок *Lavender* при равной относительной массе селезенки в опытных и контрольных группах, в контрольной группе прослеживалось усиление лимфоидно-клеточной пролиферации с увеличением количества фолликулов и увеличением средней площади фолликула по сравнению с опытом.

При изучении анатомических и гистологических структур печени не было выявлено значительных отличий между норками опытных и контрольных групп (табл. 5). Абсолютная масса печени составила 49,26-53,58 г., относительная – 4,14 - 5,06%.

Таблица 5 – Весовые показатели печени американской норки по генотипам

Генотип	группа	Абсолютная масса печени, г	Относительная масса печени, %
Standard	опыт	53,58±7,2	4,15±0,19
	контроль	54,63±6,65	4,23±0,08
Sapphire	опыт	52,79±4,2	4,54±0,29
	контроль	52,91±5,29	4,91±0,26
Lavender	опыт	49,2±7,23	5,06±0,49
	контроль	51,27±6,38	4,51±0,18

При макроскопическом исследовании печени норок опытных и контрольных групп отмечено – поверхность печени гладкая, край острый; на разрезе печень плотной консистенции. При гистологическом исследовании у 80% всех исследованных животных выявляли очаги жировой и вакуольной дистрофии, микронекрозы.

Таким образом, можно отметить, что на срезах почек, печени и селезенки опытных животных отчетливых деструктивных морфоструктурных отклонений, по сравнению с контрольной группой, не обнаружено.

2.3 Влияние Биостила на репродуктивные показатели норки

Первые признаки наступления гона отмечались в феврале, к проведению спариваний приступали в начале марта.

Как видно из рисунка 2 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.*

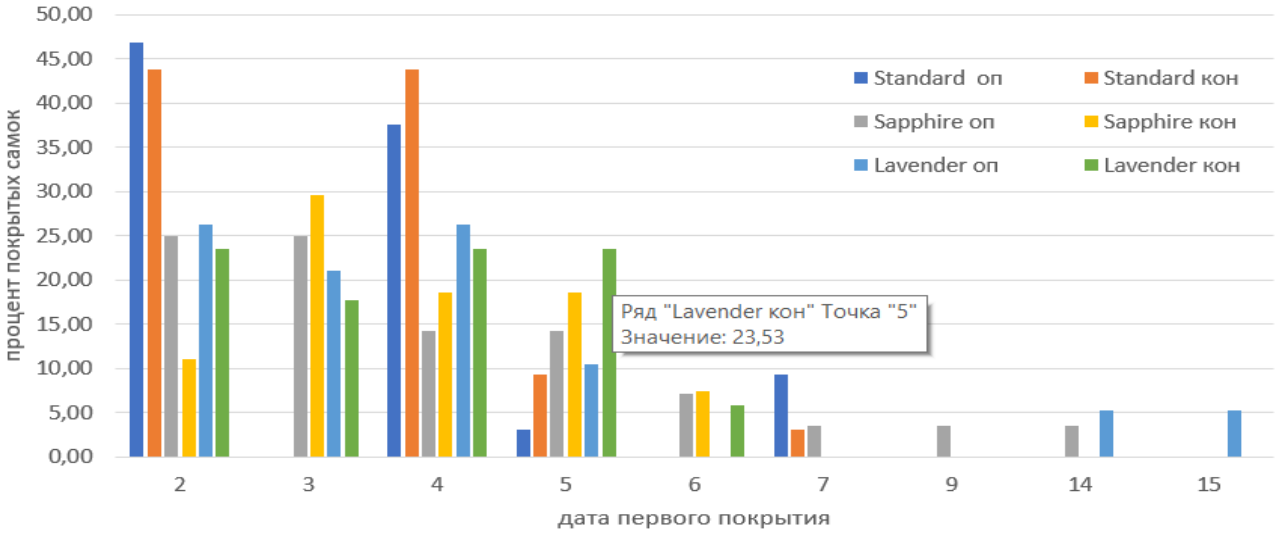


Рисунок 2 – Сроки наступления первого периода охоты у норок *Standard, Sapphire, Lavender* при применении Биостила

Среди норок *Standard* в опытной группе трёхкратно покрылось 84,38%, в контрольной группе – 87,5% (рис. 3). В остальных группах трехкратная схема покрытия была выдержана у 51,85-64,71 % норок.

Часть самок не пришла в охоту, вследствие чего не допустили самца и покрыты не были. В контрольной группе *Sapphire* не пришли в охоту 2 самки (7,41%), в опытной группе *Sapphire* – 2 самки (7,14 %) и *Lavender* – 1 самка (5,26%). В контрольных группах *Standard* и *Lavender* и в опытной группе *Standard* было покрыто 100% маточного поголовья.

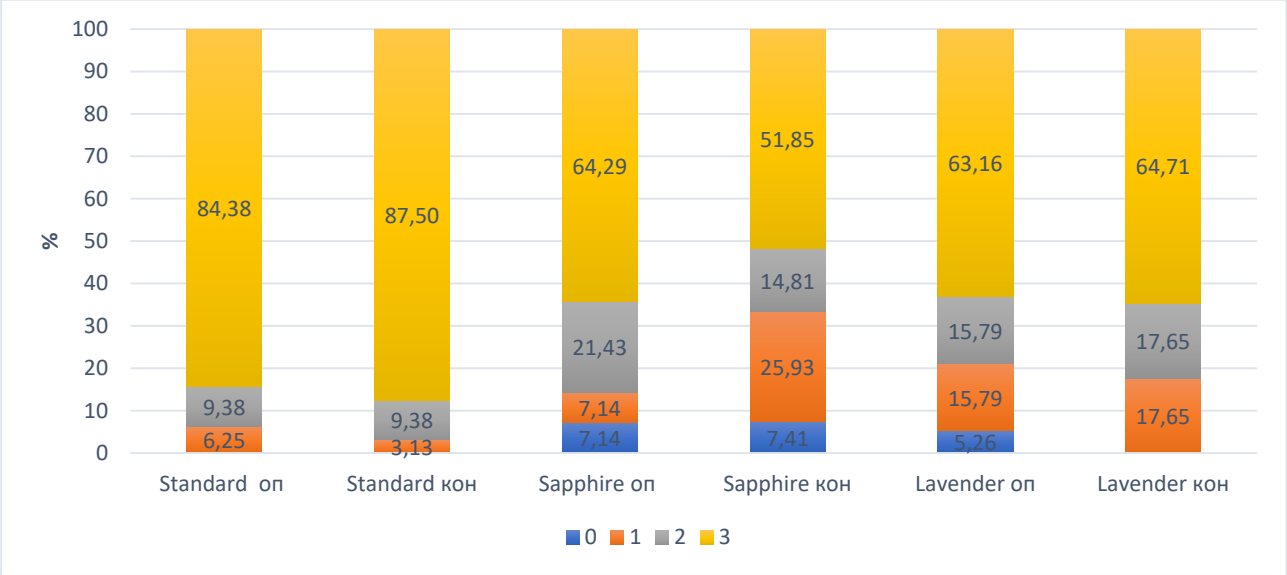


Рисунок 3 – Количество покрытий самок норки за период гона

Средняя продолжительность беременности норок составила 52±2 дня во всех группах. Щенение проходило активно, в сжатые сроки, 75% самок ощенились с 23 по 28 апреля, пик щенения пришелся на 24 апреля (23% – в контрольных группах, 24% – в опытных). Основная часть щенений происходила ночью.

В норме щенки в гнезде располагались вместе, были теплые и сухие. Из многоплодных пометов часть щенков отсаживали в пометы, количество щенков в которых было менее 5. Также отсадку щенков от самки производили, если присутствовали видимые признаки истощения самки или щенков и признаки неухоженности гнезда.

2.3.1 Влияние Биостила на репродуктивные показатели норки *Standard*

Результаты щенения самок американской норки генотипа *Standard* представлены в таблице 6 и 7.

Как видно из таблицы 6 количество рожденных живых норчат, рассчитанное на благополучно ощенившуюся самку в опытных и контрольных группах одинаковое. При пересчете количества живых норчат на самку в группе, отмечается тенденция увеличения количества норчат в опытной группе (5,5±0,4 гол) по сравнению с контролем (4,7±0,5 гол).

Таблица 6 – Показатели размножения американских норок

Генотип	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-рожден-ные, (%)	живые + мертвые					
			на 1 благопо-лучно ощенивш. самку	на 1 самку в группе		на 1 благопо-лучно ощенивш. самку	на 1 самку в группе		на 1 благопо-лучно ощенивш. 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

Таблица 7 – 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	
Standard	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
Sapphire	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
Lavender	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: * $p < 0,05$

В опытной группе отмечается увеличение количества многоплодных самок – 34, 38% против 25,00% (контроль) и отсутствуют малоплодные пометы с количеством щенков менее 3 (в контроле – 6,45%) (табл.7). Что говорит о снижении доимплантационной смертности плодов у самок опытной группы. Однако, количество рожденных живых норчат у многоплодных самок контрольной группы выше на 0,86 щенка, чем в опытной группе. Это обусловлено тем, что в опытной группе по сравнению с контролем наблюдается повышение процента мертворожденных щенков в 2,23 раза. В контрольной группе процент мертворожденных щенков составил 2,58%, в опытной – 5,91%.

На 10 день после рождения количество зарегистрированных норчат на благополучно ощенившуюся самку в контрольной и опытной группах не отличалось, так же и в многоплодных пометах. Отход щенков в опытной и контрольной группах достоверно не отличался (в опытной группе – 4,0%, в контрольной – 6,62 %). Однако, в многоплодных пометах сохранность щенков к 10 дню в опытной группе в 2,8 раза выше, чем в контрольной (отход щенков в опытной – 5%, в контрольной – 13,85%).

Отход щенков до регистрации в контрольной группе в многоплодных пометах был выше, чем в среднем по группе (в многоплодном помете – 13,85%, в среднем по группе – 6,62%).

В опытной группе интегральный показатель размножения (зарегистрировано норчат на 10 день после рождения в расчете на 1 самку) составил 5,22±0,33, в контрольной – 4,41±0,45. В опытной группе отмечается повышение интегрального показателя на 0,8 щенка.

Разница между опытной и контрольной группами в таких показателях как: количество рожденных живых щенков и зарегистрированных на 10 день щенков на 1 самку в группе обусловлена достоверным уменьшением в 3 раза количества самок, оставшихся без приплода в опытной группе (6,2% – в опытной и 18,7% – в контрольной) ($p < 0,05$).

Сохранность самок в опытной группе составила 96,88%, в контрольной группе – 93,75%

2.3.2 Влияние Биостила на репродуктивные показатели норки *Sapphire*

Результаты щенения самок американских норок *Sapphire* представлены в таблице 6 и 7. Как видно из таблицы 6, в опытной группе происходит уменьшение процента мертворожденных щенков, в опытной группе данный показатель составил 2,29 %, в контрольной – 6,06%.

Также в опытной группе отмечается тенденция увеличения плодовитости самок (6,55±0,42 – в опыте и 5,74±0,49 – в контроле, разница – 0,8 щенка) и количества рожденных живых норчат (6,4±0,41 – в опыте и 5,39±0,46 – в контроле, разница – 1,01 щенок). Однако, пересчет данных показателей на одну самку в группе уравнивает опыт и контроль. Это обусловлено тем, что процент самок, оставшихся без приплода, в опытной группе на 13,8% превышает данный показатель в контрольной группе.

В опытной группе отмечается снижение жизнеспособности приплода. Процент норчат, павших до регистрации, в опытной группе в 5,1 раза превышает контроль ($p < 0,01$). Вследствие чего отмечается повышение интегрального

показателя размножения в контрольной группе на 0,6 щенка (в контрольной - 4,44±0,49, в опытной - 3,82±0,56).

Количество многоплодных самок в группах находится на одном уровне – 8 - 9 голов (табл.7), но в контрольной группе в 3,5 раза больше малоплодных пометов с количеством щенков 1-3 (18,52% - в контроле против 3,7% в опыте). В опытной группе отмечается тенденция увеличения количества рожденных живых норчат (в контрольной – 7,56±0,44, в опытной – 8,13±0,4). Однако высокий отход щенков в опытной группе первые 10 дней после рождения приводит к снижению интегрального показателя размножения многоплодных самок до 5,88 ± 0,74 по сравнению с контролем (7,0±0,29).

В многоплодных пометах опытных и контрольных групп отход щенков до регистрации превысил средний по группе и составил в опытной – 27,69 %, в контрольной – 7,35%.

Сохранность самок в опытной группе соответствовала 96,43%. В контрольной группе сохранность составила 100%.

2.3.3 Влияние Биостила на репродуктивные показатели норки *Lavender*

Результаты щенения самок американской норки *Lavender* представлены в таблице 6 и 7. Как видно из таблицы 6, количество самок генотипа *Lavender*, оставшихся без приплода, в опытной группе достоверно превышало показатель в контрольной группе (5,88%) в 5,4 раза ($p < 0,01$). Количество ощенившихся самок составило 68,4%.

Плодовитость самок в расчете на благополучно ощенившуюся самку в опытной и контрольной группе была одинаковая – 5,3 щенка. Высокая мертворождаемость среди самок опытной группы (10% против 1,17% в контроле, $p < 0,01$) приводит к снижению количества рожденных живых норчат в расчете на благополучно ощенившуюся самку в группе (в опытной – 4,85±0,45, в контрольной – 5,25±0,34).

Пересчет плодовитости самок и рожденных живых норчат на самку в группе, приводит к снижению значений опыта по сравнению с контролем на 1,32 щенка и

1,62 щенка (p <0,05) соответственно. Это обусловлено высоким процентом самок опытной группы, оставшихся без приплода (31,6%).

Количество малоплодных пометов, число щенков в которых 1-3, в опытной группе в 2 раза меньше, чем в контрольной (табл.7). Многоплодных пометов (7 и более щенков) на 6,14% больше в контрольной группе. Показатели размножения многоплодных самок (родилось норчат, зарегистрировано на 10 день, отход щенков в первые 10 дней) в опытной и контрольной группах были на одном уровне.

Сохранность щенков в первые 10 дней после рождения в опытной группе составила 69,84 %, в контрольной группе – 84,52%. Большее количество павших норчат приводит к достоверному снижению интегрального показателя размножения в опытной группе на 2 щенка (p <0,01) по сравнению с контролем. В опытной группе интегральный показатель размножения составил 2,26±0,51, в контрольной – 4,29±0,51.

Сохранность самок в опытной группе до отъёма щенков составила 100%, в контрольной – 94,12%.

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

Щенки норки рождаются слабыми, слепыми, с закрытыми слуховыми проходами, беззубыми и без шерсти (рис. 4).



1



2



3



4

Рисунок 4 – Щенки *Sapphire* в разные возрастные периоды: 1) Новорожденные; 2) 17-дневные и новорожденные; 3) 28-дневные и однодневные щенки; 4) 45-дневные (при отсадке) (фото Земляницкой Е.И. и Трапезова О.В.)

Волосяной покров начинает появляться с 3-4-дневного возраста, к 6-8 дню почти полностью все тело покрыто первичным волосом. К 40-дневному возрасту у

щенков отрастает остевой волос длиной до 10 мм. Смена летнего опушения на зимнее происходит осенью в октябре-ноябре.

Питание материнским молоком продолжается до двухнедельного возраста. Начиная с 18-21-дневного возраста, происходит переход на подкормку – самка приносит для щенков корм в гнездо. К моменту отсадки щенки способны полностью к самостоятельному кормлению с планшетки, выкладываемой на дно выгула.

2.4.1 Влияние Биостила на рост и развитие щенят *Standard*

Масса тела норчат опытных и контрольных групп от рождения до 50 - дневного возраста была примерно одинаковой в исследуемые периоды (табл. 8, рис. 5).

Масса тела новорожденных норчат в опытных и контрольных группах составила 10,32±0,19 - 10,44±0,25 г у самцов и 9,24±0,21 - 9,67±0,2 г. у самок. Динамика прироста массы тела имеет вид синусоидальной кривой, более выраженной у самцов. Наиболее интенсивный рост щенков контрольных групп отмечен в возрастной период 20-30дней и 40-50дней. Среднесуточный прирост у самок в эти периоды составил 9 г и 11,5 г у самцов и 8 г у самок. В возрасте 30 - 40 дней в контрольной группе зафиксировано снижение среднесуточного прироста у самок на 20,8 %, у самцов – на 24,7 %. В опытной группе снижения прироста в этот период не происходило, и у самок среднесуточный прирост составил 7,6 г, у самцов – 8 г. К моменту отсадки темпы роста самок снижаются, среднесуточная прибавка массы у самок контрольной группы на 28,2% ниже, чем у самцов ($p < 0,01$), в опытной группе – на 32,9 % ($p < 0,001$).

Как видно из рисунка 5, интенсивность роста к 45-50-дневному возрасту постепенно снижается. Относительный прирост массы тела между самцами и самками внутри групп до 40-дневного возраста не отличался. К моменту отсадки относительный прирост самцов превышает показатель самок на 6 % в контрольной группе и на 7,46 % – в опытной группе.

Таблица 8 – Динамика весовых показателей щенков *Standard* в доотъемный период

Возраст, дни	Контрольная группа				Опытная группа			
	Масса тела, г	Прирост за 10 дней			Масса тела, г	Прирост за 10 дней		
		Абсолютный, г	Среднесуточный, г	Относительный по Броди, %		Абсолютный, г	Среднесуточный, г	Относительный по Броди, %
самки								
1	9,67±0,2				9,24±0,21			
10	45,4±0,74	35,73	3,57	129,76	46,61±0,61	37,37	3,74	133,82
20	108,29±1,27	62,89	6,29	81,84	108,22±1,27	61,61	6,16	79,58
30	188,5±3,39	80,21	8,02	54,05	184,61±2,64	76,39	7,64	52,17
40	252,02±8,0	63,52	6,35	28,84	260,61±4,15	76,00	7,60	34,14
45-50	334,81± 10,54	82,79	8,28	28,22	334.67 ±7.17	74,06	7,41	24,88
самцы								
1	10,44±0,25				10,32±0,19*			
10	48,4±1,12	37,96	3,80	129,03	50,85±0,86***	40,53	4,05	132,52
20	117,24±2,19**	68,84	6,88	83,12	118,6±1,55***	67,75	6,78	79,96
30	209,72±5,36*	92,48	9,25	56,57	203,92±2,73**	85,32	8,53	52,91
40	279,42±8,48	69,70	6,97	28,50	286,13±6,14**	82,21	8,22	33,55
45-50	394,74±17,58**	115,32	11,53	34,21	396,52±10,39***	110,39	11,04	32,34

Примечание: достоверные отличия самок от самцов внутри группы: * – p <0,05, ** – p <0,01, *** – p <0,001

Начиная с 20-дневного возраста, фиксируется тенденция более быстрого увеличения массы тела самцов. В 10-дневном возрасте самцы и самки опытной и контрольной групп имеют примерно одинаковую массу тела – 45-50 г. В 20 - дневном и возрасте масса самцов на 8 % превышает массу самок, в 30- и 40 - дневном – на 10 %, к моменту отъёма – на 15 %.

Открытие глаз у всех норчат-самцов опытной и контрольной группы происходило к 34 дню (рис. 6). Пик открытий глаз у норчат пришелся на 30-31 день после рождения. В опытной и контрольной группах норчат-самок открытие глаз завершилось на 2 дня раньше, чем у самцов – на 32 день после рождения. При этом

наибольшее число щенков, открывших глаза в контрольной группе самок отмечено на 29 день (23,53 %), в опытной группе – на 31 день (26,47 %).

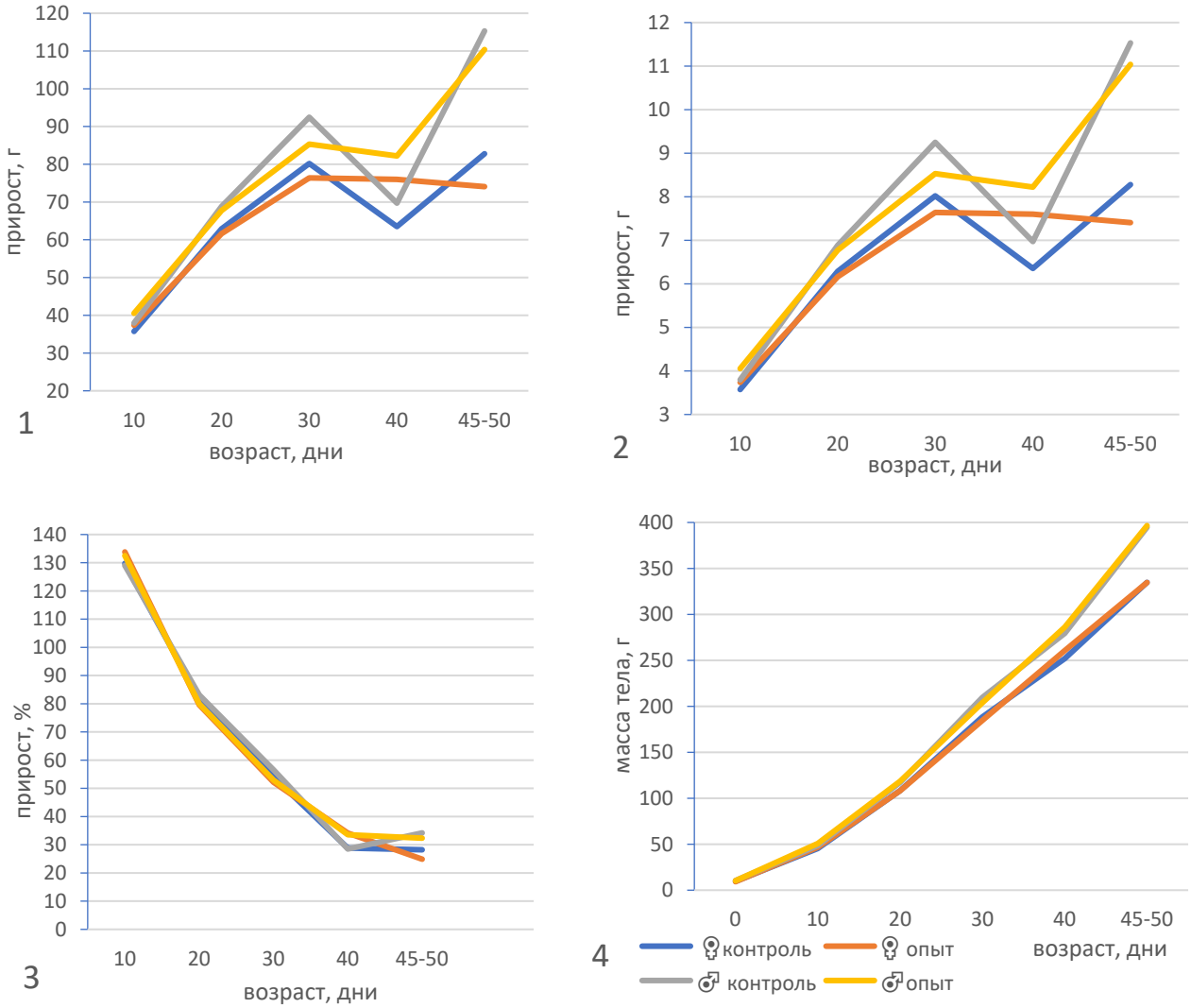


Рисунок 5 – Динамика весовых показателей норки *Standard* в доотъемный период: 1 – абсолютный прирост, 2 – среднесуточный прирост, 3 – относительный прирост массы тела, 4 – кривая массы тела

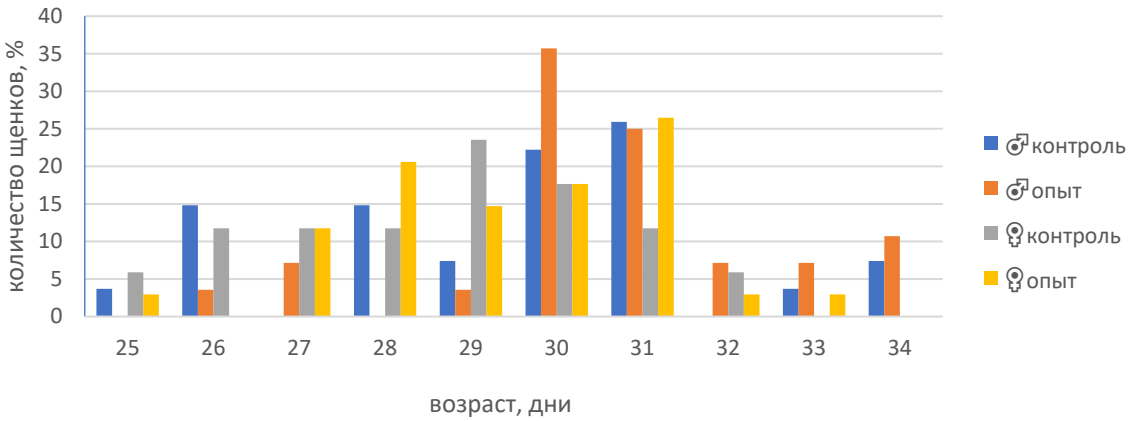


Рисунок 6 – Сроки открытия глаз норчат *Standard*

Количество щенят в группе и сохранность потомства в разные возрастные периоды представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Сохранность щенков американской норки

Генотип	Группа	Количество щенков в группах					Сохранность, %			
		1дн	10дн	20дн	30дн	40дн	10 дн	20 дн	30 дн	40дн
Standard	опыт	175	168	168	165	163	96	96	94,29	93,14
	контроль	151	141	141	134	133	93,38	93,38	88,74	88,08
Sapphire	опыт	128	107	104	104	102	83,59	81,25	81,25	79,68
	контроль	124	121	121	121	119	97,58	97,58	97,58	95,97
Lavender	опыт	63	44	44	44	43	69,84	69,84	69,84	68,25
	контроль	84	73	71	71	71	86,9	84,52	84,52	84,52

Сохранность потомства в 10-ти и 20-ти дневном возрасте была выше на 2,62 % в опытной группе и составила 96 %. К моменту отсадки (45-50-дневному возрасту) происходило снижение сохранности щенков в опытной группе до 93,14 %, в контрольной – до 88,08 % (на 5 % ниже, чем в опыте).

Количество деловых щенят к отъёмному периоду в опытной группе достоверно превышало показатель контроля на 1 гол. и составило 5,23 гол. на самку в группе; в контрольной – 4,19 гол. ($p < 0,05$).

2.4.2 Влияние Биостила на рост и развитие щенят *Sapphire*

Масса тела новорожденных самцов и самок в опытной группе составила 8,22±0,24 г и 9,44±0,2 г и была достоверно ниже, чем у самцов и самок контрольной группы на 9,15 % и 13 % соответственно ($p < 0,001$) (табл.10).

В последующие периоды (возраст 10-50 дней) наблюдалась тенденция повышения среднесуточных приростов массы тела у самцов опытной группы (рис.7), и к 30-ти дневному возрасту зафиксирована масса 210,88±3,76 г, что на 7,4 % ($p < 0,001$) выше аналогичного показателя в контрольной группе. К моменту отсадки масса тела самцов превосходила этот показатель у норчат контрольной группы на 7,5 % ($p < 0,05$), составив 442,94±13,33 г.

Масса тела самок выровнялась к 10-дневному возрасту и до момента отъёма в опытных и контрольных группах имела примерно одинаковые значения.

Таблица 10 – Динамика весовых показателей щенков *Sapphire* в доотъемный период

Возраст, дни	Контрольная группа				Опытная группа			
	Масса тела, г	Прирост за 10 дней			Масса тела, г	Прирост за 10 дней		
		Абсолютный, г	Среднесуточный, г	Относительный по Броди, %		Абсолютный, г	Среднесуточный, г	Относительный по Броди, %
самки								
1	9,49±0,24				8,22±0,24^{***2}			
10	42,43±0,91	32,94	3,29	126,89	40,58±1,07	32,36	3,24	132,62
20	109,07±3,2	66,64	6,66	87,97	104,65±2,67	64,07	6,41	88,23
30	185,74±4,05	76,67	7,67	52,01	183,09±3,62	78,44	7,84	54,52
40	265,72±7,63	79,98	8,00	35,43	263,6±5,33	80,51	8,05	36,05
45-50	364,2±8,63	98,48	9,85	31,27	367,97±8,76	104,37	10,44	33,05
самцы								
1	10,39±0,25^{**1}				9,44±0,2$^{***1, **2}$			
10	46,12±0,94^{**1}	35,73	3,57	126,46	45,71±1,09^{***1}	36,27	3,63	131,53
20	112,86±1,92	66,74	6,67	83,96	118,31±2,67^{***1}	72,60	7,26	88,53
30	195,31±4,18	82,45	8,25	53,51	210,88±3,76$^{***1, **2}$	92,57	9,26	56,24
40	301,46±7,84^{**1}	106,15	10,62	42,74	305,86±7,61^{***1}	94,98	9,50	36,76
45-50	412,16±7,98^{***1}	110,70	11,07	31,02	442,94±13,33$^{***1, **2}$	137,08	13,71	36,61

Примечание: достоверные отличия самок от самцов внутри группы: ^{**1} – $p < 0,01$, ^{***1} – $p < 0,001$, между норками опытной и контрольной групп: ^{**2} – $p < 0,01$, ^{***2} – $p < 0,001$

Среднесуточный прирост массы тела в опытных и контрольных группах постепенно увеличивался на 1-2 грамма за 10 дней без резких скачков, начиная с 10-дневного возраста и до момента отъёма (рис.7).

Как видно из рисунка 7 скорость роста постепенно снижается к 45-50-дневному возрасту. Исключение составили самцы опытной группы, сохранившие к моменту отъёма высокую интенсивность роста, разница в значение относительного прироста между опытом и контролем составила 5,6 %.

На протяжении исследуемого периода скорость роста самок и самцов различна. В контрольных группах тенденция более быстрого увеличения массы тела самцов по сравнению с самками прослеживается, начиная с 30-дневного возраста (рис. 7.1), в опытных – с 20-дневного возраста. К моменту отъёма масса тела самцов контрольной группы превышает массу самок на 11,6 %, в опытной группе – на 16,9 %.

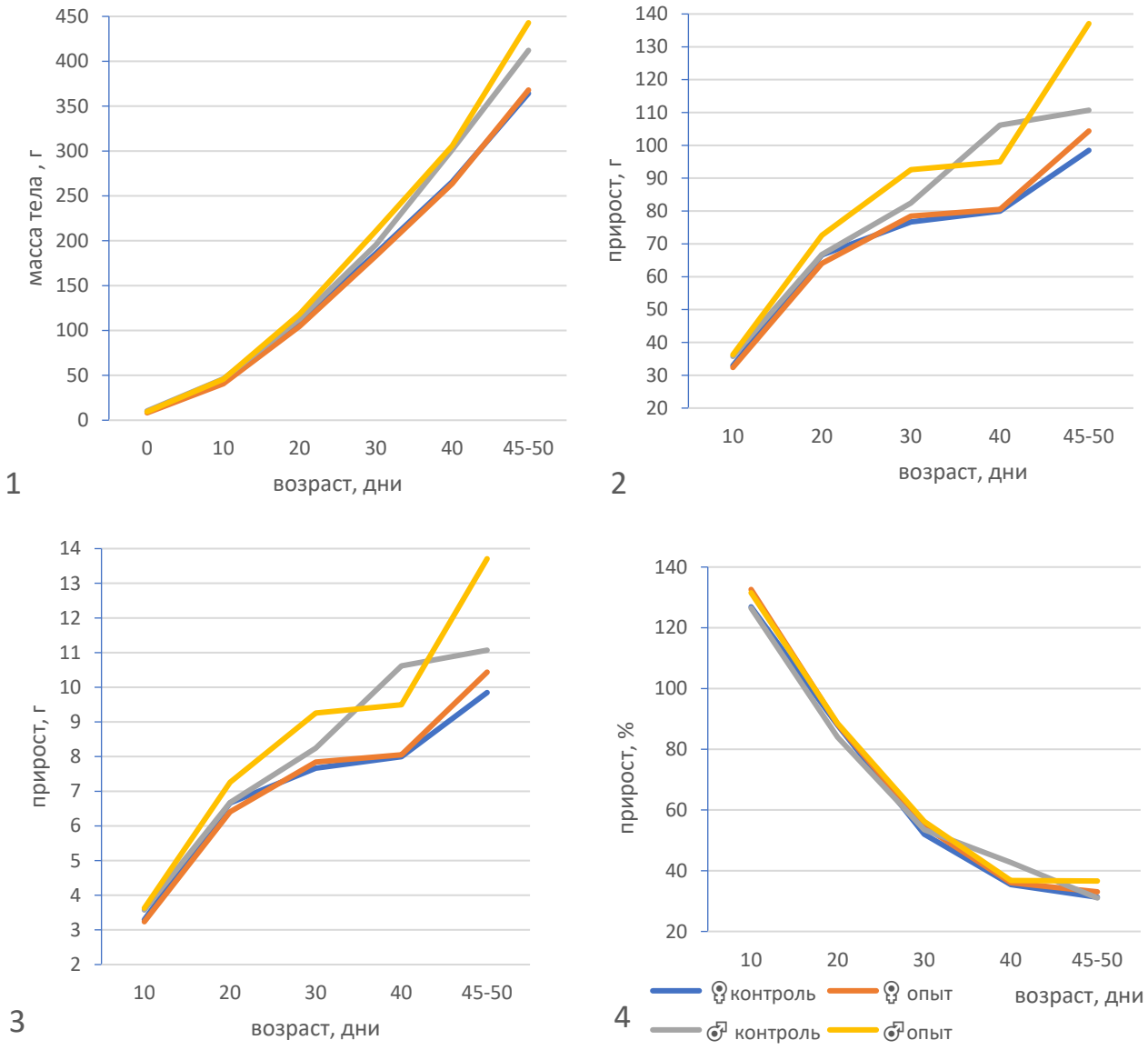


Рисунок 7 – Динамика весовых показателей американской норки *Sapphire* в доотъемный период: 1 – кривая массы тела, 2 – абсолютный прирост, 3 – среднесуточный прирост, 4 – относительный прирост массы тела

Открытие глаз у норчат-самок происходило с 26 по 37 день после рождения, у самцов с 26 по 38 день (рис. 8). У самок опытной группы сроки открытия глаз более сжаты – основная часть норчат открыла глаза на 30-33 день после рождения.

