

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В.Я. ГОРИНА»

*На правах рукописи*



Хохлова Наталья Сергеевна

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АДАПТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА  
КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ  
СОДЕРЖАНИЯ**

4.2.1. – Патология животных, морфология, физиология,  
фармакология и токсикология

**Д и с с е р т а ц и я**  
на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
Семенютин Владимир Владимирович,  
доктор биологических наук

Белгород – 2024

## Содержание

1 ВВЕДЕНИЕ.....	4
2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ .....	9
2.1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
2.1.1 Понятие об адаптации и стрессе.....	9
2.1.2 Механизмы адаптационного процесса и их влияние на физиолого-биохимические показатели организма .....	12
2.1.3 Стадии адаптационного процесса и его оценка.....	23
2.1.5 Адаптационные возможности кожных покровов к экзогенным факторам....	28
2.1.5 Заключение по обзору литературы.....	38
2.2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.2.1 Материал и методы исследования.....	40
2.2.1.1 Условия кормления и содержания .....	40
2.2.1.2 Схема экспериментов и методика формирования опытных групп.....	40
2.2.1.3 Гематологические и биохимические исследования .....	46
2.2.1.4 Бактериологические исследования.....	49
2.2.1.5 Гистологические исследования .....	50
2.2.1.6 Заключение .....	50
2.2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
2.2.2.1 Распространенность адаптационных изменений .....	52
2.2.2.2 Параметры адаптационных процессов в организме самцов-производителей.....	55
2.2.2.2.1 Адаптационные изменения гематологических показателей .....	55
2.2.2.2.2 Азотистый обмен в условиях адаптации .....	60
2.2.2.2.3 Липидно-углеводный обмен в условиях адаптации .....	62
2.2.2.2.4 Минеральный обмен в условиях адаптации.....	62
2.2.2.3 Параметры адаптационных процессов в организме беременных самок.....	64
2.2.2.3.1 Адаптационные изменения гематологических показателей .....	64
2.2.2.3.2 Азотистый обмен в условиях адаптации .....	68
2.2.2.3.3 Липидно-углеводный обмен в условиях адаптации .....	71

2.2.2.3.4 Минеральный обмен в условиях адаптации.....	72
2.2.2.4 Параметры адаптационных процессов в организме лактирующих самок..	74
2.2.2.4.1 Адаптационные изменения гематологических показателей .....	74
2.2.2.4.2 Азотистый обмен в условиях адаптации .....	79
2.2.2.4.3 Липидно-углеводный обмен в условиях адаптации .....	81
2.2.2.4.4 Минеральный обмен в условиях адаптации.....	82
2.2.2.5 Оценка адаптационного следа в иммунокомпетентных органах и кожных покровах .....	84
2.2.2.5.1 Влияние адаптации на структуру подколенного лимфатического узла...	84
2.2.2.5.2 Влияние адаптации на структуру селезенки .....	88
2.2.2.5.3 Влияние стадии адаптации на гистоструктуру тимуса .....	92
2.2.2.5.4 Влияние стадии адаптации на гистоструктуру печени .....	96
2.2.2.5.5 Влияние стадии адаптации на гистоструктуру кожи опорной поверхности лап задних конечностей.....	99
2.2.2.6 Микробиоценоз кожного покрова лап в условиях адаптации.....	104
2.2.2.7 Экономическая эффективность .....	106
2.2.3 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	108
3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	135
3.1 ВЫВОДЫ .....	135
3.2 ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ.....	137
3.3 ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	137
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	139
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	166

## 1 ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Адаптация как свойство всех живых организмов рассматривается в различных научных направлениях и уровнях организации живого. Данная тематика актуальна как для медицины, спорта, эволюционной биологии, психологии, так и для сельского хозяйства и других направлений научной деятельности. Проводятся исследования по изучению влияния стрессоров на клеточный метаболизм, гистологическую структуру тканей, физиологические функции, поведенческие реакции животных и воздействие на эволюционные процессы [6, 73, 93, 128, 133, 147, 149, 171, 188]. Особенно остро стоит вопрос о прогнозировании состояний, пограничных между здоровьем и началом патологических процессов, динамике физиологических показателей при воздействии стрессоров, и установлении степени адаптированности каждого конкретного организма [11, 94].

В сельском хозяйстве особенную актуальность имеет изучение влияния технологических параметров на физиологические процессы животных. Наиболее полно описаны адаптационные процессы, происходящие вследствие воздействия на организм животных ограниченных во времени факторов, таких как транспортный стресс, световой режим, ветеринарные и зоотехнические мероприятия [18, 35, 158, 220, 230].

Кроме того, при интенсификации производства существенно увеличивается физиологическая нагрузка на животных, участвующих в воспроизводстве, что приводит к снижению резистентности и, как следствие, влияет на их способности к адаптации [40, 44, 76].

Поскольку кролик считается не только объектом получения животноводческой продукции, но и моделью для проведения лабораторных исследований, его физиологические и адаптационные возможности изучаются в различных областях науки, как то: сельскохозяйственные, медицинские и биологические. В зарубежной и отечественной литературе широко освещены процессы адаптации на разных уровнях организации живой материи. Так, на клеточном и организменном уровнях широко освещены процессы, возникающие под воздействием экстремально

низких температур, сезонных колебаний, кормовых, транспортных и других стрессовых факторов. Проводятся исследования, связанные с поведенческими адаптационными изменениями, инициированные световыми раздражителями, промышленными методами содержания и др.[5, 13, 18, 19, 34, 87, 98, 101, 137, 141, 169].

Следует отдельно отметить, что в условиях промышленного ведения животноводства особо остро стоит вопрос гиподинамии, в связи с клеточным содержанием животных, вынужденной иммобилизацией. Описаны изменения физиологических параметров крови, сердечно-сосудистой системы, печени, сухожилий и других органов и систем [104, 175, 192, 209].

**Степень разработанности темы.** В условиях современной технологии интенсивного ведения кролиководства широко используется клеточная система содержания. Постоянное давление на плантарную поверхность конечностей ведёт к образованию различных деструктивных изменений, которые классифицируются как заболевание под общим названием пододерматит, независимо от характера и степени изменчивости. В настоящее время большинство ученых связывают его развитие у кроликов со структурой напольного покрытия клеток и живой массой. Стоит отметить, что данная проблематика рассматривается ими только со стороны патологического процесса [44, 185, 186, 199, 208, 234]. В доступных источниках литературы отсутствует информация о рассмотрении изменений в области опорной поверхности стоп с позиции развития адаптационного процесса.

**Цель и задачи исследования.** Целью исследования было изучить особенности адаптационно-компенсаторных реакций кроликов разного физиологического состояния и половой принадлежности при клеточной технологии содержания.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести ретроспективный анализ распространённости изменений в области задних конечностей у кроликов основного стада, ремонтного и товарного молодняка.

2. Изучить особенности морфо-биохимических параметров крови в зависимости от стадии адаптации, физиологического состояния и пола.

3. Исследовать взаимосвязь между показателями периферической крови и морфофункциональными изменениями иммунокомпетентных органов, печени и кожных покровов плантарной поверхности задних конечностей (ППЗК).

4. Установить роль бактериологического фактора в развитии морфологических изменений на ППЗК.

**Научная новизна** исследований состоит в том, что в условиях адаптации кроликов к хроническому давлению на плантарную поверхность стоп, на фоне гиподинамии, впервые:

– рассмотрены морфологические процессы на ППЗК с точки зрения теории адаптации и проведена оценка влияния на них бактериальной микрофлоры;

– выявлен характер обменных процессов в зависимости от стадии адаптационного процесса, пола и физиологического состояния крольчих;

– изучена морфофункциональная трансформация иммунокомпетентных органов, печени и кожных покровов в области ППЗК, при различной степени выраженности адаптационных изменений.

**Теоретическая и практическая значимость.** Теоретическая значимость исследования заключается в расширении знаний об адаптационных процессах в организме кроликов в условиях гиподинамии и хронического давления на плантарную поверхность стоп, особенностях и характере течения обменных процессов, а также их отражении на иммунокомпетентных органах у кроликов разного пола и физиологического состояния. Практическая значимость заключается в том, что использование предложенной классификации стадий адаптационного процесса в опытах на племенных кроликах позволяет адекватно и рационально подойти к выбраковке животных и повысить эффективность использования племенного поголовья.

Результаты исследований могут служить основанием для создания базы данных физиологических показателей у кроликов в условиях адаптации при изучении курса «Физиология и этология животных» и проведении научных исследований.

Полученные результаты были использованы при разработке «Методики селекционного отбора кроликов в племенное ядро», награжденной золотой медалью на XXIII Всероссийской агропромышленной выставке (Приложение 1) и ноу-хау «Способ оценки крольчих по комплексу признаков» №2021084 (Приложение 2). Полученные практические результаты активно используются в ходе реализации программ НОЦ (Приложение 3, 4).

**Методология и методы исследования.** Предметом исследования были адаптационно-компенсаторные реакции организма кроликов в связи с хроническим давлением на конечности в условиях гиподинамии. Объектом исследования служили кролики породы Серебристый разного пола и физиологического состояния. Методологической основой изысканий были выбраны различные методы исследований метаболического и физиологического гомеостаза (показатели азотистого, липидного, углеводного, минерального обменов, лейкограммы, дыхательной функции крови), бактериологические, гистологические, а так же статистические методы полученных результатов.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Хроническое давление на плантарную поверхность стоп кроликов вызывает в организме адаптационные реакции, которые отражаются на лейкограмме, индексах лейкоцитов и гематологических показателях.
2. Характер обменных процессов и гематологические параметры крови зависят от стадии адаптационного процесса, пола и физиологического состояния кроликов.
3. Адаптационно-компенсаторные процессы организма кроликов в условиях клеточного содержания на сетчатом полу сопровождаются морфологическими изменениями иммунокомпетентных органов, печени и кожи стоп.

**Степень достоверности и апробация результатов исследований.** Достоверно значимые результаты стали возможными за счет репрезентативного уровня выборки объекта исследований, использования стандартизированных реактивов и методик с использованием поверенного оборудования обеспечивающих выполнение поставленной цели и задач. Все полученные данные были обработаны с по-

мощью современных статистических методов по средством компьютерной программы программ Microsoft Excel 2010. Для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Полученные данные считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

Результаты и основные положения диссертации были представлены и одобрены на:

1. XXVII Международной научно-производственной конференции «Вызовы и инновационные решения в аграрной науке» (п. Майский, 2023),
2. Международной научно-практической конференции «Сельское хозяйство и продовольственная безопасность: технологии, инновации, рынки, человеческие ресурсы» (г. Казань, 2021),
3. Международной научно-практической конференции «Роль аграрной науки в устойчивом развитии АПК» (г. Курск, 2021),
4. Всероссийской (национальной) научно-практической конференции «Актуальные вопросы ветеринарной медицины: образование, наука, практика» (г. Москва, 2021),
5. Актуальные вопросы аграрной науки: Материалы Национальной научно-практической конференции (г. Ульяновск, 2021),
6. XXV Международной научно-производственной конференции «Роль науки в удвоении валового регионального продукта» (г. Белгород, 2021),
7. Материалы национальной научно-производственной конференции «Актуальные вопросы современной ветеринарии» (г. Белгород, 2021),
8. XXIV Международной научно-производственной конференции «Инновационные решения в аграрной науке – взгляд в будущее» (г. Белгород, 2020).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 171 страницах и включает: введение; обзор литературы; материал и методы исследований; результаты исследований; обсуждение полученных результатов; выводы; практические предложения; список литературы, насчитывающий 238 источника, в том числе 113 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 47 рисунками и 6 приложениями.

## 2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 2.1.1 Понятие об адаптации и стрессе

Изначально термин адаптация был предложен Х. Аубертом (1865) и происходил от латинского *adaptatio*, в переводе обозначающего приспособление, для отображения изменения реактивности рецепторов кожи в ответ на внешнее воздействие [77, 88, 127].

Адаптацию невозможно рассматривать без такой фундаментальной концепции, как гомеостаз, сформулированной К. Бернардом (1878). В своих научных трудах он изучал живые организмы с точки зрения целостной системы, поддерживающей некое равновесие параметров внутренней среды с целью своего существования. Позднее У. Кэннон (1929) продолжил развивать данное научное направление и назвал это свойство живого гомеостазом [84, 131, 138, 145].

Другой выдающийся физиолог Г. Селье (1960), изучавший стресс, разработал учение о синдроме общей адаптации, описывающие реакцию организма на стрессовые факторы. Он рассматривал стресс, как неспецифический ответ организма на любое воздействие повреждающими агентами. А позже ввел термин гетеростаз для обозначения устойчивого состояния организма, формирующегося под действием внешней стимуляции механизмов адаптации в результате развития и поддержания пассивных тканевых реакций. Данное понятие обозначало неспецифическую реакцию на токсичные химические стрессоры [38, 82, 145].

Знаменитые русские физиологи И.М. Сеченов и И.П. Павлов рассматривали адаптацию (приспособление) как функцию нервной системы, органов чувств и тела в целом. По В.В. Виноградову, адаптация – это «совокупность реакций живой системы, поддерживающих ее функциональную устойчивость при изменении условий окружающей среды» [84].

В настоящее время термин адаптация многие авторы рассматривают с разных позиций.

По Ш. Докинг (2019), адаптация – это то, как организм, система органов или ткани корректируют свой метаболизм и структурные особенности в соответствие с окружающей средой, что предполагает изменения на организменном или тканевом уровнях.

По В.Н. Мельникову (2019), адаптация – это активный процесс реагирования организма на вызовы, вследствие которого достигается положительный результат в выживании, воспроизводстве при воздействии неблагоприятных факторов, выходящих за пределы адекватных биологических диапазонов. Данные реакции могут происходить на поведенческом, физиологическом, структурном и генетическом уровнях.

По О.Б. Сеину (2013), адаптация – это процесс приспособления биологической системы к изменениям, возникающим во внешней среде, сопровождающийся формированием приспособительных форм поведения и изменения метаболизма; может быть использован как термин, обозначающий снижение чувствительности рецепторов к постоянно действующему раздражителю. Данный процесс является неотъемлемым свойством биологических объектов на всех этапах и уровнях своего развития, осуществляется факторами, регулирующими обмен веществ, энергии и информации [38].

По О.П. Данилкиной (2015), общий адаптационный синдром (или стресс) – это комплекс неспецифических физиологических, психологических и биохимических реакций организма при воздействии стрессовых факторов – раздражителей чрезвычайной силы. Он характеризуется изменениями в соотношении гормонов и соответствующими сдвигами в обмене веществ, направленными на адаптацию биологического объекта к стрессору.

В современных литературных данных можно найти различные термины, неотъемлемо связанные с теорией адаптационных процессов.

Стресс – это состояние организма, угрожающего гомеостазу, временная неспособность поддержания гомеостаза. Может оказывать как положительное влияние, так и отрицательное в зависимости от силы и интенсивности воздействия [157].

Система стресса – это нейро-эндокринно-иммунный комплекс, включающий все физиологические системы, вовлеченные в процесс адаптации к стрессу [157].