В других группах сроки открытия затягиваются и смещаются у контрольных самок на 33-37 день, у опытных самцов – на 30-36 день, у контрольных самцов – на 31 - 38 день.

Количество щенят в группе и сохранность потомства в исследуемые периоды представлены в таблице 9.

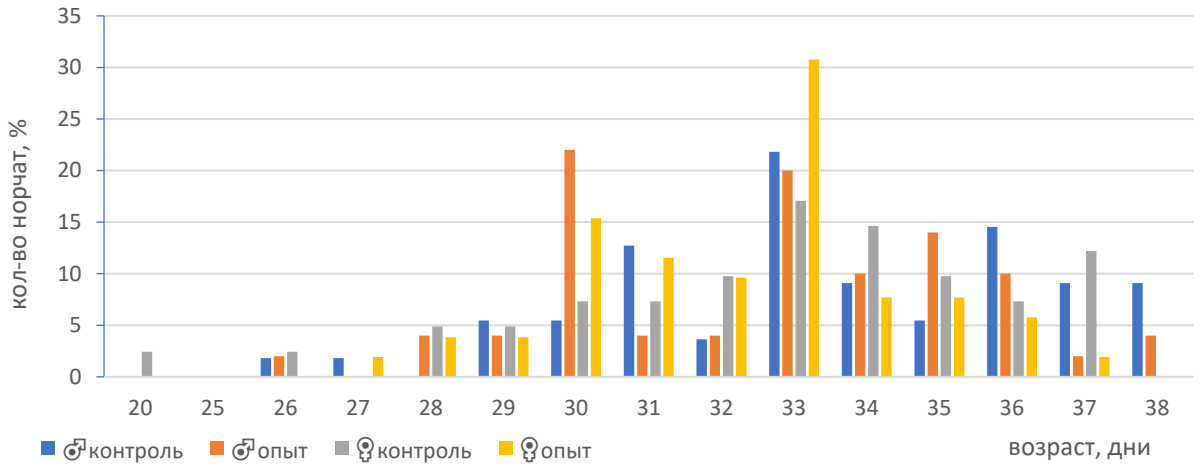


Рисунок 8 – Сроки открытия глаз норчат *Sapphire*

Жизнеспособность норчат в опытной группе значительно снижалась в первые 10 дней после рождения. Сохранность в этот период в контрольной группе составила 97,58 %, в опытной – 83,59 % ($p < 0,01$). В 20-ти и 30-ти дневном возрасте сохранность потомства в контрольной группе не изменялась и имела значения, соответствующие 10-дневному возрасту. В опытной группе, в этот период, сохранность составила 81,2 %, что ниже, чем в предыдущий период на 2,2 % и меньше, чем у аналогов из контроля – на 13 %. К моменту отсадки сохранность в опытной группе составила 79,68 %, в контрольной – 95,97 %.

Количество деловых щенят к отъёмному периоду в опытной группе составило 3,68 гол. на самку в контрольной группе – 4,44 гол. ($p < 0,05$).

2.4.3 Влияние Биостила на рост и развитие щенят *Lavender*

Динамика весовых показателей щенков американской норки *Lavender* представлена в таблице 11 и на рисунке 9.

Масса тела новорожденных самцов и самок контрольной группы достоверно не отличалась и составила 10,5 г (табл. 11). В опытной группе масса самцов на 10% превышает массу самок (p <0,05).

Таблица 11 – Динамика весовых показателей щенков американской норки *Lavender* в доотъемный период

Возраст, дни	Контрольная группа				Опытная группа			
	Масса тела, г	Прирост за 10 дней			Масса тела, г	Прирост за 10 дней		
		Абсолютный, г	Среднесуточный, г	Относительный по Броди, %		Абсолютный, г	Среднесуточный, г	Относительный по Броди, %
самки								
1	10,47±0,72				9±0,32			
10	43,38±0,98	32,91	3,29	122,23	41,88±1,26	32,88	3,29	129,25
20	102,33±3,65	58,95	5,90	80,91	98,77±3,32	56,89	5,69	80,90
30	184,36±3,08	82,03	8,20	57,23	175,94±5,69	77,17	7,72	56,18
40	253,46±6,93	69,10	6,91	31,57	257,47±8,72	81,53	8,15	37,62
45-50	356,17±7,53	102,71	10,27	33,70	382±8,17^{*2}	124,53	12,45	38,95
самцы								
1	10,59±0,28				10,04±0,33^{*1}			
10	44,72±2,21	34,13	3,41	123,41	47,52±1,52^{**1}	37,48	3,75	130,23
20	113,75±2,27^{**1}	69,03	6,90	87,12	112,87±3,39^{**1}	65,35	6,54	81,49
30	204,92±3,75^{***1}	91,17	9,12	57,22	205,45±7,28^{**1}	92,58	9,26	58,17
40	282,7±6,61^{**1}	77,78	7,78	31,90	284,29±12,55	78,84	7,88	32,20
45-50	382,29±11,12^{*1}	99,59	9,96	29,95	414,5±13,09^{*1}	130,21	13,02	37,27

Примечание: достоверные отличия самок от самцов внутри группы: ^{*1} – p <0,05, ^{**1} – p <0,01, ^{***1} – p <0,001, между норками опытной и контрольной групп: ^{*2} – p <0,05

Динамика массы тела имеет вид кривой с пиками наиболее интенсивного роста в 30-дневном и 45-50-дневном возрасте во всех группах кроме самок опытной группы, у которых абсолютный и среднесуточный прирост постепенно нарастает к моменту отъёма (рис. 9). В 45-50-дневном возрасте масса тела норчат опытной группы превышала показатели контроля (p <0,05). Масса самок опытной группы

составила 382±8,17 г (в контроле – 356,17±7,53, разница – 7,25 %), у самцов опытной группы – 414,5±13,09 г (в контроле – 382,29±11,12, разница 7, 8%).

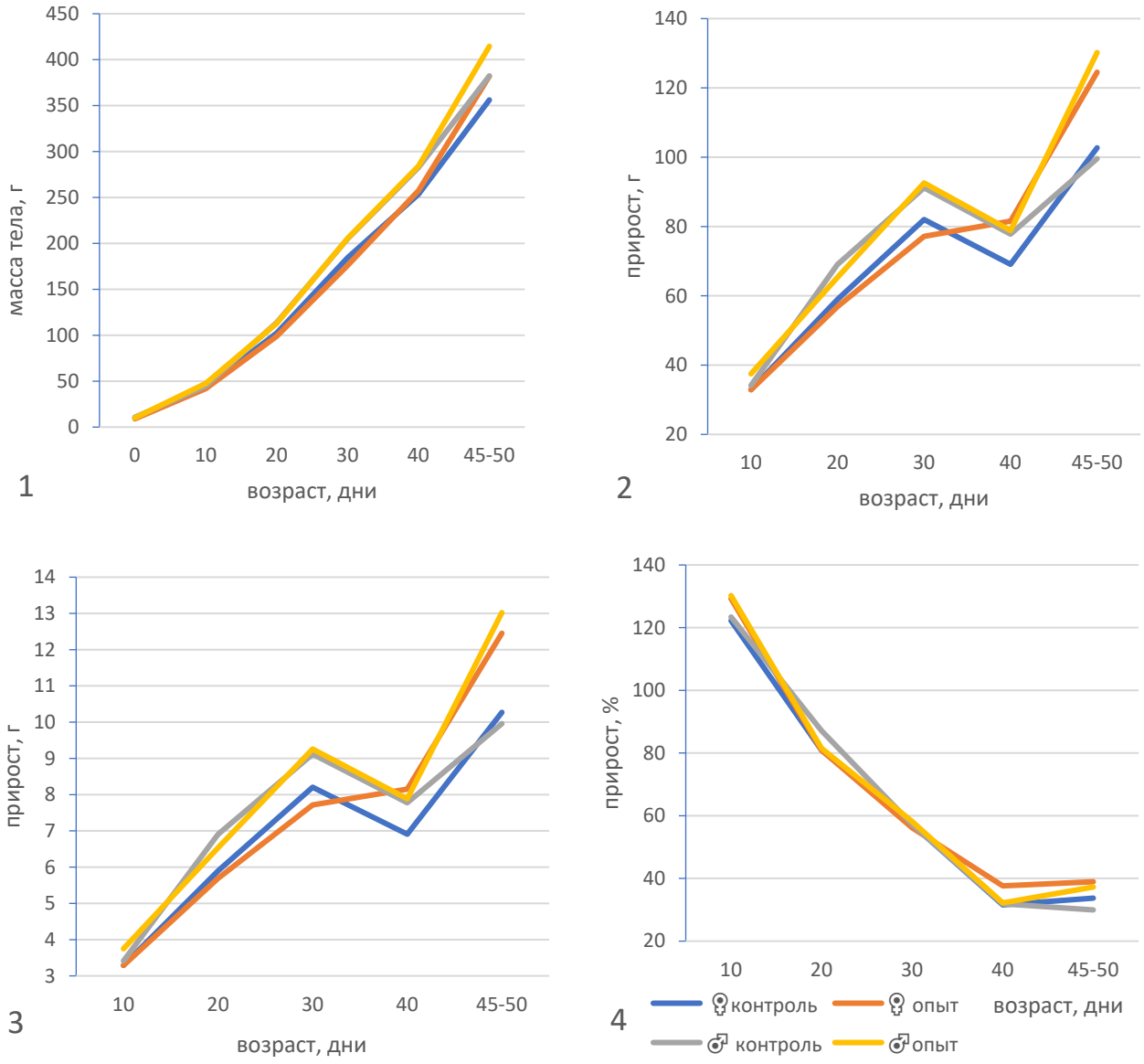


Рисунок 9 – Динамика весовых показателей американской норки *Lavender* в доотъемный период: 1 – кривая массы тела, 2 – абсолютный прирост, 3 – среднесуточный прирост, 4 – относительный прирост массы тела

Начиная с 20-дневного возраста отмечается тенденция преобладания массы самцов над массой самок внутри групп. К моменту отъема разница массы тела самцов и самок в опытной группе составила 7,8 % ($p < 0,05$), в контрольной – 6,8 %. В 45-50-дневном возрасте опытные самки достигли значения массы тела самцов контрольной группы. Интенсивность роста щенят снижается и к 40-дневному возрасту относительный прирост достигает минимальных значений в исследуемые

периоды (от рождения до 40-45 дней) у всех норчат кроме самцов контрольной группы, у которых минимальные значения отмечены в 45-50-дневном возрасте. Относительный прирост в опытных группах превысил значения контрольных групп у самок на 5,25 %, у самцов – на 8,28 % ($p < 0,05$).

Открытие глаз у норчат *Lavender* происходило в более поздние сроки (рис. 10, 11). В опытной группе открытие глаз у самочек происходило в течение 11 дней (с 30 по 41 день), у самцов – 9 дней (с 30 по 39 день). В контрольной группе открытие глаз у норчат завершилось к 36-37-дневному возрасту.



Рисунок 10 – Открытие глаз. Американская норка генотип *Lavender*

Количество щенят в группе и сохранность потомства в разные возрастные периоды представлены в таблице 9.

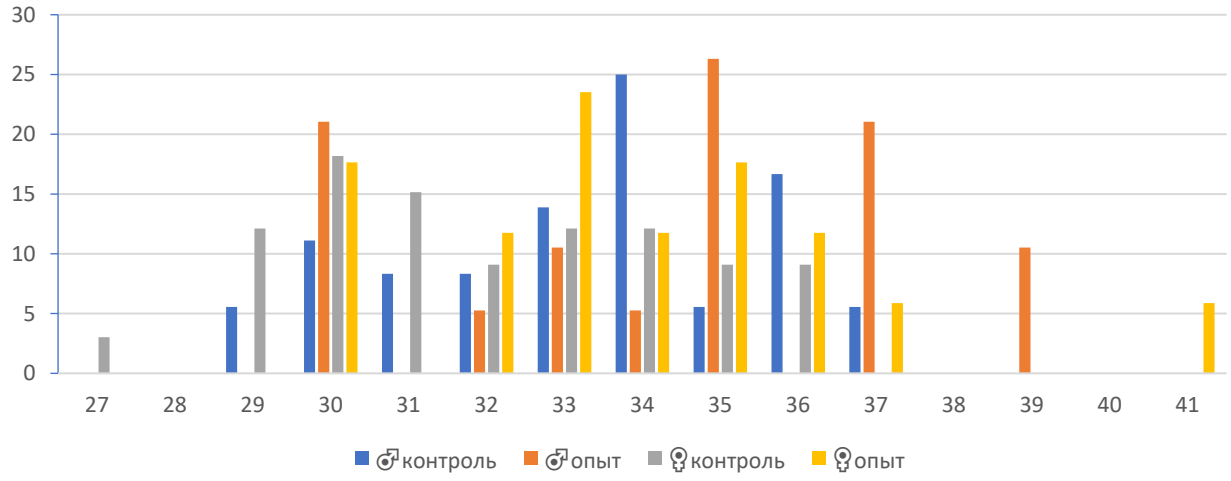


Рисунок 11 – Сроки открытия глаз норчат *Lavender*

Жизнеспособность норчат опытной группы значительно снижалась в первые 10 дней после рождения и составила 69,84%. На таком уровне показатель сохранности оставался первые 30 дней жизни норчат, снижаясь к 45-50-дневному возрасту до 68,25%. Сохранность в контрольной группе составила 86,90% ($p < 0,01$); с 20-дневного возраста и до отъема – 84,52%.

Количество деловых щенят к отъёмному периоду в опытной группе составило 2,44 гол. на самку, в контрольной группе – 4,17 гол. ($p < 0,05$).

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

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

Анатомическая (макроскопическая) картина тимуса у американских норок изучаемых генотипов в доотъемный период не отличалась и не зависела от генотипической принадлежности. Консистенция тимуса – от умеренно упругой до слабо уплотненной. Снаружи покрыт влажной, умеренно-напряженной, блестящей капсулой.

Топография. При макроскопическом исследовании тимуса выявлены возрастные изменения топографии железы, межгенотипические различия не выявлены.

Новорожденные. Тимус новорожденных щенков изучаемых генотипов расположен в грудной полости краниально от сердца. Занимает 2/3 в вентральной части перикардиального средостения, располагаясь в пространстве между последними кольцами трахеи и основанием сердца (рис.12). Краниальный полюс лежит на уровне 1-го межреберья, не выходит за пределы грудной полости; каудальный полюс, расширяясь, достигает 4-5 межреберья, заходя на основание сердца в области ушек. Латерально большая часть тимуса прикрыта долями легкого. Тимус размерами меньше среднего может не доходить до основания сердца, тимус более крупных размеров – доходит до верхушки ушка.

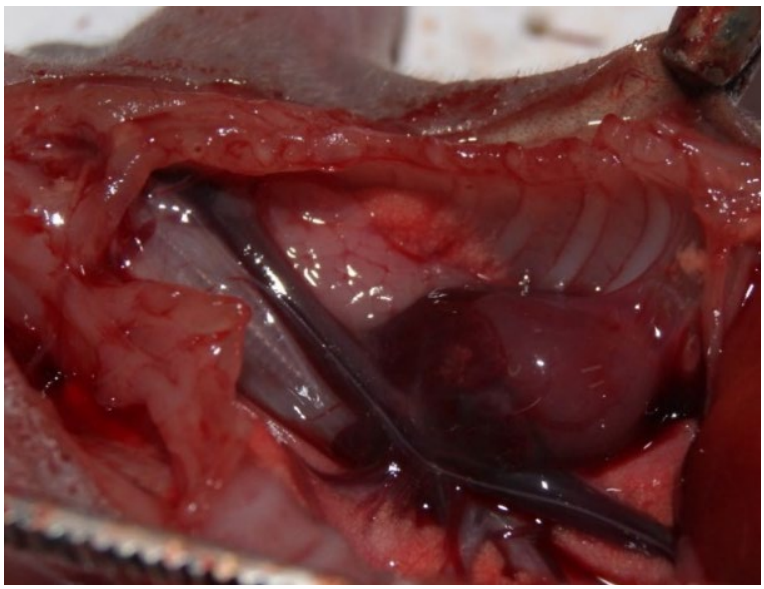


Рисунок 12 - Топография тимуса американской норки *Standard*, возраст 1 день. Нативный препарат, вид справа

Возраст 45 дней. Расположение тимуса щенков не имело отличий по генотипу. У большинства животных тимус располагается в грудной полости, не выходя за ее пределы, краниальный полюс – от 1, каудальный – до 5-6 межреберья (до 6-7 ребра), заходя на основание сердца в области правого ушка (рис.13). Дорсокаудальная часть тимуса, располагающаяся у основания сердца, замещается жировой тканью, вследствие чего в 45-дневном возрасте меняется форма тимуса на более вытянутую, лентовидную. Между железистой тканью тимуса и жировой тканью отмечается четкая граница.

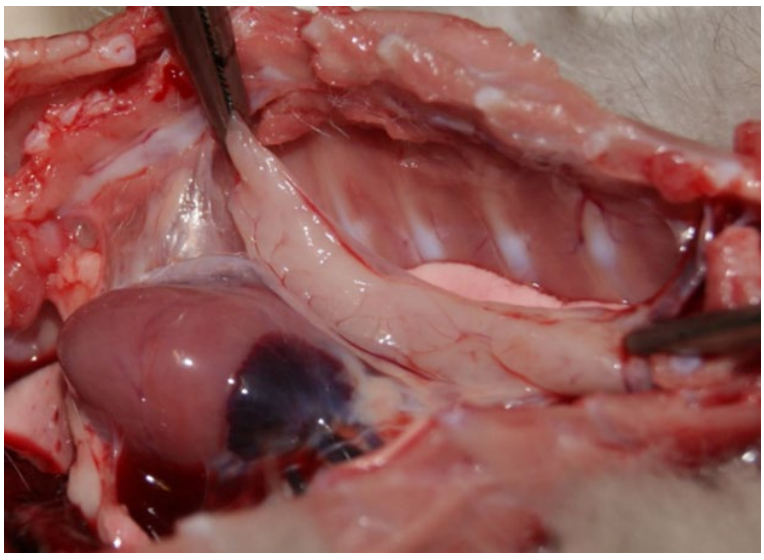


Рисунок 13 - Топография тимуса американской норки *Lavender*, возраст 45 дней. Нативный препарат, вид слева

Крупный тимус, превышающий средние размеры, располагается до 7 межреберья (до 8 ребра), направляясь к верхушке сердца по правой стороне (правее от средней линии сердца). Мелкий тимус, размеры которого меньше среднего, располагается от 2 до 5 межреберья.

Абсолютная и относительная масса. Для определения динамики массы тимуса американских норок *Standard, Sapphire, Lavender* была проведена сравнительная оценка абсолютной и относительной массы тимуса новорожденных и 45-дневных щенков. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Возрастные изменения абсолютной и относительной массы тимуса американских норок *Standard, Sapphire, Lavender*

Возраст, дни	Генотип					
	Standard		*Sapphire*		*Lavender*	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂
1	0,020±0,004 0,18±0,03		0,015±0,003 0,16±0,03		0,018±0,003 0,17±0,03	
45	0,83±0,15 0,22±0,04	0,50±0,07 0,15±0,03	0,51±0,09 0,15±0,02	0,49±0,07 0,12±0,02	0,58±0,07 0,19±0,03	0,45±0,02 0,125±0,003 *

Примечание: в числителе – абсолютная масса тимуса в граммах, в знаменателе – относительная масса тимуса в %; * – между самцами и самками внутри генотипа при $p < 0,05$

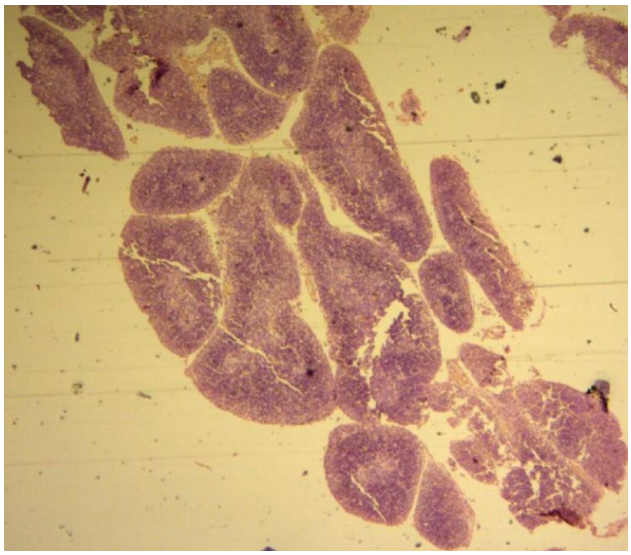
У новорожденных щенков абсолютная и относительная массы тимуса статистически значимой генотипической разницы не имела. В первый месяц жизни тимус показал высокую скорость роста, и к 45-дневному возрасту абсолютная масса тимуса увеличилась у самцов *Standard* и *Lavender* в 25 раз*,* у самок *Lavender* и щенков *Sapphire* в 32,2- 34,0 раза*,* у самок *Standard* в 41,5 раза.

В 45 дней выявлены отличия относительной массы тимуса между самцами и самками внутри генотипов. У самок *Lavender* данный показатель превышает массу самцов на 6,58 % ($p < 0,05$); у самок *Standard* и *Sapphire выявлено* незначительное превышение значения самцов своего генотипа ($p > 0,05$).

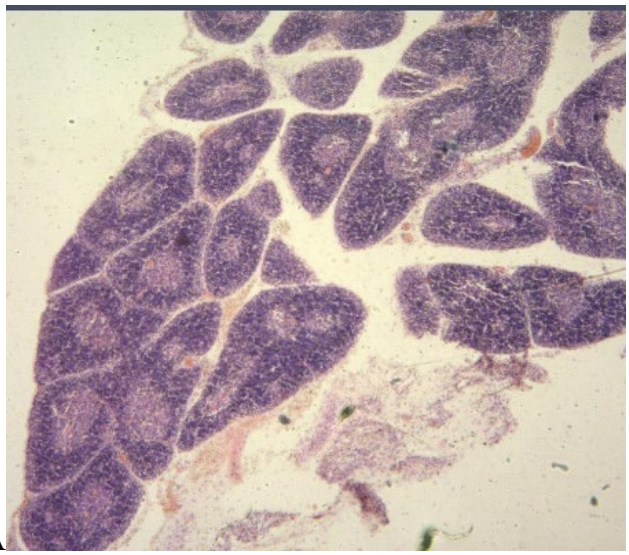
Гистологическое строение. Снаружи тимус покрыт тонкой соединительнотканной капсулой. От капсулы вглубь органа отходят соединительнотканные перегородки (трабекулы), разделяющие паренхиму органа

на дольки разной формы и величины. Форма тимических долек имела четкие отличия в каждом возрастном периоде, сохраняя общие черты между генотипами.

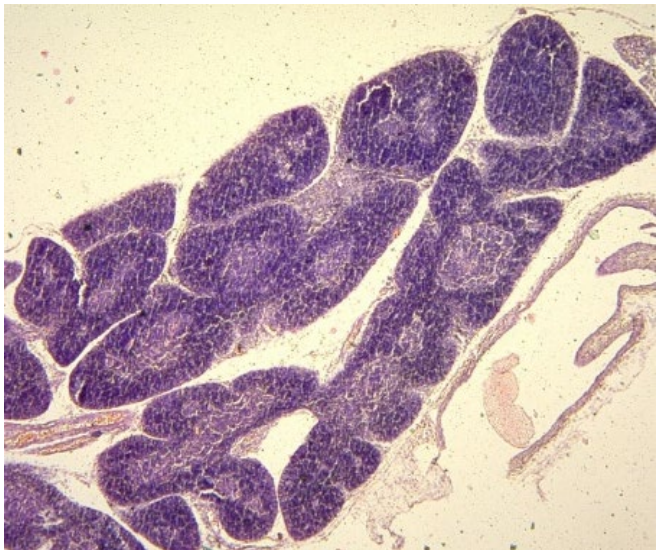
У новорожденных норок изучаемых генотипов тимус представлен сформированными дольками различного размера, а также крупными полиморфными дольками с неразделенной паренхимой, в которых трабекулы проникают в паренхиму, прорезают её по периферии, но не формируют отдельные дольки. Соединительнотканные перегородки тонкие. Преобладающая форма долек – округло-овальная, овальная, многоугольная с закругленными краями (рис.14). Края долек ровные. Визуально ширина большинства долек примерно равна длине или незначительно ее превышает.



А



Б



В

Рисунок 14 – Форма долек тимуса американских норок генотипа: А – *Standard*, Б – *Sapphire*, В – *Lavender*, возраст 1 день. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. ×10.

Долька тимуса норок имеет типичное строение, характерное для большинства млекопитающих, в ней выделяется корковое и мозговое вещество. Корковое вещество расположено по периферии, характеризируется более темной окраской вследствие более плотной упаковки тимоцитов (рис.14, 15).

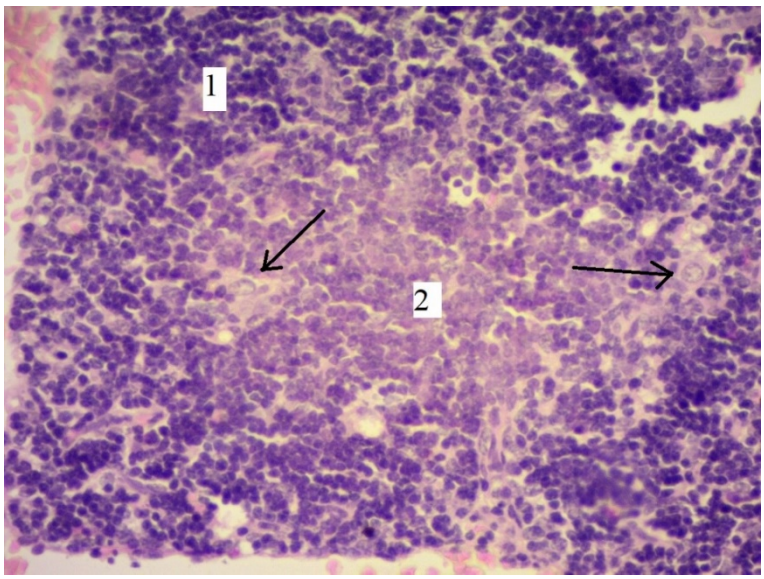


Рисунок 15 – Тимус американской норки *Standard,* возраст 1 день. Зоны тимической дольки: 1 – корковая, 2 – мозговая. Стрелками обозначены эпителиоретикулярные клетки. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. × 40.

Для мозгового вещества характерно наличие телец Гассаля, находящихся на разных стадиях развития. Среди них чаще преобладают прогрессивные тельца (одноклеточные, юные и молодые), зрелые встречались единично. Одноклеточное тельце представляет собой крупных размеров эпителиальную клетку округлой формы (рис. 16). Юные тельца имеют овальную или полигональную форму, мелкие или средние размеры. Представлены скоплениями эпителиальных клеток с неизмененной морфологией, без полости, видимой ацидофилии и клеточного детрита (рис. 17). Молодые тельца Гассаля представлены скоплением эпителиальных клеток с признаками разрушения центральной клетки, на ее месте формируется полость (рис. 18). Отмечены случаи соединения телец с формированием конгломератов. Тимические тельца визуализируются не во всех дольках.

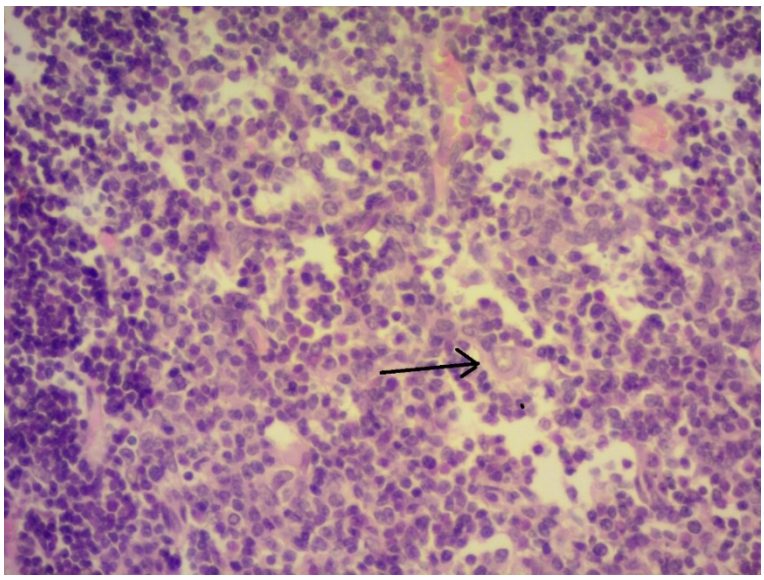


Рисунок 16 –Тимус американской норки *Sapphire,* возраст 1 день. Стрелкой обозначено одноклеточное тельце Гассаля. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. × 40

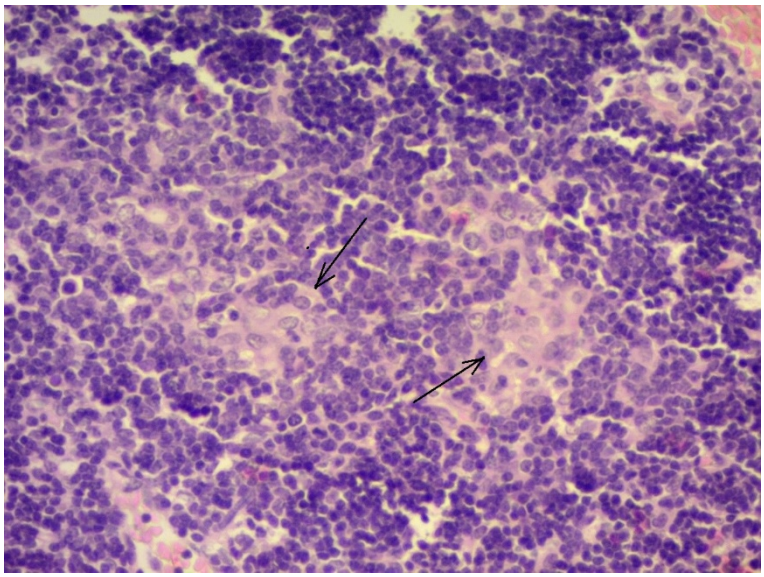


Рисунок 17 –Тимус американской норки *Standard,* возраст 1 день. Стрелками обозначены юные тельца Гассаля. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. × 40

Деление на зоны выявлено не во всех дольках, на срезах тимуса норок всех генотипов визуализируются мелкие базофильно окрашенные дольки без деления на корковую и мозговую зоны.

Морфометрические показатели тимуса новорожденных американских норок представлены в таблице 13.

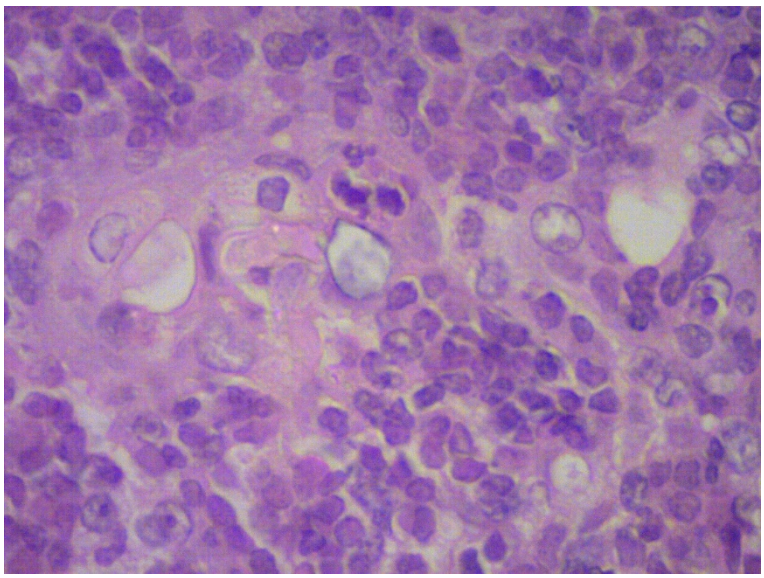


Рисунок 18–Тимус американской норки *Lavender,* возраст 1 день. Молодое тельце Гассаля. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. × 100

Таблица 13 – Морфометрические показатели тимуса новорожденных американских норок *Standard*, *Sapphire*, *Lavender*

Генотип	Площадь сечения дольки, мм^2	Площадь корковой зоны		Площадь мозговой зоны,		Корково-мозговой индекс	Кол-во телец Гассаля
		мм^2	%	мм^2	%		
Standard	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*
Sapphire	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***
Lavender	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

Примечание: * - отличия значений данного генотипа и *Lavender* при p <0,05, *** - при p <0,001

В суточном возрасте между генотипами в гистологическом строении тимуса выявлены отличительные признаки. У норок генотипа *Standard* корково-мозговая граница в большинстве долек нечеткая, тимический индекс составил 4,15±0,44. Количество телец составило 1,43±0,22 штук.

На срезах тимуса норок генотипа *Sapphire* большое количество крупных неразделенных долек древовидной формы, корково-мозговая граница размытая,

тимический индекс составил 4,37±0,39. Количество телец составило 1,29±0,22 штук.

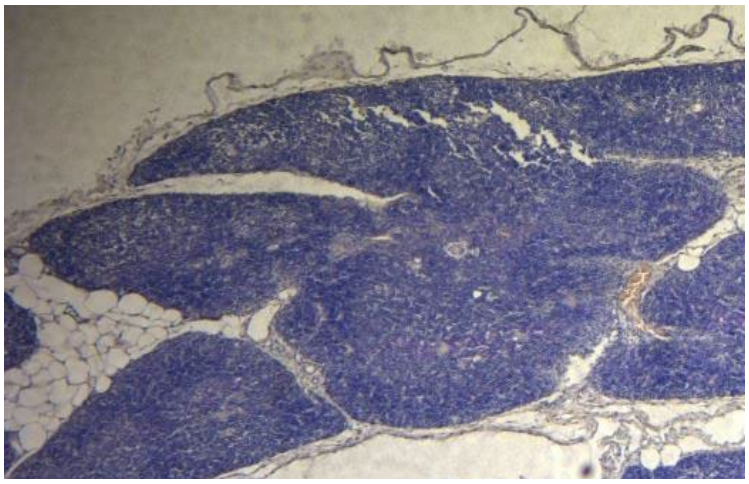
В тимусе норок генотипа *Lavender* отмечены наиболее крупные размеры тимических долек, 0,22±0,04 мм^2, достоверно превышающие показатели других генотипов. Более крупные размеры дольки приводили к достоверной разнице площадей коркового и мозгового вещества между генотипами как в абсолютных, так и в относительных размерах. У *Lavender* происходит расширение площади коркового вещества до 85,4±0,66 %, что превышает показатель генотипа *Standard* на 3,97%, генотипа *Sapphire* – на 3,86 %. На срезах отмечено большое количество крупных неразделенных долек древовидной формы, в дольках корково-мозговая граница четкая. Тимический индекс составил 4,87±0,31, достоверных отличий от других генотипов не имел. Количество телец в дольке составило 3,4±0,52 штук, что превышает показатель *Sapphire* в 2,6 раза ($p < 0,001$), *Standard* – в 2,4 раза ($p < 0,05$).

В 45 дней. Гистоархитектоника тимуса сохранена. Тимус делится на обособленные, хорошо просматриваемые дольки. В некоторых участках визуализируется стирание границ между дольками, при котором одна долька плавно перетекает в другую (рис. 19). Такие изменения зафиксированы у 25 % самок *Lavender,* 50 % самцов и самок генотипа *Standard* и самцов *Sapphire*, в 75 % у самцов *Lavender* и у всех самок *Sapphire.*

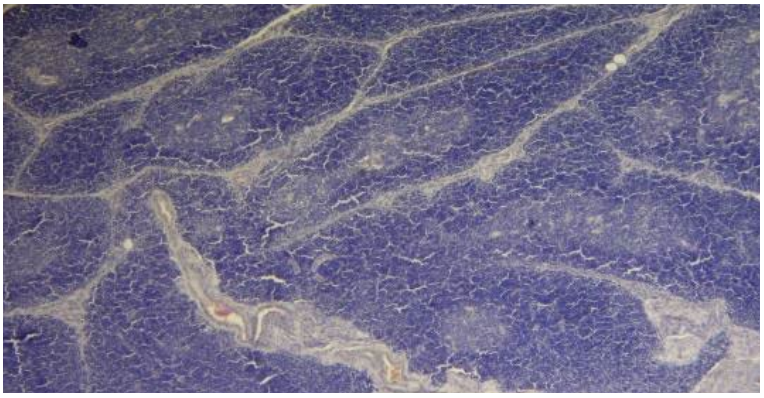
На срезах тимуса просматриваются как сформированные дольки с выраженным делением на корковое и мозговое вещество, так и дольки незначительных размеров без деления на зоны, и дольки, визуально крупнее средних, разветвленной формы.

Рост тимуса приводит к изменению формы долек, они становятся вытянутые, их длина значительно превышает ширину. Преобладающая форма – ланцетовидная узкая, овальная и многоугольная (треугольная и четырехугольная) с заостренными концами (рис. 20). Края долек ровные. В некоторых участках тимуса отмечено незначительное утолщение междолевых септ, в таких участках края долек

становятся неровными фестончатыми. Такие изменения зафиксированы у 25 % самок *Sapphire* и *Lavender*, у 50 % самок *Standard* и самцов *Lavender.*



А



Б

Рисунок 19 - Тимус американской норки, возраст 45 дней. Стирание границ между дольками. Утолщение междолевых септ. А - самец *Sapphire*, Б – самец *Lavender.* Окраска гематоксилином- эозином. Ув. × 40

Различия в строении тимуса в 45 дней между генотипами были выявлены среди самок. Срезы тимуса самок цветных генотипов характеризуются наличием бóльшего количества крупных широких угловатых долек. Наиболее крупные тимические дольки отмечены в тимусе самок норок *Lavender,* средняя площадь сечения дольки составила - 0,76±0,16 мм^2, что достоверно превысило данный показатель самок *Standard* на 47,38% ($p < 0,05$).

Половые отличия строения долек внутри генотипа выявлены у норок *Lavender*. Площадь сечения тимических долек самок в 2,24 раза превышают данный показатель самцов ($p < 0,05$), что, соответственно, приводит к превышению у самок абсолютных значений площади мозговой и корковой зоны. При этом относительные размеры достоверных отличий между самцами и самками не имели.

К 45 дню происходит сужение корковой зоны долек во всех генотипах, средние относительные размеры меняются с 81-85% до 58-68% у самок и до 61 - 70% у самцов (p <0,05) (табл. 14).

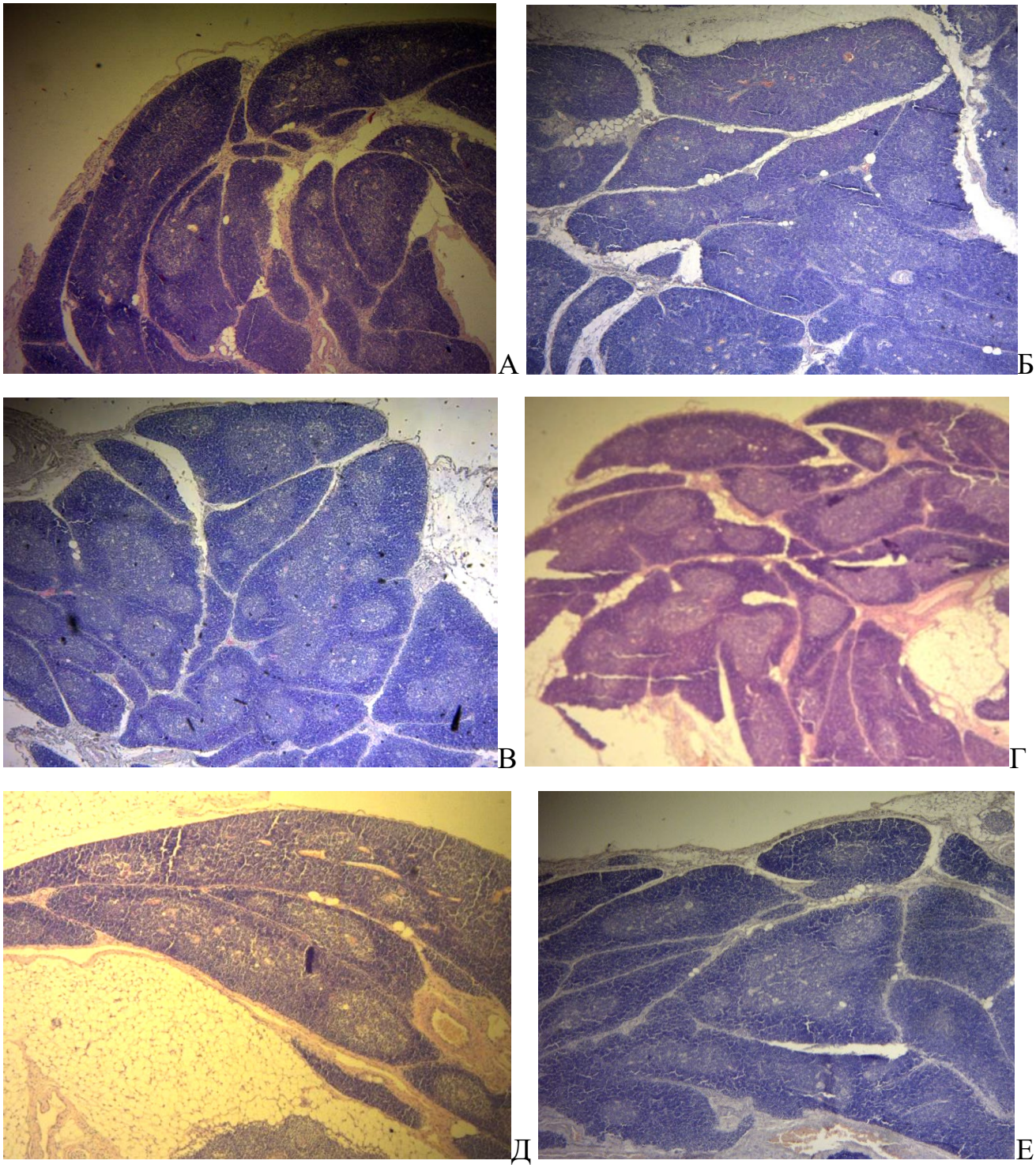


Рисунок 20 – Тимус американских норок, возраст 45 дней, самки: А –*Standard*, Б – *Sapphire*, В – *Lavender,* самцы: Г – *Standard*, Д – *Sapphire*, Е – *Lavender*. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. ×10.

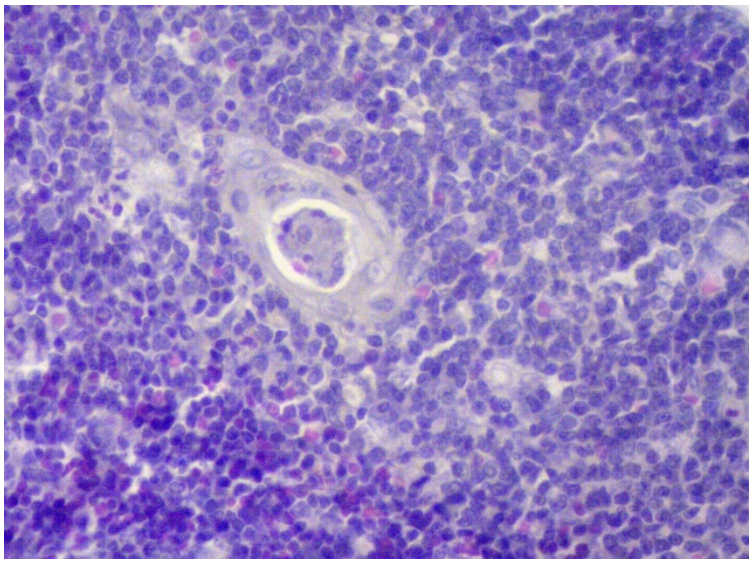
Таблица 14– Морфометрические показатели тимуса американской норки в возрасте 45 дней

Генотип	Пол	Площадь сечения дольки, мм^2	Площадь корковой зоны		Площадь мозговой зоны,		Корково-мозговой индекс	Кол-во телец Гассаля
			мм^2	%	мм^2	%		
Standard	♀	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
	♂	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^{*2}
Sapphire	♀	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 ^{*1}
	♂	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^{***2}
Lavender	♀	0,76±0,16 ^{*1}	0,47±0,09	65,34±2,33	0,29±0,08	34,66±2,33	1,81±0,2	5,27±0,94
	♂	0,34±0,07 ^{*2}	0,27±0,05	70,18±3,8	0,11±0,02 ^{*2}	29,83±3,8	2,44±0,47	4,57±1,19

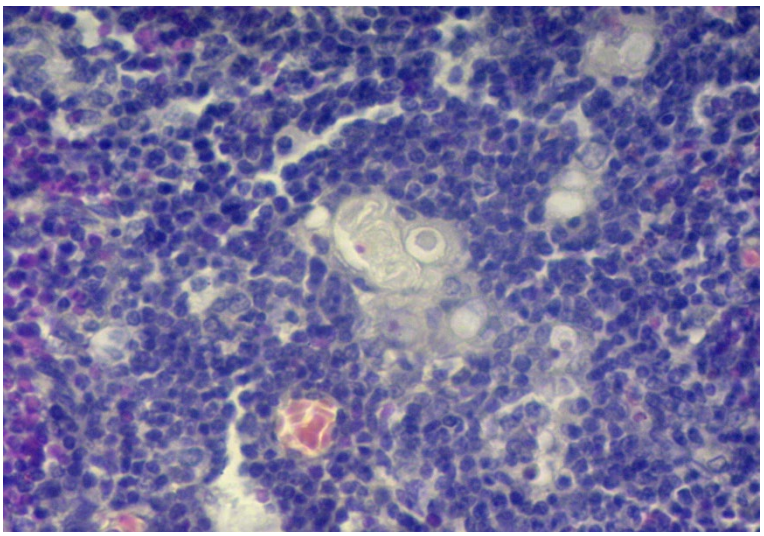
Примечание: отличия значений данного генотипа и *Standard:* ^{*1} – при p <0,05, самок и самцов внутри генотипа: ^{*2} – при p <0,05, ^{***2} – при p <0,001

Изменение соотношения зон в дольке к возрасту 45 дней приводит к достоверному снижению корково-мозгового индекса во всех генотипах по сравнению с предшествующим периодом: 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.

В мозговой зоне визуализируются тельца Гассаля. Среди них чаще преобладают юные и молодые, единично встречаются одноклеточные и зрелые. Зрелые тельца небольших размеров, представляют собой тельца с кистозно-дегенеративными изменениями в центральной части и плоскими эпителиальными клетками на периферии (рис.21).



А



Б

Рисунок 21 – Тимус американской норки, возраст 45 дней: А - *Lavender,* Б – *Standard.* Зрелые тельца Гассаля. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. × 40

Тимические тельца визуализируются не во всех дольках. На срезах, в дольках которых сглажена корково-мозговая граница и слабо выражено деление на корковое и мозговое вещество, зафиксировано снижение количества телец. У норок генотипа *Sapphire* на одном из срезов зафиксировано юное тельце Гассаля, расположенное в корковом слое.

У самок норок *Sapphire* зафиксировано наибольшее количество телец Гассаля в тимической дольке – 7,77±1,18, что в 1,8 раза превышает количество телец у самок *Standard (*p <0,05*).*

У самок норок *Standard* и *Sapphire* количество телец Гассаля в дольке было выше по сравнению с самцами в 1,8 раз (p <0,05) и в 3 раза соответственно (p <0,001).

Отмечается увеличение телец Гассаля в дольке относительно предшествующего периода (возраст 1 день). У самцов увеличение числа телец зафиксировано в 2 раза, у самок *Lavender* – в 2,4 раза, у самок *Standard* – в 3 раза и у самок *Sapphire* – в 6 раз (p <0,001).

Отмечается разрастание соединительнотканных структур между дольками и вокруг сосудов, что приводит у некоторых особей к утолщению междолевых септ и лучшей визуализации кровеносных сосудов.

В тимусе большинства животных в 45-дневном возрасте отмечаются первоначальные элементы регрессии - появление липоцитов в междольковых септах, а также на периферии вокруг капсулы тимуса. Расположение липоцитов в септах может быть единичное или небольшими скоплениями, приводящими к замещению незначительных участков паренхимы жировой тканью. В таких случаях край долек становится изрезанный (фестончатый).

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

Анатомическое строение и топография тимуса американских норок опытных групп не имели видимых отличий от анатомического строения органа животных контрольных групп.

Весовые показатели тимуса. Возрастные изменения абсолютной и относительной массы тимуса в доотъемный период у щенков норок *Standard,* полученных от интактных родительских пар и пар, в рацион которых вводили Биостил, представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Динамика абсолютной и относительной массы тимуса американских норок *Standard* на фоне Биостила

Возраст, дни	♀		♂	
	контроль	опыт	контроль	опыт
1	0,020±0,004 0,18±0,03	0,022±0,004 0,23±0,04	0,020±0,004 0,18±0,03	0,022±0,004 0,23±0,04
45	0,83±0,15 0,22±0,04	0,58±0,06 0,17±0,02	0,50±0,07*2 0,15±0,03	0,79±0,05 *1 0,19±0,02

Примечание: в числителе – абсолютная масса тимуса в граммах, в знаменателе – относительная масса тимуса в %; *1 – между самцами и самками опытных групп при р <0,05; *2 – между самцами и самками контрольных групп при р <0,05

Весовые характеристики тимуса норок опытных групп в доотъемный период находились в пределах значений контрольных групп с незначительными колебаниями (табл. 15).

Значение абсолютной массы тимуса у норчат в возрасте 45 дней зависело от половой принадлежности. В опытной группе абсолютная масса тимуса самцов превышала показатель у самок на 26,6 % (р <0,05), в то время как в контрольной группе масса тимуса самцов на 39,8 % была ниже массы самок (р <0,05). Относительно предшествующего периода абсолютная масса тимуса увеличилась к 45 дню у самок опытной группы в 26,36 раз, у самцов в 35,9 раз (в контроле – в 41,5 и в 25 раз, соответственно).

Относительная масса тимуса к 45 дню снижается у щенят опытных групп и контрольной группы самцов в1,2-1,35 раза, и только у самок группы сравнения отмечается незначительный рост данного показателя в 1,2 раза (р >0,05).

Морфометрические и гистологические особенности тимуса. Данные морфометрического исследования представлены в таблице 16.

.

Таблица 16– Морфометрические показатели тимуса американской норки *Standard* в динамике

Возраст, дней	группа	Площадь сечения дольки, мм^2	Площадь корковой зоны		Площадь мозговой зоны,		Корково-мозговой индекс	Среднее кол-во телец Гассаля в дольке тимуса
			мм^2	%	мм^2	%		
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

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

Новорожденные. Размер тимических долек у новорожденных норок опытных групп не имел достоверных различий с показателями контрольных групп. В дольках тимуса норчат опытной группы, как и контрольной, просматривается деление на зоны, однако в 75 % срезов кортико-медуллярная граница просматривается нечетко. Распределение коркового и мозгового вещества в дольке тимуса опытных групп соответствует показателям животных контрольных групп.

Возраст 45 дней. Деление тимуса на дольки сохранено. Между некоторыми дольками среза тимуса отмечено стирание границ с плавным переходом одной дольки в другую. Такие изменения зафиксированы у 25 % самок и самцов опытных групп (в контроле 50 %). В некоторых участках тимуса у 50 % самок и 25 % самцов опытных групп зафиксировано незначительное утолщение междолевых септ (в контроле - 50 % и 50 %, соответственно), края долек становятся фестончатыми. Деление долек тимуса на зоны просматривается достаточно четко у самок и самцов опытных и контрольных групп.

В указанном возрасте тимус норок опытных групп характеризовался дольками большего размера по сравнению с контролем: у самок разница составила 33,3 %, у самцов – 30,4 % ($p < 0,05$). У самок опытной группы доля коркового и мозгового вещества находилась на уровне контроля, у самцов опытной группы зафиксировано расширение корковой зоны на 10,9% и уменьшение площади мозговой зоны на 9,6 % (табл.16). Разница линейных и относительных величин не приводила к достоверной разнице корково-мозгового индекса между животными опытных и контрольных групп.

Расчёт относительных значений коркового и мозгового вещества показал, что к 45-дневному возрасту относительно предшествующего периода (возраст 1 день) и в опытных, и в контрольных группах происходит сужение коркового вещества и расширение мозговой зоны тимической дольки ($p < 0,05$), при этом у щенков опытных групп степень сужения корковой зоны ниже, чем у животных контрольных групп (у самцов - $p < 0,05$). Изменение соотношения зон в дольке к возрасту 45 дней приводит к достоверному снижению корково-мозгового индекса

у самок опытной группы в 1,97 раз, у самцов – в 1,55 раз (в контроле в 2,14 и 1,9 раз, соответственно).

В мозговом веществе тимуса норок *Standard* в возрасте 45 дней зафиксированы тельца Гассаля на разных стадиях развития. Формы и распределение телец в дольках тимуса соответствует таковым в контрольных группах. По сравнению с предшествующим периодом (возраст 1 день) в дольке тимуса норок опытных групп увеличивается количество молодых и зрелых телец, а также увеличивается общее количество телец Гассаля у самцов в 2,18 раз, у самок – в 2,53 раза ($p < 0,05$) (у самок контрольной группы – в 3,03 раза, у самцов – $p > 0,05$).

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

Весовые показатели тимуса. Возрастные изменения абсолютной и относительной массы тимуса в доотъемный период у щенков американских норок *Sapphire,* полученных от интактных родительских пар и пар, в рацион которых вводили Биостил, представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Динамика абсолютной и относительной массы тимуса американских норок *Sapphire* на фоне Биостила

Возраст, дни	♀		♂	
	контроль	опыт	контроль	опыт
1	0,015±0,003 0,16±0,03	0,015±0,003 0,16±0,05	0,015±0,003 0,16±0,03	0,015±0,003 0,15±0,04
45	0,51±0,09 0,15±0,02	0,68±0,08 0,19±0,02	0,49±0,07 0,12±0,02	1,24±0,1**[1, **2] 0,27±0,02 *[1, **2]

Примечание: в числителе – абсолютная масса тимуса в граммах, в знаменателе – относительная масса тимуса в %; *1 - между самцами и самками опытных групп при $p < 0,05$; **1 - при $p < 0,01$; *2 - между контролем и опытом при $p < 0,05$, **2 - при $p < 0,01$

У новорожденных щенков опытной группы весовые характеристики тимуса находились в пределах значений контрольной группы (табл. 22).

В 45 дней у самок опытной группы не было выявлено достоверной разницы относительной и абсолютной масс тимуса по сравнению с аналогами из контроля.

Весовые характеристики тимуса самцов опытной группы в указанный возраст значительно отличались от таковых значений в других группах (табл. 22). Абсолютная масса тимуса самцов опытной группы в этот период превышала показатель контроля на 60,48 % ($p < 0,01$) и показатель у самок опытной группы на 45,2 % ($p < 0,01$). Относительно предшествующего периода абсолютная масса тимуса увеличилась к 45 дню у самок опытной группы в 45,33 раза, у самцов в 82,67 раза (в контроле в 34 и в 32,7 раза, соответственно).

Относительная масса тимуса самцов опытной группы превышала относительную массу тимуса аналогов из контроля в 2,25 раза ($p < 0,001$), самок опытной группы – в 1,42 раза ($p < 0,01$). К 45 дню у щенков опытных групп отмечено увеличение данного показателя в 1,3 раза у самок ($p > 0,05$) и в 1,8 раза у самцов ($p < 0,01$) (у самцов контрольной группы – снижение в 1,3 раза, у самок – значение на уровне предшествующего периода).

Морфометрические и гистологические исследования. Данные морфометрического исследования представлены в таблице 18.

Новорожденные. Тимус новорожденных норок опытной группы ^{Sapphire} характеризуется дольками меньшего размера по сравнению с контролем, разница составила 58,6 % ($p < 0,05$). Соответственно возникала разница линейных размеров коркового и мозгового вещества, но распределение зон в дольке норок опытной группы соответствовало значениям контрольной группы. Как и у животных контроля в дольке тимуса норок опытных групп корково-мозговая граница выражена нечетко.

Возраст 45 дней. Деление тимуса на дольки сохранено, в некоторых участках отмечено стирание границ между дольками с плавным переходом одной дольки в другую. Такие изменения зафиксированы у 75 % самок и 25 % самцов опытных групп (в контроле 100 % и 50 % соответственно).

Таблица 18 - Морфометрические показатели тимуса американской норки *Sapphire* в динамике

Дн.	группа	Площадь сечения дольки, мм^2	Площадь корковой зоны		Площадь мозговой зоны,		Корково-мозговой индекс	Кол-во телец Гассаля
			мм^2	%	мм^2	%		
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	0,06±0,03^{*2}	0,05±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±5,0^{*2}	0,18±0,02^{*3}	20,57±2,31^{**2}	3,75±0,46^{**2}	5,1±1,3

Примечание: *1 - между контрольными самками и самцами при p <0,05, **1 - p <0,01; *2 – Между группами опыт и контроль при p <0,05, **2 – при p <0,01; *3 – между опытными самками и самцами при p <0,05

В некоторых участках среза тимуса отмечено утолщение междолевых септ, края долек становятся фестончатыми. Такие изменения зафиксированы в опытных группах у самок в 75 % (в контроле – в 25 %), у самцов в 50 % (в контроле – не отмечено). Деление дольки тимуса на корковое и мозговое вещество просматривается более четко на срезах тимуса животных опытных групп по сравнению с животными контрольных групп

В форме долек между самцами и самками опытных групп выявлены отличия. У самок преобладали дольки ланцетовидной формы, более узкие, вытянутые, у самцов – дольки широкие округло-овальные, овально-вытянутые, многоугольные. У животных контрольных групп различий между формами дольки не зафиксировано, преобладающая форма – округло-овальная, удлиненно-овальная, ланцетовидная.

Вследствие интенсивного роста тимуса животных опытных групп в возрастной период 1-45 дней происходит выравнивание значений площади долек тимуса у самок опытных и контрольных групп, а у самцов опытных групп превышение показателей контроля. Площадь тимической дольки самцов опытной группы составляет 0,67±0,06 мм^2, разница с контрольной группой составила 49,25 % ($p < 0,05$), соответственно возникает достоверная разница абсолютной и относительной масс тимуса, приводящая к статистически значимому отличию корково-мозгового индекса (у опытных самцов – 3,75±0,46, в контроле – 1,58±0,25, $p < 0,01$).

Анализ данных морфометрии показывает, что 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, составив у самок 80,32±1,34 % и у самцов 78,74±2,0 % (разница с контролем составила 21,58 % у самок и 17,41 % у самцов, $p < 0,05$).

Изменение соотношения коркового и мозгового вещества приводят к увеличению корково-мозгового индекса у норок опытных групп: у самок – в 3,05 раза (3,87±0,35 – в опытной и 1,27±0,15 – в контрольной, $p < 0,01$), у самцов – в 2,37

раза (3,75±0,46 – в опытной и 1,58±0,25 – в контрольной, p <0,01). Данное изменение корково-мозгового индекса связано с активацией лимфоцитопоэза в тимусе норок опытных групп.

У самок опытных групп зафиксировано меньшее число телец Гассаля по сравнению с самками контрольных групп (у животных контрольной группы – 7,77±1,18 тельца на дольку тимуса, у животных опытной группы – 4,41±1,0, p <0,05). У самок и самцов опытных групп не выявлено разницы по этому показателю, в то время как в контроле были выявлены половые отличия по количеству телец в дольке тимуса, у самок было отмечено превышение на 5 телец в дольке относительно самцов. Тельца визуализируются не во всех дольках тимуса. У норок опытных групп преобладающими формами являются юные и молодые, при этом тельца небольшие по размеру. По сравнению с предшествующим периодом (возраст 1 день) увеличивается общее количество телец Гассаля в дольке тимуса у норок опытных групп у самцов в 3,5 раза, у самок – в 3,04 раза (p <0,05) (в контроле – в 2,12 и 5,97 раз, соответственно); увеличивается количество молодых и зрелых телец Гассаля в дольке тимуса.

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

Весовые показатели тимуса. Возрастные изменения абсолютной и относительной массы тимуса щенков американских норок *Lavender,* полученных от интактных родительских пар и пар, в рацион которых вводили Биостил, представлены в таблице 19.

У новорожденных норчат опытной группы весовые характеристики тимуса находились в пределах значений контрольной группы.

В 45 дней у самок опытной группы не было выявлено статистически значимой разницы абсолютной и относительной массы тимуса относительно аналогов из контроля.

Таблица 19 – Динамика абсолютной и относительной массы тимуса американских норок *Lavender* на фоне Биостила

Возраст, дни	♀		♂	
	контроль	опыт	контроль	опыт
1	0,018±0,003 0,17±0,03	0,02±0,002 0,15±0,02	0,018±0,003 0,17±0,03	0,02±0,002 0,15±0,02
45	0,58±0,07 0,19±0,03	0,79±0,06 0,25±0,01	0,45±0,02 0,125±0,003	1,25±0,2 * 0,29±0,03 *

Примечание: в числителе – абсолютная масса тимуса в граммах, в знаменателе – относительная масса тимуса в %, * - между контролем и опытом при $p < 0,05$

Весовые характеристики тимуса самцов опытной группы в указанный возраст значительно отличались от таковых значений в других группах (табл. 19). Абсолютная масса тимуса самцов опытной группы в этот период превышала показатель контроля на 64,0 % ($p < 0,05$). Тимус в доотъемный период характеризовался интенсивным ростом. Относительно предшествующего периода абсолютная масса тимуса увеличилась к 45 дню в 39,5 раз у самок и в 62,5 раза у самцов опытных групп (в контроле – в 32,2 и в 25 раз, соответственно).

Относительная масса тимуса самцов опытной группы превышала относительную массу тимуса аналогов из контроля в 2,32 раза ($p < 0,05$). К 45 дню у щенков опытных групп отмечено увеличение данного показателя в 1,7 раза у самок и в1,9 раза у самцов ($p < 0,05$) (у щенков контрольной группы – у самок – значение на уровне предшествующего периода, у самцов – снижение в 1,3 раза).

Морфометрические и гистологические исследования. Данные морфометрических исследований представлены в таблице 20.

Новорожденные. Проведенная морфометрия показала, что в тимусе новорожденных норок опытной группы *Lavender* размер долек в 2 раза меньше, чем у животных контрольной группы ($p < 0,05$). Соответственно возникала разница линейных размеров коркового и мозгового вещества, но распределение зон в дольке норок опытной группы соответствовало значениям животных контрольной группы. В дольке тимуса норчат опытной группы, как и контрольной, просматривается деление на корковое и мозговое вещество с четкой кортико-медуллярная границей.

Таблица 20 – Морфометрические показатели тимуса американской норки *Lavender* в динамике

Возраст, дней	группа	Площадь сечения дольки, мм^2	Площадь корковой зоны		Площадь мозговой зоны,		Корково-мозговой индекс	Кол-во телец Гассаля
			мм^2	%	мм^2	%		
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	0,1±0,02 *2	85,90±1,3	0,016±0,002*2	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 **2	0,18±0,03	21,19±2,18 **2	3,27±0,38 *2	4,58±0,94
	♂кон	0,34±0,07 *1	0,27±0,05	70,18±3,8	0,11±0,02 *1	29,83±3,8	2,44±0,47	4,57±1,19
	♂оп	0,73±0,11 *2	0,69±0,10 *2	77,57±1,99**2	0,22±0,04 *2	22,43±1,99 **2	3,28±0,46	4,08±0,74

Примечание: *1 - Между самцами и самками контрольных групп при p <0,05, **1 - при p <0,01; *2 - Между опытной и контрольной группой при p <0,05, **2 - p <0,01

Возраст 45 дней. Деление тимуса на дольки сохранено, в некоторых участках отмечено стирание границ между дольками с плавным переходом одной дольки в другую. Такие изменения зафиксированы у 25 % самок и у 50 % самцов опытных групп (в контроле 25 % и 75 % соответственно).

В некоторых участках среза тимуса отмечено утолщение междолевых септ, в таких участках края долек становятся неровными. Такие изменения зафиксированы у самок опытных в 75 % (в контроле – 25 %), у самцов в 25 % (в контроле – 50 %). Деление дольки тимуса на корковое и мозговое вещество просматривается, однако в 50 % у самцов и самок опытных групп кортико-медуллярная граница нечеткая, у норок контрольных групп кортико-медуллярная граница выражена четко.

Дольки тимуса самцов опытной группы имели достоверные отличия от контроля по форме и линейным характеристикам (рис. 22). Площадь сечения дольки тимуса самцов опытной группы составила 0,73±0,11 мм^2, что превышало показатель контроля на 53,42 % ($p < 0,05$). При микроскопии разница размеров дольки проявлялась изменением формы долек. У самцов норок опытной группы преобладают широкие округло-овальные, многоугольные дольки, в то время как у 75 % самцов контрольной группы – дольки узкие вытянутые ланцетовидные.

У самцов опытной группы в возрасте 45 дней по сравнению с контролем увеличение площади тимической дольки приводило к разнице линейных показателей коркового и мозгового вещества ($p < 0,05$). У самок опытной группы данные показатели достоверной разницы с контролем не имели, однако наметилась тенденция увеличения площади коркового вещества в дольке (разница показателей составила 23 %) и, соответственно, уменьшения площади мозгового вещества.

Пересчет линейных показателей в относительные величины показал, что в дольке тимуса самок и самцов опытных групп происходит расширение корковой зоны относительно показателя контрольной группы на 13 % ($p < 0,01$) и на 7,4 % ($p < 0,05$), соответственно, и у самок приводит к достоверному увеличению коркового-мозгового индекса в 1,8 раза ($p < 0,05$).

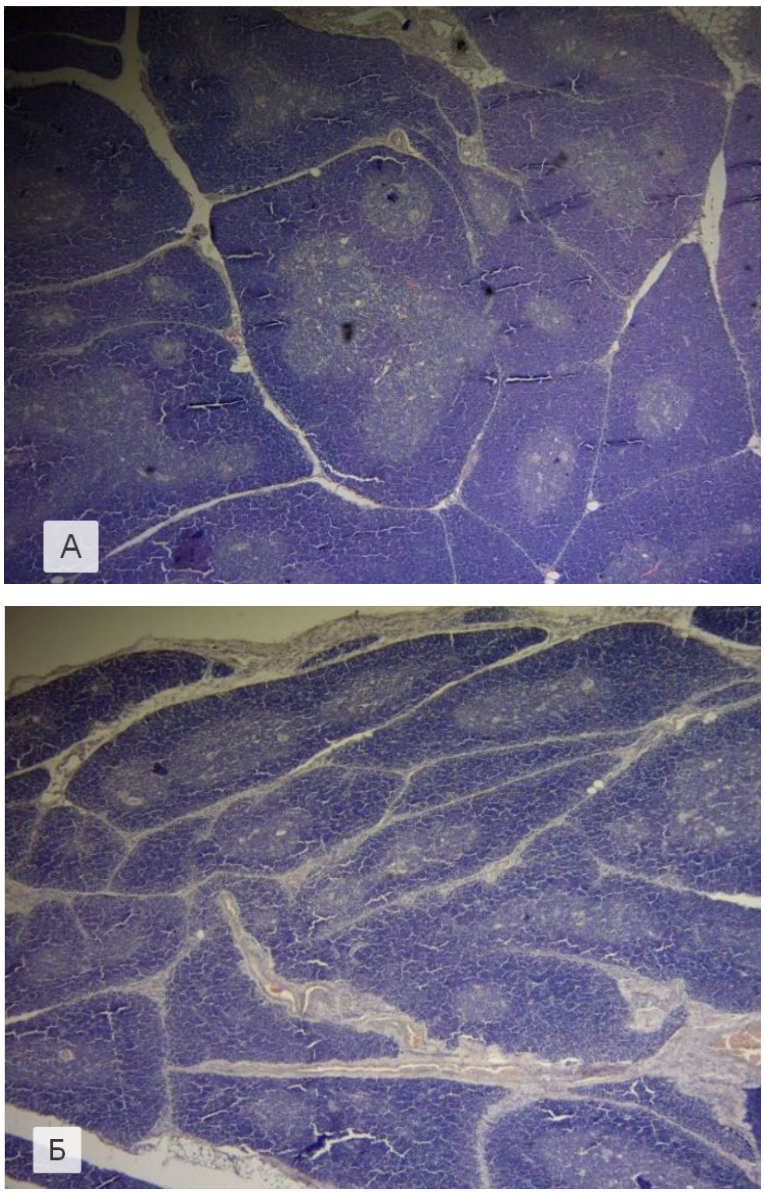


Рисунок 22 – Тимус самца американской норки *Lavender*, возраст 45 дней: А – опытная группа, Б – контрольная группа. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. ×10

В опытных группах не выявлено половых отличий в линейных показателях дольки тимуса, в то время как у самок контрольных групп дольки тимуса превышают размеры долек самцов в 2,24 раза ($p < 0,05$). Что, соответственно, приводило к разнице линейных показателей коркового и мозгового вещества между самками и самцами контрольных групп ($p < 0,05$).