Гомеостаз – это динамичное равновесное состояние живого организма, поддерживаемое путем противодействия факторам экзогенной и эндогенной этиологии, стремящимся нарушить данное состояние [84].

В психологии и этологии используется такой термин как аллостаза, обозначающий ответ на вызов с участием центральной нервной системы с целью изменения потребностей и, как следствие, восстановление гомеостаза. Данный процесс связан с повышенным расходом энергетического потенциала и аллостатической нагрузки [145].

В современной физиологии довольно часто оперируют средними значениями различных показателей, но следует учитывать, что на практике (чаще всего у каждого индивидуума) они находятся вне этих значений, варьируясь между минимальным и максимальным нормальными значениями. Этот диапазон называется физиологическим или гомеостатическим диапазоном [145].

В связи с этим в последние годы широкое распространение получил термин адаптивный гомеостаз, обозначающий временное расширение или сокращение гомеостатического диапазона физиологических параметров при воздействии на биологическую систему субтоксичных, не вызывающих повреждение, сигнальных молекул или факторов, а также прекращение их воздействия. Эти процессы позволяют организму непрерывно вносить изменения в свой метаболизм для оптимальных параметров своего функционирования в ответ на воздействие эндогенных и экзогенных факторов, что позволяет биологическим объектам противостоять более сильным стрессирующим факторам [145, 204].

При воздействии на организм сверхмалых доз раздражителя установлено кратковременное расширение гомеостатического диапазона. Данное состояние рассматривается как положительный адаптивный гомеостаз, а его сокращение – как отрицательный адаптивный гомеостаз. Если воздействие токсического веще-

ства вызывает значительные сдвиги в метаболизме, то можно вести речь о таком процессе, как гормезис [132,145].

Гормезис – обозначает процессы, происходящие в организме после воздействия на него минимальными дозами токсина или яда, вызывающих сублетальную альтерацию с последующим значительным увеличением репаративных процессов. В ходе данного процесса организм становится значительно сильнее, чем был первоначально [132,145].

В то же время, по другим источникам литературы, понятие гомезис наиболее приемлемо для токсикологических процессов, а при описании физиологических процессов следует использовать термин адаптивный гомеостаз, который может возникнуть в условиях альтерации, но она не будет причиной этих реакций [204].

### **2.1.2 Механизмы адаптационного процесса и их влияние на физиолого-биохимические показатели организма**

В ходе реализации адаптационных механизмов в биологической системе развивается ряд неспецифических реакций, приводящих к мобилизации энергетических и пластических ресурсов организма, и развитию специфических процессов, способствующих поддержанию гомеостаза. Перестройка всех процессов идет таким образом, чтобы наиболее значимые физиологические показатели оставались в пределах гомеостатических параметров [81].

При воздействии экстремальных экзогенных факторов на клетки и ткани в них возникают изменения, направленные на восстановление нарушенного равновесия. Если местные регуляторные системы не справляются, то управление передается на более высокий уровень [11].

В зависимости от силы раздражителя реакция организма сильно отличается. Так, при воздействии на биологическую систему раздражителем слабой силы в ответные реакции вовлекаются местные структуры, а на более высоких организационных уровнях происходят слабые или незначительные функциональные сдвиги.

ги. При таком виде адаптации не происходит морфологически выраженных изменений и структурный след не образуется. Для реализации устойчивой адаптационной реакции необходимо воздействие стресс-факторов, повторяющихся во времени и эквивалентных по силе. Это обеспечивает вовлечение в адаптивные процессы всех систем организма и формирование необходимых морфологических изменений [49].

Ряд ученых выделяют две качественно разные стратегии адаптации:

1. Резистентности (сопротивляемости и активного противодействия)
2. Толерантности (переносимости, выносливости, пассивной устойчивости) [68].

Считается, что стратегия адаптации зависит от баланса стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем организма, в которых участвуют отделы вегетативной нервной системы, как симпатический, так и парасимпатический [17, 50].

Адаптационная стратегия резистентности неотъемлемо связана со стресс-реакцией и соответствует теории, разработанной Г. Селье. У биологического объекта сохраняется гомеостаз и развиваются гиперкомпенсаторные механизмы посредством максимизации функций жизнедеятельности и увеличения пластических и энергетических затрат организма [68].

В группе стресс-реализующих систем находятся: симпатический отдел вегетативной нервной системы, адренокортикотропный гормон, катехоламины, кортизол, ангиотензин II, глюкагон, эндотелин, свертывающая система крови, эритропоэтин, липиды низкой плотности, холестерол, компоненты оксидантной системы, интерлейкины 1, 4, 6, 10, фактор некроза опухолей –  $\alpha$ , С-реактивный белок, паратгормон, фолликулостимулирующий гормон, глюкагон, натрий, кальций, мочевиная кислота, продукты перекисного окисления липидов, иммуноглобулины класса А, G, E, нейтрофилы [17, 50].

Существующая теория о стресс-лимитирующих системах, механизмах, ограничивающих стресс-реакции по продолжительности и интенсивности, которые являются лишь частным случаем стратегии толерантности как второй фазы реакции биологической системы на экстремальные факторы [68].

К стресс-лимитирующим системам относятся парасимпатический отдел вегетативной нервной системы, ацетилхолин, соматолиберин, гормон роста, аденозин, инсулин,  $\beta$ -эндорфин, опиоидные пептиды, оксид азота, брадикинин, мелатонин, окситоцин, антиоксидантная система, трийодтиронин, тироксин, половые гормоны, минералокортикоиды, предсердный натрийуретический гормон, фибриноген, простагландины группы E, оксид азота, липиды высокой плотности, калий, магний, цинк, альбумин, хлор [12, 17, 90].

В ходе реализации стрессовой реакции в первую очередь происходит стимуляция гипоталамуса. Это может происходить за счет нервных импульсов, вызванных возбуждением рецепторов или исходящих непосредственно из коры головного мозга, или гуморального воздействия метаболитов или продуктов распада тканей. Следует учитывать, что неотъемлемой частью реализации стресса является целостность пути, связывающего рецепторный аппарат в месте взаимодействия экстремального фактора и центральную нервную систему [30, 32].

Реализация стресса начинается с активации стресс-реализующих систем и, в первую очередь, симпато-адреналиновой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечной, способствующих мобилизации пластических и энергетических резервов организма [68].

Механизм влияния экстремальных факторов на центральную нервную систему можно охарактеризовать следующим образом. Стрессор вызывает в головном мозге реакции, соответствующие этому раздражителю, далее происходит сенсорное кодирование, и стимул маркируется как заметный, актуальный, иногда угрожающий. Общий путь ответа заканчивается на паравентрикулярном ядре гипоталамуса и приводит к высвобождению кортикотропин-рилизинг-гормона и аргинин-вазопрессина [187].

Происходит активизация аденогипофиза – посредством синтеза и секреции кортиколиберина – и выброс адренокортикотропного гормона с последующим выведением из коры надпочечников в кровь кортикостероидных гормонов. Эти изменения приводят к развитию стрессовой реакции в течение нескольких минут после действия неадекватных факторов [32].

В гиппокампе и других участках мозга имеются рецепторы к глюкокортикоидам и минералокортикоидам, влияющие на факторы транскрипции. Активация глюкокортикоидами глюкокортикоидных рецепторов при стрессе приводит к отрицательной обратной связи, а минералокортикоидных рецепторов – к модуляции циркадного ритма глюкокортикоидов и пульсирующему высвобождению адренокортикотропного гормона в кровь. Также в головном мозге есть механизмы, ограничивающие стресс. Они основаны на механизме обратной связи, опосредованные гипофизом, гипоталамусом и особенно гиппокампом, в котором циркадные колебания глюкокортикоидов заставляют отключить систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники. В этом процессе решающее значение имеет нейронная цепь, связывающая гиппокамп с паравентрикулярным ядром гипоталамуса. Поражение этого пути приводит к продолжительному стрессовому ответу. Гормоны стресса оказывают влияние на различные области головного мозга, вызывая в них адаптивную пластичность. При хронической стресс-реакции они могут изменять его структуру, вызывая втягивание дендритов и потерю синаптических связей в областях, чувствительных к стрессу [29, 187].

При прекращении действия стрессора головной мозг восстанавливает свою структуру, но в нем остаются некоторые структурные изменения, необходимые для защиты от дальнейшего стресса. Если действия экстремальных факторов не прекращаются, то головной мозг теряет способность к дальнейшей адаптации своей структуры и функций, даже при снижении силы воздействия стрессоров, что приводит к патологическим состояниям [22, 187].

Кортизол при реализации стресса способствует увеличению количества эритроцитов, лейкоцитов, глюкозы, аминокислот, холестерина и фосфолипидов и снижению уровня триглицеридов в крови. Усиливает катаболические процессы, в том числе глюконеогенез, за счет аминокислот и жировой ткани, при этом в клетках накапливаются ионы водорода, снижается использование периферическими тканями глюкозы из-за увеличения в них резистентности к инсулину. При этом защищает мембраны лизосом и клеток от разрывов, а также ингибирует цитокины воспаления и т.д. [17].

Одним из основных гормонов-маркеров стресса считается кортизол, но его концентрация зависит от циркадного ритма и индивидуальных особенностей организма [139].

Вследствие увеличения синтеза ферментов катаболизма под действием глюкокортикоидов и их активации катехоламинами, происходит распад биополимеров до мономерных структур (глюкозы, жирных кислот, глицерина и аминокислот), используемых в дальнейшем в цикле трикарбоновых кислот Кребса [68]. Также под действием стероидных гормонов коры надпочечников наблюдается инволюция основных лимфоидных органов: тимуса, селезенки и лимфоузлов. Далее снижается содержание белков в соединительной и мышечной тканях. Уровень кортикостероидных гормонов остается высоким на протяжении всего времени развития стресса [30].

Параллельно с описанными выше изменениями происходит высвобождение катехоламинов в кровеносное русло посредством рефлекторной стимуляции симпатической нервной системой хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников [139]. Адреналин способствует констрикции сосудов кожи и органов брюшной полости и вазодилатации головного мозга, легких и скелетных мышц, ускоряет процессы катаболизма с целью ликвидации дефицита энергии, увеличивает выход форменных элементов в кровяное русло за счет стимуляции сокращения селезенки, стимулирует выброс кортизола и кортикостерона в кровоток из коры надпочечников. По мере развития реакции на стресс концентрация данного гормона падает и остается на одном уровне. Все эти гормональные изменения приводят к усилению в организме процессов катаболизма и потребления энергии. Если рассматривать динамику норадреналина в крови, то она носит двухфазный характер: сразу после воздействия стрессора при реакции гипоталамуса и ретикулярной формации наблюдается его резкое снижение, в последующем, через 10 минут, концентрация данного гормона снижается в клетках надпочечников и увеличивается в кровеносном русле [30].

В самом начале развития стресс-реакции или при непродолжительном стрессе катехоламины вызывают выброс лейкоцитов (как правило, гранулоцитов

и лимфоцитов) в кровь. При более длительном течении стрессовой реакции высокий уровень глюкокортикоидов приводит к снижению уровня лейкоцитов в кровяном русле, продукции цитокинов и иммуноглобулинов [139].

За счет дисбаланса в ходе стрессовой реакции между синтезом и секрецией быстро истощаются резервы кортиколиберина в гипоталамусе и АКТГ в гипофизе. Это способствует снижению концентрации витамина С в надпочечниках и, как следствие, эозинопении в крови [30].

При изучении эндогенных опиоидных пептидов О.Б. Сеин с соавторами пришли к выводу, что, наряду с другими гормонами, они играют значительную роль в формировании адаптации и стресса. При повышении функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-адреналиновой системы, в процессы адаптации вовлекается антиноцицептивная система [38]. Опиоидные пептиды предотвращают активацию перекисного окисления липидов, снижают синтез АКТГ и катехоламинов, а при активации опиатных рецепторов, влияя на метаболизм оксида азота и эндотелина-1, корректируют изменения, вызванные в сердечно-сосудистой системе стрессом [12, 90].

При стрессе обычно происходит не только активация системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, но и снижение активности системы гипоталамус-гипофиз-половые железы. Под действием глюкокортикоидов снижается секреция лютеинизирующего гормона гипофизом, эстрадиола и прогестерона яичниками у самок и тестостерона семенниками у самцов. Хронический стресс, как правило, ведет к угнетению половой функции, в то же время острый стресс иногда может приводить к ее стимуляции [139].

Реализация адаптационных изменений тесно связана с двумя разнонаправленными системами – оксидантной и антиоксидантной.

Оксидантная система организма в основном представлена следующими соединениями: супероксидный анион радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал, пероксиды липидов и активные формы оксида азота [191].

Супероксидный анион радикал является результатом ферментативного одновалентного восстановления в триплетном состоянии молекул кислорода. Супе-

роксид-дисмутаза переводит эту форму активного кислорода в перекись водорода. Возможен и ферментативный переход в биологических тканях супероксид-аниона в перекись водорода и синглетный кислород [150].

Избыточное производство этих веществ приводит к повреждению клеточных структур, липидов, белков, ДНК и мембран, однако их функция в организме не сводится исключительно к негативному воздействию. Их определенные концентрации необходимы для поддержания окислительно-восстановительного потенциала. Из всех активных форм кислорода наибольшее значение имеет перексид водорода, поскольку обладает высокой продолжительностью жизни и селективностью к белкам. Чаще всего это пероксидазы, способные передавать окислительный сигнал специфическим мишеням в клетках. Есть данные о способности перекиси водорода снижать инсулинорезистентность тканей. Также умеренные и низкие концентрации активных форм кислорода способствуют защите от инфекционных агентов, индукции митогенного ответа. В литературных источниках есть сведения о парадоксальной функции этих соединений: реакции, опосредованные активными формами кислорода, защищают клетки от индуцированного ими же окислительного стресса и восстанавливают и поддерживают окислительно-восстановительный баланс [150, 201].

В ответ на стресс, воспаление, инфекционный процесс в организме вырабатываются белки острой фазы, необходимые для восстановления гомеостаза, в основном их синтез происходит в печени. И хотя нет однозначных данных по динамике этих соединений во время стресса, есть теория о взаимосвязи белков острой фазы воспаления со стрессом, по которой катехоламины способствуют выработке провоспалительных цитокинов, особенно интерлейкина-6, который стимулирует синтез данных протеинов в печени [139].

Одним из факторов иммунитета, активируемого при стрессе, является иммуноглобулин А, выполняющий значительную роль в защите слизистых оболочек от возбудителей инфекций, аллергенов и антигенов. Он считается одним из основных маркеров стресса у крыс, собак, свиней и людей. Корреляция между

уровнем стресса и данным показателем в слюне гораздо выше, чем с кортизолом и тестостероном [115, 139].

Еще одним маркером стресса может быть интерлейкин-18, концентрация которого увеличивается всего через полчаса после воздействия экстремальных факторов. Он относится к провоспалительным цитокинам и локализуется в клетках печени, коре надпочечников, астроцитах, микроглии и кератиноцитах. Способствует выработке  $\gamma$ -интерферона. Проявляет свою активность в отношении новообразований и микроорганизмов [139, 223].