Расширение корковой зоны и увеличение корково-мозгового индекса к моменту отсадки может говорить об активации лимфоцитопоэза у самок норок, полученных от родителей, получавших Биостил.

Преобладающими формами телец Гассаля в мозговой зоне тимуса у норок опытных групп в возрасте 45-дней являются юные и молодые, единично встречаются одноклеточные и зрелые. Тимические тельца визуализируются не во всех дольках тимуса. По сравнению с предшествующим периодом (возраст 1 день) увеличивается общее количество телец Гассаля в дольке тимуса норок опытных групп у самцов в 1,8 раза, у самок – в 2 раза ($p < 0,05$); увеличивается количество молодых телец и зрелых телец Гассаля в дольке тимуса. Такие же изменения в численности и типе телец Гассаля зафиксированы и у норчат контрольных групп.

2.6 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

Для изучения влияния Биостила на рост и развитие щенков животным опытных групп препарат вводили в корм пятидневными курсами с перерывом между ними три дня ежемесячно в дозе 0,025 мл/кг массы тела для норок *Standard* и *Sapphire* и в дозе 0,0125 мл/кг для норок *Lavender*.

Американская норка Standard. Динамика весовых показателей американской норки *Standard* в послеотъемный период представлена в таблице 21 и на рисунке 23.

На момент отсадки масса тела между самками опытной и контрольной группы и самцами опытной и контрольной группы достоверной разницы не имела и составила у самок 334 г, у самцов – 394-396 г. Прирост массы в опытных группах происходил медленнее и к 90-дневному возрасту масса тела самок контрольных групп превышала показатель опытных на 8,91 % ($p < 0,01$), самцов контрольных групп – на 12,95 % ($p < 0,01$).

Интенсивность роста самок между 90-120-дневным возрастом выше в опытной группе. Абсолютный прирост в этот период на 37,5 % превышал показатель контроля, относительный прирост – на 11,6 %. В результате скачка роста, начиная со 120-дневного возраста, масса тела самок оставалась примерно на одном уровне до 180-дневного возраста.

Таблица 21 – Динамика весовых показателей американской норки *Standard* в возрасте 50-180 дней

Возраст, дни	Контрольная группа				Опытная группа			
	Масса тела, г	Прирост за 30 дней			Масса тела, г	Прирост за 30 дней		
		Абсолютный, г	Среднесуточный, г	Относительный по Броди, %		Абсолютный, г	Среднесуточный, г	Относительный по Броди, %
самки								
50	334,81± 10,54				334,67 ±7,17			
90	846,14±20,04	511,33	12,78	86,60	770,71±15,68**2	436,04	10,90	78,89
120	1013,32±24,0	167,18	5,57	17,98	1038,24±22,9	267,53	8,92	29,58
150	1199,17±33,05	185,85	6,20	16,80	1142,35±25,47	104,11	3,47	9,55
180	1097,37±31,47	-101,80	-3,39	-8,87	1027,78±28,92	-114,57	-3,82	-10,56
самцы								
50	394,74±17,58**1				396,52±10,39**2			
90	1132,25±21,06**1	737,51	18,44	96,60	985,57±20,60**1, **2	589,05	14,73	85,24
120	1553,24±33,57**1	420,99	14,03	31,35	1480,0±24,38**1	494,43	16,48	40,11
150	1892,94±54,06**1	339,70	11,32	19,71	1929,21±37,83**1	449,21	14,97	26,35
180	1792,78±59,78**1	-100,16	-3,34	-5,44	1722,90±45,52**1	-206,31	-6,88	-11,30

Примечание: достоверные отличия самцов от самок внутри группы: **1 – p <0,01, между норками опытной и контрольной групп: **2 – p <0,01

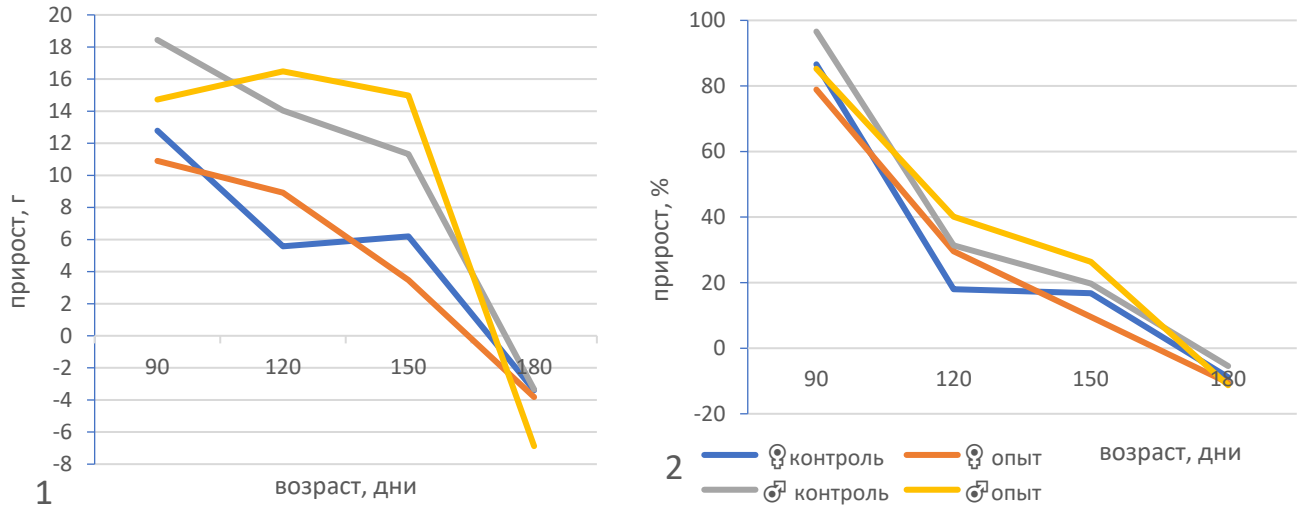


Рисунок 23 – Динамика весовых показателей американской норки *Standard* в 50-180-дневном возрасте: 1 – среднесуточный прирост, 2 – относительный прирост массы тела

Увеличение приростов массы тела после 90-дневного возраста отмечено и в опытной группе самцов. В 120-дневном возрасте превышение абсолютного прироста за 30 дней составило 14,9%, относительного прироста – 8,76 %. К 150- дневному возрасту эта тенденция сохраняется, среднесуточные приросты на 24,4 % превышают контроль.

К 180-дневному возрасту во всех группах происходит снижение весовых показателей по сравнению с предшествующим периодом (возраст 150 дней). Масса тела у самцов контрольной группы снизилась на 5,6 %, у самок контрольной группы – на 9,2 %, самцов и самок опытной группы – на 11-12 % ($p < 0,01$).

Интенсивность роста в исследуемые периоды снижается к 180-дневному возрасту во всех группах, это выражается в ежемесячном снижении значений абсолютного, среднесуточного и относительного прироста.

Среди самцов опытной и контрольной группы в возрастной период 50-180 дней падежа не было. У самок опытной группы к 90-дневному возрасту отмечалось снижение сохранности до 91,3 %, что было ниже значения контроля в это период на 4,35 %. В последующие исследуемые периоды сохранность в группах оставалась на этом же уровне.

Американская норка Sapphire. Динамика весовых показателей американской норки *Sapphire* представлена в таблице 22 и на рисунке 24.

В 50-дневном возрасте масса тела самок опытной и контрольной группы составила 364,2 - 368,0 г. До 120-дневного возраста среднесуточные привесы опытной группы были ниже, чем в контрольной на 11,3 % в 90 дней и 13,9 % в 120 дней, что приводило к разнице массы тела в 90-дневном возрасте – 5 %, в 120 - дневном возрасте – 5,8 % ($p < 0,05$).

Масса тела самцов опытной группы при отсадке достоверно превышала показатели контроля на 6,95% и составила 442,94±13,33 г. Колебания среднесуточного прироста привели к выравниванию значения массы тела к 150 - дневному возрасту в группах, составив 1984 г.

Таблица 22 – Динамика весовых показателей американской норки *Sapphire* в возрасте 50-180 дней

Возраст, дни	Контрольная группа				Опытная группа			
	Масса тела, г	Прирост за 30 дней			Масса тела, г	Прирост за 30 дней		
		Абсолютный, г	Среднесуточный, г	Относительный по Броди, %		Абсолютный, г	Среднесуточный, г	Относительный по Броди, %
самки								
50	364,2±8,63				367,97±8,76			
90	845,83±9,89	490,40	12,26	80,47	803,33±17,56*[1]	435,36	10,88	74,34
120	1083,57±16,0	252,45	8,42	25,74	1020,88±23,52*[1]	217,55	7,25	23,85
150	1255,95±28,87	148,90	4,96	12,60	1190,0±25,93	169,12	5,64	15,30
180	1106,33±29,06	-149,62	-4,99	-12,67	1097,65±27,16	-92,35	-3,08	-8,07
самцы								
50	412,16±7,98**[2]				442,94±13,33*[1,]**[2]			
90	1159,38±19,91**[2]	751,32	18,78	95,37	1075,26±37,09**[2]	632,32	15,81	83,30
120	1678,1±36,04**[2]	518,52	17,28	36,45	1617,67±24,90**[2]	542,41	18,08	40,28
150	1984,29±45,15**[2]	302,29	10,08	16,49	1984,64±37,7**[2]	366,97	12,23	20,37
180	1858,57±51,47**[2]	-125,72	-4,19	-6,54	1808,57±34,49**[2]	-176,07	-5,87	-9,28

Примечание: достоверные отличия между норками опытной и контрольной групп: *1– p <0,05, самок от самцов внутри группы: **2 – 0,01

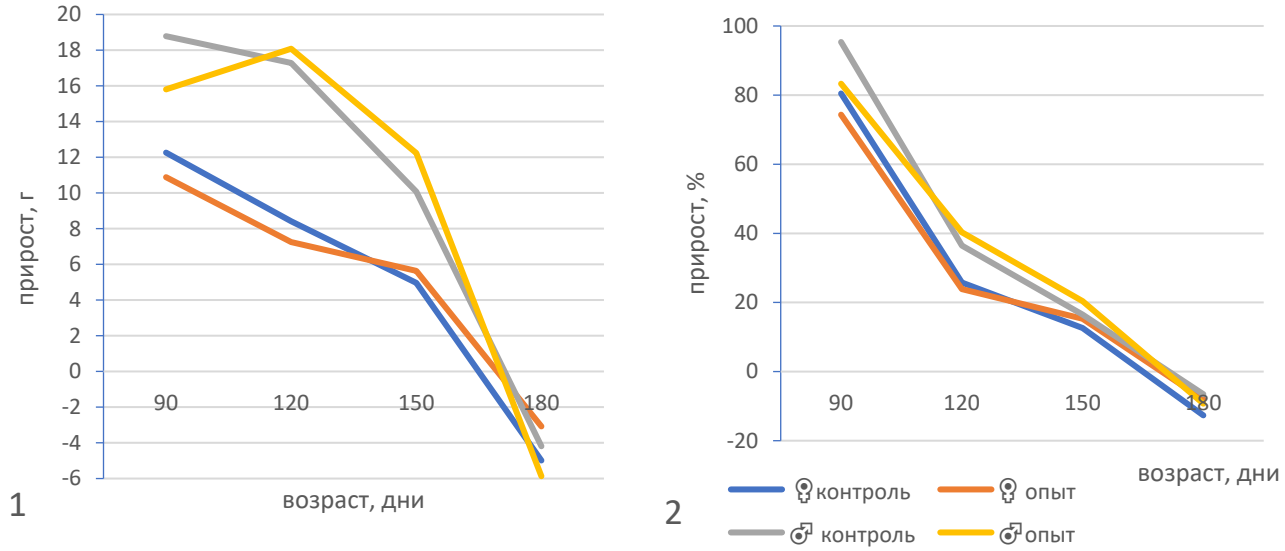


Рисунок 24 – Динамика весовых показателей американской норки *Sapphire* в 50- 180-дневном: 1 – среднесуточный прирост, 2 – относительный прирост массы тела

Во всех группах отмечается ежемесячное снижение абсолютного и относительного приростов, что указывает на уменьшение интенсивности роста от момента отсадки до 150-дневного возраста (рис. 24). Начиная со 150-дневного до 180-дневного возраста во всех группах происходит 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.

Признаки полового диморфизма просматриваются, начиная с 50-тидневного возраста (табл.22). На всех этапах развития отмечено достоверное превышение массы тела самцов опытной и контрольной группы над показателями самок ($p < 0,01$).

Сохранность норок *Sapphire* у самок составила 100 %, у самцов опытной группы происходило снижение сохранности к 150-дневному возрасту до 89,74 %, в контроле падежа зафиксировано не было.

Американская норка Lavender. Масса тела самок *Lavender* опытной группы в 50-дневном возрасте превышала показатели контроля на 6,76 % ($p < 0,05$) и составила 382,0±8,17 г (табл. 23).

Интенсивность роста самок контрольной группы между 50 -150-дневным возрастом превышала опытную, приводя к разнице среднесуточных привесов на 1 - 2 г, относительного прироста на 1-2 %. В 150-дневном возрасте масса тела самок опытной группы имела отличие с контролем 10 % ($p < 0,01$), составив 1014,17±18,0 г (опыт) и 1127,22±31,13 г (контроль). К 180-дневному возрасту значения веса самок выровнялись.

Достоверных отличий в весовых показателях самцов выявлено не было. Более интенсивный рост самцов контрольной группы отмечен в возрастной период 50-90 дней (рис. 25), у самцов опытной группы – в возрастной период 120-150 дней. К 180-дневному возрасту потеря массы тела самцами контрольной группы составила 27,11 г, что в 5 раз меньше, чем в опытной, вследствие чего к 180 - дневному возрасту масса самцов опытной группы был несколько ниже значений контрольной группы.

Таблица 23 – Динамика весовых показателей американской норки *Lavender* в возрасте 50-180 дней

Возраст, дни	Контрольная группа				Опытная группа			
	Масса тела, г	Прирост за 30 дней			Масса тела, г	Прирост за 30 дней		
		Абсолютный, г	Среднесуточный, г	Относительный по Броди, %		Абсолютный, г	Среднесуточный, г	Относительный по Броди, %
самки								
50	356,17±7,53				382±8,17^{*2}			
90	806,67±12,78	458,45	11,46	78,31	758,33±13,41^{*2}	376,33	9,41	66,00
120	987,78±19,76	205,38	6,85	22,39	927,14±28,72	168,81	5,63	20,03
150	1127,22±31,13	107,22	3,57	9,99	1014,17±18,0^{*2}	87,03	2,90	8,97
180	927,22±54,87	-200,00	-6,67	-19,47	920,0±31,17	-94,17	-3,14	-9,74
самцы								
50	382,29±11,12*^{1}				414,5±13,09*^{1}			
90	1125,77±21,9^{***1}	761,46	19,04	99,80	1083,0±30,52^{***1}	668,50	16,71	89,28
120	1588,5±32,26^{***1}	475,69	15,86	34,43	1543,57±20,08^{***1}	460,57	15,35	35,07
150	1856,0±55,6^{***1}	236,56	7,89	13,61	1924,29±33,42^{***1}	380,72	12,69	21,96
180	1828,89±30,57^{***1}	-27,11	-0,90	-1,47	1786,43±46,22^{***1}	-137,86	-4,60	-7,43

Примечание: достоверные отличия самок от самцов внутри группы: *1 – p <0,05, ^{***1} – p <0,001, между норками опытной и контрольной групп: ^{*2} – p <0,05

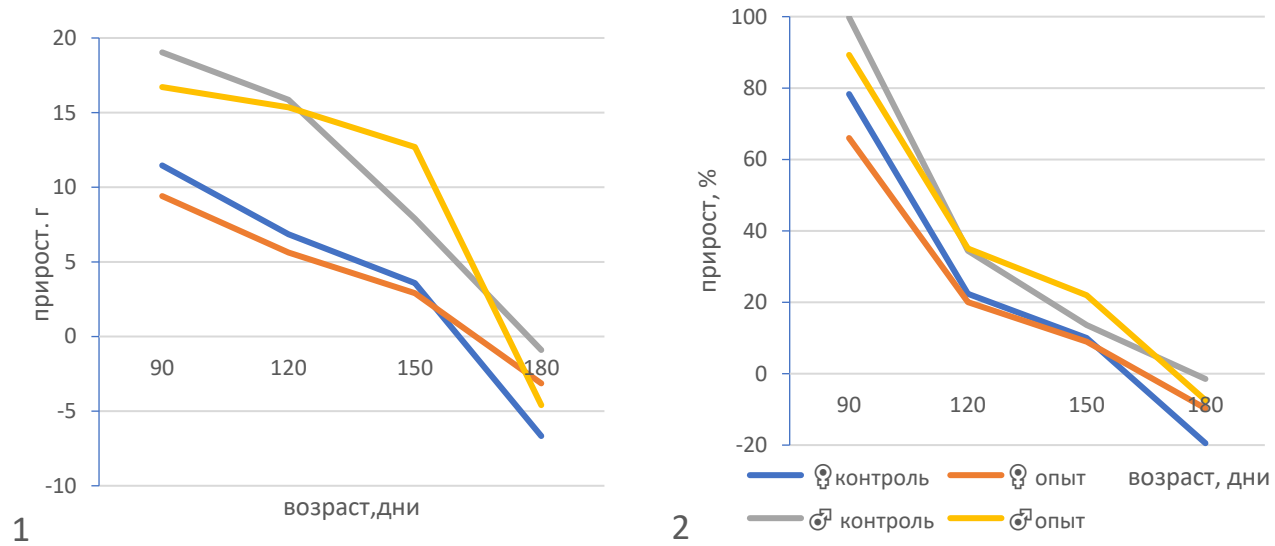


Рисунок 25 – Динамика весовых показателей американской норки *Lavender* в 50- 180-дневном возрасте: 1 – среднесуточный прирост, 2 – относительный прирост массы тела

Интенсивность роста в исследуемые периоды снижается к 180-дневному возрасту во всех группах, это выражается в ежемесячном снижении значений абсолютного, среднесуточного и относительного прироста. В исследуемый период (от 50 до 180 дней) интенсивность роста самцов была выше, чем у самок. Масса тела самцов во все возрастные периоды достоверно превышает массу тела самок.

Падеж норок *Lavender* в опытных и контрольных группах от момента отсадки до 180-дневного не зафиксирован.

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

Тимус американских норок опытных и контрольных имел схожее анатомическое строение и топографию. После применения Биостила тимус сохранял морфологические черты: дольчатость строения, деление долек на зоны, наличие телец Гассаля в мозговом веществе.

2.7.1 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.26).

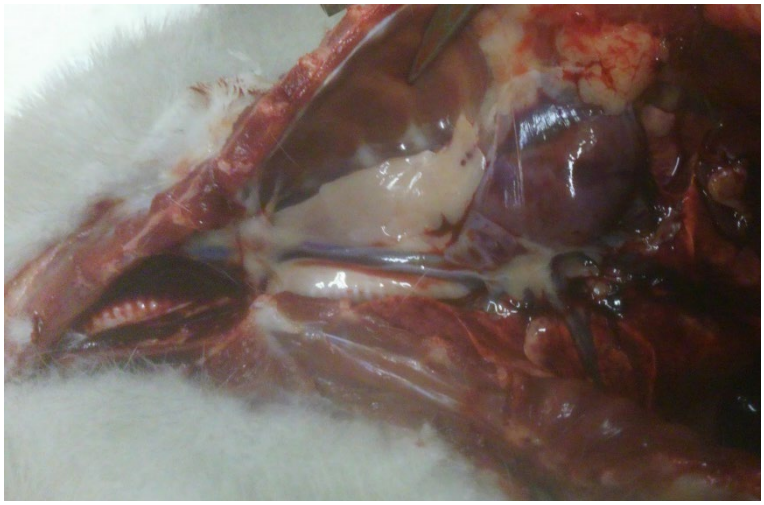


Рисунок 26 - Топография тимуса американской норки *Lavender,* возраст 90 дней. Нативный препарат, вид справа

В 180-дневном возрасте процессы жировой трансформации тимуса более выражены. Тимическая ткань в виде узкой, в некоторых местах суженной, ленты

располагается в пределах от 1-2 ребра до 5-6-7 ребра (рис. 27). При значительном липоматозе жировая ткань замещает тимическую ткань в краниальной части тимуса, смещая краниальный полюс каудально до 2-3 ребра, а также замещает в области основания сердца, сдвигая каудальный полюс краниально до 5-6 ребра. Видимая граница между тимической тканью и жировой сохраняется также четко, как и у 40-дневных щенков.

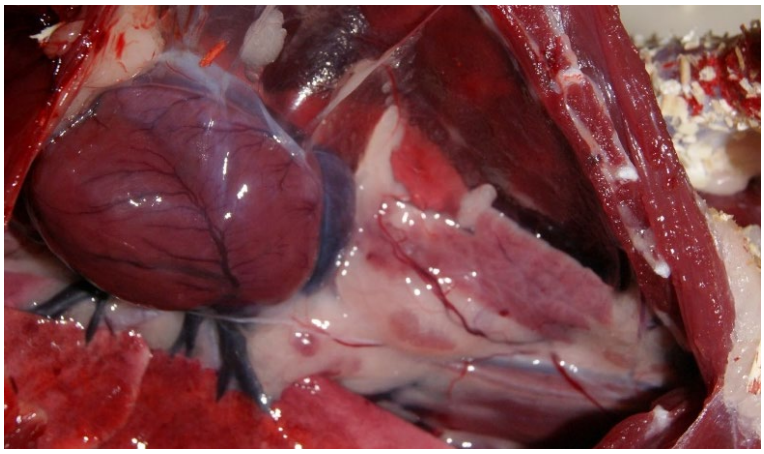


Рисунок 27 - Топография тимуса американской норки *Sapphire*, возраст 180 дней. Нативный препарат, вид слева

Динамика абсолютной и относительной массы тимуса. Изменение относительной массы тимуса является одним из признаков возрастной инволюции железы. Для определения динамики массы тимуса американских норок *Standard, Sapphire, Lavender* нами была проведена сравнительная оценка абсолютной и относительной массы тимуса в возрастные периоды: 45, 90 и 180 дней. Данные представлены в таблице 24.

В исследуемые периоды до 90-дневного возраста отмечается увеличение абсолютной массы тимуса. В период 90-180 дней рост тимуса останавливается и начинается естественный процесс – возрастная инволюция, характеризующаяся снижением абсолютной и относительной масс тимуса. Относительная масса в 180 дней приобретает минимальные значения, составив у самцов *Sapphire* 0,03 %, у самок и самцов *Standard* и самцов *Lavender* – 0,06 %, у самок цветных генотипов – 0,07-0,08%.

Таблица 24 – Возрастные изменения абсолютной и относительной массы тимуса американских норок *Standard, Sapphire, Lavender*

Возраст, дни	Генотип					
	Standard		*Sapphire*		*Lavender*	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂
45	0,83±0,15 0,22±0,04	0,50±0,07 0,15±0,03	0,51±0,09 0,15±0,02	0,49±0,07 0,12±0,02	0,58±0,07 0,19±0,03	0,45±0,02 0,125±0,003 *2
90	2,36±0,04 0,27±0,02	2,68±0,41 0,23±0,03	2,36±0,33 0,29±0,05	3,71±0,71 0,31±0,04	1,9±0,44 0,25±0,06	3,64±0,26 *2 0,32±0,02 *1
180	0,64±0,07 0,057±0,004	0,97±0,21 0,06±0,01	0,81±0,14 0,08±0,01	0,60±0,18 0,03±0,01 *2	0,63±0,12 0,07±0,01	1,03±0,15 0,06±0,01

Примечание: в числителе – абсолютная масса тимуса в граммах, в знаменателе – относительная масса тимуса в %; *1 – между самцами *Standard* и *Lavender* при p <0,05, *2 – между самцами и самками внутри генотипа при p <0,05

Влияние генотипа на весовые показатели тимуса было выявлено у самцов в 90 дней. Относительная масса тимуса самцов норок *Lavender* составила 0,32±0,02%, что в 1,39 раз превышала данные самцов генотипа *Standard* (p <0,05).

Весовые показатели тимуса цветных норок в некоторые возрастные периоды имели половые отличия. Среднее значение абсолютной массы тимуса 90-дневных самцов генотипа *Lavender* превосходила данную величину самок внутри генотипа на 47,8 % (в 1,92 раза) (p <0,05).

В 180-дневном возрасте тимус самцов *Sapphire* имел наименьшую относительную массу (0,03±0,01%), а у самок – наибольшую (0,08±0,01%), что привело к достоверному отличию данного показателя самок и самцов в 2,42 раза (p <0,05).

Сравнение относительной массы тимуса новорожденных щенков (табл.12) и 180-дневных (табл. 24) позволяет оценить скорость инволютивных процессов в тимусе. Расчёт разницы данных значений показывает, что скорость инволютивных процессов в тимусе различна между генотипами, а у цветных генотипов отличается между самками и самцами. У норок *Standard* относительная масса тимуса у самок и самцов в новорожденный период в 3 раза превышает данный показатель в 180 дней. У норок цветных генотипов инволюция тимуса более интенсивно

протекает у самцов. У норок *Sapphire*, относительная масса новорожденных превышает массу в 180 дней у самцов в 5,3 раза, у самок – в 2 раза ($p < 0,05$), у норок *Lavender* – у самцов в 2,8 раза, у самок – в 2,4 раза.

Гистологическое строение тимуса. Дольчатое строение сохраняется на протяжении всего исследуемого периода (возраст 45-180 дней). Форма тимических долек имела четкие отличия в каждом возрастном периоде, сохраняя общие черты между генотипами.

Возраст 90 дней. Микроскопическое строение тимуса американских норок сохраняет общие черты с микроскопическим строением 45-дневных норок. Форма сформированных долек очень вариабельна – ланцетовидные широкие и узкие вытянутые, многоугольные (четырех и треугольные), округло-овальные (рис. 28).

На срезах визуализируются отдельные округлые или бесформенные дольки, занимающие почти все поле зрения, размер которых значительно превышает среднее значение в группе. В отличие от крупных долек, наблюдаемых у новорожденных и в 45-дневном возрасте, они не разветвленные.

В данный возрастной период проведенное морфометрическое исследование не выявило достоверных отличий в строении тимуса между генотипами и между самками и самцами внутри генотипов (табл. 25).

В дольках тимуса 90-дневных норок деление на зоны хорошо просматривается, корково-мозговая граница четкая. Среднее значение относительной площади мозгового вещества, составило 18,3 - 23,17 %, коркового – 76,83 - 81,7 %. По сравнению с предшествующим периодом (возраст 45 дней) происходит расширение корковой зоны до значений периода новорожденности. Что приводит в 90-дневном возрасте к увеличению корково-мозгового индекса у самцов всех генотипов и у самок генотипов *Standard* и *Lavender* в 2 раза, у самок *Sapphire* в 2,7 раза ($p < 0,05$).

В мозговом веществе располагаются тельца Гассаля на разных стадиях развития. У самок и самцов норок *Standard* преобладают юные тельца и достаточно часто визуализируются одноклеточные, в то время как зрелые и молодые

встречаются реже. У норок окрасочных генотипов преобладающими являются молодые и юные тельца Гассаля. Количество телец в дольке не имело достоверных половых и генотипических отличий, но наметилась тенденция увеличения количества телец Гассаля в дольках самцов *Standard* и *Sapphire* по сравнению с самками.

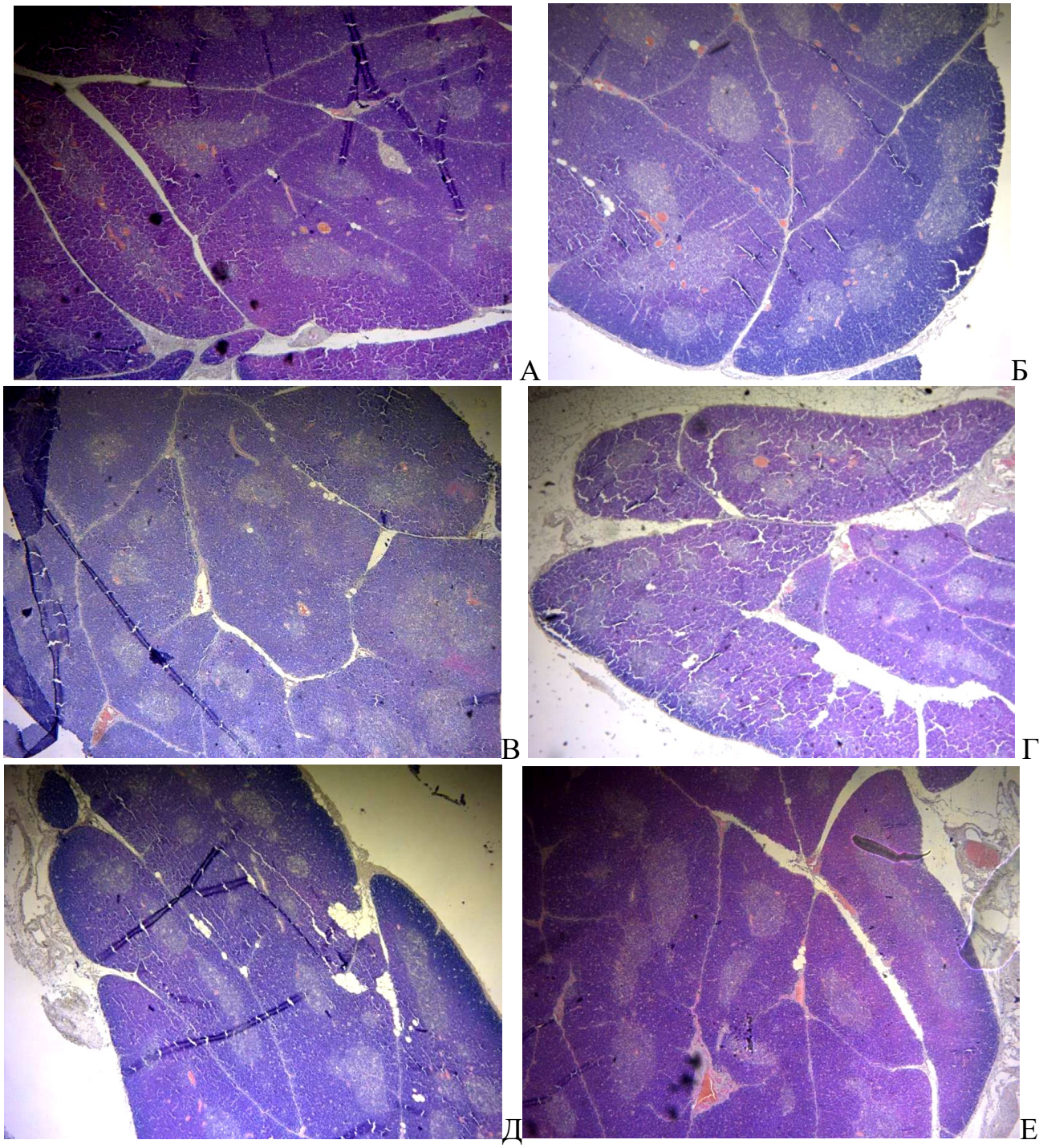


Рисунок 28 –Тимус американских норок 90-дневного возраста, общий вид, самки: А – *Standard*, Б – *Sapphire*, В – *Lavender*, самцы: Г – *Standard*, Д – *Sapphire,* Е – *Lavender.* Окраска гематоксилином-эозином. Ув. ×10.

Таблица 25 – Морфометрические показатели тимуса американской норки в возрасте 90 дней

Генотип	Пол	Площадь сечения дольки, мм^2	Площадь корковой зоны		Площадь мозговой зоны		Корково-мозговой индекс	Кол-во телец Гассаля
			мм^2	%	мм^2	%		
Standard	♀	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
	♂	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
Sapphire	♀	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
	♂	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
Lavender	♀	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
	♂	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

Относительно предшествующего периода (45 дней) к 90-дневному возрасту у самцов *Standard* и *Sapphire* зафиксировано увеличение числа телец в дольке в 3,15 и 2,4 раза соответственно ($p < 0,05$). У самок этих же генотипов отмечено снижение количества телец в 1,2 раза у *Standard* и 2,1 раза у *Sapphire.* Признаки липоматоза тимуса остаются на уровне 45-дневных норок.

Возраст 180 дней. Структура тимуса претерпевает изменения. Преобладающая форма долек – ланцетовидная, ширина колеблется – от узких вытянутых до широких, занимающих почти всё поле зрения (рис. 29). У всех генотипов отмечено формирование гигантских долек неопределенной формы, размер которых значительно превышает средний. Наибольшее количество таких долек зафиксировано у самцов норок *Lavender.*

На срезах дольки не плотно прилежат друг к другу, отмечено расширение междолевых соединительнотканных структур, вследствие чего края долек становятся неровными, усиливается визуализация сосудов в септах и паренхиме. Отмечено врастание соединительнотканных структур в паренхиму дольки с периферии.