Стресс-лимитирующим фактором считается оксид азота. В организме он может находиться в трех состояниях: нитрозония (катиона), нитроксил-аниона и свободного радикала. Все три формы данного соединения имеют высокую диффузную активность и играют роль сигнальных молекул, особенно последняя. Хотя период распада оксида азота высок, в больших концентрациях он способен образовывать связи с протеинами и пептидами, увеличивая, таким образом, продолжительность своей активности и сохраняя физиологическую функциональность. Так же как и у активных форм кислорода, роль оксида азота в тканях зависит от его количества: при значительных концентрациях наблюдается стимуляция защитных функций организма за счет увеличения функциональной активности макрофагов и участия в апоптозе клеток, а при низких – снижение адаптационной пластичности [71].

Существует два пути образования оксида азота:

- ферментативный, из L-аргинина (или аналогов) и кислорода с участием нитрооксидсинтазы, при содействии многочисленных Ко-факторов;
- неферментативный, из нитратов и нитритов посредством нитрит- и нитратредуктаз в условиях гипоксии.

Выделяют три изоформы нитрооксидсинтазы: эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS). Первые две формы находятся в клетках постоянно. Их активность зависит от уровня свободного внутриклеточного кальция и протеина кальмодулина, которые активируются ацетилхолином, серотонином, брадикинином и др. Индуцибельная изоформа начинает синтезиро-

ваться в различных тканях после воздействия стрессора и обладает наиболее высокой активностью. В условиях стресса стимулируется и экспрессия генов, кодирующих нитрооксидсинтазы [71, 174].

Оксид азота способствует расслаблению и увеличению диаметра сосудов, снижению концентрации свободного кальция в клетках, активизации сократительной функции миокарда [235].

При высокой концентрации активных форм кислорода и оксида азота в клетках происходит их взаимодействие с последующим образованием сильного оксиданта – пероксинитрита. Под его влиянием в клетках нарушаются метаболические процессы и изменяется целостность их структур. Развивается оксидативно-нитратный стресс, вызывающий гибель клеток. В связи с этим существует механизм обратной связи – возрастание уровня оксида азота приводит к ингибированию нитрооксидсинтаз и стимуляции синтеза протеинов, входящих в антиоксидантную систему.

В процессе адаптации к физическим нагрузкам оксид азота вызывает вазодилатацию, способствуя насыщению кислородом скелетной и сердечной мускулатуры. После продолжительной адаптации к физическим нагрузкам адаптационные изменения переходят из разряда функциональных (вазодилатация) в разряд структурных (ангиогенез) [71].

Активность щитовидной железы при адаптационных процессах зависит от вида стрессора: при адаптации к холоду установлена активация ее функции, а при тепловой адаптации – снижение, связанное с уменьшением количества потребляемого корма и активности обмена веществ. [126, 152, 167, 202, 220].

Высокая активность креатинкиназы при тепловом стрессе может указывать на усталость организма [210].

В условиях теплового стресса может увеличиваться выброс альдостерона из коры надпочечников, что приводит к активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон с целью восстановления электролитного и водного балансов. При этом виде адаптации установлено увеличение концентрации гемоглобина в крови, гаптоглобина, свободных жирных кислот на фоне снижения белка плазмы и холе-

стерола. Есть сообщения о возрастании малонового альдегида на фоне возрастания уровня супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы и других антиоксидантов [212].

Реакция адаптации к стрессу направлена в первую очередь на выживание организма. На клеточном уровне любая из функций организма регулируется генами, расположенными в ядре каждой клетки. Их активность зависит от сигналов, полученных с рецепторов, находящихся на наружной поверхности мембраны клетки. После взаимодействия рецепторного аппарата с внеклеточными молекулами посредством сигнальных каскадов (адаптивные сигнальные пути), сигналы передаются генам, влияя на их транскрипцию и трансляцию. Этот комплекс стимул-реакция считается системой адаптивного стресс-ответа биологической системы на стресс, вызванный факторами внешней средой [145, 157].

Следует отметить, что однократное воздействие на клетку сигнальных молекул вызывает сильный адаптивный ответ, в то время как хроническая активация рецепторов данного эффекта не оказывает. Такая же взаимосвязь установлена при воздействии на клетки раздражителями с короткими и длинными промежутками времени [204].

Гомеостатическая адаптация, происходящая на посттрансляционном этапе, способна вызывать быстрые реакции организма на изменения внешних факторов, тогда как адаптивные ответы, происходящие с участием профилей экспрессии генов, позволяют клеткам и организму справляться с более широким диапазоном экстремальных факторов [145].

Количество отдельно взятого белка или фермента является основным лимитирующим фактором для возможностей клетки, тканей, поскольку определяет максимальную интенсивность катализируемой реакции. В ходе эволюции в каждом организме существуют изоформы белков (кодируются на разных генах, но выполняют одну и ту же реакцию и могут отличаться по распределению в тканях и частях клетки) и аллоформы (варианты одного гена, имеющие несколько разные свойства). При биохимической адаптации устанавливается избирательное изменение регуляции одного или нескольких белков для внесения специфичных измене-

ний в метаболизм или компенсации специфических изменений. Сигнал, полученный от экстремального фактора, должен быть распространен для активации многочисленных эффектов метаболизма клетки [176].

Клеточный стресс – это внутриклеточные процессы, запускающиеся острым или хроническим изменением клеточного гомеостаза с целью защиты клетки или организма. Он имеет четыре формы:

1. митохондриальный стресс;
2. стресс эндоплазматического ретикулума;
3. оксидантный стресс;
4. комбинация выше перечисленных трех форм.

При этом незначительный стресс иногда необходим для клеточного гомеостаза, а значительный приводит к активации клеточных и метаболических путей, необходимых для выживания. Если внешний сигнал обладает слишком значительной силой, то для его разрешения развивается автоматическая активация сигнальных путей, вследствие чего происходит гибель клеток [191].

Клеточный стресс представляет собой высоко скоординированный и регулируемый в пространстве и времени процесс, зависящий от типа клеток, уровня повреждения, вида стрессора и окружающей среды [165].

В ходе реализации адаптационного процесса на клеточном уровне наблюдается развитие структурного следа и, как следствие, накопление в клетках органелл, необходимых для долгосрочной адаптации. Происходит гипертрофия нейронов и возрастание активности энзимов, отвечающих за дыхание в центрах регуляции нервной системы, снижается возбудимость рецепторов и нейронов, в надпочечниках развивается гипертрофия тканей. В исполняющих органах увеличивается число митохондрий и появляются гипертрофические изменения [51].

Организм, адаптированный к определенному фактору, реагирует на его воздействие меньшими физиологическими сдвигами, с более низкими отклонениями физиологических параметров от первоначальных показателей. При этом в нем наблюдается более высокая работа адаптационных механизмов. При адаптации ускоряется процесс восстановления физиологических параметров орга-

низма, характерных для него в первоначальном состоянии. При этом в ходе адаптационного процесса все параметры должны находиться в пределах физиологических реакций. При оценке развития адаптационной реакции следует учитывать, что лабильные функции, имеющие интенсивную работу и обладающие значительными затратами энергии и низкими адаптационными свойствами, со временем заменяются функциями, имеющими более высокую стабильность и глубокие механизмы формирования. Это дает биологической системе более выгодные изменения, необходимые для успешного противостояния неблагоприятным факторам. На основании выше изложенного можно сделать вывод, что в процессе развития адаптации маломощные и лабильные механизмы заменяются стабильными – с филогенетической точки зрения более старыми, а с онтогенетической – более ранними механизмами [189].

### **2.1.3 Стадии адаптационного процесса и его оценка**

Первым описанием развития процесса адаптации была работа Г. Селье (1960), посвященная теории общего адаптационного синдрома. Стресс представляет собой процесс, состоящий из трех стадий:

1. Стадия тревоги, напряжения или неспецифической резистентности. Начинается в момент действия стрессора и характеризуется активацией неспецифических адаптационных механизмов. Развивается возбуждение симпатической части вегетативной нервной системы, что провоцирует выброс адреналина в кровяное русло, стимуляцию процессов катаболизма, повышенное выделение в кровь инсулина, изменение гормональной активности желез внутренней секреции, эозинофилию и лимфопению. В коре надпочечников наблюдается истощение запасов холестерина, витамина С и липидов.

2. Стадия резистентности, или сопротивления. Характеризуется снижением неспецифических механизмов адаптации и развитием специфических адаптационных реакций. В организме активно протекают физиологические реакции, способствующие преодолению стрессовых факторов: восстанавливаются резервы

предшественников гормонов кортикального слоя надпочечников; в крови увеличивается концентрация кортикостероидов; происходит активация анаболизма; снижается секреция инсулина в кровяное русло, что позволяет увеличить метаболическое действие гормонов коры надпочечников.

3. Стадия истощения. Возникает при невозможности преодоления организмом стрессовых факторов на фоне истощения физиологических ресурсов. Характеризуется альтеративными процессами, угнетением симпато-адреналиновой системы и иммунологических процессов, низкой адаптационной способностью организма. Данная стадия является переходной между адаптационными процессами и патологией [30, 82, 145].

В настоящее время существует множество различных трудов, посвященных определению состояния организма на грани здоровья и патологии. Ученые по всему миру пытаются разработать критерии, позволяющие спрогнозировать уровень здоровья и переходные состояния, что позволило бы увеличить эффективность профилактических мероприятий.

В трудах А.Б. Лопатиной (2013) описывается четырехуровневая адаптация:

1. Удовлетворительная адаптация. Характеризуется оптимальными метаболическими процессами на всех уровнях организации биологической системы, поддержание которых не требует мобилизации резервов организма.

2. Напряжение адаптационных процессов.

3. Неудовлетворительная адаптация.

4. Срыв адаптации.

В своих работах Ф.З. Меерсон (1986) придерживался мнения, что адаптационный синдром включал в себя генотипическую и фенотипическую составляющие адаптации. Первая основывается на эволюционных факторах – наследственной изменчивости и естественном отборе. Вторая формируется в ходе жизнедеятельности организма, представляя собой процесс формирования устойчивости к экзогенному фактору, которой ранее не было. При этом фенотипическая адаптация включает в себя два этапа – срочный и долговременный. Первый (срочный) инициируется воздействием экстремального фактора и формируется за счет не-

специфических физиологических реакций, с мобилизацией внутренних резервов. Долговременный этап формируется при неоднократной, постоянно повторяющейся реализации срочных механизмов адаптационного процесса, что и приводит к адаптированности биологического объекта. В эту стадию формируется структурный след, что делает этот этап более совершенным, с более эффективным использованием энергии [48, 58, 116].

Ф.З. Меерсон (1986) различал следующие стадии адаптационного процесса:

1. Срочная адаптация. В ней происходит запуск механизмов стресса, наблюдаются сдвиги в системе гомеостаза, что может приводить к нарушению отдельных функций организма;

2. Переход срочной адаптации в долговременную – характеризуется снижением стресс-реакции и повышением адаптационных возможностей организма;

3. Сформировавшаяся долговременная адаптация – проявляется наличием структурного следа, нивелированием стрессовой реакции, и наиболее высокой адаптированностью биологической системы к экстремальному фактору. При этом длительный адаптационный процесс приводит к повышенной функциональной активности одной из систем за счет пластических резервов других систем;

4. Истощение. Наблюдается при чрезвычайно напряженном адаптационном процессе и характеризуется невозможностью организма функционировать на прежнем уровне [58, 84].

В этой теории стрессовая реакция рассматривается как инициатор адаптационного процесса, позволяющий организму выработать долговременную адаптацию. Основным механизмом развития адаптации происходит за счет активации митохондриального аппарата и аэробного синтеза АТФ на единицу массы клетки. Поскольку независимо от вида стрессора в клетке возникает нехватка АТФ и креатинфосфата, то происходит активация процессов фосфорилирования и гликолиза. Это приводит к привлечению генетического аппарата с целью ликвидации нехватки энергии. Любой адаптационный процесс обладает не только энергетической, но и структурной ценой [11, 69, 84, 121]

В связи с этим срыв адаптации может происходить в трех случаях:

1. При высокой степени воздействия развивается дисбаланс за счет низкой скорости активации синтеза белков и нуклеиновых кислот, а также значительного недостатка энергии.

2. В связи с перераспределением энергетического и пластического материалов в пользу отдельных физиологических процессов за счет подавления других, общий ответ организма на экстремальный фактор может стать менее эффективным.

3. Относительно устойчивый адаптационный процесс при несвойственной для организма ответной реакции может вызвать истощение одной из систем [11].

В работах Р.М. Баевского (1979) адаптационный процесс рассматривается, как переход от здорового состояния организма к патологическому. Саногенез он описывает как трехступенчатый процесс, состоящий из:

1. Нормальных физиологических реакций;
2. Нормальных адаптационных изменений;
3. Патофизиологических адаптационных изменений.

Для нормального адаптационного процесса характерно изменение структуры физиологических реакций с целью развития защитной реакции организма, которые в дальнейшем могут перерасти в патологическое состояние. Малая сила раздражителя или краткое его воздействие во временном аспекте позволяют биологической системе сохранить внутренний баланс, однако если воздействие чрезвычайно по силе или продолжительно по времени, то происходит напряжение регуляторных механизмов, в том числе симпато-адреналиновой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Это приводит к развитию защитно-приспособительных реакций, порой опережающих действие стрессового фактора и обеспечивающих приспособительную функцию организма [11, 80].

Перенапряжение регуляторных систем организма ведёт к срыву адаптационных процессов и неадекватному функционированию процессов жизнеобеспечения биологической системой с последующим развитием патологических симптомов. Напряженное функциональное состояние системы вызывает ее перенастрой-

ку. Адаптация в некоторой степени предохраняет регуляторные механизмы от повреждения и перенапряжения [11].

Адаптационные процессы всегда протекают со значительной затратой энергии и информационных ресурсов, что представляет собой плату за адаптацию и отражают степень напряжения регуляторных механизмов и уровень затраченных резервов организма. Изменение функциональной активности системы или ее составляющих, в том числе увеличение расхода информационных, пластических и энергетических ресурсов, не обязательно приводит к нарушению гомеостаза, если не происходит перенапряжения регуляторных процессов и истощения резервов биологической системы. Поэтому Р.М Баевским (1979) была предложена следующая классификация состояний организма, основанная на напряжении регуляторных механизмов:

1. Пограничное с нормой при минимальном напряжении регуляторных систем. При этом организм полностью или частично адаптирован к данному экстремальному фактору.
2. Состояние напряжения. Характеризуется активацией защитных сил организма, возбуждением симпатико-адреналиновой и других систем. При этом данное состояние очень кратковременно.
3. Перенапряжение, в котором развивается недостаточность адаптационных процессов и невозможность компенсаторных механизмов обеспечивать развитие адекватной реакции на стрессоры.
4. Срыв адаптационных механизмов. Рассматривается как преморбидное состояние, которое включает две фазы: астенизация (истощение) регуляторных систем с преобладанием неспецифических изменений и собственно состояние предболезни, когда преобладают специфические изменения.

### **2.1.5 Адаптационные возможности кожных покровов к экзогенным факторам**

Кожный покров представляет собой биотканевую систему с обширным потенциалом к адаптации. Ему постоянно приходится сталкиваться с множеством экзогенных факторов: солнечная радиация и механические воздействия, тепловая энергия и патологические микроорганизмы. С целью противостояния агентам внешней среды в ходе эволюции сформировались различные противодействующие механизмы, к которым относятся: барьерные свойства эпидермиса, секреторные функции придаточных структур, иммунные структуры кожи и ее пигменты, мезенхимальные и сосудистые компоненты дермы, сенсорный аппарат кожи, структуры, поддерживающие водно-солевой баланс, терморегуляцию и осуществляющие синтез гормонов и нейромедиаторов, инактивация потенциально опасных соединений различного генеза [87, 162, 177].

Барьерная функция осуществляется посредством четкой дифференциации кератиноцитов по стадиям, формирующим белково-липидный слой во внешнем сегменте кожи. Это позволяет экранировать вредные воздействия экзогенных факторов на кератиноциты, а так же сохранять водно-солевой баланс. Пигментация кожных покровов защищает от ультрафиолетового воздействия. Иммунная система кожи препятствует проникновению в организм микробной и вирусной инфекций, антигенов. Особую роль в поддержании выше перечисленных функций выполняют эккринные, сальные, апокринные железы [193, 203, 213].

В коже различают три слоя:

1. Эпидермис (Epidermis). Его основной функцией является защита против инфекционных агентов, химических веществ, механических и термических воздействий, а также участие в терморегуляции и водном гомеостазе.

2. Дерма (Corium). Она создает целостность структуры кожи и регулирует клеточный метаболизм, в том числе терморегуляцию и регенерацию. Данный слой богат кровеносными сосудами и внеклеточным матриксом, питательными

веществами и нервными окончаниями, тучными и лимфатическими клетками, фибробластами и придатками эпидермиса.

3. Гиподерма подкожная клетчатка (*Tela subcutanea*). Обеспечивает изоляцию, сохраняя тепло, поглощает динамические воздействия и поддерживает структуру кожи [25, 46, 183].

Толщина эпидермиса сильно варьируется. Наибольшие его параметры установлены в акральных областях, имеющих толстый роговой и зернистый слои, большое количество эккринных единиц и нервных окончаний [177].

Эпидермис представлен многослойным плоским эпителием, состоящим из предшественников базальных кератиноцитов. Эпидермальные стволовые клетки редко подвергаются делению. Они дают начало амплифицирующим клеткам, которые являются предшественниками базальных кератиноцитов. Постмитотические кератиноциты проходят несколько этапов дифференцировки. Во время созревания эти клетки образуют барьерные белки, которые впоследствии сглаживаются и формируют ороговевшую оболочку. В процессе эмбриогенеза в эпидермис мигрируют клетки Меркеля, меланоциты, эпидермальные клетки Лангерганса и Т-клетки. Это позволяет кожному покрову быть физическим барьером, выполнять адаптивные, иммунные и эндокринные функции, служить основой для сенсорной системы [70, 198, 237].

В структуре эпидермиса выделяют 5 слоев:

1. Роговой (*Stratum corneum*). Состоит из корнеоцитов вокруг которых располагаются липидные образования.

2. Блестящий или прозрачный (*Stratum lucidum*). Присутствует только в толстой коже. Представлен корнеоцитами с полностью разрушенными ядрами и другими органеллами, а кератогиалиновые гранулы становятся светопреломляющим образованием, в структуру которого входят агрегированные кератиновые фибриллы и аморфный матрикс.

3. Зернистый слой (*Stratum granulosum*). В него входят кератиноциты овальной формы, которые синтезируют кератин, филаггрин, инволюкрин и кератолинин.

4. Шиповатый слой (*Stratum spinosum*). Представлен кератиноцитами и клетками Лангерганса.

5. Базальный слой (*Stratum basale*). Является самым глуболежащим слоем, в состав которого входят кератиноциты, меланоциты, клетки Меркеля, Лангерганса и дермальные стволовые клетки. Он разграничивает эпидермис от дермы [26, 159].

Основная функция рогового слоя эпидермиса заключается в поддержании барьера между окружающим миром и внутренней средой организма. Обусловлен данный эффект наличием в нем узорчатых липидных пластинок, лежащих в межклеточном матриксе между корнеоцитами. В последних имеются белковые кератиновые нити, которые связаны с ороговевшей оболочкой, расположенной на периферии. Многочисленные слои корнеоцитов создают прочную и упругую основу для липидных пластинок, находящихся между клетками. Пластинки состоят из дискообразных липидных мембран, вышедших из пластинчатых гранул в межклеточное пространство верхнего гранулярного слоя. Пластинчатые гранулы – это мелкие органеллы с ограничивающей мембраной, содержащие липидные пластинки, в состав которых входят глюкозилцерамиды, фосфолипиды и холестерол. При преобразовании зернистой клетки в корнеоцит, возможно, эти гранулы объединяются с цитоплазматической мембраной гранулярной клетки и секретируют кислые гидролазы, необходимые для лизиса фосфолипидов и перехода глюкозилцерамидов в церамиды [24, 181].

Кератиноциты инициируют выброс цитокинов при возникновении травмы эпидермиса, а также активируют, поддерживают и завершают механизм заживления повреждений кожного покрова [183].

В структуре дермы выделяют два слоя:

1. Сосочковый (*Stratum papillare*). Представлен рыхлой соединительной тканью, основной функцией которой является питание выше лежащих структур. Содержит тонкие пучки коллагеновых волокон с вкраплениями эластических, фиброциты, гладкомышечные и иммунные клетки, матрикс и сосудистую сеть, которая представлена капиллярами.

2. Сетчатый (*Stratum reticulare*). Состоит из плотной неоформленной соединительной ткани. Характеризуется более толстыми эластическими и пучками коллагеновых волокон, меньшим количеством стромального матрикса и фиброцитов, чем в предыдущем слое. Здесь располагаются кожные железы и корни волос, кровеносные сосуды и адипоциты, отходящие вверх от подкожно-жировой клетчатки [159, 221].

Подкожная клетчатка (*Tela subcutanea*) представляет собой рыхлую соединительную ткань с волокнами эластина. В ней расположены зрелые адипоциты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервы. Основными функциями данного слоя являются амортизация внешних механических воздействий, депонирование питательных веществ и энергии [26, 122, 159].

Иммунная система кожи представлена естественными киллерами (NK), макрофагами, тучными клетками, эпидермальными дендритными клетками (Лангерганса), высокоспециализированными антигенпредставляющими клетками, Т- и В-клетками [26, 159].

Иммунные клетки кожных покровов подразделяются на три вида популяций клеток:

1. Резидентные. Представлены кератиноцитами, фибробластами, сосудистыми и лимфатическими эндотелиальными клетками, тканевыми макрофагами и тучными клетками, Т-лимфоцитами и дендритными клетками.

2. Рекрутируемые. Включают в себя моноциты, все виды гранулоцитов, лимфоциты и тучные клетки.

3. Рециркулирующие. В них входят дендритные клетки, естественные клетки-киллеры и Т-лимфоциты [222].

Последние две популяции клеток поступают в кожу через кровяное русло [221].

Волосной фолликул представляет собой инвагинированный в кожу орган, состоящий, как и эпидермис, из многослойного плоского эпителия, расположенного концентрически. Волосная луковица представлена матрицей, дающей начало клеткам, встраиваемым в стержень волоса. В верхней части волосного фолли-

кула содержатся стволовые клетки, которые взаимосвязаны с нервами, сальными железами, мышцами и меланоцитами. Регенеративный рост волос начинается с покоящегося и ведет к образованию зрелого волосяного фолликула [237].

Интенсивность роста волос во многом зависит как от внешних факторов, так и внутренних: качество питания (особенно содержание в рационе цинка и железа), параметры микроклимата, возраст, половая принадлежность, физиологическое состояние [226].

Волосяные фолликулы подвержены постоянной регенерации. Регенеративный процесс состоит из циклов. В ходе каждого из них активируется клеточная программа, которая включает следующие фазы:

1. Анаген – в этот период происходит формирование и активный рост волос.
2. Катаген – характеризуется остановкой меланогенеза, апоптозом и регрессией большей части фолликулярного эпителия.
3. Телоген – стадия покоя верхнего слоя волосяного фолликула.
4. Неоген – краткосрочная стадия восстановления.
5. Экзоген – механизм выпадения волос.

Эти фазы присущи нижней части фолликулов, тогда как верхняя часть остается неизменной. Такая цикличность поддерживается за счет клеток выпуклости, которые представляют собой окончательную популяцию взрослых стволовых клеток волосяного фолликула [100, 237].

В клетках кожных покровов осуществляется синтез нейромедиаторов, нейропептидов и гормонов, там же расположен и рецепторный аппарат, воспринимающий эти вещества. Наряду с секреторными кожа осуществляет и экскреторные функции за счет таких придаточных структур как сальные, экринные и апокриновые железы, волосные фолликулы. Они позволяют выполнять коже барьерную функцию, терморегуляцию и поддерживать бактерицидные свойства [196, 222].

Импульсы, получаемые нейроэндокринной системой от кожных рецепторов, способны запускать ответные реакции, направленные на поддержание гомеостаза, как местного, так и всего организма [205, 221].

Нейроэндокринная система кожи непрерывно улавливает все воздействия окружающей среды и при достижении пороговых значений активирует выведение соответствующих биологически активных веществ, эффекты которых противодействуют экстремальным факторам [143, 213].

Кожа способна секретировать нейромедиаторы, аналогичные тем, что выделяются в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники. К ним относятся: кортикотропный релизинг-гормон, урокортин, проопиомеланокортин, аденокортикотропный гормон,  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующий гормон. Здесь же расположены рецепторы к этим веществам, что позволяет регулировать пигментацию, местную иммунную систему, функционирование основных слоев кожи и ее придатков [143, 170, 205, 213].

Кожа, при воздействии на нее стресс-фактора, запускает соответствующие механизмы синтеза, оказывающие противодействие стрессорам на локальном уровне, что снижает уровень их влияния. Так же как и в центральной нейрогуморальной системе, стрессовый фактор активирует синтез и секрецию глюкокортикоидов, ингибирующих иммунную систему. Данный механизм позволяет оптимизировать стресс-реакцию, не только на центральном уровне, но и на периферическом, запуская аналогичные реакции. Кортикотропный релизинг-гормон и аденокортикотропный гормон стимулируют в меланоцитах и фибробластах синтез кортизола, в отличие от кератиноцитов, не реагирующих на данные стимулы. Так кортикотропный релизинг-гормон активизирует выработку адренокортикотропного гормона и кортизола [143, 170, 213].

Уровень урокортина в коже зависит от стадии роста волос: так, в период телогена он имеет самые высокие значения с последующим снижением и минимальные – в стадию анагена. Находится в обратно пропорциональной зависимости с кортикотропин-релизинг-гормоном [166, 177].

Кортикотропный релизинг-гормон совместно с урокортином способен в периферических тканях оказывать противовоспалительный эффект: стимулировать дегрануляцию тучных клеток, проявлять антиноцицептивное действие и ускорять заживление тканей, ингибировать пролиферацию кератиноцитов. Аденокортикотропный гормон и меланокортин активируют экспрессию и синтез белков, стимулируют пролиферацию клеток, миграцию меланоцитов, образование дендритов и ингибируют соединения способствующие адгезии. В зависимости от вида животных, они могут влиять на волосяные фолликулы и функцию сальных желез. Избыточное количество глюкокортикоидов в организме может стимулировать общую атрофию кожи, аллопеции, нарушение процесса заживления ран, появление геморрагий. В то же время данный гормон может оказывать сильное противовоспалительное действие [7, 221, 222].

Стимуляция адренергических рецепторов приводит к возрастанию синтеза циклической формы аденозинмонофосфата, притоку кальция и стимулированию процессов дифференцировки кератиноцитов, сужению сосудов кровеносного русла и снижению их проницаемости. Норадреналин стимулирует секрецию мелатонина в тканях, в том числе в коже. Волосяные фолликулы могут накапливать мелатонин, поглощённый из сыворотки крови, но под действием норадреналина вполне возможен синтез мелатонина волосяным фолликулом. Это может свидетельствовать о том, что катехоламины стимулируют синтез мелатонина не только в эпифизе, но и непосредственно в тканях, в том числе в коже. Мелатонин синтезируется в эпифизе посредством стимуляции симпатической нервной системой. В коже млекопитающих он ингибирует меланогенез и рост меланоцитов, защищает от ультрафиолетового излучения, стимулирует рост шерсти, подавляет спонтанный апоптоз эпителиальных клеток волосяных фолликулов в стадию телогена, иммунных клеток, что может быть связано с его высокой антиоксидантной активностью и влиянием на обменные процессы [156, 177, 179].

Серотонин обладает выраженным провоспалительным эффектом в коже, способствует расширению просвета сосудов, выходу жидкости из кровяного русла в ткани, развитию зуда. Имеются сведения о стимуляции им пролиферации ке-

ратиоциов эпидермиса. Альфа-меланоцитстимулирующий гормон модулирует пролиферативную и дифференциальную активность кератиноцитов, влияет на местный иммунитет посредством воздействия на дермальные фибробласты. Снижает адгезивные способности эндотелия сосудов и уменьшает миграцию иммунных клеток. Может стимулировать выработку секрета сальных желез [96, 177, 213].

Эстрогены и андрогены оказывают влияние практически на все структуры кожи: начиная от пролиферации, дифференцировки клеток эпидермиса, морфогенеза, интенсивности роста волосяного покрова, заканчивая скоростью заживления и активностью местной иммунной системы. Кожа участвует не только в синтезе и метаболизме как андрогенов, так и эстрогенов, но и взаимодействует с ними посредством специфических рецепторов. Здесь происходит переход тестостерона в  $5\alpha$ -дигидротестостерон или эстрадиол, тироксина – в трийодтиронин. Андрогены стимулируют гиперкератинизацию фолликулов, секрецию сальных желез, выработку липаз и провоспалительных цитокинов. Эстрогены являются сильным стимулятором роста волосяных фолликулов, при этом мелатонин может снижать данный эффект. Действия этих гормонов на пигментацию кожи довольно противоречивы: существует данные, как о стимуляции выработки меланина, так и ингибировании [28, 42, 124, 125, 177, 221, 222].

Пролактин способен изменять циклы развития волос, регулируя их выпадение и линьку у пушных видов животных. Имеются данные о том, что он может оказывать влияния на местную иммунную систему за счет своего сильного иммуномодулирующего действия [168, 221].

Энкефалины и  $\beta$ -эндорфин оказывают на кожу антиноцицептивный и иммуномодулирующий эффект. Нейрокинины активизируют работу тучных клеток, что проявляется выбросом гистамина и фактора некроза опухолей- $\alpha$ , функциональную активность кератиноцитов и клеток эндотелия сосудистого русла кожи с выработкой провоспалительных цитокинов и молекул адгезии. Витамин D участвует в росте волосяного покрова. Его недостаток может приводить к разряжению

шерстного покрова и аллопециям. Имеются данные о влиянии данного витамина на местный иммунитет [213].