К 180-дневному возрасту отмечается достоверное снижение общей площади дольки относительно предшествующего периода (90 дней) в тимусе норок *Standard* у самок на 63,4%, у самцов на 44,5% и в тимусе норок *Sapphire* на 40,2% и 52,9% соответственно (табл. 26).

В отличие от всех других групп у самцов норок *Lavender* зафиксировано последовательное увеличение площади тимической дольки от рождения до 180-дневного возраста. Средняя площадь дольки тимуса самцов *Lavender* в возрасте 180 дней составила 1,22±0,07 мм^2, что достоверно превышает данный показатель самцов *Standard* и *Sapphire*, в 1,51 и 1,88 раза, соответственно.

Паренхима тимической дольки четко делится на корковое и мозговое вещество. Стирание корково-мозговой границы с потерей деления дольки на зоны отмечено только у одного самца *Sapphire.*

Относительная площадь корковой зоны составила у норок *Sapphire* 68-69%, у норок *Lavender* – 63-65%. У норок генотипа *Standard* распределение коркового и мозгового вещества внутри дольки имело достоверные отличия у самок и самцов.

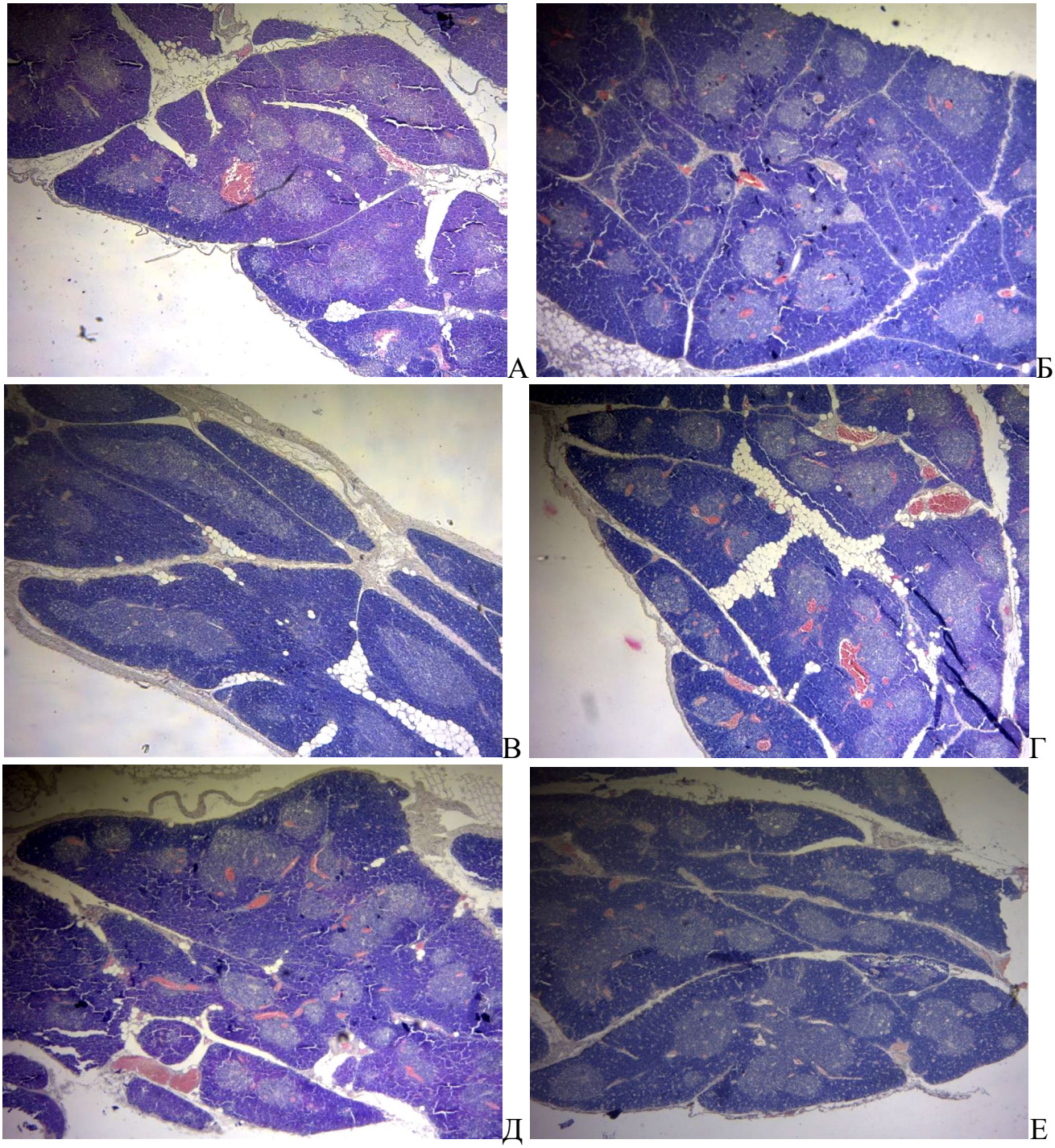


Рисунок 29 – Тимус американских норок 180-дневного возраста, общий вид, самки: А – *Standard*, Б – *Sapphire*, В – *Lavender;* самцы: Г – *Standard*, Д – *Sapphire*, Е – *Lavender.* Окраска гематоксилином-эозином. Ув. ×10

Таблица 26 – Морфометрические показатели тимуса норок в возрасте 180 дней

Генотип	Пол	Площадь сечения дольки, мм^2	Площадь корковой зоны		Площадь мозговой зоны,		Корково-мозговой индекс	Кол-во телец Гассаля
			мм^2	%	мм^2	%		
Standard	♀	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
	♂	0,81±0,12 *1	0,50±0,06 *1	63,60±2,51 *2	0,31±0,07 *2	36,40±2,51 *2	1,65±0,15 *2	7,4±1,8
Sapphire	♀	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
	♂	0,65±0,08 *1	0,44±0,06 *1	68,78±2,29 *1	0,21±0,03 *1	31,22±2,29 *1	2,10±0,24	5,08±0,96
Lavender	♀	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
	♂	1,22±0,07 *2	0,76±0,04 *2	62,97±0,52	0,47±0,03 *2	37,03±0,52	1,63±0,07	5,82±1,3

Примечание: * [1] – отличия значений данного генотипа и *Lavender* при p <0,05, *[2] – самок и самцов внутри генотипа при p <0,05

У самцов отмечено сужение корковой зоны и, соответственно, расширение мозговой зоны по сравнению с самками на 9,6% (p <0,05). Что приводило к снижению корково-мозгового индексов у самцов на 39,6%, составив 1,65±0,15 (p <0,05).

К возрасту 180 дней по сравнению с предшествующим периодом (возраст 90 дней) происходит уменьшение площади корковой зоны (табл. 25, 26). Наибольшее сужение кортекса отмечено у самцов *Standard* и *Lavender* – на 20,1 % и 22,9% и у самок *Lavender* – на 18,4% (p <0,05). У норок *Sapphire* и самок *Standard* уменьшение корковой зоны составило 9-11% (p <0,05).

Площадь сечения дольки тимуса самцов *Lavender* превышала данный показатель самок в 2 раза, что приводило к достоверному превышению абсолютных значений площадей коркового и мозгового вещества самцов над самками, при этом распределение коркового и мозгового вещества внутри тимической дольки у самцов и самок генотипа *Lavender* достоверно не отличается.

Значительная разница в размерах тимической дольки норок *Sapphire* и *Lavender* приводила к достоверной разнице абсолютных значений площади коркового вещества между этими генотипами. Средняя абсолютная площадь коркового вещества дольки тимуса норки *Lavender* превышала данный показатель *Sapphire* на 42%. Однако, расчет относительных значений данного показателя, выявил расширение корковой зоны долек тимуса у норок генотипа *Sapphire* по сравнению с другими генотипами (p <0,05).

Значение корково-мозгового индекса снижается к возрасту 180 дней во всех генотипах по сравнению с предшествующим периодом (90 дней). Наибольшее значение корково-мозговой индекс имеет у самок норок *Standard* и составляет 2,73±0,16, у норок *Sapphire* – 2,16±0,28 у самок и 2,10±0,24 у самцов. Минимальное значение индекс приобретает у самцов *Lavender* и *Standard* – 1,63±0,07 и 1,65±0,15, соответственно.

В мозговой зоне тимуса располагаются тельца Гассаля. Они представлены молодыми, юными и зрелыми формами. Одноклеточные тельца встречаются единично и не во всех дольках. По сравнению с предшествующим периодом увеличивается количество зрелых телец и молодых с признаками разрушения центральной клетки с накоплением детрита и формированием полости.

Достоверных отличий в количестве телец между генотипами и между самцами и самками внутри генотипа не выявлено. Количество телец Гассаля в дольке тимуса по сравнению с предшествующим периодом (возраст 90 дней) также достоверно не отличалось

В 180-дневном возрасте признаки жировой трансформации тимуса усиливаются. На периферии под капсулой значительно увеличивается скопление жировой клетчатки, увеличивается количество липоцитов в строме, приводящее к замещению функционирующей паренхимы жировой тканью.

Среди норок всех генотипов встречаются особи с ярко выраженным липоматозом, при этом дольки с неровными краями лежат разрозненно среди липоцитов, на периферии долек отмечается замещение паренхиматозной ткани на жировую, края долек изрезанные, неровные, некоторые дольки приобретают вид листа монстеры (рис. 30);

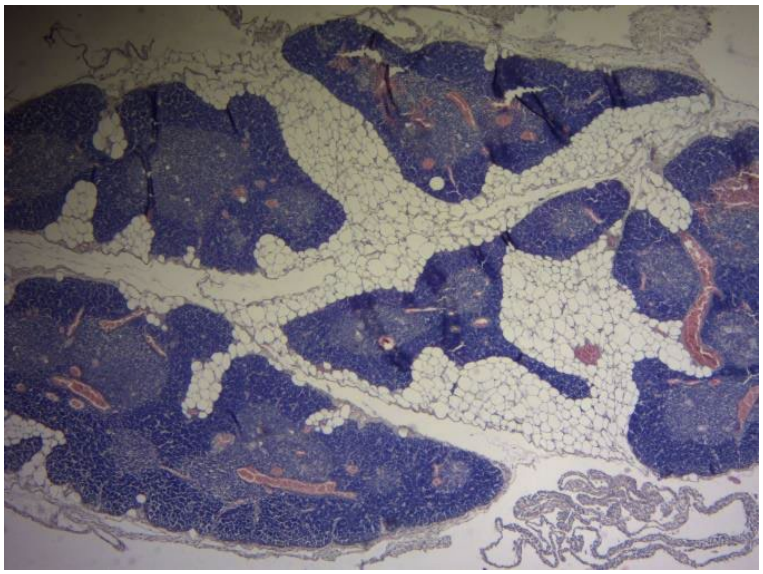


Рисунок 30 – Тимус самца американской норки *Sapphire,* возраст 180 дней. Выраженный липоматоз тимуса. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. ×10

в тоже время в этих же группах у других особей отмечаются только начальные признаки липоматоза тимуса (на уровне 90-дневных) – в строме отмечаются единичные липоциты или незначительные скопления, края долек фестончатые только в местах расположения липоцитов (рис. 29).

2.7.2 Особенности морфологии тимуса норок *Standard* на фоне Биостила

Анатомическое строение и топография тимуса американских норок опытных групп соответствовали показателям контрольных групп.

Весовые показатели тимуса. Возрастные изменения абсолютной и относительной массы тимуса в послеотъёмный период у американских норок *Standard*, в рацион которых вводили Биостил, представлены в таблице 27.

Весовые характеристики тимуса норок опытных групп во все исследуемые возрастные периоды (45 - 180 дней) находились в пределах значений контрольных групп с незначительными колебаниями (табл. 27).

В возрастной период 45-90 дней отмечается рост весовых значений тимуса. В данный период значение относительной массы тимуса увеличилось в 1,9 раз у самок и в 1,5 раза у самцов (в контрольной группе в 1,2 и 1,5 раза соответственно), достигая в 90 дней максимальных значений в послеотъемный период.

Таблица 27 – Динамика абсолютной и относительной массы тимуса норок *Standard* на фоне Биостила

Возраст, дни	♀		♂	
	контроль	опыт	контроль	опыт
45	0,83±0,15 0,22±0,04	0,58±0,06 0,17±0,02	0,50±0,07*2 0,15±0,03	0,79±0,05 *1 0,19±0,02
90	2,36±0,04 0,27±0,02	2,48±0,19 0,33±0,02	2,68±0,41 0,23±0,03	2,79±0,73 0,28±0,06
180	0,64±0,07 0,057±0,004	0,49±0,08 0,052±0,005	0,97±0,21 0,06±0,01	0,79±0,13 *1 0,046±0,005

Примечание: в числителе – абсолютная масса тимуса в граммах, в знаменателе – относительная масса тимуса в %; *1 - между самцами и самками опытных групп при $p < 0,05$; *2 - между самцами и самками контрольных групп при $p < 0,05$

В возрасте 180 дней процессы возрастной трансформации тимуса сопровождаются достоверным снижением абсолютной и относительной масс

тимуса во всех группах. Наиболее интенсивно уменьшение массы происходило у животных, получавших с кормом Биостил. Относительная масса тимуса за период 90-180 дней в опытных группах снизилась у самок в 6,1 раз, у самцов в 6,3 раза, против 4,7 и 3,8 раз у аналогов из контроля. В результате чего относительная масса тимуса составила у самок и самцов 0,05 % (в контроле - 0,06 %) ($p > 0,05$).

В возрасте 180 дней были выявлены признаки полового диморфизма по абсолютной массе тимуса и в опытных ($p < 0,05$), и в контрольных группах ($p > 0,05$). Однако, разница абсолютных значений не приводила к достоверным отличиям относительных величин.

Для определения скорости инволютивных процессов в тимусе норок *Standard* опытных групп проведено сравнение относительной массы тимуса новорожденных щенков (табл. 15) и 180-дневных животных (табл. 27). У самок опытной группы относительная масса тимуса при рождении превышает показатель в 180 дней в 4,42 раза, у самцов – в 5,0 (у норок контрольных групп – в 3 раза). Можно сделать вывод, что инволюция тимуса более интенсивно происходит у норок опытных групп, и у самок это подтверждается данными морфометрического исследования в 90 и в 180 дней.

Морфометрические и гистологические особенности тимуса. Данные морфометрического исследования представлены в таблице 28.

Возраст 90 дней. Тимус опытных животных характеризовался дольками меньшего размера, у самок разница показателя с норками контрольных групп составила 53 % ($p < 0,05$), у самцов – 35,6 % ($p > 0,05$).

При выражении площадей коркового и мозгового вещества в процентах можно увидеть, что распределение зон в дольке у норок опытных и контрольных групп, а также значение корково-мозгового индекса статистически значимой разницы не имеет.

В 90 дней относительно предшествующего периода (45 дней) в опытных группах (как и в контрольных) происходит расширение коркового вещества и, соответственно, снижение доли мозгового вещества ($p < 0,05$), приводящее

к увеличению корково-мозгового индекса. Данные изменения свидетельствует о высокой пролиферативной активности коркового вещества тимуса в возрастной период 45-90 дней.

Распределение телец Гассаля в дольках и их формы в тимусе норок опытных групп в 90 дней соответствуют показателям контроля. Относительно предшествующего периода (45 дней) у норок опытных групп статистически значимого изменения количества телец в дольке не зафиксировано, в отличие от самцов контрольной группы, у которых отмечено увеличение количества телец до 7,7±2,14 ($p < 0,05$).

Липоматоз междолевых септ выражен слабо и находится на уровне 45 - дневных норок, так же, как и у норок контрольных групп.

Возраст 180 дней. У норок опытных групп отмечаются признаки возрастной трансформации тимуса. Наблюдается частичное слияние долек. Дольки узкие или средней ширины, ланцетовидной формы, их длина значительно превышает ширину, края неровные, фестончатые в местах расположения липоцитов в септах (рис. 31).

Таблица 28 – Морфометрические показатели тимуса американской норки *Standard* в динамике

Возраст, дней	группа	Площадь сечения дольки, мм^2	Площадь корковой зоны		Площадь мозговой зоны,		Корково-мозговой индекс	Среднее кол-во телец Гассаля в дольке тимуса
			мм^2	%	мм^2	%		
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 самками и самцами контрольных групп при p <0,05; *2 - между опытной и контрольной группами при p <0,05, **2 – при p <0,01; *3 - между опытными самками и самцами при p <0,05

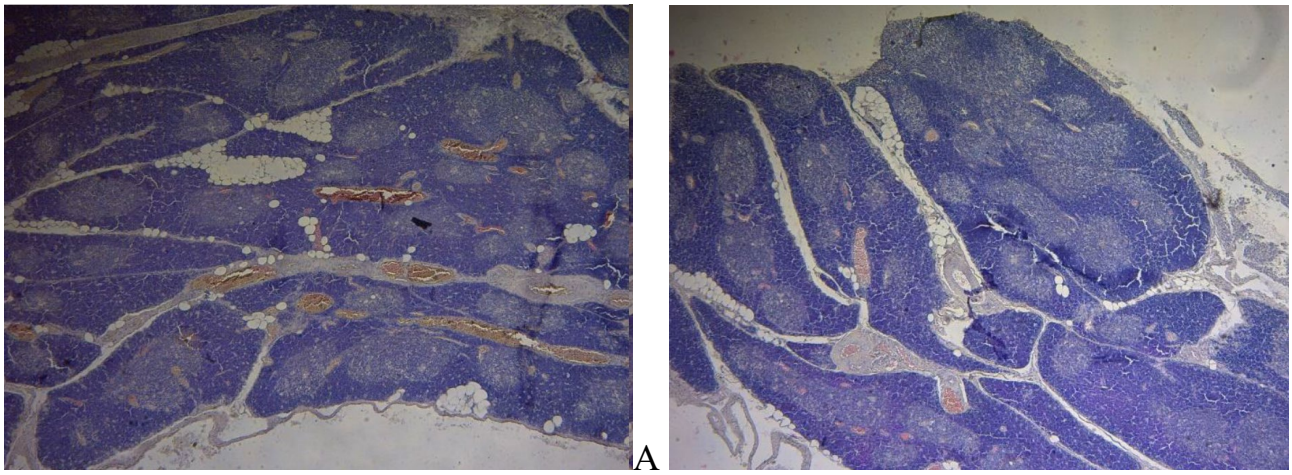


Рисунок 31 – Тимус американских норок *Standard* опытных групп, возраст 180 дней, общий вид: А – самец, Б – самка. Окраска гематокчилином-эозином. Ув. ×10.

Деление долек на зоны сохранено, однако кортико-медуллярная граница у 60 % самцов и самок опытных групп просматривается нечетко, в отличие от животных контрольных групп, сохранивших четкую границу даже при выраженном липоматозе тимуса. У норок опытных групп встречаются как особи с ярко выраженным липоматозом тимуса, так и особи с начальными признаками липоматоза (на уровне 90-дневных). Признаки выраженного липоматоза выявлены у норок опытных групп у 25 % самок (у самок контрольной группы не выявлен) и у 60 % самцов (в контроле – аналогично). В паренхиме липоциты располагаются единично или отсутствуют.

Размер тимических долек опытных групп в возрасте 180 дней достоверных различий с показателями норок контрольных групп не имел (табл.28). Относительно предшествующего периода (90 дней) у самцов опытных групп зафиксировано снижение площади дольки на 22,3 % ($p > 0,05$) против 44,5 % аналогов из контроля ($p < 0,05$). У самок опытной группы размер тимической дольки остается на уровне показателя 90-дневного возраста, составив 0,73±0,06 мкм^2 (в контроле снижается на 64,24 %, составив 0,59±0,11, $p < 0,01$).

При выражении площадей коркового и мозгового вещества в процентах, можно увидеть, что у животных опытных и контрольных групп в 180-дневном возрасте относительно предшествующего периода (90 дней) происходит достоверное сужение корковой зоны и расширение мозговой.

В 180 дней в тимусе самок опытных групп зафиксировано перераспределение коркового и мозгового вещества по сравнению с контролем: доля коркового вещества ниже на 6,6 % ($p < 0,01$), доля мозгового вещества выше на ту же величину ($p < 0,01$). В результате таких изменений у самок опытной группы происходит снижение коркового-мозгового индекса на 23,08 % (2,10±0,15 – в опыте и 2,73±0,16 – в контроле, $p < 0,01$).

У самцов опытной и контрольной групп зафиксировано достоверное снижение значения корково-мозгового индекса по сравнению с самками. Разница показателей в опытных группах была несколько ниже и составила 22,4 % ($p < 0,05$), в контрольных группах – 39,6 % ($p < 0,05$).

В 180 дней в мозговом веществе долек тимуса опытных животных отмечены тельца Гассаля на разных стадиях развития. Тельца присутствуют не во всех дольках. По сравнению с предшествующим периодом (90 дней) происходит уменьшение количества одноклеточных телец и увеличивается количество молодых и зрелых телец; общее количество телец находится на уровне 90 дней. У самок и самцов опытных групп преобладают юные, молодые и зрелые тельца, в то время как у самцов и самок контрольных групп зрелые тельца встречаются в тимической дольке, но преобладают молодые и юные тельца. Отмечены случаи соединения телец с формированием дубликатов и конгломератов.

2.7.3 Особенности морфологии тимуса норки *Sapphire* на фоне Биостила

Анатомическое строение и топография тимуса норок опытных групп соответствовали показателям контрольных групп.

Весовые показатели тимуса. Возрастные изменения абсолютной и относительной массы тимуса в послеотъёмный период у американских норок *Sapphire*, в рацион которых вводили Биостил, представлены в таблице 29.

В возрастной период 45-90 дней отмечается рост весовых значений тимуса. Наиболее интенсивно этот процесс протекает у норок контрольных групп. Относительная масса тимуса в период 45-90 дней в опытных группах увеличивается у самок в 1,5 раза ($p < 0,05$), у самцов в 1,3 раза ($p < 0,05$) против 1,9

и 2,6 раза у аналогов из контроля. В результате весовые характеристики тимуса к 90 дню выровнялись между самками опытной и контрольной групп и между самцами опытной и контрольной групп.

Таблица 29 – Динамика абсолютной и относительной массы тимуса норок *Sapphire* на фоне Биостила

Возраст, дни	♀		♂	
	контроль	опыт	контроль	опыт
45	0,51±0,09 0,15±0,02	0,68±0,08 0,19±0,02	0,49±0,07 0,12±0,02	1,24±0,1**[1, **3] 0,27±0,02 *[1, **3]
90	2,36±0,33 0,29±0,05	2,18±0,31 0,28±0,01	3,71±0,71 0,31±0,04	3,46±0,18 *[1] 0,36±0,01 *[1]
180	0,81±0,14 0,08±0,01	0,32±0,08 *[3] 0,03±0,006 *[3]	0,60±0,18 0,03±0,01 *[2]	0,74±0,14 *[1] 0,04±0,007

Примечание: в числителе – абсолютная масса тимуса в граммах, в знаменателе – относительная масса тимуса в %; *1 - между самцами и самками опытных групп при p <0,05; **1 - при p <0,01; *2 – между самцами и самками контрольных групп при p <0,05; *3 - между контролем и опытом при p <0,05, **3 - при p <0,01

В возрасте 90 дней масса тимуса самцов превышала массу тимуса самок, что связано с выраженным половым диморфизмом по массе тела. Относительная масса тимуса самок опытной группы ниже показателя у самцов опытной группы на 22,2 % (p <0,05), в контроле разница значений относительной массы между самцами и самками не была достоверной и составила 6,5 %.

В 180-ти дневном возрасте процессы возрастной трансформации тимуса сопровождаются достоверным снижением абсолютной и относительной масс тимуса во всех группах. У самцов опытной и контрольной групп этот процесс проходил равномерно, и статистически значимой разницы показателей не возникло. У самок инволюция тимуса проходила в данный период более интенсивно в опытной группе: относительная масса снизилась в 10,3 раза против 3,6 раз в контроле, разница с контролем в 180 дней составила 62,5 % (p <0,05).

В возрасте 180 дней были выявлены признаки полового диморфизма в опытных группах по абсолютной массе тимуса (p <0,05), в контрольных – по относительной массе тимуса (p <0,05).

Для определения скорости инволютивных процессов в тимусе норок *Sapphire* проведено сравнение относительной массы тимуса новорожденных щенков (табл. 17) и 180-дневных животных (табл. 29). У норок опытной группы относительная масса тимуса новорожденных щенков превышает показатель у самок 180-дневного возраста в 5,3 раза, у самцов – в 3,75 раза (в контрольных группах – в 2 раза и в 5,3 раза, соответственно). Сравнение этих значений говорит о более интенсивной инволюции тимуса у самок опытной группы и о замедлении инволютивных процессов у самцов опытной группы.

Морфометрические и гистологические особенности тимуса. Данные морфометрического исследования представлены в таблице 30.

В возрасте 90 дней морфометрические показатели тимуса самок и самцов опытных групп находились в пределах значений контрольных групп.

В опытных группах выявлены достоверные половые отличия площади долек и распределении коркового и мозгового вещества в дольке. У самцов опытной группы превышение относительно самок составило по площади долек – 47,8 % ($p < 0,05$), по относительной площади корковой зоны – 5,7 % ($p < 0,05$). В контрольных группах половых различий в линейных и относительных показателях коркового и мозгового вещества выявлено не было.

В сравнении с предшествующим периодом (45 дней) у самок опытной группы отмечается снижение относительной площади коркового веществ, с соответствующим расширением мозгового, приводящее к снижению корково-мозгового индекса в период 45-90 дней на 29,7 % ($p < 0,05$), в отличие от самок контрольной группы, у которых происходит расширение корковой зоны с увеличением значения корково-мозгового индекса относительно 90-дневного возраста.

Таблица 30 - Морфометрические показатели тимуса американской норки *Sapphire* в динамике

Дн.	группа	Площадь сечения дольки, мм^2	Площадь корковой зоны		Площадь мозговой зоны,		Корково-мозговой индекс	Кол-во телец Гассаля
			мм^2	%	мм^2	%		
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±5,0*^{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	0,7±0,06	0,51±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	1,34±0,2*^{3}	1,08±0,2*^{3}	80,54±1,68 *^{3}	0,26±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

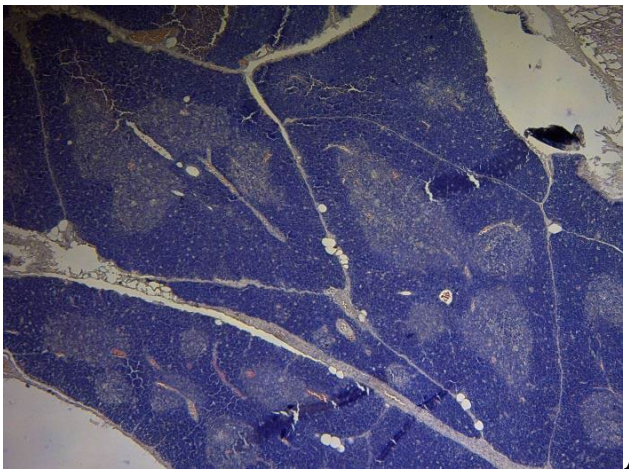
Примечание: *1 - между контрольными самками и самцами при - p <0,05, **1 - p <0,01; *2 - Между группами опыт и контроль при p <0,05, **2 – при p <0,01; *3 - между опытными самками и самцами при p <0,05

У самцов опытной группы значение относительной площади коркового вещества в 90 дней остается на уровне 45 дней, не приводя к статистически значимой разнице значений корково-мозгового индекса. Динамика показателей у самцов контрольной группы соответствует изменению показателей самок контрольной группы.

В мозговом веществе тимической дольки визуализируются тельца Гассаля на разных стадиях развития. Формы телец, их распределение в дольках и возрастная динамика у норок опытных групп соответствует показателям контроля.

Возраст 180 дней. У норок опытных групп отмечаются признаки изменения структуры тимуса, происходит частичное слияние долек. Дольки узкие вытянутые ланцетовидной формы, их длина значительно превышает ширину, края неровные и фестончатые в местах расположения липоцитов в септах.

Деление на зоны сохранено в тимусе не у всех животных. У 40 % самок и 10 % самцов опытных групп на срезах корково-мозговая граница стертая, деление на зоны или не просматривается, или просматривается слабо (рис. 32). У животных контрольных групп корково-мозговая граница в дольке четкая у всех самок, даже при выраженном липоматозе, у самцов в 10% случаев отмечены изменения корково-мозговой границы.


А

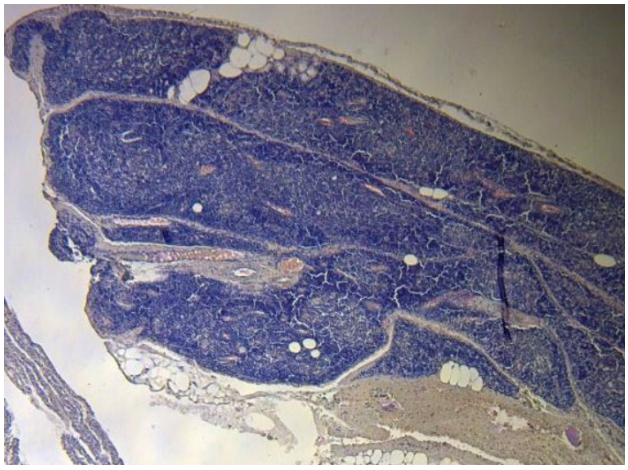

Б

Рисунок 32 – Тимус самки норки Sapphire, опытная группа, возраст 180 дней: А – четкая корково-мозговая граница, Б - стертая корково-мозговая граница. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. × 10

У самок опытных групп липоматоз тимуса на уровне 90-дневных норок – единичные липоциты или небольшие скопления в септах, в паренхиме липоциты встречаются редко, единично (рис. 32). Септы утолщены.

У самцов опытных и контрольных групп в 60 % и у самок контрольной группы в 40 % случаев отмечены признаки выраженного липоматоза тимуса. В паренхиме липоциты располагаются единично или отсутствуют.

У норок опытных групп происходит сужение корковой зоны по отношению к контролю. У самок опытной группы относительная площадь корковой зоны тимуса на 11,52 % меньше, чем у норок контрольной группы ($p < 0,05$), однако достоверной разницы корково-мозгового индекса между опытом и контролем не отмечено. У самцов опытной группы достоверных отличий между относительными площадями зон не выявлено, но наметилась тенденция сужения коркового вещества, разница с контролем составила 12,11 %.

Относительно предшествующего периода происходит сужение корковой зоны и снижение значения корково-мозгового индекса. В опытных группах относительная площадь корковой зоны снижалась более интенсивно – на 19 % у самок и на 24,9 % у самцов (в контроле – на 12 % и на 10,5 % соответственно), в результате чего значение корково-мозгового индекса самок опытных групп снизилось к 180 дню на 44,5 % ($p < 0,01$) и у самцов – на 63,5 % ($p < 0,05$) (в контроле - на 35 %, $p < 0,05$). В 180 дней индекс самок и самцов опытных групп был ниже в 1,4 раза значения аналогов из контроля.

Половых отличий между морфометрическими показателями тимуса опытных и контрольных норок не выявлено.

В мозговом веществе долек тимуса норок опыт групп в 180 дней отмечены тельца Гассаля на разных стадиях развития. По сравнению с предшествующим периодом (возраст 90 дней) уменьшается количество одноклеточных телец и увеличивается количество зрелых и молодых в дольке тимуса.

Преобладающей формой телец у самок опытной группы являются юные тельца в виде многоклеточных скоплений эпителиоретикулярных клеток с

неизменённой морфологией (40 %), а молодые и зрелые тельца встречаются в равном проценте случаев (24 % и 23 %, соответственно). У самцов опытной группы преобладают зрелые и юные тельца (43 % и 33 %, соответственно), на долю молодых телец приходится 24 %. В контрольной группе у самок преобладают юные и молодые тельца (42,9 % и 32,9 %), у самцов контрольной группы 50 % телец относятся к юным.

2.7.4 Особенности морфологии тимуса норки *Lavender* на фоне Биостила

Анатомическое строение и топография тимуса норок опытных групп соответствовали показателям контрольных групп.

Весовые показатели тимуса. Возрастные изменения абсолютной и относительной массы тимуса в послеотъёмный период у американских норок *Lavender* в рацион которых вводили Биостил, представлены в таблице 31.

Применение Биостила молодняку, начиная с момента отсадки и до 90-дневного возраста, приводит к снижению интенсивности роста массы тимуса самцов по сравнению с норками контрольной группы. За период 45-90 дней зафиксировано снижение относительной массы тимуса самцов опытной группы в 1,5 раза (в контрольной – увеличение в 2,5 раза). Данный показатель у самок опытной группы вырос к 90 дню в 1,6 раза, в контрольной группе – в 1,3 раза.

Таблица 31 – Динамика абсолютной и относительной массы тимуса норок *Lavender* на фоне Биостила

Возраст, дни	♀		♂	
	контроль	опыт	контроль	опыт
45	0,58±0,07 0,19±0,03	0,79±0,06 0,25±0,01	0,45±0,02 0,125±0,003	1,25±0,2 *3 0,29±0,03 *3
90	1,9±0,44 0,25±0,06	2,12±0,31 0,39±0,04	3,64±0,26 *2 0,32±0,02	2,36±0,05 *3 0,2±0,01 *1, *3
180	0,63±0,12 0,07±0,01	0,46±0,10 0,053±0,01	1,03±0,15 0,06±0,01	0,96±0,19 *1 0,058±0,009

Примечание: в числителе – абсолютная масса тимуса в граммах, в знаменателе – относительная масса тимуса в %; 1* - между самцами и самками опытных групп при $p < 0,05$, 2* – между самцами и самками контрольных групп при $p < 0,05$, 3* - между контролем и опытом при $p < 0,05$

Возраст 90 дней. Замедление роста тимуса у самцов опытной группы к 90 дню приводит к достоверной разнице абсолютных и относительных показателей массы тимуса относительно аналогов из контроля на 35,2 % и на 37,5 %, соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении процессов роста и формирования тимуса в данный возрастной период

У самок опытной группы в 90 дней относительная масса тимуса превышает показатель контроля на 35,9 % ($p > 0,05$).

В 90-дневном возрасте среди норок опытных групп не выявлено половых отличий по массе тимуса. У животных контрольных групп масса тимуса самцов достоверно превышала массу тимуса самок на 47,8 % ($p < 0,05$).

В *возраст 180 дней* процессы возрастной трансформации тимуса приводят к снижению массы тимуса относительно предшествующего периода во всех группах. У самцов наиболее интенсивно уменьшение массы происходило в контрольной группе, у самок – в опытной. В результате весовые характеристики тимуса к 180 дню выровнялись между самками контрольной и опытной групп и самцами контрольной и опытной групп.

В 180 дней выявлены признаки полового диморфизма по массе тимуса в опытной группе. Разница между самцами и самками составила 52,08 % ($p < 0,05$), в контрольной – 47,8 % (разница показателей недостоверна).

Для определения скорости инволютивных процессов в тимусе норок *Lavender* проведено сравнение относительной массы тимуса новорожденных щенков (табл. 19) и 180-дневных животных (табл. 31). У норок опытных групп относительная масса тимуса новорожденных превышает показатель в 180 дней у самок 2,98, у самцов – 2,59. У норок контрольных групп данный показатель составил у самок в 2,43 раза, у самцов в 2,83 раза. Сравнение этих значений говорит о том, что возрастная инволюция тимуса протекает в опытных и контрольных группах у самок и самцов примерно с одинаковой скоростью.

Морфометрические и гистологические особенности. Данные морфометрических исследований представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Морфометрические показатели тимуса американской норки *Lavender* в динамике

Возраст, дней	группа	Площадь сечения дольки, мм^2	Площадь корковой зоны		Площадь мозговой зоны,		Корково-мозговой индекс	Кол-во телец Гассаля
			мм^2	%	мм^2	%		
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 **2	0,18±0,03	21,19±2,18 **2	3,27±0,38 *2	4,58±0,94
	♂кон	0,34±0,07 *1	0,27±0,05	70,18±3,8	0,11±0,02 *1	29,83±3,8	2,44±0,47	4,57±1,19
	♂оп	0,73±0,11 *2	0,69±0,10 *2	77,57±1,99	0,22±0,04 *2	22,43±1,99 **2	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 **1	0,76±0,04 *1	62,97±0,52	0,47±0,03 **1	37,03±0,52	1,63±0,07	5,82±1,3
	♂оп	0,84±0,07 **2	0,52±0,07 *2	61,50±3,61	0,32±0,02 **2	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 - при p <0,01; *2 - Между опытной и контрольной группой при p <0,05, **2 - p <0,01

Возраст 90 дней. Микроскопическое строение и морфометрические показатели тимуса самцов и самок опытных групп находились в пределах значений контрольных групп. Также в данный период не выявлено половых отличий в строении тимуса норок опытных и контрольных групп.

В 90 дней относительная площадь корковой и мозговой зон и значение корково-мозгового индекса остаются на уровне значений 45-дневного возраста.

В мозговом веществе долек тимуса просматриваются тельца Гассаля на разных стадиях развития. У самок и самцов опытных групп преобладают юные формы телец в виде многоклеточных скоплений эпителиальных клеток с сохраненной морфологией. По сравнению с предшествующим периодом (возраст 45 дней) увеличивается количество зрелых телец и молодых телец в виде многоклеточных скоплений с разрушением центральных клеток с появлением клеточного детрита или образованием полости. Такое же распределение телец Гассаля в тимической дольке зафиксировано у норок контрольных групп.

Возраст 180 дней. У животных опытных групп, как и у животных контрольных групп, просматриваются признаки возрастной трансформации тимуса – изменение формы долек (от узких вытянутых ланцетовидных до слившихся бесформенных), разрастание соединительно-тканных структур в септах с их утолщением и вокруг сосудов, увеличение количества липоцитов в септах, приводящее к частичному замещению функциональной паренхимы дольки тимуса. Как и у норок контрольных групп, у животных опытных групп встречаются как особи с ярко выраженным липоматозом тимуса, так и особи с начальными признаками липоматоза тимуса (на уровне 90-дневных). Признаки выраженного липоматоза, при котором происходит значительное замещение функциональной паренхимы липоцитами, выявлены у норок опытных групп у 40 % самок (у норок контрольной группы выраженный липоматоз не выявлен) и у 60 % самцов (у норок контрольной группы в 20 %). Деление на зоны сохранено в дольках тимуса всех опытных животных.

В 180-дневном возрасте тимус самцов опытной группы характеризовался дольками меньшего размера по сравнению с животными контрольной группы, разница составила 31,1 % ($p < 0,01$). Разница в размерах тимической дольки приводила к разнице линейных показателей ($p < 0,01$), но не влияла на относительные значения площади коркового и мозгового вещества и значение корково-мозгового индекса.

У норок опытных групп не выявлено половых отличий между линейными размерами тимической дольки и площади коркового и мозгового вещества, в отличие от животных контрольных групп.

Относительно предшествующего периода (90 дней) у норок опытных групп зафиксировано снижение относительной площади корковой зоны на 18,0 % у самок и 22,0 % у самцов и соответствующее расширение мозговой зоны, что приводит к снижению корково-мозгового индекса к 180 дню в 1,7 раз и в 2,0 раза (самки, самцы, $p < 0,05$). Возрастная динамика данных показателей соответствует изменению значений у норок контрольных групп.

В мозговом веществе долек тимуса норок опытных групп в 180-дневном возрасте отмечены тельца Гассаля на разных стадиях развития. По сравнению с предшествующим периодом (возраст 90 дней) в тимической дольке уменьшается общее количество зафиксированных телец и увеличивается количество зрелых телец. У самок и самцов опытных группах в дольке тимуса в равном проценте случаев встречаются юные, молодые и зрелые формы телец Гассаля, в то время как у самцов и самок контрольных групп зрелые тельца встречаются, но в дольке тимуса преобладают молодые и юные тельца.

Отсутствие достоверных отличий относительных величин коркового и мозгового вещества, и, следовательно, корково-мозгового индекса говорит о том, что применение Биостила самками и самцами опытных групп в возрастной период 91-180 дней в исследуемой дозировке не приводило к изменениям морфофункционального состояния тимуса.

3 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Промышленная доместикация направлена на получение норок новых оригинальных окрасок, так как на международном рынке шкурки многих мутационных форм оцениваются значительно дороже шкурок обычной стандартной окраски. Согласно данным Е.Г. Сергеева (2020) к основным по численности относятся породы *Standard* (34,9 %) и норки *Sapphire* (17,1 %).

Норки разных генотипов неодинаково реагируют на воздействие стресс-факторов, вызванных промышленным содержанием животных [55]. Мутации, затрагивающие окраску меха американских норок, влияют на состояние репродуктивной функции. Разные генотипы норок отличаются между собой по плодовитости, молочности, сохранности щенков.

В литературных источниках представлено достаточно много информации об морфометрических признаках породы, репродуктивных способностях, особенностях роста и развития щенков норок генотипов *Standard* и *Sapphire* [8, 30, 36, 53, 57, 93, 99, 100, 107, 148, 162, 164, 178]. Данные о породе *Lavender* единичны и не раскрывают возрастные и генотипические особенности данной породы.

У дирецессивных форм, к которым относятся норки *Sapphire* и *Lavender*, в сравнении с норками *Standard* отмечают растяжение периода гона, повышенная эмбриональная и постэмбриональная смертность, более позднее развитие половой активности, меньшее число периодов охоты, удлинение диапаузы [8, 30, 32, 33, 53, 57, 73, 99, 100, 107, 148, 177, 197, 206]. Д.К. Беляев с соавт. (1981) отмечает увеличение показателя доимплантационной смертности у норок *Sapphire* до 60% (у *Standard* – 34%).

Это подтверждается данными наших исследований. У норок контрольной группы *Sapphire* прохолостевшими остались 7,41% самок, в то время как в контрольной группе *Standard* и *Lavender* было покрыто 100 % маточного поголовья. Трехкратная схема покрытия была выдержана в контрольных группах среди норок *Standard* у 87,5 % самок, среди норок *Sapphire* – у 51,85 %, среди норок *Lavender* – у 64,71 %.

В своей работе Д.К. Беляев и В.И. Евсиков (1967) отмечают, что процент пропустовывания у норок *Standard* составил 19%, а у норок *Sapphire* – 31%.

Наши результаты относительно генотипа *Standard* совпадают с представленными данными. Количество пропустовавших самок контрольной группы *Standard* составило 18,75 %. Однако, в наших исследованиях мы не зафиксировали повышения этого показателя у норок дирецессивных форм. Процент самок, оставшихся без приплода, был ниже и составил у норок контрольных групп *Sapphire* и *Lavender* 14,8 % и 5,88 %, соответственно. Сохранность плодов в эмбриональный период была выше у норок контрольной группы *Standard*, что проявлялось большим процентом многоплодных приплодов (25,0 %) и низким процентом малоплодных пометов (6,45 %). Норки контрольной группы *Lavender* характеризовались меньшим количеством многоплодных пометов (16,67 %) и увеличением пометов с 3 и менее щенками (10,53 %).

Согласно данным В.П. Рябичка (2014), Е.М. Колдаевой (2005, 2007) выход щенков на 1 самку по норке *Sapphire* составляет 4,8 щенка, по *Standard* (темно-коричневой) – 5,1 и по *Standard* (черной) – 5,3 щенка. О.О. Алферова (2004) указывает, что выход щенков на 1 основную самку *Standard* (темно-коричневую) составил 5,35 щенка.

В наших исследованиях выход щенков на основную самку между генотипами достоверных отличий не имел, и был несколько ниже представленных в литературе данных. Выход щенков по норке *Standard* составил 4,41±0,45, по норке *Sapphire* – 4,44±0,49, по норке *Lavender* – 4,29±0,51. Среди многоплодных самок выход щенков выше у самок *Standard* и *Sapphire* по сравнению с показателем самок *Lavender* (7,0±0,29, 6,75±0,49 и 5,67±0,88, соответственно).

Сохранность и развитие гнездового приплода до момента отсадки являются важными показателями, по которым можно косвенно судить о молочности самки и жизнеспособности приплода. По нашим данным наиболее высокая сохранность приплода до момента отсадки отмечена у норок контрольной группы *Sapphire*. На момент регистрации (10 день) в данной группе зарегистрирован минимальный

отход щенков – 3,22 %, а также показатель сохранности к 40 дню составил 95,97 %. На 10 день развития среди норок контрольной группы *Standard* по сравнению с *Sapphire* отход щенков был в 2 раза выше, в группе *Lavender* – в 4,4 раза выше, а сохранность щенков к 40 дню имела более низкие значения и составила 88,08 % и 84,52 % соответственно.

О скорости развития приплода можно судить по срокам открытия норчатами глаз, а также анализируя динамику массы тела норчат. Более сжато и в более ранние сроки открытие глаз происходило у норчат *Standard*, пик открытий глаз у самок пришелся на 29-31 день (период открытий глаз - 25-32 день) и у самцов на 26-31 день (период открытий глаз – 25-34 день). У цветных генотипов отмечена задержка открытия глаз относительно норок *Standard*, у норок *Sapphire* основой пик открытий глаз отмечен на 33-36 день (26-38 день), у самок *Lavender* – на 29-36 день, у самцов *Lavender* – на 33-36 (29-37 день).

С.С. Карюхина, 2011 отмечает, что масса новорожденных щенков норки *Sapphire* составляет 7-12 грамм (6,5 г), *Standard* (темно-коричневой) – 5,82 г. Для щенков с момента рождения до окончания лактационного периода характерна высокая интенсивность роста. Рост идет неравномерно и имеет волнообразный характер, периоды интенсивного прироста сменяются периодами падения суточного прироста [7, 34, 66, 93].

Согласно нашим данным, масса тела норчат при рождении у исследуемых генотипов, а также между самками и самцами достоверно не отличался, составив 9,67-10,44 г у *Standard*, 9,49-9,39 у *Sapphire* и 10,5 г у *Lavender*. Среднесуточный прирост массы тела у норчат контрольной группы *Standard* и *Lavender*, как и описано выше, имел волнообразный характер, снижаясь в возрастной период 30-40 дней. У норчат *Sapphire* снижения прироста в 30-40 дней не зафиксировано, для них был характерен последовательно возрастающий прирост массы от рождения до момента отсадки.

По нашим данным, признаки полового диморфизма по массе тела начинают проявляться еще до момента отсадки. Достоверная разница массы тела между

самцами и самками в контрольных группах зафиксирована у норчат *Standard* и *Lavender*, начиная с 20-дневного возраста, у норчат *Sapphire* – с 40-дневного возраста. Что не согласуется с данными, представленными в источниках. В.А. Александров (1965) и В.Н. Федоров (1973) отмечают, что половой диморфизм по массе тела начинается с одно-двухмесячного возраста. А.Н. Мелькина (1966) фиксировала статистически достоверную разницу значений массы в пользу самцов норчат уже при рождении.

Согласно полученным результатам, щенки *Sapphire* в доотьемный период показывают высокую скорость роста. От рождения до отсадки масса тела норчат увеличивается в 38,4 раза у самок и в 39,7 раза у самцов. У самок *Standard* и *Lavender* масса тела возросла в 34,5 раза, у самцов – в 37,8 раз (*Standard*), в 36,1 раза (*Lavender*). Такие же данные по генотипу *Sapphire* представлены в работе С.С. Карюхиной (2010).

После отсадки происходит усиление темпов роста у самцов. У норок всех генотипов абсолютный прирост массы тела за периоды 50-90, 90-120,120-150 в два раза превышал прирост массы самок. Массы взрослой особи самки исследуемых генотипов достигли к 120-дневному возрасту, самцы – к 150-дневному возрасту. Наши результаты не во всем согласуются с данными, представленными в литературе. Согласно данным А.А. Ходусова (2015, 2019) размеров взрослой особи самки достигают к четырем месяцам, самцы – к году. В.А. Герасимчик (2011) отмечает, что рост массы тела продолжается до 7-8 месяцев, затем отмечают лишь сезонные колебания.

Повышение репродуктивной способности маточного поголовья, жизнеспособности приплода, коррекция иммунодефицитных состояний, приводящих к снижению продуктивности, устранение негативных последствий от влияния стресс-факторов промышленного содержания возможны при включении в рацион биологически активных веществ [24, 80, 111, 114, 123, 137, 154, 157, 183]. Для оценки воздействия препарата на организм норки необходимы морфологические исследования его влияния на системы органов, включая органы

иммунитета, так как продуктивность животных тесно связана с функциональной активностью иммунной системы.

Биостил ранее в норководстве не применялся и в литературных источниках нет доступной информации о его влиянии на репродуктивные способности взрослых норок, на развитие их потомства и на состояние органов иммунитета.

Для оценки влияния Биостила на морфофункциональное состояние тимуса, как центрального органа иммунной системы, первоначально нами было проведено изучение половозрастных и генотипических особенностей морфогенеза тимуса интактных американских норок.

Морфологически тимус сходен у разных видов животных [196, 202, 203]. В то же время топография, объем и масса тимуса имеют значительные отличия, зависящие от вида, также отмечаются внутривидовые, породные и половые особенности [39, 102, 108, 119, 120, 178, 166, 167, 172, 174, 209].

Согласно данным И.Н. Парфенюка (2002), тимус клинически здоровых взрослых норок (генотип не указан) состоит из непарной грудной доли удлиненной формы и расположен от основания сердца до каудального края нижнечелюстной слюнной железы.

Полученные нами данные по топографии частично подтверждают результаты, представленными И.Н. Парфенюком (2002), И.С. Рожковой (2013) и Ш.М. Биктеевым (2007). Проведенная нами аутопсия норок *Standard, Sapphire, Lavender* показала, что тимус расположен в грудной полости краниально от сердца, занимая вентральную часть средостения, и в процессе постнатального онтогенеза топография тимуса претерпевает изменения. Происходит смещение краниального полюса железы к 6-месячному возрасту в область первого-второго (единично - третьего) межреберья. Каудальный полюс смещается из области четвертого-пятого межреберья до 6-7, в результате тимус заходит на основание сердца, прикрывая правое ушко. *Pars cervicalis* тимуса нами не выявлена.

Одним из основных морфометрических показателей, отражающих интенсивность и динамику роста тимуса являются тимический индекс

(относительная масса тимуса) [49, 102, 103]. Признаками возрастной инволюции тимуса являются уменьшение относительной массы и линейных размеров тимуса, а также изменение гистологического строения органа [29, 38, 43, 61, 128, 146, 149,171, 180].

Максимальное значение относительной массы тимуса наблюдается у новорожденных животных с последующим ее уменьшением по мере взросления [38, 39, 63, 108, 149, 171, 174]. Согласно полученным нами данным, максимального значения относительная масса тимуса самок и самцов норок всех исследуемых генотипов достигает в возрасте 90 дней. Максимальная скорость роста тимуса отмечена в первый месяц жизни норок, а в возрасте 90-180 дней отмечаются признаки возрастной инволюции, проявляющиеся снижением относительной массы до минимальных значений за период исследования и составляет у самцов *Sapphire* 0,03 %, у самок и самцов *Standard* и самцов *Lavender* – 0,06 %, у самок цветных генотипов – 0,07-0,08%.

Нами было установлено, что скорость инволютивных процессов в тимусе различна между генотипами, а у цветных генотипов отличается между самками и самцами. У норок цветных генотипов инволюция тимуса более интенсивно протекает у самцов. У новорожденных норок *Sapphire*, относительная масса тимуса превышает таковую в возрасте 180 дней у самцов в 5,3 раза, у самок – в 2 раза ($p < 0,05$), а у норок *Lavender* соответственно в 2,8 и в 2,4 раза.

Выявлено влияние генотипа и пола на весовые показатели тимуса в определенные возрастные периоды. В 40-дневном возрасте относительная масса тимуса самок *Lavender* была выше, чем у самцов данного генотипа на 6,58 % ($p < 0,05$). В возрасте 90 дней у самцов норок *Lavender* относительная масса тимуса в 1,39 раз превышала данные самцов *Standard* ($p < 0,05$), составив 0,32±0,02%. В 180-дневном возрасте тимус самцов *Sapphire*, имел наименьшую относительную массу (0,03±0,01%) и отличался в 2,42 раза от данных самок *Sapphire* ($p < 0,05$).

Установлено также, что микроскопическое строение тимуса норок всех генотипов в исследуемые возрастные периоды имеет общие черты, однако

прослеживаются особенности, связанные с генотипом и возрастом. Что согласуется с данными литературных источников [39, 50, 104, 115, 128, 180].

Снаружи тимус покрыт тонкой соединительнотканной капсулой. От капсулы вглубь органа отходят перегородки, разделяющие паренхиму органа на дольки разной формы и величины. Дольчатое строение сохраняется на протяжении всего исследуемого периода. Форма тимических долек имела четкие отличия в каждом возрастном периоде, сохраняя общие черты между генотипами. Паренхима долек четко подразделяется на периферическое более темное корковое вещество и центральное светлое мозговое

По данным А.А. Марасулова (2011), Г.М. Фаизовой (2012), А.И. Газизовой (2016) встречаются отдельные дольки незначительной величины без разделения на корковое и мозговое вещество. В мозговом слое тимуса располагаются тельца Гассаля различной структурной организации [27, 41, 42, 43, 64, 122, 169, 187, 198, 205]. Согласно данным В.Я. Юрчинского (2016), все позвоночные животные и человек имеют схожий принцип строения телец Гассаля, что позволило нам в наших исследованиях использовать классификацию телец Гассаля, предложенную M.Raica (2006) и Беловешкиным А.Г. (2013, 2014).

Результаты наших исследований подтверждают представленные данные. Паренхима тимической дольки норки в исследуемые возрастные периоды (новорожденные, 45, 90, 180 дней) сохраняла деление на корковое и мозговое вещество, в срезах тимуса визуализировались мелкие дольки, состоящие из коркового вещества, окрашенные базофильно без более светлого центра.

Были выявлены морфометрические признаки, характеризующие гистологическое строение тимуса в разные возрастные периоды.

У новорожденных норок преобладающая форма долек – округло-овальная, овальная, полигональная с закругленными краями. У всех генотипов отмечены на срезах дольки, в которых имеется связь между собой мозговых зон паренхимы. Наибольшее количество таких долек регистрируется в тимусе новорожденных щенков норок генотипов *Sapphire* и *Lavender.* Новорожденные щенки

Lavender имеют более широкое корковое вещество. Площадь сечения корковой зоны, выраженная в процентах, составила 85,4±0,66 %, что на 3,86 % превышает показатель *Sapphire* и на 4,27 % – *Standard* (p <0,05). Тельца Гассаля находились на разной стадии организации, среди них чаще преобладали прогрессивные тельца (одноклеточные, юные и молодые), зрелые встречались единично. Наибольшее количество телец Гассаля зафиксировано в дольке тимуса норок *Lavender* – 3,4±0,52, что превышает показатель *Sapphir*е в 2,6 раза (p <0,001), *Standard* – - в 2,4 раза (p <0,05).

В 45 и 90 дней микроскопическое строение тимуса имеет общие черты. Большинство долек вытянутые, узкие, визуально длина значительно превышает ширину. Преобладающая форма долек – ланцетовидная узкая, овальная и полигональная. Утолщение междолевых септ с лучшей визуализации кровеносных сосудов. Отмечены первоначальные элементы регрессии – появление единичных липоцитов в междольковых септах. Влияние генотипа и пола на большинство морфометрических показателей тимуса самок и самцов норок в возрасте 45 и 90 дней не выявлено, за исключением самок норок *Lavender* в возрасте 45 дней, у которых тимические дольки имеют максимальный размер (0,76±0,16 мм^2) по сравнению с другими генотипами. Тельца Гассаля встречаются не во всех дольках. Чаще преобладают юные и молодые формы, одноклеточные и зрелые встречаются единично. Было установлено, что количество телец имело половые и генотипические отличия. Наибольшее количество телец зафиксировано у самок норок *Sapphire* – 7,77±1,18, что в 1,8 раза превышает количество телец у самок *Standard* (p <0,05) и в 3 раза показатель самцов данного генотипа (p <0,001).

В 180 дней были зафиксированы отчетливые признаки возрастных инволютивных процессов – изменение формы, уменьшение площади долек относительно предшествующего периода, расширение мозгового вещества, изменение структуры органа (слияние долек), увеличение признаков жировой трансформации тимуса, увеличение количества стромальных структур. Тимические дольки длинные ланцетовидные, ширина колеблется от узких

вытянутых до широких. Увеличивается количество слившихся долек. Снижение общей площади дольки в тимусе норок *Standard* у самок зафиксировано на 63,4%, у самцов – на 44,5%, в тимусе норок *Sapphire* – на 40,2% и 52,9% соответственно. Во всех исследуемых группах присутствуют особи с ярко выраженным липоматозом и в тоже время в этих же группах у других особей отмечается признаки липоматоза на уровне 90-дневных норок. Относительная площадь корковой зоны составила у норок *Sapphire* 68-69%, у норок *Lavender* – 63-65%. У норок генотипа *Standard* распределение коркового и мозгового вещества внутри дольки зависело от пола. У самцов отмечено сужение корковой зоны и, соответственно, расширение мозговой зоны по сравнению с самками на 9,6% ($p < 0,05$). Тельца Гассаля представлены молодыми, юными и зрелыми формами, просматриваются не во всех дольках. Одноклеточные тельца встречаются единично.

Изменение корково-мозгового индекса долек тимуса в постнатальном онтогенезе отмечено многими исследователями у разных видов животных. С первого месяца жизни соотношение корковой и мозговой зон снижается, в процессе онтогенеза все более отчетливо становится заметно уменьшение толщины коркового слоя и увеличение мозгового [83, 171].

Нами установлено, что динамика корково-мозгового индекса от рождения до 180 дней имеет вид синусоидальной кривой. Сужение корковой зоны, приводящее к снижению корково-мозгового индекса зафиксировано в возрастные периоды 1 - 45, 90 -180 дней. В период 45-90 дней отмечалось расширение корковой зоны, с увеличением корково-мозгового индекса. Прямой зависимости между генотипом, полом и скоростью изменения корково-мозгового индекса выявлено не было.

Ограниченное количество данных о применении Биостила норкам [14, 90] поставило перед нами следующую задачу – установление переносимости Биостила здоровыми взрослыми норками генотипов *Standard, Sapphire, Lavender*. Введение Биостила осуществляли однократно в дозе, пятикратно превосходящей лечебно-

профилактическую для сельскохозяйственных животных и птиц (0,05 мл/кг массы тела × 5).

Однократное применение Биостила в дозировке, 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. Во время проведения вскрытия установлено, что топография органов грудной и брюшной полости соответствует норме, серозные покровы не изменены, свободное содержимое в полостях отсутствует. Макроскопическое исследование почек, печени и селезенки не выявило патологических изменений в опытных группах по сравнению с контролем.

Выявленные при микроскопическом исследовании дистрофические изменения паренхимы почек и печени в равной степени встречаются как в опытных, так и в контрольных группах. Увеличение на 19 % относительной массы селезенки в опытной группе *Standard* связано с активизацией лимфоидно-клеточной пролиферации, возрастанием количества лимфоидных фолликулов и увеличением средней площади фолликула по сравнению с контролем. У норок *Lavender* при равной относительной массе селезенки в опытных и контрольных группах (0,46±0,05 г и 0,41±0,06), в контрольной группе прослеживалось усиление лимфоидно-клеточной пролиферации с увеличением количества фолликулов и увеличением средней площади фолликула по сравнению с опытом.

Таким образом, был сделан вывод, что на срезах почек, печени и селезенки опытных животных отчетливых деструктивных морфоструктурных отклонений, по сравнению с контрольной группой, не обнаружено, а значит возможно применение Биостила норкам исследуемых генотипов.

Для получения потомства и изучения влияния Биостила на репродуктивные показатели самок, рост, развитие и морфогенез тимуса щенят в ранний постнатальный период был проведен второй этап опыта. Родительское поголовье

опытной группы получало Биостил с кормом, индивидуально, в течение 5 дней перед гоном и в период гона через день трехкратно в дозе 0,05 мл/кг массы тела.

Применение Биостила родительскому поголовью оказало дифференцированное воздействие на норок разных генотипов, затронув также эмбриональное развитие потомства. 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. Это согласуется с данными источников, в которых указывается, что мутации, затрагивающие окраску меха у норок, своим дезорганизующим действием снижают общую помехоустойчивость организма [31, 32, 33, 56, 199].

В результате применения Биостила норкам *Standard* увеличивается сохранность в эмбриональный период и вынашиваемость плодов, что проявляется увеличением многоплодных самок – 34,38 % против 25,0 % (контроль) и отсутствием малоплодных пометов с количеством щенков менее 3 (в контроле – 6,45%), снижается отход щенков до 10-дневного возраста в многоплодных пометах до 5 % против 13,85 % в контроле. В опытной группе зафиксировано повышение интегрального показателя размножения на 0,8 щенка ($p < 0,05$) и увеличение количества рожденных живых норчат на самку в группе, что обусловлено статистически значимым уменьшением в 3 раза количества самок, оставшихся без приплода в опытной группе по сравнению с контролем (6,2% – в опытной и 18,7 % – в контрольной) ($p < 0.05$).

Применение Биостила маточному родительскому поголовью *Sapphire* по сравнению с контролем увеличивает вынашиваемость плодов в эмбриональный период, что проявляется уменьшением количество 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). Однако, при этом повышается процент пропустовавших самок в опытной группе на 13, 8 %, отмечается снижение жизнеспособности приплода, приводящее к увеличению

количества павших норчат до регистрации в 5,1 раза (p <0,01), и, соответственно, к снижению интегрального показателя размножения на 0,6 щенка (в контрольной - 4,44±0,49, в опытной - 3,82±0,56).

Применение Биостила норкам *Lavender* снизило репродуктивные показатели самок. У норок опытной группы увеличилось в 5,4 раза количество самок, оставшихся без приплода (31,6 % – в опытной группе, 5,88 % – в контрольной группе), увеличился процент мертворожденных щенков (10% против 1,17% в контроле, p <0,01). Также отмечается снижение жизнеспособности приплода в опытной группе. Сохранность щенков в первые 10 дней после рождения в опытной группе составила 79,37%, в контрольной группе – 85,71%. Большее количество павших норчат приводит к достоверному снижению интегрального показателя размножения в опытной группе на 2 щенка (p <0,01) по сравнению с контролем.

Дифференцированное воздействие Биостила на эмбриональное развитие потомства дирецессивных мутантных форм зависит от того, в какой комбинации у них присутствует аллель *aleutian* (*a/a*). В комбинации *Lavender (a/a m/m)* аллель *aleutian (a/a)* вместе с аллелем *mojle (m/m)* хотя и дают угнетающий эффект на массу тела, различие при сравнении опыта с контролем не имеет достоверных значений. Но в генотипе *Sapphire (a/a p/p)* этот же аллель *aleutian (a/a)* при комбинации с аллелем *platinum (p/p)* в ответ на введение препарата приводит к достоверному снижению массы тела новорожденных норчат. При этом сильно выражен половой диморфизм – самки оказались более чувствительные, чем самцы.

Результаты исследований показали, что Биостил оказывает избирательное действие также на рост и развитие полученного потомства и морфогенез тимуса в доотьемный период.

Применение Биостила норками маточного поголовья *Standard* приводило к повышению сохранности щенков в доотьемный период, составив к моменту отсадки 93,14 % против 88,08 % в контроле (p <0,05), приводило к статистически значимому повышению количество деловых щенят к отъёмному периоду на 1 гол. и составило 5,23 гол. на самку в группе (в контрольной – 4,19 гол., p <0,05).

Влияние Биостила на весовые характеристики подсосного молодняка и на сроки открытия глаз влияние выявлено не было.

Применение Биостила родительским парам *Standard* приводило к изменению морфогенеза тимуса у самок и самцов в доотьемный период. Абсолютная и относительная массы тимуса щенков опытных групп в суточном возрасте и в 45 дней находятся в пределах значений аналогов контроля. К моменту отъема (45 дней) у норчат опытных и контрольных групп выражен половой диморфизм по массе тимуса. Однако у животных контрольных групп отмечается достоверное увеличение абсолютной массы тимуса на 39,8 % у самок ($p < 0,05$), у животных опытных групп – у самцов (разница с самками составила 26,6 %, $p < 0,05$). Что свидетельствует об изменении морфогенеза тимуса самок и самцов опытных групп в доотьемный период.

Согласно данным морфометрического исследования к 45-дневному возрасту у щенков опытных и контрольных групп отмечается сужение коровкой зоны и соответствующее расширение мозговой, что приводит к снижению корково-мозгового индекса тимуса. У самцов опытной группы по сравнению с аналогами контроля происходит увеличение относительной площади корковой зоны на 10,9 %, и соответствующее сужение площади мозговой зоны, а также намечается тенденция увеличения корково-мозгового индекса. У самок опытной группы распределение коркового и мозгового вещества и значение корково-мозговой индекса остаются в пределах показателей контроля. Расширение корковой зоны и увеличение корково-мозгового индекса к моменту отсадки у самцов норок, полученных от родителей, получавших Биостил может говорить об активации лимфоцитопоэза, что свидетельствует о положительной динамике в морфогенезе тимуса.

Применение Биостила норками маточного поголовья *Sapphire* способствовало увеличению скорости роста щенков по сравнению с аналогами контроля, приводя к повышению среднесуточных приростов массы тела у животных опытной группы, и к моменту отсадки масса тела самцов превосходила

этот показатель у норчат контрольной группы на 7,5% ($p < 0,05$); также способствовало сокращению сроков открытия глаз. Основная часть самок открыла глаза на 30-33 день после рождения, самцов – на 30-36 день. Под действием Биостила у норчат *Sapphire* происходило снижение сохранности щенков на 16,29% по сравнению с контрольной группой, в результате чего выход деловых щенят составил 3,68 (в контрольной – 4,44).

Сравнение органометрических и морфометрических параметров тимуса опытных и контрольных групп показало, что применение Биостила родительским парам *Sapphire* оказывает дифференцированное воздействие на морфогенез тимуса самок и самцов полученного приплода в доотъемный период.

Тимус новорожденных щенков опытных групп характеризуется дольками меньшего размера по сравнению с контролем, разница составила 58,6 % ($p < 0,05$), относительная площадь коркового и мозгового вещества в тимусе норок опытных и контрольных групп находилась на одном уровне, и составляла 81,54-81,72 % и 18,2-18,3 % соответственно.

К моменту отсадки в тимусе самцов опытной группы отмечен ряд позитивных изменений относительно аналогов контроля, свидетельствующих о замедлении естественных инволютивных процессов в органе: превышение абсолютной массы тимуса на 60,48 % ($p < 0,001$); превышение относительной массы тимуса в 2,25 раза ($p < 0,001$); более крупные тимические дольки (разница составила 49,25 %, $p < 0,05$); 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 ($p < 0,01$).

У самок опытной группы значения абсолютной и относительной массы тимуса находились в пределах аналогов из контроля, при морфометрическом исследовании выявлена статистически значимая разница абсолютной и относительной площадей тимуса относительно животных контрольной группы,

приводящая к увеличению корково-мозгового индекса в 3 раза (в опытной группе – 3,87±0,35, в контрольной – 1,27±0,15, p <0,01).

Анализ данных морфометрии показывает, что 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, составив у самок 80,32±1,34 % и у самцов 78,74±2,0 % (разница с контролем составила 21,58 % у самок и 17,41 % у самцов, p <0,05). Данные гистологические изменения указывают на увеличение функциональной активности органа у самок и самцов, рожденных от норок, получавших Биостил.

Применение Биостила самками генотипа *Lavender* приводило к снижению жизнеспособности норчат в первые 10 дней жизни, что проявилось снижением сохранности молодняка к моменту отсадки до 68,25 % против 84,52 % в контроле и понижением выхода деловых щенков в 1,7 раза (p <0,05). Также было зафиксировано удлинение сроков открытия глаз норчат опытной группы у самцов на 2 дня (к 37 дню после рождения), у самок - на 5 дней (к 41 дню после рождения). В то же время щенки опытной группы в доотъемный период имели более высокую скорость роста по сравнению с аналогами из контроля. От рождения до момента отсадки масса тела норчат опытной группы увеличилась в 42,4 раза у самок и в 41,3 раза у самцов, приводя у самок к статистически значимой разнице с контролем.