Трийодтиронин стимулирует дифференциацию эпидермиса и приводит к возрастанию его чувствительности к факторам роста, влияет на функцию всех видов кожных желез, рост волос и синтез протео- и гликозаминогликанов фибробластами кожи. При снижении функциональной активности щитовидной железы кожные покровы становятся гиперкератическими, а иногда с аллопециями, толщина эпидермиса снижается [28, 213].

Микрофлора кожи оказывает значительное влияние на создание и поддержание местного иммунитета. Стоит отметить, что под нормальной микрофлорой кожи считают в основном бактерии, способные жить на ней и не вызывать патологических процессов, но она включает в себя так же вирусы, грибы, паразиты. Большая часть этих микроорганизмов живет в верхнем слое эпидермиса и волосяных фолликулах, но есть и те, что живут в более глубоких структурах волосяного фолликула и способны восстанавливать поверхностный биом после его удаления. Самыми распространенными бактериями кожных покровов считаются актинобактерии, фирмикуты, протеобактерии и бактериоиды, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Micrococci*. Нормальная микрофлора способна вырабатывать вещества, ингибирующие рост патогенных микроорганизмов и снижать воспалительные состояния кожи, а так же запускать иммунный ответ на патогенные агенты, в том числе и вирусами. Комменсалы предпочитают кислую среду, в отличие от патогенной микрофлоры, для которой более благоприятной считается щелочной pH [183].

Кислотность кожи позволяет поддерживать химическую, механическую и бактериологическую устойчивость [162].

Механическое напряжение тканей – это постоянно меняющаяся сила, с которой каждой клетке приходится справляться посредством адаптационного ответа, который проявляется изменением структуры тканей. Механическое воздействие, независимо от своего происхождения (эндогенного или экзогенного), является необходимым фактором для стимуляции роста клеток и их дифференциров-

ки. Изменение механических свойств среды приводит к стимуляции генетического аппарата клетки и биохимическим ответам [204].

Для кожи опорной поверхности стопы характерны биофизические характеристики, которые сильно отличаются от всех остальных участков тела. Роговой слой эпидермиса является местом воздействия стрессора, а нижележащие структурные слои принимают участие в ослаблении этих воздействий [140].

В результате хронического трения о кожу развивается приобретенная, а не рубцовая (фрикционная) аллопеция. Одним из механизмов ее развития является постоянное травматическое воздействие на волосяные фолликулы в ходе их постоянной травматизации. Обычно при удалении этиологического фактора, аллопеции зарастают, но иногда могут сохраняться в течение продолжительного периода времени [173, 190].

На опорной части конечностей кожа имеет повышенную механическую нагрузку и должна противостоять и адаптироваться к внешним стрессорам, оказывающим значительную физическую нагрузку. Аномальные механические воздействия приводят к активации защитных сил организма. В роговом слое эпидермиса изменяется расположение кератиноцитов в пространстве с последующим развитием гипертрофических изменений. Данный процесс называется гиперкератоз. Он является основным защитным механизмом при повышенных механических нагрузках. При воздействии механического стрессора на кожные покровы, клетки дермы и эпидермиса синтезируют воспалительные цитокины, приводящие к неполной дифференцировке корнеоцитов. С одной стороны, это позволяет данным клеткам быстрее проходить через эпидермальную оболочку, а с другой – нарушается структура и биохимические характеристики рогового слоя (неполная деградация десмосом, аномальная структура липидного барьера). Вследствие этого изменяются адгезия и десквамация корнеоцитов, что приводит к увеличению количества слоев рогового слоя [140, 155, 160].

В результате гиперкератоза формируются мозоли, натоптыши и омололенность, что является нормальным адаптационным процессом при хроническом ме-

ханическом воздействии. Обычно изменения в кожном покрове исчезают после устранения экзогенных механических факторов [160].

Роговой слой эпидермиса нельзя считать мертвым, поскольку в него входят межклеточные и внутриклеточные элементы, в том числе и естественные увлажняющие факторы, а также липиды, способствующие реализации защитных и адаптивных функций кожи. Данные составляющие, а так же архитектура корнеоцитов, способствует водному гомеостазу, оказывающему влияние на ферментативную активность, пластические свойства, параметры рН, а так же десквамации. Снижение содержания воды в роговом слое приводит к нарушению деградации корнеодесмосом и, как следствие, склеиванию корнеоцитов, шелушению и шероховатостям на коже. Участки гиперкератоза в 3-4 раза менее гидратированы, в 2 раза менее эластичны, чем нормальные участки кожного покрова [140].

Изменение цвета кожи в зоне развития гиперкератоза может быть обусловлено сильным давлением на ткани и разрывом кровеносных сосудов [161].

### **2.1.5 Заключение по обзору литературы**

Из анализа изученной литературы можно сделать вывод, что стрессор стимулирует развитие процесса адаптации посредством воздействия на рецепторный аппарат клетки непосредственно в месте взаимодействия с организмом. Далее, в развитие ответной реакции, вовлекаются механизмы, степень активации которых обусловлена генетическими возможностями организма. В зависимости от силы и частоты воздействия экзогенного фактора, корректировка физиологических функций может происходить на разных уровнях организации, начиная с клеточного, заканчивая организменным. Процесс адаптации начинает свое развитие со стимуляции центральной нервной системы, и, как следствие, развитие состояния стресса, направленного на увеличение функциональных возможностей организма и возрастание толерантности к экстремальному фактору, что требует значительных энергетических и пластических ресурсов. Поддержание метаболизма на столь высоком уровне не может продолжаться значительное время и требует формиро-

вания эффективной работы с меньшими функциональными затратами и более специфическими реакциями, направленными на противодействие альтеративных последствий влияния стрессора.

Несмотря на то, что в основе адаптационных реакций организма лежит взаимодействие системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, значительную роль в формировании ответной реакции играет характер самого стрессора, оказывающего влияние на создание гормонального фона, позволяющего организму адекватно реагировать на внешние вызовы. Одновременно в процесс адаптации начинают вовлекаться механизмы, ограничивающие развитие стресса, их называют стресс-лимитирующими. Именно от соотношения этих двух противоборствующих систем и зависит стратегия адаптационных изменений.

Длительный во времени адаптационный процесс приводит к формированию стойких морфологических изменений в органах, вовлеченных в механизм ответных действий. При слишком высокой цене адаптации начинает развиваться состояние дезадаптации. Несмотря на общность ответных реакций в центральной нервной системе, в периферических органах огромное значение имеет не только сам вид стрессора, но и функциональные возможности той или иной ткани.

В связи с вышеизложенным можно сделать вывод, что необходимо исследовать адаптационные изменения, связанные с каждым конкретным видом стрессора, продолжительностью и интенсивностью его воздействия, с учетом половозрастных и физиологических особенностей организма.

## **2.2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.2.1 Материал и методы исследования**

#### **2.2.1.1 Условия кормления и содержания**

Работу выполняли на базе учебно-научной лаборатории по кролиководству УНИЦ «АГРОТЕХНОПАРК» ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ им. В.Я. Горина в период с 2015 по 2019 годы.

Исследования проводили на кроликах породы Серебристый. Животных содержали в отапливаемом в зимний период помещении 11×17 м, в клетках сетчатого типа – КСК-1, по две секции в каждой. Параметры клетки: длина – 130 см, ширина – 80 см, высота – 105 см, пол сетчатый с размером ячейки 15х25 мм. Каждая секция оснащена бункерной кормушкой и ниппельной поилкой.

Для кормления кроликов использовали полнорационный комбикорм компании ООО «Биоритм» ПЗК-91 (Приложение 6).

Кормление осуществляли из расчёта: сукрольная самка – 170 г, лактирующая самка – 500 г, самец-производитель – 120 г на голову в сутки. Для поения использовали воду из централизованной системы водоснабжения.

Самок маточного поголовья и самцов-производителей содержали индивидуально. Отъем молодняка проводили в возрасте 45 суток.

#### **2.2.1.2 Схема экспериментов и методика формирования опытных групп**

Распространенность и стадийность течения компенсаторных процессов в кожных покровах на ППЗК оценивали на основании диспансерного обследования основного маточного поголовья кроликов, ремонтного и товарного молодняка различных половозрастных групп. С целью изучения зависимости между массой тела и развитием адаптационных изменений в области стоп проводили взвешивание животных при помощи весов В1-15 «Саша».

Для изучения адаптивного гомеостаза кроликов в условиях промышленной технологии содержания в физиологическом аспекте нами были проведены

исследования как физиолого-биохимических параметров крови для контроля за метаболизмом (по показателям азотистого, углеводно-липидного и минерального обменов), так и морфофункциональных отклонений в иммунокомпетентных органах и печени у кроликов с различной степенью изменений в структуре кожных покровов ППЗК в зависимости от развития адаптационного процесса, за которым наблюдали по трем стадиям напряжения регуляторных систем. При этом учитывали не только половозрастные различия, но и физиологические особенности крольчих – сукрольных и лактирующих.

С учетом выше сказанного провели три серии опытов:

- первую серию на половозрелых самцах-производителях (возраст – 5-8 месяцев);
- вторую серию на сукрольных самках (возраст – 4-5 месяцев, последняя треть беременности);
- третью серию на лактирующих самках (возраст – 6-7 месяцев, 30 сутки лактопоза).

Алгоритм исследований представлен на рисунке 1.

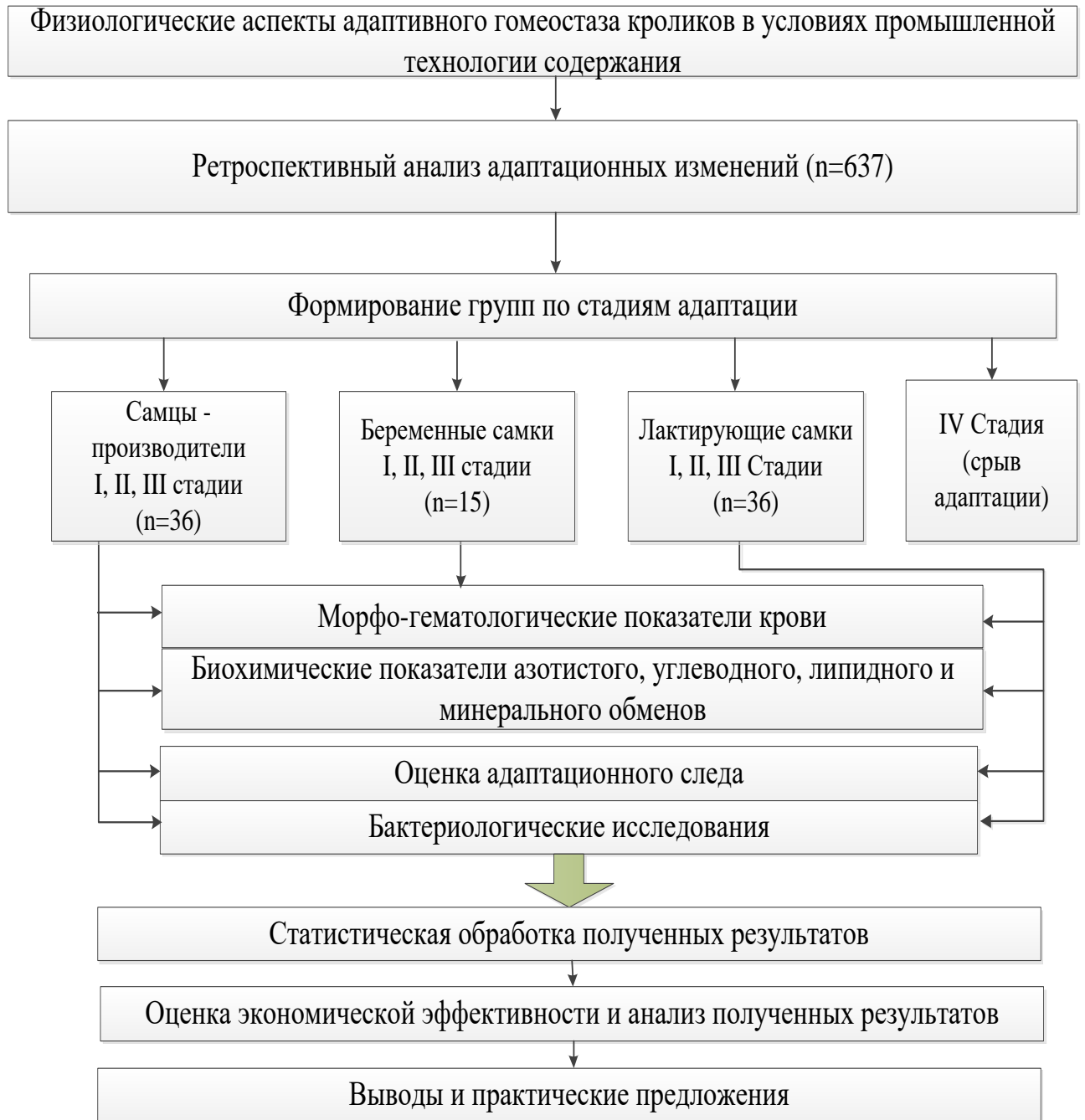


Рисунок 1 – Алгоритм исследования

Во всех сериях опытов формировали 3 группы животных, соответствующие стадиям адаптационного процесса по степени напряжения регуляторных систем [11].

Первая группа (Рисунок 2) – соответствовала I стадии адаптации процесса, состоянию пограничному с нормой – минимальное напряжение регуляторных механизмов. Она характеризовалась отсутствием каких-либо изменений в области ППЗК.



Рисунок 2 – Адаптационный процесс I стадии

Вторая группа (Рисунок 3) – соответствовала II стадии адаптации – состояние напряжения регуляторных механизмов. Она проявлялась десквамацией эпителия, формированием аллопечий, гиперкератозом и оmozоленостью (белая мозоль) на ППЗК.

Третья группа (Рисунок 4) – соответствовала III стадии адаптационного процесса – состояние перенапряжения регуляторных механизмов. Она сопровождалась наличием гиперкератоза и мозолей с отчетливо выраженными изменениями геморрагического характера в области ППЗК.



Рисунок 3 –Адаптационный процесс II стадии



Рисунок 4 – Адаптационный процесс III стадии

Мы не формировали и не рассматривали выделенную нами в процессе анализа поголовья четвертую группу, соответствующую IV стадии адаптации – состояние срыва механизма адаптации, – по причине появления в ней клинических признаков, указывающих на развитие патологии (Рисунок 5) [108, 114].



Рисунок 5 – Адаптационный процесс IV стадии

Формирование групп проводили по принципу пар-аналогов. В каждую группу входило по 7 животных.

Наличие густого шерстного покрова и отсутствие десквамации эпителия на ППЗК у кроликов соответствовало состоянию, пограничному с нормой.

Признаком аллопеций являлось полное или частичное отсутствие шерстного покрова; утолщение кожи и белёсость видоизмененных участков свидетельствовали о появлении ороговения; на десквамацию эпителия указывало появление чешуек в ППЗК [86].