Сравнение органометрических и морфометрических параметров тимуса опытных и контрольных групп показало, что применение Биостила маточному поголовью оказывает стимулирующее влияние на морфогенез железы самок и самцов доотъемного периода.

Абсолютная и относительная массы тимуса новорожденных самок и самцов, рожденных от норок, получавших Биостил, находятся в пределах значений аналогов контроля.

К моменту отсадки в тимусе самок опытной группы отмечен ряд позитивных изменений относительно аналогов контроля, свидетельствующих о замедлении естественных инволютивных процессов в органе: намечается тенденция

повышения абсолютной и относительной массы тимуса (разница с контролем составила 22,6 % и 24 %, соответственно), расширение корковой зоны на 13 % ($p < 0,01$), увеличению коркового-мозгового индекса в 1,8 раза ($p < 0,05$).

У самцов опытной группы к моменту отсадки относительно показателей аналогов контроля зафиксировано: превышение по абсолютной массе тимуса составило 64,0 % ($p < 0,05$), по относительной массе – 56,9 % ($p < 0,05$); увеличение размеров дольки тимуса на 53,42 % ($p < 0,05$), изменение формы тимической дольки (широкие округло-овальные, многоугольные дольки против узких вытянутых ланцетовидны в контроле), увеличение относительных размеров коркового вещества на 7,4 %, соответствующее уменьшение относительных размеров мозгового ($p < 0,05$). Увеличение относительной и абсолютной массы тимуса, расширение корковой зоны и увеличение корково-мозгового индекса к моменту отсадки может говорить об активации лимфоцитопоэза и о замедлении естественных инволютивных процессов в органе самцов, полученных от норок, получавших Биостил.

Полученные данные о влиянии Биостила на репродуктивные способности самок, на рост и развитие подсосного молодняка и о влияние на морфогенез тимуса позволяют рекомендовать применение Биостила по применяемой схеме и дозировке для улучшения репродуктивных показателей и повышения жизнеспособности молодняка *в* доотъемный период самцам и самкам американской норки *Standard.*

Третий этап исследования был направлен на изучение влияния Биостила на рост и развитие щенков и на морфогенез тимуса в послеотъемный период (в возрасте от 50 до 180 дней).

Начиная от отсадки до возраста 180 дней введение в рацион щенят Биостила в кратно понижающейся дифференцированной дозе в зависимости от генотипа приводило к незначительным изменениям динамики роста молодняка в опытных группах в определенные возрастные периоды, не приводя к статистически

значимой разнице массы тела к 180-дневному возрасту, также вызывало снижение сохранности в опытных группах у самок *Standard* и у самцов *Sapphire.*

У самок и самцов *Standard* наблюдается снижение темпов роста в возрастной период 50-90дней и его ускорение к 120-ти дневному возрасту с превышением относительного прироста у самок на 11,6%, у самцов – на 8,76%, абсолютного прироста массы тела на 37 и 14,9% у самок и самцов соответственно по сравнению с аналогами контроля. К 180 дню развития абсолютная масса тела между самками и между самцами исследуемых групп достоверно не отличалась. У самок опытной группы зафиксировано снижение сохранности по сравнению с аналогами контроля на 4,35 % (91,3 % и 95,6 % соответственно). Среди самцов контрольных и опытных группах сохранность составила 100 %.

Кривая роста норок генотипа *Sapphire* имела отличие только в группе опытных самок и характеризовалась снижением среднесуточного прироста в период 50-120 дней на 11-14%. В возрасте 180 дней абсолютная масса тела между самками и между самцами исследуемых групп достоверно не отличалась. Было зафиксировано снижение сохранности у самцов опытной группы на 10,5 %, составив 89,7% против 100 % у самцов контрольной группы.

Темпы роста норок генотипа *Lavender* имели отличие в группе опытных самок и характеризовались снижением показателя среднесуточных приростов в возрастной период 50-150 дней, в результате чего значение абсолютной массы тела самок опытной группы на 10% уступали показателю 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.

Применение Биостила после отсадки щенкам *Standard* и *Sapphire* приводило к изменению морфогенеза тимуса самок опытных групп, не влияя на показатели самцов.

В тимусе самок норок *Standard* в 90-дневном возрасте были зафиксированы следующие гистологические изменения: снижение размеров тимической дольки на

53 % (p <0,05) и, соответственно, снижение абсолютных площадей коркового и мозгового веществ относительно показателей аналогов из контроля; в 180 дней – сглаженность корково-мозговой границы, увеличение количества животных с признаками выраженного липоматоза тимуса, достоверное снижение относительных размеров коркового вещества на 6,6 % (p <0,01), увеличение относительной площади мозгового вещества, приводящее к снижению коркового-мозгового индекса у самок опытной групп на 23,08 % относительно животных контрольной группы.

У самок опытной группы *Sapphire* к 180 дню зафиксировано снижение абсолютной и относительной массы по сравнению с аналогами контроля (разница составила 60,5 % и 62,5 % соответственно, p <0,05). В дольке тимуса отмечены следующие гистологические изменение: сглаженность корково-мозговой границы отмечено сужение корковой зоны, ее относительная площадь была ниже на 11,52 % по сравнению с норками контрольной группы (p <0,05), отмечено расширение мозговой зоны на 20 % (p <0,05), и зафиксировано увеличение количества телец Гассаля на одну дольку тимуса (p <0,05).

Морфометрические показатели тимуса самцов опытных групп *Standard* и *Sapphire* полностью соответствовали показателям животных группы сравнения. Применение Биостила не приводило к достоверно значимым изменениям в морфологии тимуса к 180-дневному возрасту.

Изменения гистологической структуры, выявленные у самок, являются признаком отрицательной динамики морфогенеза тимуса, указывая на более интенсивную инволюцию железы по сравнению с самцами опытной группы и самками контрольной группы.

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

У самцов опытной группы в 90 дней зафиксирована достоверная разница относительных и абсолютных показателей массы тимуса (на 37,5 % и 35,2 %

соответственно, p <0,05); в 180 дней отмечено возникновение некоторых гистологических изменений в железе: 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.

У самок опытной группы весовые показатели в 90 и 180 дней статистически значимой разницы с контролем не имели. Морфометрические показатели тимуса самок полностью соответствовали показателям животных группы сравнения. Применение Биостила не приводило к достоверно значимым изменениям в морфологии тимуса в 180-дневном возрасте.

Проанализировав полученные данные, можно сделать вывод, что возрастная инволюция тимуса норок *Lavender* в период 45-180 дней протекает в опытных и контрольных группах у самок и самцов примерно с одинаковой скоростью.

Полученные данные о влиянии Биостила на рост и развитие молодняка норок *Standard, Sapphire, Lavender* и о влияние на морфогенез тимуса в послеотъемный период указывают на необходимость дальнейшего исследования, с целью подбора подходящей дозировки и схемы применения препарата молодняку норок в послеотъёмный период.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная цель проведенного нами исследования – изучение влияния Биостила на показатели репродукции американских норок, рост, развитие потомства и особенности морфогенеза тимуса. Перед нами стояли задачи: определить переносимость американскими норками Биостила; оценить влияние Биостила на репродуктивные качества норок и рост, развитие и жизнеспособность потомства; оценить влияние Биостила на морфофункциональное состояние тимуса норок в до- и послеотъёмный период, а также определить анатомические и гистологические особенности тимуса в зависимости от породных и половозрастных особенностей.

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. Биостил в дозе 0,05 мл/кг массы тела при оральном применении с кормом перед гоном 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 три раза, увеличением количества многоплодных самок на 34,38% и отсутствием малоплодных пометов, снижением отхода щенков в многоплодном помете в 2 раза, повышением их сохранности к 10-ти дневному возрасту на 2,6, а к 20-ти дневному – на 5%. Сохранность щенков в первые 10 дней после рождения в опытной группе составила 96 %, в контрольной – 93,38 %. Сохранность самок в опытной группе – 96,88%, в контрольной – 93,75%.
3. Биостил в дозе 0,05 мл/кг массы тела при оральном применении с кормом перед гоном 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 отхода щенков в многоплодном помете до регистрации в 3,8 раза, повышением количества самок, оставшихся без приплода, в пять раз. Сохранность щенков в первые 10 дней после рождения в опытной группе составила 83,59 %, в контрольной – 97,58 %. Сохранность самок в опытной группе – 96,43%, в контрольной – 100%.
4. Биостил в дозе 0,05 мл/кг массы тела при оральном применении с кормом перед гоном 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 %, сокращение количества малоплодных пометов в 2 раза и многоплодных пометов на 6,14%. Сохранность щенков в первые 10 дней после рождения в опытной группе составила 69,84 %, в контрольной – 86,9 %. Сохранность самок в опытной группе – 100 %, в контрольной – 94,12 %.

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 %. Относительный прирост массы тела у самцов опытной группы увеличивается к отсадке 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% (в контрольной – 4,17%). Щенки *Standard* опытных групп не отличаются от особей контрольных групп по показателям прироста массы тела. Сроки открытия глаз у норчат опытных и контрольных групп – 5-6 дней с пиком на 30-31 день после рождения. Сохранность потомства в опытной группе к моменту отсадки составила 93,14 %, в контрольной группе – 88,08 %, выход деловых щенят 5,23% и 4,19% соответственно.
6. Введение Биостила в рацион щенят от отсадки до возраста 180 дней в кратно понижающейся дифференцированной дозе в зависимости от генотипа (для *Standard u Sapphire* – 0,025 мл/кг массы тела, для *Lavender* – 0,0125 мл/кг массы тела) по схеме: ежемесячно пятидневными курсами с интервалом три дня, 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. Темпы роста норок генотипа *Lavender* имели отличие в группе опытных самок и характеризовались снижением показателя среднесуточных приростов в возрастной период 50-150 дней. 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 ($p < 0,001$), самок опытной группы в 1,42 раза ($p < 0,01$); у самцов *Lavender* превышала показатель у самцов контрольной группы на 56,9 % ($p < 0,05$). Показатели относительной массы у самок и самцов генотипа *Standard* достоверно не отличалась.

   Введение Биостила в рацион молодняку после его отсадки вызывает дифференцированный ответ: у самок *Standard* увеличивается показатель относительного прироста на 28,2 %, а у самцов снижается на 25,3 %; у *Sapphire* и *Lavender* относительный прирост массы тимуса снижается, как у самцов, так и у самок: у самцов *Sapphire* на 59 %, у самок 24%; у самцов *Lavender* – в 2,44 раза; у самок – в 1,17 раза. 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 % ($p < 0,05$), 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 ($p < 0,05$).

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 коркового-мозгового индекса на 23%. У самок *Sapphire* отмечены сглаженность корково-мозговой границы, сужение относительной площади корковой зоны на 11,52 % ($p < 0,05$), увеличение количества телец Гассаля на одну дольку тимуса ($p < 0,05$). У самцов Lavender увеличено количество животных с выраженными признаками липоматоза, отмечается уменьшение размера тимической дольки на 31,1 % ($p < 0,01$).

9. Тимус у американских норок всех генотипов 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 40-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. При значительном липоматозе краниальный полюс смещается каудально до 2-3 ребра, а каудальный – краниально до 5-6 ребра.
10. Тимус новорожденных 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 (от 0,45±0,02г. у самцов *Lavender* до 0,83±0,15г у самок *Standard*). В 90-дневном возрасте абсолютная масса тимуса имеет максимальные значения и составляет у самцов цветных генотипов 3,64±0,26 - 3,71±0,71г, у всех особей *Standard* и самок *Sapphire* 2,36±0,04 - 2,68±0,41г, у самок *Lavender* 1,9±0,44 г. К возрасту 180 дней абсолютная масса снижается в 3-6 раз. Наиболее активно процесс протекает у самцов цветных 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 цветных 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. В 180-ти дневном возрасте наблюдается частичное слияние долек с формированием гигантских, бесформенных. Корково-мозговой индекс у новорожденных норок *Standard* составляе*т* 4,15±0,44, у *Sapphire* - 4,37±0,39, у *Lavender* - 4,87±0,31. В возрасте 45 дней корково-мозговой индекс снижается в два раза у всех особей Standard и самцов Lavender; в три раза у всех особей Sapphire и самок Lavender. К возрасту 90дней 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±0,16, самцов – 1,65±0,15; особей Sapphire 2,16±0,28 и 2,10±0,24; особей Lavender 1,85±0,24 и 1,63±0,07, соответственно. Преобладающая форма телец Гассаля 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. Материалы диссертации вошли в следующие нормативные документы:

– акт о результатах испытаний лекарственного средства Биостил на американских норках разных генотипов;

– 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.

2. 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, Сранительная 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.).

3. С целью повышения репродуктивной способности американской норки *Standard* и жизнеспособности ее приплода рекомендуем применять Биостил самцам и самкам перед гоном в течение 5 дней и в период гона трехкратно через день в дозе 0,05 мл/кг массы тела. Особенности применения Биостила самцам и самкам окрасочных генотипов с целью повышения репродуктивной функции и молодняку американской норки для улучшения роста и развития требует дальнейшего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаева Т. С. Особенности структуры макро– микроскопической анатомии вилочковой железы у грудных детей и у людей пожилого возраста [Электронный ресурс] / Т.С. Абаева // Вестник науки и образования. – 2016. – №12 (24). – С. 104-109. – URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27514808 (Дата обращения: 15.06.2020).

2. Абрамов, А.Ф. Воспроизводительная способность норок в условиях Якутии / А.Ф. Абрамов, М.И. Колесова // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2008. – №10 (190). – С. 47-50.

3. Абрамов, М. Д. Норководство / М.Д. Абрамов. – М.: Колос, 2001. – 202 с.

4. Абрамов, М.Д. Научные основы разведения норок : Автореф. дис. … д-ра с. - х. наук / М.Д. Абрамов – М. : 1964. – 38 с.

5. Агафонкина, Т.В. Морфофункциональное состояние тимуса и показатели крови крыс при приеме цеолитсодержащего трепела / Т.В. Агафонкина, Л.М. Меркулова, Г.Ю. Стручко // Вестник Чувашского университета. – 2007. – № 2. – С. 46-52.

6. Акцидентальная инволюция тимуса в растущем организме при воздействии различных видов стрессоров / М.Ю. Капитонова, С.Л. Кузнецов, С.В. Клаучек [и др.] // Морфология. – 2006. – Т. 130. – № 6. – С. 56-61.

7. Александров, В.А. Возрастные изменения мускулатуры норок в постэмбриональный период / В.А. Александров // Кролиководство и звероводство. – 1965. – № 9. – С. 38-43.

8. Алферова, О.О. Плодовитость норок разных генотипов по окрасу : Автореф. дис. … канд. биол. наук / О.О. Алферова. – СПб., 2004. – 27 с.

9. Анатомо-морфологические особенности и способы оценки поперечного размера и объема вилочковой железы у детей / И.В. Силантьева, Ю.И. Ровда, О.С. Бадьина, И.Г. Хасанова // МиД. – 2011. – №2.

10. Андреева, Н.Л. Альтернатива антибиотикам / Н.Л. Андреева // Международный вестник ветеринарии. – 2009. – № 2. – С. 10-13.

11. Андреева, Н.Л. Биологически активные вещества / Н.Л. Андреева // Новые фармакологические средства в ветеринарии: матер. 11-й межгосударственной межвузовской научно-практической конф. – СПб., 1999. – С. 56–57.

12. Андреева, Н.Л. Новые биологически активные вещества / Н.Л. Андреева, В.Д. Соколов // Аграрный вестник Урала. – 2012. – № 5 (97). – С. 23-24.

13. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (ЧАСТЬ I) / Ю.И. Ровда, А.В. Ведерникова, И.В. Силантьева, Н.Н. Миняйлова // МиД. – 2020. – №4 (83). – С.59-69.

14. Атарова, Ю.В. Морфогенез и анатомические особености черепа самцов американской норки генотипа Lavender в процессе онтогенеза / Ю.В. Атарова, О.В. Распутина // Молодой ученый. – 2016. – № 6-5 (110). – С. 49-50.

15. Балаж, Ю.П. О применении биологически активных веществ в кормлении крупного рогатого скота / Ю.П. Балаж // Международный сельскохозяйственный журнал. – 1980. –№2. – С. 75–78.

16. Балакирев, Н.А. Глутамат натрия в рационах / Н.А. Балакирев // Кролиководство и звероводство. – 1990. –№. 3. – С. 10-11.

17. Балакирев, Н.А. Кормление пушных зверей / Н.А. Балакирев, Д.Н. Перельдик. – Москва : Колос, 2010. –191с.

18. Балакирев, Н.А. Основы норководства: монография / Н.А. Балакирев. – Москва : Высшая школа, 2001. – 287 с.

19. Балакирев, Н.А. Современные проблемы клеточного пушного звероводства России и пути их решения / Н.А. Балакирев // Современные проблемы и методы экологической физиологии и патологии млекопитающих, введенных в зоокулыуру: 4-й Международный симпозиум, 23-25 сентября 2009 г. : материалы симпозиума. – Петрозаводск : Карельский научный центр РАН, 2009. – С. 18-22. – ISBN 978-5-9274-0365-3

20. Балакирев, Н.А. Содержание незаменимых аминокислот в кормах, используемых в звероводстве / Н.А. Балакирев, Д.Н. Перельдик // Кролиководство и звероводство. – 2008. – № 3. – С. 10-14.

21. Балакирев, Н.А. Состояние, перспективы развития клеточного пушного звероводства России / Н.А. Балакирев // Физиологические основы повышения продуктивности млекопитающих, введенных в зоокулыуру: 3-й Международный симпозиум, 27-29 сентября 2005 : материалы симпозиума. – Петрозаводск, Карельский научный центр РАН, 2005. – С. 11-13. – ISBN 5-9274-0203-8

22. Баранов, В.А. Использование нормотрофина для улучшения репродуктивной функции норок, стимулированных гонадотропином / В.А. Баранов, Ф.А. Медетханов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2014. – №1. – С. 32-36.

23. Барашкин, М.И. Влияние различных факторов на иммунную систему крупного рогатого скота при промышленных технологиях содержания / М.И. Барашкин //Аграрный вестник Урала, 2015. - №2 (132). – С. 16-18.

24. Бекетов, С.В. Американская норка: Neovison vison или Mustela vison? / С.В. Бекетов // Кролиководство и звероводство. – 2015. – №6. – с. 16-17.

25. Бекетов, С.В. Использование хелатсодержащей добавки гидролактив для повышения восрпроизводительной способности самок норок / С.В. Бекетов // Достижения науки и техники АПК. – 2012. – № 4. – С.46-48.

26. Беловешкин, А.Г. К вопросу о классификации телец Гассаля тимуса человека / А.Г. Беловешкин // Молодой ученый. – 2013. – №4. – С. 631-634.

27. Беловешкин, А.Г. Роль телец Гассаля тимуса человека в позитивной и негативной селекции тимоцитов / А.Г. Беловешкин // Молодой ученый. – 2012. – №7. – С. 334-338.

28. Беловешкин, А.Г. Системная организация телец Гассаля / А.Г. Беловешкин. – Минск : Медисонт, 2014. – 179 с.

29. Беляев, В.А. Породные особенности иммунных органов индеек / В.А. Беляев, Д.А. Зинченко, А.А. Каниболоцкая // Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности: 82-я Международная научно-практическая конференция : СтГАУ. – Ставрополь : АГРУС, 2017 – Т. 2 – С. 221–224.

30. Беляев, Д.К. Влияние генотипа на развитие норок в раннем эмбриональном периоде / Д.К. Беляев, Г.К. Исакова, Г.Г. Назарова // Доклады АН СССР. – 1981. – Т. 260. – № 5. – С. 1251–1253.

31. Беляев, Д. К. Генетика плодовитости животных. Сообщение 1. Влияние мутаций окраски меха на плодовитость норок (Lutreola vison Brisson) / Д.К. Беляев, В.И. Евсиков // Генетика. – 1967. – № 2. – С. 21-33.

32. Беляев, Д.К. Генетика плодовитости животных. Сообщение 2. Некоторые физиологические особенности размножения мутантных норок / Д.К. Беляев, А.И. Железова // Генетика. – 1968. – Т. 4. – № 1. – С. 45–58.

33. Беляев, Д.К. Опыт экспериментальной регуляции эмбриональной жизнеспособности у норок / Д.К. Беляев, А.И. Железова // Генетика. – 1976. – Т. 12. – № 6. – С. 55–59.

34. Береснева, А.С. Сохранность и рост щенков норок ЗАО «Зверохозяйство «Гурьевское» в молочный период / А.С. Береснева, И.В. Шалаева // Вестник молодежной науки. – 2019. – №1 (18). – С.14.

35. Берестов, В. А. Звероводство: учеб. пособие / В. А. Берестов. – СПб. : Лань, 2002. – 480 с.

36. Берестов, В.А. Ферменты крови пушных зверей / В.А. Берестов, Л.К. Кожевникова. – Л. : Наука, 1981. – 184 с.

37. Беспятых, О.Ю. Стимуляция репродуктивной функции самок и самцов пушных зверей / О.Ю. Беспятых, Н.В. Пронина, О.Н. Сухих, А.Е. Кокорина // Труды КарНЦ РАН. – 2015. – №11. – С. 56-61.

38. Биктеев, Ш.М. Морфофункциональные особенности вилочковой железы козы оренбургской пуховой породы в онтогенезе в норме и при микоинтоксикации / Ш.М. Биктеев, М.С. Сеитов // Известия ОГАУ, 2007 – Т. 3. – №15 (1). – С. 122-125.

39. Биологические основы ветеринарной неонатологии : монография / Х.Б. Баймишев, Б.В. Криштофорова, И.В. Хрусталева [и др.]. – Самара: РИЦ СГСХА, 2013. – 452 с. – ISBN 978-5-88575-321-0.

40. Бобрышева, И.В. Изменения ультраструктуры тимуса белых крыс после введения циклофосфамида / И.В. Бобрышева // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12. – № 4. – С. 63-69.

41. Бобрышева, И.В. Морфофункциональные особенности тимуса крыс различных возрастных периодов в норме и после экспериментальной иммуностимуляции / И.В. Бобрышева // Морфология. – 2013. – Т. 7. – № 4. – С.11 - 17.

42. Бобрышева, И.В. Морфофункциональные особенности тимуса крыс различных возрастных периодов после экспериментальной иммуносупрессии / Бобрышева И.В. // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С.48-55.

43. Болезни вилочковой железы / В.П. Харченко, Д.С. Саркисов, П.С. Ветшев, О.В. Зайратьянц. – М.: Триада-Х, 1998. – 232 с.

44. Бондаренко, С.П. Содержание норок / С.П. Бондаренко. – М.: «Изд-во АСТ»; Донецк: «Сталкер», 2005. – 144 с.

45. Бондаренко, С.П. Содержание хищных пушных зверей / С.П. Бондаренко. – М.: ООО «Изд-во АСТ»; Донецк: «Сталкер», 2005. – 161 с.

46. Борисенко, Е.Я. Разведение сельскохозяйственных животных / Е.Я. Борисенко. – М: Книга по требованию, 2012. – 464 с. – ISBN 978-5-458-31310 - 0

47. Братчиков, Д.Н. Биология и экология европейской и американской норок / Д.Н. Братчиков // Вестник КГУ им. Некрасова. – 2010. – № 2. – С. 6-10.

48. Васендин, Д.В. Структурные изменения в тимусе после воздействия высокой температуры (экспериментальное исследование) : Автореф. дис. … канд. мед. Наук / Д.В. Весендин. – Новосибирск, 2009. – 28 с.

49. Вахрушева, Т.И. Морфометрические показатели тимуса у цыплят в возрасте 1-40 суток под влиянием родиолы розовой / Т.И. Вахрушева // Проблемы современной аграрной науки – 2015: мат-лы международ. заоч. науч. конф. (15 октября 2015 г.) / отв. за вып. А.А. Кондрашев, Ж.Н. Шмелева; Краснояр. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, 2015. – С.35-37.

50. Вилочковая железа в постнатальном онтогенезе белых крыс / И.С. Рожкова, Д.Л. Теплый, Б.В. Фельдман, М.Н. Тризно // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – №1. – С. 211-214.

51. Владимирова, Н.Ю. Некоторые показатели продуктивности норок разных пород при обработке мелаполом / Н.Ю. Владимирова // Вестник АГАУ. – 2014. – № 9 (119) – С. 86-89.

52. Влияние антирабической вакцины на морфофункциональное состояние органов иммунной системы / А.В. Кузин, А.И. Марков, В.М. Чучков, С.В. Шалаев. – Ижевск: Издательство «АНК», 2004. – 104 с. – ISBN 5-9631-0003-8

53. Влияние генетических и средовых факторов на эмбриональную смертность у американской норки: морфологический анализ потерь в предимплантационный период развития / Е.А. Кизилова, А.Н. Голубица, А.И. Железова, С.И. Байбородин // Проблемы экологической физиологии пушных зверей : Кар. науч. центр РАН : Ин-т биологии КарНЦ РАН. – Петрозаводск. – 2000. – Вып. 2 – С. 108-119.

54. Влияние генотипа на сезонные изменения антиоксидантной системы и изоферментного спектра лактатдегидрогеназы американских норок (Mustela vison Schreber, 1777) / Т.Н. Ильина, В.А. Илюха, С.Н. Калинина [и др.] // Вестник ВОГиС. – 2007. – Т. 11. – № 1. – С. 145-154.

55. Влияние кормового стресса на показатели размножения норок / О.В. Трапезов, А.Л. Меркель, Н.Д. Луценко, В.А. Шульга. // Кролиководство и звероводство. – 1999. – № 4. – С. 13-14.

56. Влияние моно и дирецессивности по мутациям, затрагивающим окраску меха, на уровень содержания моноаминов в мозге у американской норки (Mustela vison Schreber) / О.В. Трапезов, Л.И. Трапезова, Т.А. Алехина [и др.] // Генетика. – 2009. – Т. 45. – №12. – С. 1641-1645.

57. Влияние мутаций, затрагивающих окраску меха, на цитохимические особенности лейкоцитов крови у американской норки (Mustela vison Schreber,

1777) / Л.Б. Узенбаева, А.Г. Голубева, В.А. Илюхина, Н.Н. Тютюнник // Вестник ВОГиС, 2009 – Т.13. – № 3. – С. 571-576.

58. Влияние однолокусной мутации серебристоголубой окраски норок (p/p) на дофаминовую систему мозга / Н.К. Попова, Э.М. Никулина, Н.Н. Войтенко [и др.] // Генетика. – 1996. – Т. 32. – № 3. – С. 452-454.

59. Влияние плейотропного действия однолокусной (p/p), двухлокусной (a/a p/p) мутаций генов окраски норки на метаболизм серотонина в мозге / Н.К. Попова, Н.Н. Войтенко, А.В, Куликов [и др.] // Генетика. – 1994. – Т. 30. – № 11. – С. 1513 - 1515.

60. Войтенко, Н.Н. Влияние четырех мутаций (CR, S, SH, h) генов окраски норки на моноаминоксидазу мозга / Н.Н. Войтенко, О.В. Трапезов // Генетика. – 2001. – Т. 37. – № 5. – С. 634–639.

61. Волков, В.П. Функциональная иммуноморфология тимуса в аспекте онтогенеза / В.П. Волков // Инновации в науке. – 2015. – № 8(45) – С. 91-99.

62. Волкова, О.В. Основы гистологии с гистологической техникой : учебник / О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1982. – 304 с.

63. Газизова, А.И. Гистоморфология и функциональное состояние тимуса в возрастном аспекте у крупного рогатого скота / А.И. Газизова, А.Б. Аткенова // 3i: intellect, idea, innovation - интеллект, идея, инновация. – 2016. – № 1. – С. 31-36.

64. Галактионов, В.Г. Эволюционная иммунология : учеб. пособие / В.Г. Галактионов. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. – 408 с.

65. Галочкин, В.А. Взаимосвязь нервной, иммунной, эндокринной систем и факторов питания в регуляции резистентности и продуктивности животных / В.А. Галочкин, К.С. Остренко, В.П. Галочкина, Л.М. Федорова // Сельскохозяйственная биолия. – 2018. – №4. – С.673-686.

66. Герасимчик, В.А. Инфекционные и незаразные болезни пушных зверей и кроликов : учеб.-метод. пособие / В.А. Герасимчик. – Витебск : ВГАВМ, 2011. – 190 с.

67. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский [и др.]; под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 6-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 800 с. – ISBN 978-5-9704-2952-5.

68. ГОСТ 18567-73 Сельское хозяйство. Звероводство. Термины и определения. – М. : Изд-во стандартов, 1974. – 20с.

69. Гусельникова, В.В. Тучные клетки тимуса как посредники в системе нейроиммунных взаимодействий / В.В. Гусельникова, Е.Г. Сухорукова, Д.Э. Коржевский, А.В. Полевщиков // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т.13. – №3. – С. 53-63.

70. Дивеева, Т.М. Учебная книга звероводa / Т.М. Дивеева, Э.В. Кучерова. – Москва: Астрель, 2005. – 415 с.

71. Драндрова Е.Г. Мофологическая и иммуногистохимическая характеристика тимуса при экспериментальном канцерогенезе потомства самок с вторичным иммунодефицитом : Автореф. дис. … канд. мед. наук : 03.03.04 / Е.Г. Драндрова. – М., 2015. – 24 с.

72. Дырдуева, Н.Б. Оценка иммунокоррегирующего действия фракции тимуса, иммобилизованной на цеолите при вторичном иммунодефицитном состоянии : Автореф. дис. … канд. биол. наук / Н.Б. Дырдуева. – Улан-Удэ, 2000. – 23 с.

73. Евсиков, В.И. Генетикоэволюционные аспекты проблемы гомеостаза плодовитости млекопитающих (на примере норки) / В.И. Евсиков // Генетика. – 1987. – Т. 23. – №6. – С. 988–1002.

74. Ельшанская, М.П. Морфологические реакции вилочковой железы при вакцинации БЦЖ в эксперименте / М.П. Ельшанская // Проблемы туберкулеза. – 1972. – №1. – с. 58-62.

75. Забродин, В.А. Морфология тимуса взрослого человека : Автореф. дис. … д - ра мед. наук / В.А. Забродин. – М., 2004. – 39 с.

76. Зайка, С.С. Морфологические изменения в тимусе у крупного рогатого скота при хламидийной инфекции / С.С. Зайка // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Ґжицького, 2016. – Т. 18. – №1 (65). – С.54-59.

77. Зайратьянц, О. В. Продукция тимусом иммуномодулирующих полипептидов при его острой (акцидентальной) инволюции у детей / О.В. Зайратьянц, В.Х. Хавинсон, Л.Г. Кузьменко // Архив патологии. – 1990. – Т. 52. – Вып 1. – С. 25 -28.

78. Зайратьянц, О.В. Патология вилочковой железы и аутоиммунные болезни : Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / О.В. Зайратьянц. – М.: ММА им. И. М. Сеченова,1992. – 39 с.

79. Зайратьянц, О.В. Гиперплазия тимуса: классификация, вопросы пато- и морфогенеза, место в патологии человека / О.В. Зайратьянц // Архив патологии. – 1991. – № 10. – С. 3-12.

80. Зайцева, Т.С. Влияние сукцината хитозана на воспроизводительные способности норок и продуктивные качества потомства : Автореф. дис. … канд. биол. наук / Т.С. Зайцева. – Балашиха, 2004 – 24 с.

81. Засеева, М.Д. Морфологические свидетельства вовлеченности тимуса в иммунный ответ / М.Д. Засеева, О.В. Гурова, А.Д. Харазова, А.В. Полевщиков // Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины: VI Международная научно-практическая конференция, г. Ростов-на-Дону, 1-3 октября 2015 г. : материалы конференции. – Ростов-на-Дону: Изд-во ЮФУ, 2015. – С. 250-251.

82. Засецкий, Н.Б. Интенсивность роста и продуктивные качества самок американской норки поздних и нормальных сроков рождения при включении в рацион глутаминовой кислоты / Н.Б. Засецкий, Б.Я. Власов // Вестник ИрГСХА. – 2009. – № 35. – С. 30-36.

83. Захаров, А.А. Изменение в строении тимуса белых крыс после применения имунофана/ А.А. Захаров // Морфология. – 2008. – Т. II. – №3. – С.34-38.

84. Захарова, С.А. Влияние тестолизата, лиенолизата и тимолизата на некоторые органы гипотрофных пушных зверей / С.А. Захарова, Г.Г. Шаламова // Ученые

записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2013. – №4. – с. 127-133 URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-testolizata-lienolizata-i-timolizata-na-nekotorye-organy-gipotrofnyh-pushnyh-zverey (дата обращения: 30.06.2020).

85. Звероводство: Учебник / Е.Д. Ильина, А.Д. Соболоева, Т.М. Чекалова, Н.Н. Шумилина. – СПб. и др.: Лань, 2004. – 304 с. – ISBN 5-8114-0547-2.

86. Зимин, Ю.И. Клеточное опустошение зобной железы и селезенки крыс при стресс-реакции / Ю.И. Зимин., А.В. Ермолаева // Проблемы эндокринологии. – 1970. – №1. – с. 96-101.

87. Иванова, И.К. Морфофункциональные изменения тимуса крыс при иммобилизационном стрессе и их коррекция фитосредством «Тантон» /И.К. Иванова, К.С. Лоншакова, Л.Н. Шантанова // Acta Biomedica Scientifica. – 2009. – №2. – С.260-261. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/morfofunktsionalnye-izmeneniya-timusa-krys-pri-immobilizatsionnom-stresse-i-ih-korrektsiya-fitosredstvom-tanton (дата обращения: 15.06.2020).

88. Ильина, Е.Д. Звероводство / Е.Д. Ильина, А.Д. Соболев. – Москва: Агропромиздат, 1990. – 272с.

89. Иммунный статус сельскохозяйственных животных в зависимости от продуктивности, сезона года, физиологического состояния и генотипа [Электронный ресурс] / И.А. Шкуратова, А.Г. Исаева, Я.Б. Бейкин, А.С. Кривоногова // Ветеринария Кубани. – 2013. – № 2. – URL: http://vetkuban.com/num2_20139.html (дата обращения 15.09.2021).