Геморрагические изменения определяли по наличию в области ППЗК отчетливо выраженной аллопеции с кожной мозолью, на поверхности которой имелось множество трещин, как с признаками свернувшейся крови, так и с выраженной кровоточивостью [161].

### 2.2.1.3 Гематологические и биохимические исследования

Взятие крови проводили из латеральной ветви подкожной вены бедра, в утренние часы перед кормлением с 7.00 до 8.00 ч. Для проведения клинического анализа использовали стабилизатор крови Трилон-Б [45]. Гематологические и биохимические исследования проводили в Ветеринарной клинко-диагностической лаборатории ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ им. В.Я. Горина.

С целью установления клинического статуса животных при развитии адаптационных процессов кровь исследовали на следующие гематологические показатели: гемоглобин, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество эритроцитов и лейкоцитов, лейкоцитарная формула, гематокрит.

Уровень гемоглобина в крови определяли гемиглобинцианидным методом. В методике использовали набор реагентов компании ООО «Агат-Мед», инструкцию на которые утвердил руководитель Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники МЗ РФ Р.У. Хабриев 17.06.2000г.

СОЭ исследовали методом Панченкова, основанном на свойстве стабилизированной крови разделяться на две фракции: плазму и форменные элементы [61].

Подсчет количества эритроцитов и лейкоцитов производили в камере Горяева. Принцип метода основан на разведении крови в точном объеме жидкости и внесении в определенном объеме в камеру, дно которой имеет разметку [61].

Лейкоцитарную формулу выводили путем дифференцированного подсчета лейкоцитов с помощью световой микроскопии в сухих, фиксированных мазках окрашенных по Лейшману [61].

Гематокрит определяли методом микроцентрифугирования, сущность которого заключается в определении процентного соотношения объема плазмы и форменных элементов вследствие центрифугирования цельной крови [61].

С целью установления кислородной обеспеченности организма кроликов при стадийном развитии адаптационного процесса вычисляли следующие показа-

тели: среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средний объем эритроцитов (MCV), усредненная концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) и цветовой показатель [59].

Степень развития интоксикации организма кроликов в процессе становления адаптационных изменений определяли на основании расчетных индексов [4, 91]:

Индекс Кребса (ИК)

$$\text{ИК} = \frac{\text{нейтрофилы, \%}}{\text{лимфоциты, \%}}$$

Кровно-клеточный показатель (ККП)

$$\text{ККП} = \frac{\text{гранулоциты, \%}}{\text{лимфоциты, \%} + \text{моноциты, \%}}$$

Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации Б.А. Рейса (ЛИ-Ир)

$$\text{ЛИИр} = \frac{\text{сегментоядерные} + \text{палочкоядерные} + \text{юные} + \text{миеланоциты}}{\text{моноциты} + \text{лимфоциты} + \text{эозинофилы}}$$

Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ)

$$\text{ИЛСОЭ} = \frac{\text{количество лейкоцитов} \cdot \text{СОЭ}}{100}$$

Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ)

$$\text{ИЛГ} = \frac{\text{лимфоциты} \cdot 10}{\text{гранулоциты}}$$

Общий индекс (ОИ)

$$\text{ОИ} = \text{ИЛСОЭ} + \text{ИЛГ},$$

Лейкоцитарный индекс (ЛИ)

$$\text{ЛИ} = \frac{\text{лимфоциты}}{\text{нейтрофилы}}$$

Индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ)

$$\text{ИСНЛ} = \frac{\text{палочкоядерные} + \text{сегментоядерные нейтрофилы}}{\text{лимфоциты}}$$

Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ)

$$\text{ИСЛМ} = \frac{\text{лимфоциты, \%}}{\text{моноциты, \%}}$$

Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ)

$$\text{ИСЛЭ} = \frac{\text{лимфоциты, \%}}{\text{эозинофилы, \%}}$$

Лейкоцитарный индекс резистентности по Химичу (ЛИР)

$$\text{ЛИР} = \frac{0,1 \cdot \text{лейкоциты} \cdot \text{нейтрофилы, \%}}{100 - \text{нейтрофилы, \%}}$$

Для оценки изменений метаболического статуса в условиях адаптации проводили исследования сыворотки крови на показатели азотистого, углеводно-жирового, минерального обменов.

Состояние азотистого обмена определяли по уровню общего белка и белковых фракций, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ).

Интенсивность углеводно-жирового обмена оценивали по уровню глюкозы, триацилглицеролов и холестерина в сыворотке крови.

Степень минерального обмена учитывали на основании содержания в сыворотке крови следующих макро- и микроэлементов: кальция, хлоридов, натрия, калия, железа, неорганического фосфора, магния, цинка, меди и фермента – щелочная фосфатаза (ЩФ).

Общий белок исследовали рефрактометрическим методом, основанном на определении коэффициента преломления изучаемой жидкости с помощью рефрактометра [61].

Распределение белка по фракциям производили нефелометрически. Принцип данного метода заключается в способности фосфатных растворов определенной концентрации осаждавать различные белковые фракций. При этом образуется мелкодисперсная взвесь, вызывающая мутность раствора. Степень помутнения учитывается с помощью фотоэлектроколориметра КФК-2, которая

соответствует концентрации исследуемых белков [61].

При проведении таких биохимических исследований как определение уровня мочевой кислоты, мочевины, креатинина, билирубина, активности АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, глюкозы, триацилглицеролов, холестерина, хлоридов, неорганического фосфора, ионов кальция, натрия, калия, железа, магния, цинка, меди были использованы наборы реагентов компании ООО «Ольвекс Диагностикум» и фотоколориметр марки КФК-2.

#### **2.2.1.4 Бактериологические исследования**

С целью изучения и контроля изменений в составе микробиоценоза кожного покрова на ППЗК, происходящих в ходе развития адаптационных изменений у кроликов при клеточной технологии выращивания, отбирали биологические пробы с данной области. Исследования проводили на самцах основного стада и самках в состоянии лактопоеза, разделенных согласно степени напряжения регуляторных систем и интенсивности проявления изменений кожного и шерстного покровов в области ППЗК на 3 группы. Бактериологические исследования проводили в Белгородском филиале ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН.

Пробы биологического материала отбирали стерильным ватным тампоном. Транспортировку осуществляли в транспортной системе с активированным углем («HiMedia», Индия).

Образцы проб высевали на агар Эндо, маннитол-солевой агар, стрептококковый и висмут-сульфитный агары («HiMedia», Индия) в чашки Петри по классической методике, затем проводили инкубацию в течение 24 часов при температуре 37<sup>0</sup>С [57, 62].

Идентификацию микроорганизмов проводили при помощи биохимических тест-систем СТАФИтест24 и дополнительных ВПтест, ПИРАтест и ОКСИтест («Ляхема» Чехия).

Антибиотикорезистентность определяли согласно методическим указаниям 4.2.1890–04 (2004 год)[60].

### **2.2.1.5 Гистологические исследования**

С целью оценки морфофункционального состояния иммунокомпетентных органов и кожного покрова ППЗК в зависимости от напряжения регуляторных механизмов выполнены гистологические исследования на самцах основного стада и самок в состоянии лактопоза. Разделение животных на группы было аналогичным с исследованиями крови.

Гистоморфологические исследования проводили в гистологической лаборатории ОГБУЗ Белгородского онкологического диспансера.

После убоя животных отбирали: тимус, селезенку, печень, подколенный лимфатический узел и кожу с плантарной поверхности стопы задней конечности. Органы консервировали 10% раствором забуференного формалина. Подготовку гистологических срезов и их окрашивание гематоксилин-эозином проводили согласно общепринятой методике [55].

Фотодокументирование гистологических материалов осуществляли на кафедре незаразной патологии факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ с использованием микроскопа LOMO МИКМЕД – 2 и программного обеспечения «Видео Тест–Мастер–Морфология».

### **2.2.1.6 Заключение**

За весь период исследований (4 года) диспансерному обследованию было подвергнуто 637 кроликов, из них:

- самцы-производители – 34;
- самки маточного поголовья – 112;
- ремонтные самцы в возрасте 120 суток– 15;
- ремонтные самки в возрасте 120 суток– 41;
- молодняк до 60 суточного возраста – 187;
- молодняк в возрасте 90 суток – 133;
- товарный молодняк 110-120 суток – 115.

Поставлено 3 серии опытов на 146 кроликах, из которых 34 самца-производителя, 49 сукрольных самок, 63 лактирующих самок.

Были проведены:

**1. Биохимические исследования крови**, характеризующие:

а) азотистый обмен (общий белок, альбумины, альфа-, бета- и гамма-глобулины, мочевины, мочевая кислота, креатинин, билирубин, АлАТ, АсАТ) – по 45 проб на каждый показатель;

б) углеводно-жировой обмен (глюкоза, холестерол, триацилглицерол) – так же по 45 проб;

в) минеральный обмен (кальций, хлориды, натрий, калий, железо, неорганический фосфор, магний, цинк, медь и ЦФ) – так же по 45 проб.

**2. Клинические исследования крови**, характеризующие её дыхательную функцию и неспецифическую резистентность (гемоглобин, эритроциты, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ) – так же по 45 проб.

**3. Гистологические исследования**, позволяющие оценить морфофункциональное состояние органов и систем: лимфатический узел, тимус, селезёнка, печени, кожа с плантарной поверхности стоп – 60 образцов по 2-3 гистологических среза с одного образца.

**4. Бактериологические исследования**, позволяющие определить микробиоценоз кожного покрова: смывы с кожи плантарной поверхности задних конечностей – 30 образцов.

Полученный материал обрабатывали статистически общепринятыми методами биометрии с использованием программ Microsoft Office Excel 10 версии и критерия Стьюдента [27]. Результаты считали достоверными, начиная со значения  $p \leq 0,05$ .

## 2.2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.2.2.1 Распространенность адаптационных изменений

Нами был проведен ретроспективный анализ адаптационных изменений ППЗК различных половозрастных групп кроликов в условиях учебно-научной лаборатории кролиководства ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ. В течение 4 лет нами было обследовано 637 голов. Полученные статистические данные представлены в таблице 1.

На основании проведенного обследования установлено, что у молодняка до 60-суточного возраста признаки изменения шерстного покрова в области ППЗК отсутствовали.

В возрасте 90 суток в области ППЗК начинали появляться десквамация эпителиальных клеток и разряжение шерстного покрова. Данные изменения отмечены у 23,6 % самок и 42,6% самцов.

У товарного молодняка к 110-120 суткам слущивание эпителия, аллопеции с признаками омоложенности наблюдались у 51 (44,3 %) кролика, а у 6 (5,2 %) животных – геморрагические изменения на омоложенных ППЗК.

Среди ремонтного молодняка аллопеции и мозоли в области стоп регистрировались у самок в 26,8, а у самцов – в 40,0 % случаях. Частота встречаемости начальных изменений в области ППЗК в виде десквамации эпителия, аллопеций с последующим развитием омоложенности у самок составляла 27,7, у самцов – 38,2 %; появление геморрагий, в области развития мозоля – 13,4 и 17,6 % соответственно.

Одной из основных причин возникновения изменений в исследуемой области ППЗК считается повышенная масса тела [208].

На основании проведенных контрольных взвешиваний установлено, что живая масса кроликов в возрасте 90 суток составляла:  $2,73 \pm 0,07$  кг – самки без отклонений в структуре кожного покрова ППЗК;  $2,44 \pm 0,09$  кг – самцы;  $3,05 \pm 0,13$  кг и  $2,74 \pm 0,09$  кг – животные с признаками десквамации эпителия и частичным отсутствием шерстного покрова соответственно.

Таблица 1 – Влияние возраста и живой массы на развитие процесса адаптации

Половозрастная группа	Животных, гол.	Возраст, сут.	Стадии адаптации					
			I Видимые адаптационные изменения на плантарной поверхности отсутствуют		II Десквамация, аллопеции, орозоленность плантарной поверхности задних конечностей		III Геморрагические изменения на плантарной поверхности задних конечностей	
			Животных, гол.	Живая масса, кг	Животных, гол.	Живая масса, кг	Животных, гол.	Живая масса, кг
Крольчата	187	60	181	1,95±0,18	—	—	—	—
Самки	72	90	55	2,73±0,07	17	3,05±0,13*	—	—
Самцы	61	90	35	2,44±0,09	26	2,74±0,09	—	—
Товарный молодняк	115	110-120	58	3,52±0,09	51	3,82±0,10*	6	3,27±0,13
Ремонтные самки	41	120	30	3,95±0,15	11	4,19±0,09	—	—
Ремонтные самцы	15	120	9	3,46±0,10	6	3,84±0,18	—	—
Самки маточного поголовья	112	Свыше 150	66	4,66±0,19	31	5,02±0,14	15	4,71±0,07
Самцы-производители	34	Свыше 150	15	4,39±0,11	13	4,84±0,14*	6	4,48±0,12

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001; • по отношению ко II – • p<0,05; •• – p<0,01; ••• – p<0,001.

Живая масса товарного молодняка при развитии аллопечий и омоложенности составляла  $3,52 \pm 0,09$  и  $3,82 \pm 0,10$  кг, а появление геморрагических изменений сопровождалось её снижением до  $3,27 \pm 0,13$  кг. У ремонтного молодняка самок исследуемый показатель составлял  $3,95 \pm 0,15$ , а самцов –  $3,46 \pm 0,10$  кг. При развитии начальных изменений в области ППЗК значение данного параметра животных составляло  $4,19 \pm 0,09$  и  $3,84 \pm 0,18$  кг соответственно.

Средняя масса самок маточного поголовья составляла  $4,66 \pm 0,19$ , самцов-производителей –  $4,39 \pm 0,11$  кг; появление аллопечий и омоложенности наблюдалось у животных с массой  $5,02 \pm 0,14$  и  $4,84 \pm 0,14$  кг соответственно, с последующим снижением до  $4,71 \pm 0,07$  и  $4,48 \pm 0,12$  кг при возникновении изменений геморрагического характера в исследуемой области [72].

Из всего вышеизложенного следует, что адаптационный след на кожных покровах при клеточной технологии содержания начинал формироваться к 90-суточному возрасту. В дальнейшем у товарного молодняка, маточного поголовья и самцов-производителей происходило формирование более стойких адаптационных изменений.

Установлено, что адаптационным изменениям наиболее подвержены самцы кроликов.

Увеличение массы тела способствовало росту нагрузки на ППЗК с последующим развитием адаптационных изменений, а дальнейшее нарастание адаптационных процессов приводило к снижению массы животного [106].

За время проведения исследования были установлены 12 животных с признаками срыва адаптации и пододерматита. Из них 4 самца и 8 самок, которые в статистические данные не входили.

## 2.2.2.2 Параметры адаптационных процессов в организме самцов-производителей

### 2.2.2.2.1 Адаптационные изменения гематологических показателей

Характер течения жизненных функций организма зависит от интенсивности обмена газов между его тканями и внешней средой, или, иными словами, он обуславливается снабжением клеток кислородом. Определяющую роль в этом процессе играют эритроциты и связанные с ними гематологические параметры. Показатели, отражающие дыхательную функцию у самцов-производителей на разных стадиях адаптации, приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели дыхательной функции крови самцов-производителей на разных стадиях адаптации

Показатель	Стадия адаптации		
	I	II	III
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,46±0,25	6,03±0,51	5,84±0,22
Гемоглобин, г/л	109,98±3,96	125,88±3,92*	117,20±2,44
Гематокрит, %	40,40±1,96	42,60±1,50	43,40±2,27
МСН, пг	20,29±1,18	21,41±1,63	20,12±0,36
MCV, $мкм^3$	74,45±4,69	72,12±4,52	74,30±2,66
МСНС, %	2,73±0,09	2,96±0,08	2,72±0,10
Цветовой показатель	0,96±0,06	1,01±0,08	0,95±0,02
СОЭ, мм/ час	0,62±0,16	0,76±0,16	1,12±0,23

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ ; • по отношению ко II – •  $p<0,05$ ; •• –  $p<0,01$ ; ••• –  $p<0,001$

Ранее, в методической части нашего исследования, мы отмечали, что все 3 стадии адаптации характерны для физиологически здоровых животных. При этом I стадия адаптационного процесса, согласно классификации Р.М. Баевского (1979), соответствует состоянию, пограничному с нормой при минимальном

напряжении регуляторах механизмов. У животных в этом состоянии любые изменения в области ППЗК отсутствуют.

У самцов на II стадии адаптации показан рост как количества эритроцитов на 10,4 %, так и уровня гемоглобина на 14,5 % ( $p < 0,05$ ). Остальные из исследуемых показателей остаются без изменений. Хотя значения МСН, МСНС, цветового показателя и гематокрита имели тенденцию к незначительному повышению относительно I стадии, а параметр MCV – к снижению.

В III стадию содержание эритроцитов, концентрация гемоглобина, а также значения эритроцитарных индексов снижались на уровне тенденции относительно II стадии адаптации и приближались к параметрам I. Уровень гематокрита при этом продолжал увеличиваться, на уровне тенденции.

Независимо от стадии адаптации существенной разницы в показателях СОЭ не наблюдалось. Все данные находились в пределах референсных значений.

Лейкоциты играют существенную роль в сохранении гомеостаза живого организма. На I стадии адаптационного процесса у самцов уровень лейкоцитов находился в пределах  $7,52 \pm 1,03 \cdot 10^9/\text{л}$ , на II стадии появлялась тенденция к росту до  $10,48 \pm 1,74 \cdot 10^9/\text{л}$ , а на III – к снижению количества лейкоцитов до  $9,54 \pm 0,96 \cdot 10^9/\text{л}$  [107].

Изменения лейкоцитарной формулы при развитии адаптационного процесса у самцов проиллюстрированы на рисунке 6.

На I стадии лейкоцитарная формула представлена следующими клетками: псевдоэозинофилы –  $39,00 \pm 8,93$  %, эозинофилы –  $1,20 \pm 0,37$  %, базофилы –  $0,80 \pm 0,20$  %, моноциты –  $2,20 \pm 0,58$  %, лимфоциты –  $56,80 \pm 9,39$  %, что соответствует следующим абсолютным значениям ( $10^9/\text{л}$ ): псевдоэозинофилы –  $2,96 \pm 0,90$ , эозинофилы –  $0,08 \pm 0,02$ , базофилы –  $0,07 \pm 0,02$ , моноциты –  $0,18 \pm 0,06$ , лимфоциты –  $4,23 \pm 1,00$ .

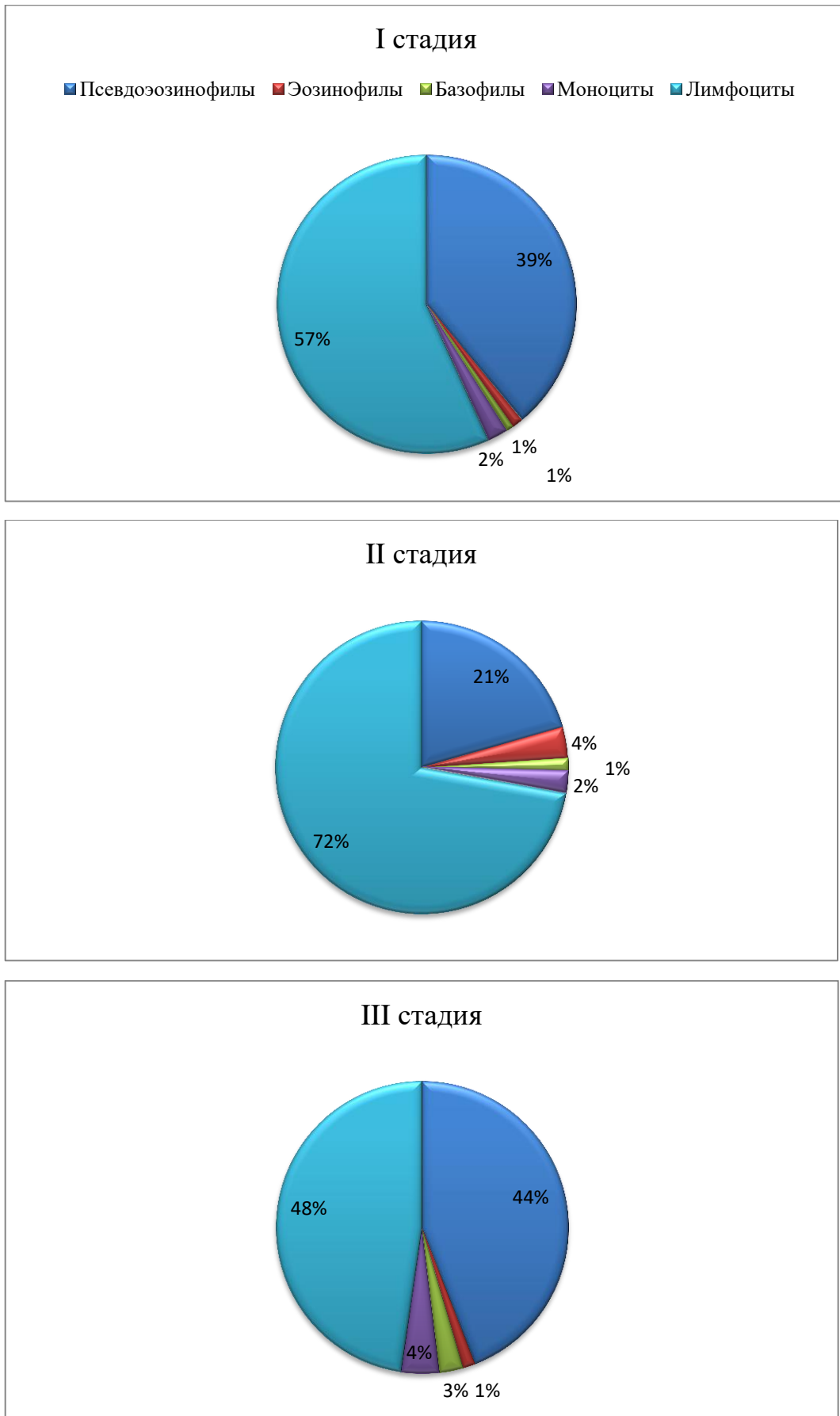


Рисунок 6 – Лейкоцитарные формулы самцов  
в разные стадии адаптации, %

На II стадии у самцов наблюдалось снижение количества псевдоэозинофилов как в относительных значениях – на 18,4%, так и в абсолютных – на  $0,9 \cdot 10^9/\text{л}$ . Уровень эозинофилов увеличивался на 2,2 % ( $p < 0,01$ ), что соответствовало  $0,33 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ). Возрастала доля базофилов как в относительных значениях до  $1,4 \pm 0,75$  %, так и в абсолютных –  $0,16 \pm 0,11 \cdot 10^9/\text{л}$ ; моноцитов до  $2,40 \pm 0,68$  % или  $0,26 \pm 0,08 \cdot 10^9/\text{л}$ . Число лимфоцитов показывало ярко выраженную тенденцию к росту до  $72,20 \pm 3,04$  %, что соответствовало  $7,65 \pm 1,37 \cdot 10^9/\text{л}$ .

На III стадии адаптации лейкоцитарная формула претерпевала следующие изменения: увеличивалось число псевдоэозинофилов до  $44,20 \pm 7,75$  % ( $p < 0,05$ ) или  $4,33 \pm 0,92 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ); количество эозинофилов снижалось и составляло  $1,40 \pm 0,51$  % ( $p < 0,05$ ) или  $0,12 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ); доля базофилов возрастала до  $2,60 \pm 0,81$  % или  $0,22 \pm 0,06 \cdot 10^9/\text{л}$ , что больше чем в I стадию на  $0,15 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ); сохранялась тенденция к увеличению моноцитов, уровень которых составлял  $4,20 \pm 0,92$  % или  $0,41 \pm 0,10 \cdot 10^9/\text{л}$ ; процентное содержание лимфоцитов снижалось до  $47,80 \pm 8,35$  % ( $p < 0,05$ ), а в абсолютных значениях составляло  $4,48 \pm 0,77 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Параметры лейкоцитарной формулы составляли основу лейкоцитарных индексов – показателей, характеризующих выраженность эндогенной интоксикации.

Из данных таблицы 3 видно, что II стадия адаптационного процесса у самцов сопровождалась резким снижением таких показателей, как индекс Кребса – на 69,8 %; кровно-клеточного показателя – на 62,0 %; ЛИИр и ЛИИм – на 68,0 %; ИСЛЭ – на 49,8 %; ЛИР – на 60,6 %. Возникла тенденция к увеличению ИЛСОЭ на 60,0 усл. ед.; ИЛГ и ОИ на 37,3 усл. ед.; ЛИ на 45,9 %. Значения ИСЛМ оставались неизменными.

На III стадии адаптации, по сравнению со II происходил рост индекса Кребса на 74,6 % ( $p < 0,05$ ); кровно-клеточного показателя на 67,6 % ( $p < 0,05$ ); ЛИИр на 72,2 % ( $p < 0,05$ ); ЛИИм на 70,3 % ( $p < 0,05$ ); ЛИР на 71,4 % ( $p < 0,05$ ); ИЛСОЭ на 27,3 % ( $p > 0,05$ ); ИСЛЭ на 33,1 % ( $p > 0,05$ ). При этом снижались такие показатели, как ИЛГ на 57,1 % ( $p < 0,05$ ); ОИ на 56,9 % ( $p < 0,05$ ); ЛИ на 55,1 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3 – Количество лейкоцитов и лейкоцитарные индексы самцов

Показатель	Стадия адаптации		
	I	II	III
Лейкоциты, $10^9/л$	7,52±1,03	10,48±1,74	9,54±0,96
Индекс Кребса, усл. ед.	0,96±0,44	0,29±0,05	1,14±0,31 <sup>•</sup>
Крово-клеточный показатель, усл. ед.	0,92±0,38	0,35±0,06	1,08±0,27 <sup>•</sup>
ЛИИр, усл. ед.	0,85±0,36	0,27±0,05	0,97±0,25 <sup>•</sup>
ЛИИм, усл. ед.	0,84±0,35	0,27±0,05	0,91±0,23 <sup>•</sup>
ИЛСОЭ, усл. ед.	0,05±0,02	0,08±0,02	0,11±0,03
ИЛГ, усл. ед.	19,18±6,34	30,59±4,51	13,11±5,21 <sup>•</sup>
ОИ, усл. ед.	19,23±6,33	30,67±4,51	13,22±5,20 <sup>•</sup>
ЛИ, усл. ед.	2,06±0,70	3,81±0,59	1,58±0,73 <sup>•</sup>
ИСЛМ, усл. ед.	38,03±12,59	38,10±7,61	17,12±6,81
ИСЛЭ, усл. ед.	46,00±11,92	23,07±4,01	34,50±7,25
ЛИР, усл. ед.	0,66±0,33	0,26±0,04	0,91±0,26 <sup>•</sup>

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; • по отношению ко II – •  $p < 0,05$ ; •• –  $p < 0,01$ ; ••• –  $p < 0,001$

На основании вышеизложенных результатов можно сделать вывод, что во II стадию адаптационного процесса у исследуемых самцов устанавливались изменения в красной крови, направленные на увеличение возможностей транспорта кислорода, а при развитии III стадии снижение таковых.

Несмотря на выраженность адаптационных изменений, стабильный уровень СОЭ мог указывать на отсутствие воспалительной реакции, что согласуется с тенденцией к увеличению общего количества лейкоцитов, не выходящего за пределы физиологических значений. Изменение параметров лейкоцитарных индексов могло свидетельствовать о преобладании во II стадию адаптации специфического звена иммунитета над неспецифическим, а в III стадию – на противоположные

изменения, что может быть связано с подготовкой организма к формированию острой воспалительной реакции в случае срыва адаптации [111].

### 2.2.2.2.2 Азотистый обмен в условиях адаптации

Данные азотистого обмена при различном напряжении регуляторных систем организма представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Особенности азотистого обмена у самцов в различные периоды адаптации

Показатель		Стадия адаптации		
		I	II	III
Общий белок, г/л		61,14±2,02	68,10±0,75*	72,04±3,49*
Альбумины	г/л	47,03±1,55	51,69±1,44	47,57±2,70
	%	76,96±1,00	75,88±1,67	66,32±3,49*•
α-глобулины	г/л	5,34±0,31	5,74±0,63	8,04±0,35***•
	%	8,78±0,60	8,48±1,02	11,22±0,54*•
β-глобулины	г/л	4,30±0,47	5,09±0,20	6,03±0,36*
	%	6,98±0,60	7,48±0,29	8,38±0,34
γ-глобулины	г/л	4,47±0,72	5,57±1,02	10,38±2,78
	%	7,28±1,08	8,16±1,47	14,06±3,23
Креатинин, мкмоль/л		147,12±29,98	120,2±12,25	105,36±42,72
Общий билирубин, мкмоль/л		8,21±0,54	2,94±0,28***	10,64±2,99•
Мочевина, мкмоль/л		8,72±0,78	4,40±0,38**	8,78±0,79••
Мочевая кислота, мкмоль/л		37,38±13,39	34,26±4,43	28,80±9,69
АлАТ, мкмоль/с·л		0,32±0,03	0,17±0,01**	0,32±0,04••
АсАТ, мкмоль/с·л		0,34±0,02	0,21±0,03**	0,29±0,01•

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; • по отношению ко II – •  $p < 0,05$ ; •• –  $p < 0,01$ ; ••• –  $p < 0,001$ .

В I стадию адаптации уровень общего белка у самцов составлял 61,14±2,02 г/л. Наступление II стадии влекло его увеличение на 11,4 % ( $p < 0,05$ ). На III стадии

адаптации наблюдался дальнейший рост значений общего белка 17,8 % ( $p < 0,05$ ) относительно животных I стадии.

На II стадии адаптации наблюдалась тенденция к снижению доли альбуминов в составе общего белка сыворотки крови. Разница между I и III стадиями адаптационного процесса составляла 10,6 % ( $p < 0,05$ ). В абсолютном выражении уровень альбуминов на II стадии имел тенденцию к увеличению с последующим снижением на III до параметров, показанных для I стадии адаптационной реакции.