90. Исакова М.Б. Морфофункциональные особенности строения печени новорожденных норчат различных окрасочных генотипов в норме и под влиянием Биостила / М.Б. Исакова, О.В. Распутина // Вестник НГАУ. – 2016. - № 2 (39). – С.102-108.

91. К вопросу о тимусе, связанной с ним терминологии и состоянии здоровья детей с большим тимусом / Л.Г. Кузьменко, З.В. Смыслова, Н.М. Киселев [и др.] // Журнал научных статей Здоровьеи образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17. – №4. – С.97-107.

92. Карюхина, С.С. Влияние кормления лактирующих самок на рост и развитие щенков норок / С.С. Карюхина // Известия КГТУ. – 2010. – № 19. – С. 150-155.

93. Карюхина, С.С. Характеристика особенностей роста щенков норок с рождения до 45-дневного возраста / С.С. Карюхина, И.В. Будяну, А.В. Стешенко // Кролиководство и звероводство. – 2011. – № 2. – С. 18-19.

94. Квартникова Е.Г. Актуальные проблемы кормления клеточных пушных зверей и пути их решения / Е.Г. Квартникова // Достижения науки и техники АПК. – 2012. – № 4. – С. 35–38.

95. Кемилева, З. Вилочковая железа : Пер. с болг / З. Кемилева. – М.: Медицина, 1984. – 256 с.

96. Киселева, Н.М. Возможная роль тимуса в работе стресс-лимитирующей системы / Н.М. Киселева, А.Н. Иноземцев // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2010. – № 3. – С. 13-20.

97. Ковешников, В.Г. Функциональная морфология органов иммунной системы / В.Г. Ковешников, Е.Ю. Бибик. – Луганск: Виртуальная реальность, 2007. – 172 с.

98. Коимшиди, О.А. Морфология телец Гассаля кролика раннего периода постнатального онтогенеза / О.А. Коимшиди // Сборник научных трудов / ВолгГМУ – Волгоград, 1981. – №4. – вып. 3. – С.69-70.

99. Колдаева, Е.М. Доместикация и хозяйственно полезные признаки у пушных зверей / Е.М. Колдаева, Н.А. Колдаев // Вестник ВОГиС. – 2007. – № 1. – Том 11. – С. 62-75.

100. Колдаева, Е.М. Сохранение и рациональное использование генетических ресурсов пушного звероводства России / Е.М. Колдаева // Стратегия развития животноводства России – XXI век : Сб. материалов науч. Сессии (г. Москва, 23-25 июля 2001 г.) . – М. : Россельхозакадемия, 2001. – с. 239-242.

101. Кострова, О.Ю. Акцидентальная инволюция тимуса крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, вызванной введением канцерогена в различной дозировке / О.Ю. Кострова // Фундаментальные исследования. – № 3. – 2013. – С. 321-324.

102. Криштофорова, Б.В. Сравнительная морфология тимуса у новорожденнных млекопитающих / Б.В. Криштофорова // Достижения и инновации в современной морфологии : сборник трудов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 115-летию со дня рожд. академика Д.М. Голуба: Минск, 30 сентября 2016 года / Под редакцией П.Г. Пивченко и Н.А. Трушель. – Минск: БГМУ, 2016. – 255 с. – ISBN 978-985-567-540-3. – С.227 - 230.

103. Криштофорова, Б.В. Структурно-функциональные особенности пренатальных компонентов иммунных образований и их трансформация у новорождённых млекопитающих / Б.В. Криштофорова // Известия сельскохозяйственной науки Тавриды. – № 4 (167). – 2015. – С. 88-95.

104. Кузьменко, Л.Г. Старение и тимус. / Л.Г. Кузьменко, Н.М. Киселев, А.В. Симонова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т. 15. - № 1. – С. 170-175.

105. Луговцов, Н.А. Топография клеточных элементов тимуса человека: CD68-положительные макрофаги, S-100, CD1a-положительные дендритные клетки, тельца Гассаля, их содержимое (CEA) / Н.А. Луговцов, А.Н. Платонов, П.А. Луговцова // Молодежный сборник научных статей «Научные стремления». – 2012. – №2. – С. 101-105. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/topografiya-kletochnyh-elementov-timusa-cheloveka-cd68-polozhitelnye-makrofagi-s-100-cd1a-polozhitelnye-dendritnye-kletki-teltsa (дата обращения: 23.06.2020).

106. Лунин, С.М. Влияние пептидов тимуса на иммунный статус грызунов в норме и при воспалениях, индуцированных бактериальным токсином : Автореф. дис. … канд. биол. наук / С.М. Лунин. – Пущино, 2008. – 27 с.

107. Майорова, Т.В. Генетические факты и бесплодие норок / Т.В. Майорова // Вестник ВОГиС. – 2007. – Т. 11. – № 1 – С. 162-169.

108. Марасулов, А.А. Морфология органов и тканей иммунной системы у кроликов в возрастном аспекте : Автореф. дис. … канд. биол. наук: 06.02.01 / А.А. Марасулов. – Бишкек, 2011. – 26 с.

109. Маткина, О.В. Патогистологические изменения в тимусе и селезенке неинбредных белых крыс при остром стрессе / О.В. Маткина // Пермский медицинский журнал. – 2014. – № 31(1). – С. 121-128.

110. Машкин, В.И. Биология промысловых зверей : Уч. пособие для студентов высших учебных заведений по специальности «Охотоведение» / В.И. Машкин. – Киров, 2003. – 452 с.

111. Медетханов, Ф.А. Фармако-токсикологические свойства растительного средства Нормотрофин и его применение в ветеринарии : Автореф. дис. … д-ра биол. наук / Ф.А. Медетханов. – Казань. – 2015. – 47 с.

112. Мелькина, А.Н. Закономерности роста и энергетического метаболизма в постнатальном онтогенезе американской норки : Автореф. дис. … канд. биол. наук / А.Н. Мелькина. – Петрозаводск. – 1966. – 27 с.

113. Михайлова, М. Н. Морфофункциональные изменения тимуса и показатели крови после ведения циклофосфана, имунофана и их комбинации : Автореф. дисс…канд. мед. наук / М.Н. Михайлова. М. – 2005. – 26 с.

114. Молькова, А.А. Воспроизводительные способности и продуктивные качества норок при использовании кедровой муки : Монография / А.А. Молькова, Ю.Н. Носырева. – Иркутск: Изд-во Иркутский ГАУ, 2018. – 120 с.

115. Мороз, ГА. Строение тимуса интактных крыс-самцов линии вистар разного возраста / Г.А. Мороз // „Світ медицини та біології”. – № 3. – 2009. – С. 98-102. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/stroenie-timusa-intaktnyh-krys-samtsov-linii-vistar-raznogo-vozrasta/viewer (дата обращения 15.12.2020)

116. МорозГ.А. Морфофункциональные особенности тимуса двенадцатимесячных крыс при многократно повторяющемся гиперградитационном воздействии / Г.А. Мороз // Морфология. – 2010. – Т. IV. – № 3. – С. 23-27.

117. Морфологическая характеристика тимуса и селезенки при воздействии факторов различного происхождения / А.Г. Кварцхелия, С.В. Клочкова,

Д.Б. Никитюк, Н.Т. Алексеева // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2016. – Т. 5. – № 3. – С.77-82.

118. Морфологическое подтверждение акцидентальной инволюции тимуса после удаления селезенки / Е.В. Москвичев, Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2011. – №1. – Т. 13. – С. 11-13.

119. Морфометрические параметры осевого скелета у норок хедлунд, пастель и сканблек / А.А. Ходусов, М.Е. Пономарева, В.В. Михайленко [и др.] // Вестник АПК Ставрополья. – 2019. – № 2 (34). – С. 26-33.

120. Морфометрические показатели внутренних органов норки сканблэк в условиях Северного Кавказа / А.А. Ходусов, М.Е. Пономаренко, А.Н. Квочко [и др.] // Известия ОрГАУ. – 2019. – № 1 (75). – С. 185-189.

121. Морфофункциональные особенности телец Гассаля тимуса позвоночных / Л.Л. Якименко, И.М. Луппова, А.А. Мацинович [и др.] // Ученые Записки УО ВГАВМ. – 2012. – Т. 48. – Вып. 1. – С.150-153.

122. Морфофункциональные характеристики тимуса и иммунологические показатели сирийского хомяка при экспериментальном заражении цестодой Diphyllobothrium dendriticum (pseudopiiyllidea: Diphyllobo thriidae) / С.В. Пронина, О.Е. Мазур, И.М. Пронин [и др.] // Паразитология, 2010. – №2 (44). – С. 135-145.

123. Николаева, О.Н. Использование биологически активных веществ для повышения иммунологической реактивности организма / О.Н. Николаева // Современные проблемы анатомии, гистологии и эмбриологии животных: сборник трудов III Всероссийской Интернет-конференции, Казань, 3-6 апреля 2012 г. / Ответственный редактор Е.Д. Изотова. – Казань: Изд-во "Казанский университет", 2012. – С. 85.

124. Новообразования вилочковой железы (обзор литературы) / Б.Е. Полоцкий, З.О. Мачаладзе, М.И. Давыдов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – №1 (25). – С. 75-84.

125. Орлов, П.П. Применение крезацина в период воспроизводства норок / П.П. Орлов// Кролиководство и звероводство. – 2003. – № 5. – С.16.

126. Особенности структурных изменений в тимусе после воздействия экспериментальной гипертермии / С.В. Мичурина, Д.В. Васендин, С.В. Машков, И.Ю. Ищенко // Вестник ВолгГМУ. – 2011. – №4 (40). – С. 95-98.

127. Парфенюк, И.Н. Морфометрические показазтели органов иммунной системы норок при жировом гепатозе / И.Н. Парфенюк // 56-ая научная конференция молодых ученых и студентов СПбГАВМ, Санкт-Петербург, 2002 год : Материалы конференции / Редколлегия: А.А. Стекольников, А.А. Сухинин, Л.Ю. Карпенко. – СПб.: СПбГАВМ, 2002. – С.68-69.

128. Пасюк, А.А. Особенности развития тимуса белой крысы в постнатальном онтогенезе [Электронный ресурс] / А.А. Пасюк // Инновации и актуальные проблемы морфологии: сб. науч. ст., посвящ. 100-летию каф. норм. анатомии УО БГМУ, Минск, респ. Беларусь, октябрь 2021 г. / под общ. ред. Н. А. Трушель. – Минск, 2021. – С. 254 - 257.

129. Пат. 2282973 С2 Российская Федерация, МПК A01D67/00 A61K31/14 A61K31/205 A61K35/12 A61K31/32 A61K35/34. Препарат для стимуляции роста и развития животных и способ его применения / патентообладатели: ЗАО «РОСВЕТФАРМ». – № 2004129904/15; Заявл. 14.10.2004; опубл. 10.09.2006, Бил. №25. – 7 с.

130. Пат. 2564092 Российская Федерация, МПК A61K 35/00, A01K 67/02, A61P 15/00. Способ повышения репродуктивной способности американской норки и жизнеспособности приплода / Патентообладатели: ФГБОУ ВПО «Новосиб. гос. аграр. ун-т», ФГБУН Ин-т цитологии и генетики СО Рос. академ. наук, ЗАО «Росветфарм».– № 2014131426/15; заявл. 29.07.2014; опубл. 27.09.2015, Бюл. № 27.– 6 с.

131. Патология тимуса у детей / Т.Е. Ивановская, О.В. Зайратьянц, Л.В. Леонова, И.Н. Волощук. – СПб.: СОТИС, 1996. – 270 с.

132. Пептиды тимуса в регуляции стресса / Н.М. Киселева, А.В. Новоселецкая, А.Н. Иноземцев [и др.] // Медицинский академический журнал, 2013. – Том 13. – №.3. – С. 64-70.

133. Перельдик, Н.Ш. Кормление пушных зверей / Н.Ш. Перельдик, Л.В. Милованов, А.Т. Ерин. – М. : Агропромиздат, 1987. – 351 с.

134. Плахута, В.А. Морфометрические показатели состояния вилочковой железы и надпочечников у детей раннего возраста / В.А. Плахута // Молодые ученые – медицине : Материалы XIII научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием, посвященной 75-летию СОГМА, Владикавказ, 22-24 мая 2014 года. – Владикавказ, 2014. – С. 244 – 247.

135. Постовалова, Е.А. Морфологическая характеристика и субпопуляционный состав клеток тимуса при экспериментальном остром язвенном колите разной тяжести / Е.А. Постовалова, О.В. Макарова // Иммунология. – 2018. – №4. – С. 190 - 194.

136. Прасолова, Л.А. Влияние генов, контролирующих окраску меха, на морфологию пигментации волоса у американской норки (Mustela vison Schr.) / Л.А. Прасолова, О.В. Трапезов // Генетика. – 2007. – Т. 43. – № 7. – С. 982–986.

137. Продуктивность и жизнеспособность норок и песцов под влиянием антиоксиданта эмидицина / К.В. Харламов, Т.М. Демина, О.В. Растимешина [и др.] // Сельскохозяйственная биология. – 2011. – № 6. – С. 116-121.

138. Пушное звероводство и кролиководство / В.Н. Помытко, Г.М. Дивеева, Л.Г. Уткин, В.К. Юдин. – М. : Колос, 1982 – 239 с.

139. Раицкая, В.И. Препарат Биостил для лечения желудочно-кишечных болезней телят и ягнят / В.И. Раицкая, В.М. Севастьянова, О.В. Распутина // Достижения науки и техники АПК. – 2011. – №4. – С. 69-70.

140. Раицкая, В.И. Применение препарата Биостил при колибактериозе ягнят / В.И. Раицкая, О.В. Распутина // Состояние, перспективы развития и резервы повышения конкурентноспособности племенного и товарного овцеводства и

козоводства Сибири и Дальнего Востока; Чита, 2013 г. : Материалы междунар. науч.-практ. конференции. – Чита, 2013. – С 85-88.

141. Распутина О.В. Применение биостила для лечения и профилактики болезней молодняка. Лекарственные средства для животных и корма / О.В. Распутина, В.И. Раицкая, А.В. Куликова, Н.П. Ващенко // Материалы Всероссийской конференции. – Москва: ФГУ ВГНКИ, 2006. – С. 63-65.

142. Распутина О.В. Фармакологические свойства биостила / О.В. Распутина, А.А. Распутин, Н.А. Шкиль // Актуальные проблемы ветеринарной медицины: Международный научно-практический конгресс: Санкт-Петербург. – 2006. – С. 204-206.

143. Распутина, О.В. Использование биостила в системе органического сельского хозяйства / О.В. Распутина, И.В. Наумкин, Е.И. Земляницкая // Материалы межд. науч.-прак. конф. «Агротуризм в России», Улан-Удэ, 2014. – С. 103-108.

144. Распутина, О.В. Морфологические особенности возрастной инволюции тимуса у американской норки / О.В. Распутина, М.А. Смертина, Е.И. Земляницкая// Актуальные вопросы ветеринарной медицины: материалы XIV Сибирской ветеринарной конференции, 3 апреля 2015 г., Новосибирск, Россия / Новосиб. гос. аграр. ун-т. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2015. – С. 101-104.

145. Рассказова, Н.Т. Эффективность использования лимонника китайского в рационах кормления норок для повышения их репродуктивной способности / Н.Т. Рассказова, Г.Г. Колтун // Дальневосточный аграрный вестник. – 2008. – № 3 (7). – С. 54-56.

146. Решетников, И.С. Морфология вилочковой железы северного оленя в онтогенезе: руководство по тимологии / И.С. Решетников. – Якутск : Якут.ун-т, 1979. – 46 с.

147. Ройт, А. Основы иммунологии: Пер. с англ. / А. Ройт. – М. : Мир. – 1991. – 327 с. – ISBN 5-03-001495-0.

148. Рябичка, В.П. Агрофирма Багратионовская: наш выбор пути развития предприятия / В.П. Рябичка // Кролиководство и звероводство. – 2014. – № 3. – С. 2 - 5.

149. Сабирова, Э.С. Особенности строения и иннервации тимуса крупного рогатого скота холмогорской породы в онтогенезе : автореф. дис. … канд. вет. наук. / Э.С. Сабирова. – Саранск, 2009. – 18с.

150. Свечкина, Е.Б. Изменение в ходе промышленной доместикации активности пищеварительных ферментов у различных генотипов американской норки (Mustela vison Schreber, 1777) / Е.Б. Свечкина, Н.Н. Тютюнник // Вестник ВОГиС. – 2007. – Т. 11. – № 1. – С. 99-108.

151. Сельское хозяйство в России. 2019: Стат.сб. / Росстат. – М., 2019. – 91 с. – ISBN 978-5-89476-469-6409.

152. Сергеев, Е.Г. Мониторинг численности поголовья клеточных пушных зверей / Е.Г. Сергеев // Кролиководство и звероводство. – 2020. – №3. – С. 3-13.

153. Сизова, Е.А. Особенности строения и кровоснабжения тимуса собак в онтогенезе : автореф. дис. ... канд.биол. наук : 16.00.02 / Е.А. Сизова; Оренбургский государственный аграрный университет. – Оренбург, 2004 – 20 с.

154. Синещеков, А. Д. Физиологические основы применения биостимуляторов в целях повышения эффективности использования кормов / А.Д. Синещеков // Комплексное использование биологически активных веществ в кормлении с.-х. животных : Материалы Всесоюзного совещания, 26-28 июня 1974 г. – Горки : БГСХА, 1974. – С. 32–37.

155. Соколов, В.Д. О классификации эрготропиков / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева // Новые фарм. средства в ветеринарии: Тезисы докладов к 2-й межвузовской научно-практической конференции. – Л. : Б. и., 1990. – С. 56-57.

156. Состояние лимфатических узлов и тимуса в условиях внешних воздействий / М.Р. Сапин, Г.Г. Аминова, А.К. Русина [и др.] // Актуальные вопросы современной гистопатологии : (Сб. науч. тр.) : [Материалы XII конф.ин-та] / АМН, Науч. Совет по иорфологии человека и др. – М., 1988. – С. 64-65.

157. Сухих, О.Н. Повышение качества шкурок молодняка пушных зверей / О.Н. Сухих, Н.В. Пронина, А.Е. Кокорина // Пермский аграрный вестник, 2015. – № 4 (12). – С.78-84.

158. Терновский, Д.В. Биология куницеобразных (Mustelidae) / Д.В. Терновский. – Новосибирск. – 1977. – 280 с.

159. Тестов, Б.В. Тимус и селезенка как индикаторы энергетического состояния животных / Б.В. Тестов, Д.А. Пьянкова, Т.Д. Афонин// Вестник Пермского ун-та, 2004. – № 2. – С.185-187.

160. Тинаев, Н. И. Разведение пушных зверей / Н.И. Тинаев. – Москва : Астрель, 2005. – 288 с.

161. Трапезов, О.В. Влияние мутаций, затрагивающих окраску меха на поведенческий полиморфизм в промышленных популяциях американской норки (Mustela vison Schreber, 1777) и соболя (Martes zibellina Linnaeus, 1758) / О.В. Трапезов, Л.И. Трапезова, Е.Г. Сергеев // Генетика. – 2007. – Т. 37. – № 4. – С. 516 - 523.

162. Трапезов, О.В. Воспроизводящаяся коллекция окрасочных генотипов американской норки (Mustela Vison Schreber, 1777) на экспериментальной звероферме Института Цитологии и Генетики СО РАН / О.В. Трапезов, Л.И. Трапезова // Вестник ВОГиС. – 2009. – № 3. – Т. 13. – С. 554-570.

163. Трапезов, О.В. Регуляторные эффекты генов поведения и управление окрасочным формообразованием у американских норок (Mustela Vison Schreber, 1777) / О.В. Трапезов // Вестник ВОГиС. – 2008. – № 1/2. – Т. 12. – С. 63-81.

164. Трапезов, О.В. Систематика и клеточное пушное звероводство / О.В. Трапезов // Кролиководство и звероводство. – 2009. – №6. – С.18-22.

165. Тумилович, Г.А. Структурно-функциональная организация вилочковой железы телят с разной степенью физиологической зрелости при рождении / Г.А. Тумилович // Молодежь и инновации – 2013: Материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых. – Горки: БГСХА, 2013. – Ч. 3. – С. 323.

166. Турицина, Е.Г. Иммунодефициты птиц: этиология, патогенез, морфологическая диагностика и способы коррекции / Е.Г. Турицина // Ветерианрия. Реферативный журнал. – 2011. - № 1. – С. 120.

167. Турицина, Е.Г. Морфологические и этиологические аспекты акцидентальной инволюции тимуса птиц / Е.Г. Турицина // Аграрный вестник Урала. – 2009. – № 12. – С. 74-76.

168. Турицина, Е.Г. Морфологическая диагностика тимуса птиц при экстремальных состояниях / Е.Г. Турицина // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. – 2010. – № 13 (2). – С. 197-203.

169. Усенко, В. И. Тимусные тельца в органе пушных зверей после применения биологически активных веществ / В.И. Усенко, И.С. Константинова, Э.Н. Булатова // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2012. – Т. 212. – С. 181 - 185. – URL https://kazanveterinary.ru/science-innovation/scientific-notes/ (дата обращения: 23.08.2021).

170. Усенко, В.И. Влияние депривации на морфофункциональное состояние некоторых органов организма пушных зверей [Электронный ресурс] / В.И. Усенко, И.С. Константинова, Э.Н. Булатова // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана, 2010. – Т. 201. – С. 343 - 347. – URL: https://kazanveterinary.ru/science-innovation/scientific-notes/ (дата обращения: 30.06.2020).

171. Фаизова, Г.М. Морфогенез тимуса индеек в постэмбриональном онтогенезе / Г.М. Фаизова, Р.И. Ситдиков, А.З. Каримова // Современные проблемы анатомии, гистологии и эмбриологии животных : Сборник трудов III Всероссийской Интернет-конференции, Казань, 03–06 апреля 2012 года ; Ответственный редактор Е.Д. Изотова. – Казань: ИП Синяев Д.Н., 2012. – С. 122. – URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21610779 (дата обращения 21.08.2021)

172. Федоров, В.Н. Рост, развитие и продуктивность животных / В.Н. Федоров. – М.: «Колос», 1973. – 75 с.

173. Федорова, О.И. Доместикационные преобразования в ходе промышленного разведения американской норки (Mustela vison Schreber, 1777) / О.И. Федорова // Вавиловский журнал генетики и селекции. –2007. –Т. 11. – № 1. – С. 91-98.

174. Фисенко, С.П. Морфологическая характеристика щитовидной железы и тимуса молодняка крупного рогатого скота черно-пестрой породы [Электронный ресурс] : Автореф. дис. ... канд. биол. наук / С.П. Фисенко. – Саранск. – 2009 – 23 с. – URL: http://medical-diss.com/veterinariya/morfologicheskaya-harakteristika-schitovidnoy-zhelezy-i-timusa-molodnyaka-krupnogo-rogatogo-skota-cherno-pestroy-porody (дата обращения 21.01.2022)

175. Фрейдлин И.С. Загадки тимуса. Возраст и иммунитет [Электронный ресурс] / И.С. Фрейдлин // Соросовский образовательный журнал. – №5. – 1997. – С.26-29. – URL: http://www.pereplet.ru/nauka/Soros/pdf/9705_026.pdf (дата обращения 04.02.2022)

176. Хаитов, Р.М. Иммунология : Учебник / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьев, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина. – 2000. – 432 с. – ISBN 5-225-04543-X

177. Харламова А.В. Плейотропный эффект мутации Black crystal на репродуктивные показатели у американской норки (Mustela vison) / А.В. Харламова, О.В. Трапезов // Генетика. – 1999. – Т. 35. – № 6. – С. 765-770.

178. Ходусов, А.А. Морфометрические показатели норок породы сапфир [Электронный ресурс] / А.А. Ходусов, М.Е. Пономарева, Е.А. Киц // Сельскохозяйственный журнал. – 2015. – №8. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/morfometricheskie-pokazateli-norok-porody-sapfir (дата обращения 15.12.2021).

179. Хонин, Г.А. Морфологические методы исследования в ветеринарной медицине : Учеб.пособие / Г.А. Хонин, С.А. Барашкова, В.В. Семченко. – Омск: Омская областная типография, 2004. – 198 с.

180. Цыбикова, Р.Н. Гистоструктура тимуса яков бурятского экотипа в постнатальном онтогенезе / Р.Н. Цыбикова // Вестник КрасГАУ. – 2007. – №4 – с. 107-113.

181. Чумаков, В.Ю. Частная анатомия домашних животных : Учеб.пособие / В.Ю. Чумаков. – Абакан : Март, 2006. – Т. 2. – 216 с.

182. Шаршембиев, Д. А. Морфология тимуса в условиях иммуностимуляции / Д.А. Шаршембиев, М.А. Сабиров // Вестник КРСУ. – 2007. – Т. 7. – № 9. – С. 3-5.

183. Эрготропики: регуляторы обмена веществ и использования кормов сельскохозяйственными животными / пер. с нем. / А. Хенниг, Х. Бокер, Г. Флаховски [и др.]. – М. : Агропромиздат, 1986. – 344 с.

184. Эффективность биостила в птицеводстве / О.В. Распутина, Л.В. Макаренко, М.Н. Скомарова [и др.] // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2012. – № 3. – С. 71-77.

185. Юрчинский, В.Я. Роль лимфоидного компонента в формировании ключевых макро- и микроморфологических характеристик тимуса позвоночных животных и человека / В.Я. Юрчинский // Иммунология. – 2014. – № 3. – С.134-138.

186. Юрчинский, В.Я. Сравнительная характеристика возрастных изменений лимфоидного и волокнистого соединительно-тканного компонентов тимуса позвоночных животных (chordata: vertebrata) / В.Я. Юрчинский, Л.М. Ерофеева // Журнал общей биологии. – 2020. – Том 81. – №1. – С. 20-30.

187. Юрчинский, В.Я. Количественная характеристика тимусных телец у неполовозрелых позвоночных животных и человека / В.Я. Юрчинский, Л.М. Ерофеева // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2016. – Т.7. – № 1. – С. 76 - 82.

188. Яглова, Н.В. Морфофункциональные изменения тимуса у потомства мышей в период полового созревания и у взрослых особей после однократного иммуностимулирующего воздействия на материнский организм в ранние сроки беременности / Н.В. Яглова // Иммунология. – 2013. – № 34 (1). – С. 15-19.

189. Ярилин, А.А., Беляков И.М. Тимус как орган эндокринной системы / А.А. Ярилин, И.М. Беляков // Иммунология. – 1996. – № 1. – С. 4-10.

190. Alexandersen S., Larsen S., Aasted B., Uttenthal A., Bloom M.E., Hansen M. Acute interstitial pneumonia in mink kits inoculated with definedisolates of aleutian mink

disease parvovirus. Vet Pathol. 1994. vol. 31, pp. 216-228. doi: 10.1177/030098589403100209.

191. Aly A.E. Marphology of thymus in water buffalo fetus. Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger, 1982, vol. 4, pp. 38–41.

192. Bodey B., Bodey B. Jr., Siegel S.E., Kaiser H.E. Novel insights into the function of the thymic Hassall's bodies. In Vivo, 2000, vol. 14(3), pp. 407-418.

193. Borgne M.L., Ladi E., Dzhagalov I., Herzmark P., Liao Y.F., Chakraborty A.K., Robey E.A. The impact of negative selection on thymocyte migration in the medulla. Nature Immunology, 2009, vol. 10 (8), pp. 823-830. doi:10.1038/ni.1761.

194. Elmore S. Enchanced histopathology of the thymus. Toxicological Pathology, 2006, vol. 34 (5), pp. 656-665. doi: 10.1080/01926230600865556

195. Hadlow W., Race R., Kennedy R. Comparative pathogenicity of four strains of Aleutian disease virus for pastel and sapphire mink. Infection and Immunity, 1983, vol. 41 (3), pp. 1016-1023.

196. Haley P.J. Species differences in the structure and function of the immune system. Toxicology, 2003, vol. 188, pp. 49-71.

197. Liu Z., Ning F., Du Z., Yang C., Fu J., Wang X., Bai X. Modelling growth of five different colour types of mink. South African Journal of Animal Science, 2011, vol.41 (2), pp. 116-125. doi: 10.4314/sajas.v41i2.71014.

198. Miclaus V., Petrescu-Mag I.V., Rus V., Cadar D., Oana L., Ober C. Frequency and polymorphism of Hassall’s corpuscles in normal thymus of nutria (Myocastor coypus). AACL Bioflux, 2009, vol. 2 (2), pp. 121-131.

199. Nes N. Abnormalities of the female genital organs in mink heterozygous for the Heggedal factor (shadow factor). Acta Veterinaria Scandinavica, 1965, vol. 6, pp. 65-99. doi:10.1186/BF03547068.

200. Nes N., Einarson E., Lohi O, Jorgensen G. Beautiful fur animals – and their color genetics. Scientifur, 1988, 271 p. ISBN 87-981959-5-6.

201. Padgett D.A., Glaser R. How stress influences the immune response. Trends in Immunology, 2003, Vol. 24 (8), P. 444-448. doi:10.1016/S1471-4906(03)00173-X.

202. Pearse G. Histopathology of the thymus. Toxicologic Pathology, 2006, vol. 34, pp. 515-547. doi: 10.1080/01926230600978458.

203. Pearse G. Normal structure, Function and histology of the thymus. Toxicologic Pathology, 2006, vol. 34, pp. 504-515. doi: 10.1080/01926230600865549.

204. Raica M., Cimpean A.M., Encica S., CorneaR. Involution of the thymus: a possible diagnostic pitfall. Romanian Journal of Morphology and Embryology, 2007, 48 (2), pp. 101-106.

205. Raica M., Encica S., Motoc A., Cimpean A.M., Scridon T., Barsan M. Structural heterogeneity and immunohistochemical profile of Hassall corpuscles in normal human thymus. Annals of Anatomy, 2006, vol. 188 (4), pp. 345-352. doi: 10.1016/j.aanat.2006.01.012. PMID: 16856599.

206. Reissmann M., Ludwig A. Pleiotropic effects of coat colour-associated mutations in humans, mice and other mammals. Seminars in cell and developmental biology, 2013, vol. 24 (6-7) pp. 576-586. doi: 10.1016/j.semcdb.2013.03.014.

207. Rus V., Gal A., Ruxanda F., Bosca B., Ratiu C., Miclaus V. Hassalls corpuscles assessment in dog. Bulletin UASVM Veterinary Medicine, 2015, vol. 72 (2), pp. 431 - 433. doi: 10.15835/buasvmcn-vm:11371

208. Senelar R., Escola M.J., Escola R., Serrou B., Serre A. Relationship between Hassall's corpuscles and thymocytes fate in guinea-pig foetus. Biomedicine, 1976, vol. 24 (2), pp. 112-122.

209. Singla S., Litzky L.A., Kaiser L.R., Shrager, J.B. Should asymptomatic enlarged thymus glands be resected? The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2010, vol. 5 (140), pp. 977-983. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.08.005

210. Song H., Peng K., Li S., Wang Y., Wei L., Tang L. Morphological characterization of the immune organs in ostrich chicks. Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences, 2012, vol. 36, pp. 89-100. doi:10.3906/vet-0910-128.

211. Trapezov O.V. A rise of new color phases in American mink (Mustela vison Schreber) in the course of selection for domestic behavior // Scientifur, 1997, vol. 21 (1), pp. 41-47.

212. Trapezov O.V. Black Crystal: A novel coat color mutant in the American Mink // The journal of heredity, 1997, vol. 88 (2), pp. 164-166. doi:10.1093/oxfordjournals.jhered.a023080

ПРИЛОЖЕНИЕ

ПРИЛОЖЕНИЕ А



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2564092

СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СПОСОБНОСТИ АМЕРИКАНСКОЙ НОРКИ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ПРИПЛОДА

Патентообладатель(ли): ***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Новосибирский государственный аграрный университет" (ФГБОУ ВПО "НГАУ") (RU), Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (ИЦиГ СО РАН) (RU), Закрытое акционерное общество "Росветфарм" (RU)***

Автор(ы): ***см. на обороте***

Заявка № **2014131426**

Приоритет изобретения **29 июля 2014 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации ***03 сентября 2015 г.***

Срок действия патента истекает **29 июля 2034 г.**

Заместитель руководителя Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий

ОКОНЧАНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ А

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 564 092** (13) **C1**

(51) МПК
A61K 35/00 (2006.01)
A01K 67/02 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014131426/15, 29.07.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.07.2014

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 29.07.2014

(45) Опубликовано: 27.09.2015 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: UA 8192 U, 15.07.2005. RU 2282973 C2, 10.09.2006. EP 472534 A1, 04.03.1992

Адрес для переписки:
630039, г.Новосибирск, ул. Добролюбова, 160, Новосибирский ГАУ

(72) Автор(ы):
Распутина Ольга Викторовна (RU),
Наумкин Игорь Викторович (RU),
Земляницкая Елена Ивановна (RU),
Трапезов Олег Васильевич (RU),
Трапезова Людмила Ивановна (RU),
Скомарова Мария Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Новосибирский государственный аграрный университет" (ФГБОУ ВПО "НГАУ") (RU),
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (ИЦиГ СО РАН) (RU),
Закрытое акционерное общество "Росветфарм" (RU)

(54) СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СПОСОБНОСТИ АМЕРИКАНСКОЙ НОРКИ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ПРИПЛОДА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области ветеринарии и предназначено для повышения репродуктивной способности американской норки Standard (+/+ +/+) и жизнеспособности ее приплода. Способ включает использование лекарственного средства биостил. Биостил применяют самкам и самцам перед гоном в течение 5 дней и в период гона трехкратно через день в дозе 0,05 мл/кг массы тела. Использование указанного способа позволяет снизить падеж норчат американской норки окраски Standard (+/+ +/+) в первые 10 дней жизни, повысить их сохранность с 10 дневного возраста до момента отсадки, увеличить выход деловых щенят, сократить количество самок без приплода и повысить их сохранность. 6 табл., 3 пр.

RU 2564092 C1

RU 2564092 C1