В первых двух стадиях адаптации уровни  $\alpha$ -глобулинов не изменялись. Однако в III отмечалось резкое их увеличение как в относительных, так и в абсолютных значениях – на 2,4 % ( $p < 0,05$ ) или 2,7 г/л ( $p < 0,001$ ).

При развитии III стадии адаптации изменений относительные значения  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов имели тенденцию к увеличению. Абсолютные показатели  $\beta$ -глобулинов возрастали на 1,73 г/л ( $p < 0,05$ ), а  $\gamma$ -глобулинов в 2,3 раза.

На II стадии уровень мочевины снижался в 1,98 раза ( $p < 0,01$ ) с последующим резким увеличением ( $p < 0,01$ ) в III до значений, показанных для I стадии.

Уровни мочевой кислоты и креатинина в период развития адаптации изменений имели выраженную тенденцию к снижению.

В начале развития адаптационного процесса концентрация общего билирубина составляла  $8,21 \pm 0,54$  мкмоль/л, на II резко снижалась в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ) с последующим увеличением в 3,6 раза ( $p < 0,05$ ) на III.

Аналогичная направленность изменений отмечена нами и в активности ферментов АлАТ и АсАТ.

Во II стадию происходило снижение активности АлАТ в 1,9 ( $p < 0,001$ ), АсАТ – в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), а при последующем развитии перенапряжения механизмов регуляции активность этих ферментов возрастала в 1,9 ( $p < 0,01$ ) и 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно [178].

### 2.2.2.2.3 Липидно-углеводный обмен в условиях адаптации

Результаты исследования липидно-углеводного обмена представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели липидно-углеводного обмена самцов-производителей

Показатель	Стадия адаптации		
	I	II	III
Триацилглицерол, мкмоль/л	0,46±0,05	1,74±0,36*	0,43±0,04 <sup>•</sup>
Холестерол, ммоль/л	1,49±0,28	1,00±0,12	1,36±0,15
Глюкоза, мкмоль/л	5,71±0,42	6,93±0,56	3,92±0,66 <sup>••</sup>

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; <sup>•</sup> по отношению ко II – <sup>•</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>••</sup> –  $p < 0,01$ ; <sup>•••</sup> –  $p < 0,001$

Как видно из таблицы 5, на I стадии адаптации уровень триацилглицерола составлял 0,46±0,05 мкмоль/л, на II увеличивался в 3,8 раза ( $p < 0,05$ ) с последующим резким снижением на III стадии в 4 раза ( $p < 0,05$ ).

Подобная направленность изменений отмечена для глюкозы, содержание которой на II стадии проявляло тенденцию к увеличению в 1,2 раза, а на III отмечено существенное снижение в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ).

Уровень холестерина, в зависимости от стадии адаптационного процесса, изменялся на уровне тенденции к снижению на II стадии с последующим возрастанием на III [178].

### 2.2.2.2.4 Минеральный обмен в условиях адаптации

Параметры минерального обмена согласно стадиям адаптационного процесса представлены в таблице 6.

Развитие адаптационных изменений на ППЗК у самцов характеризовалось возрастанием показателей общего кальция и натрия в циркулирующей крови во II стадию с последующим снижением в III на 13,3 ( $p < 0,05$ ) и 3,3 % соответственно.

Таблица 6 – Показатели минерального обмена у самцов-производителей

Показатель	Стадия адаптации		
	I	II	III
Кальций общий, ммоль/л	3,98±0,33	4,23±0,06	3,67±0,20 <sup>•</sup>
Фосфор неорганический, ммоль /л	2,43±0,07	1,88±0,16*	1,78±0,16**
ЩФ, нмоль/с·л	1011,42±123,12	390,18±70,08**	316,40±46,51***
Хлориды, ммоль /л	93,56±6,55	80,42±13,37	97,94±6,71
Магний, ммоль /л	1,83±0,11	1,18±0,13**	1,83±0,07 <sup>••</sup>
Натрий, ммоль /л	122,58±7,46	132,80±3,80	128,48±3,16
Калий, ммоль /л	8,66±0,53	4,58±0,32***	7,74±0,31 <sup>•••</sup>
Цинк, мкмоль /л	43,38±5,91	22,20±3,36*	29,32±3,440
Медь, мкмоль /л	17,06±2,30	10,52±0,85*	21,14±3,28 <sup>•</sup>
Железо, мкмоль /л	31,97±4,25	26,86±3,43	18,58±2,60*

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ ; <sup>•</sup> по отношению ко II – <sup>•</sup>  $p<0,05$ ; <sup>••</sup> –  $p<0,01$ ; <sup>•••</sup> –  $p<0,001$

Количество неорганического фосфора снижалось во II и III стадию адаптации в 1,3 ( $p<0,05$ ) и 1,4 раза ( $p<0,01$ ) в сравнении с I.

Развитие адаптационного следа сопровождалось постепенным снижением уровня щелочной фосфатазы в 2,6 ( $p<0,01$ ) и 3,2 раза ( $p<0,001$ ) относительно I стадии адаптационной реакции.

Концентрация магния и калия во II стадию снижалась в 1,6 ( $p<0,01$ ) и 1,9 раза ( $p<0,001$ ) с последующим увеличением в III в 1,6 ( $p<0,01$ ) и 1,7 раза ( $p<0,001$ ), соответственно.

Уровень таких микроэлементов, как цинк, медь и железо во II стадию процесса адаптации уменьшался в 1,9 ( $p<0,05$ ), 1,6 ( $p<0,05$ ) и 1,2 раза ( $p>0,05$ ), соответственно. Развитие же III стадии адаптации сопровождалось увеличением значений цинка и меди в сыворотке крови в 1,3 и 2,0 раза ( $p<0,05$ ), а концентрация железа продолжала снижаться – в 1,7 раза ( $p<0,05$ ) относительно I стадии адаптационной реакции [113].

### 2.2.2.3 Параметры адаптационных процессов в организме беременных самок

#### 2.2.2.3.1 Адаптационные изменения гематологических показателей

Изменения гематологических параметров в зависимости от стадии адаптационного процесса представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели дыхательной функции крови у сукольных самок на разных стадиях адаптации

Показатель	Стадия адаптации		
	I	II	III
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,34±0,36	5,43±0,30	5,44±0,45
Гемоглобин, г/л	99,43±7,33	120,25±3,44*	104,74±7,37
Гематокрит, %	38,00±2,08	44,75±1,03*	41,20±2,31
МСН, пг	18,61±0,16	22,31±1,02**	19,40±1,02
MCV, $\mu\text{м}^3$	71,29±1,19	83,41±5,64	76,72±4,43
МСНС, %	2,61±0,07	2,69±0,09	2,54±0,05
Цветовой показатель	0,76±0,01	0,91±0,04**	0,79±0,04
СОЭ, мм/ час	1,00±0,29	1,08±0,05	1,08±0,17

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ ; • по отношению ко II – •  $p<0,05$ ; •• –  $p<0,01$ ; ••• –  $p<0,001$

В I стадию уровень эритроцитов был сопоставим с показателями самцов-производителей в предыдущей серии опытов. Содержание гемоглобина у беременных самок составляло  $99,43\pm 7,33$  г/л, что ниже в сравнении с самцами. Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН) у беременных самок на 8,5% ниже, чем у самцов. Средний объем эритроцитов (MCV) меньше чем у самцов на 4,2%, а уровень гематокрита ниже на 2,4%.

Уровень эритроцитов и усредненная концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС) беременных самок независимо от стадии развития адаптационного процесса в крови не имел существенных различий.

Однако при наступлении II стадии возрастал уровень гемоглобина на 20,9 % ( $p < 0,05$ ), гематокрита 6,8 % ( $p < 0,05$ ), среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН) увеличивалось на 20,0 % ( $p < 0,01$ ), цветовой показатель возрастал на 20,0 % ( $p < 0,01$ ). Средний объем эритроцитов (МСV) имел тенденцию к росту.

У беременных крольчих на III стадии ярко выражена тенденция к снижению значений выше перечисленных показателей.

Уровень СОЭ у беременных самок во все контролируемые периоды составлял 1,00–1,08 мм/час, что соответствовало референтным значениям.

Уровень лейкоцитов на I стадию адаптационного процесса находился в пределах  $7,00 \pm 1,36 \cdot 10^9/\text{л}$ ; во II наблюдалась тенденция к снижению исследуемого показателя до  $6,03 \pm 1,19 \cdot 10^9/\text{л}$ , а в III – к росту до  $7,70 \pm 1,40 \cdot 10^9/\text{л}$  [111].

На рисунке 7 представлены изменения лейкоцитарной формулы.

Лейкоцитарная формула крови на I стадии адаптации состояла из: псевдоэозинофилов –  $35,00 \pm 3,61$  % или  $1,46 \pm 0,65 \cdot 10^9/\text{л}$ ; эозинофилов –  $5,67 \pm 0,33$  % или  $0,24 \pm 0,11 \cdot 10^9/\text{л}$ , базофилов –  $3,00 \pm 1,53$  % или  $0,10 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ , моноцитов –  $4,33 \pm 1,33$  % или  $0,16 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$  и лимфоцитов –  $52,00 \pm 4,00$  % или  $2,24 \pm 1,06 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Количество псевдоэозинофилов и базофилов при развитии II стадии в процентном соотношении равнялось показателям I, а в абсолютных значениях эти параметры имели тенденцию к увеличению и составляли  $1,66 \pm 0,58$  и  $0,15 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно. Уровень эозинофилов снижался до  $2,25 \pm 0,25$  % ( $p < 0,001$ ), что в абсолютных значениях составляло  $0,11 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ .; количество моноцитов и лимфоцитов показали тенденцию к увеличению –  $4,75 \pm 0,63$  % ( $0,21 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и  $55,0 \pm 8,010$  % ( $2,69 \pm 0,93 \cdot 10^9/\text{л}$ ) соответственно.

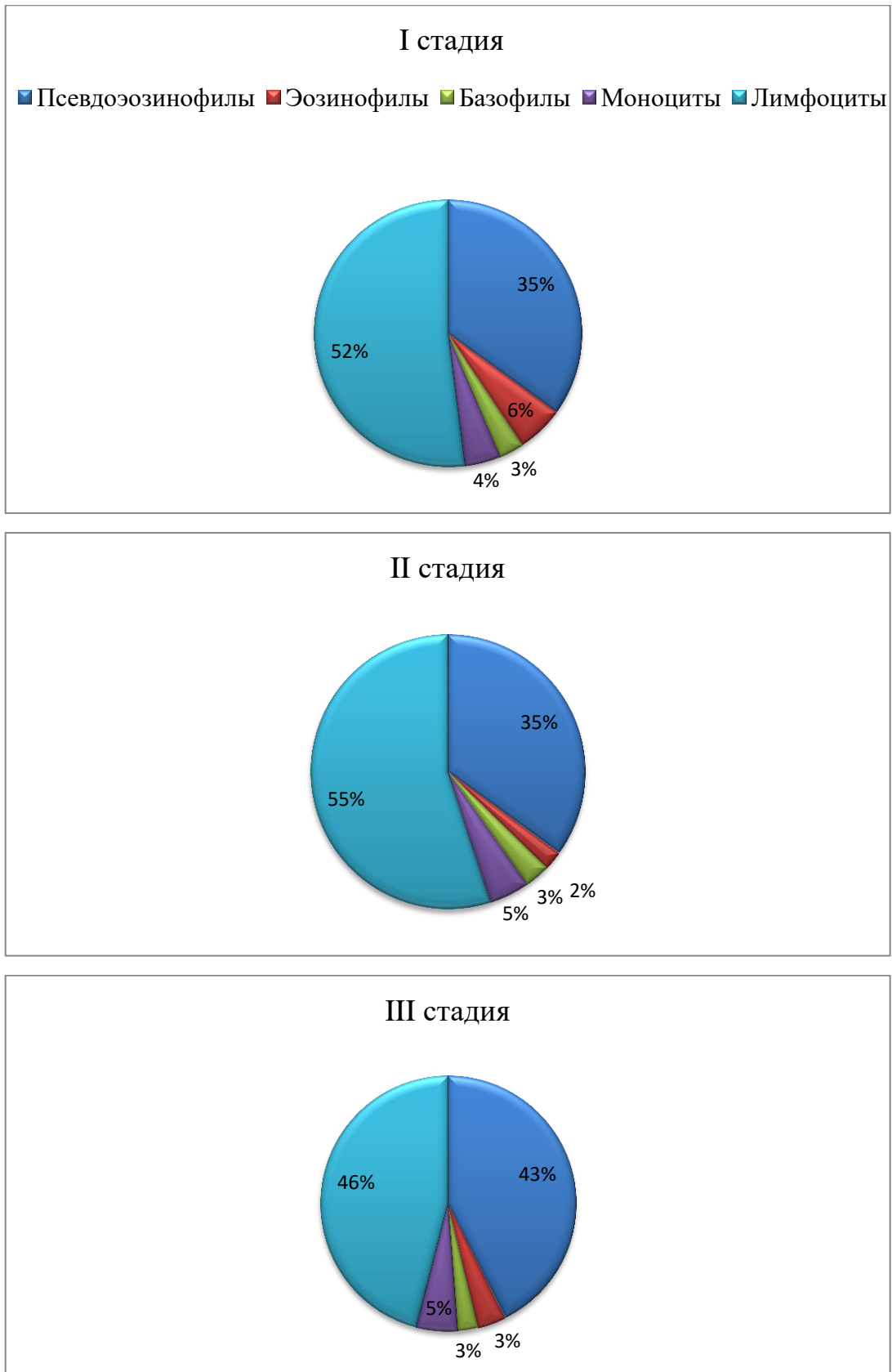


Рисунок 7 – Лейкоцитарная формула сукрольных самок на разных стадиях адаптации, %

Наступление III стадии адаптации сопровождалось увеличением псевдоэозинофилов до  $42,60 \pm 6,31$  % ( $3,46 \pm 0,91 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Уровень эозинофилов возрастал и составлял  $3,60 \pm 0,51$  %, что достоверно выше, чем у животных на II стадии ( $p < 0,05$ ) и ниже чем на I ( $p < 0,01$ ). При анализе абсолютных значений выявлено увеличение данного показателя до  $0,25 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ . Наблюдалась тенденция к снижению уровня базофилов до  $2,60 \pm 0,51$  %, в абсолютных значениях –  $0,19 \pm 0,043 \cdot 10^9/\text{л}$ ; количество моноцитов – до  $5,20 \pm 2,31$  % или  $0,46 \pm 0,29 \cdot 10^9/\text{л}$ . Число лимфоцитов составляло  $46,00 \pm 6,17$  %, что ниже, чем у животных на первых двух стадиях адаптации, однако абсолютное значение было выше и равнялось  $3,35 \pm 0,48 \cdot 10^9/\text{л}$  [178].

Данные лейкоцитарных индексов представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Лейкоцитарные индексы сукрольных самок

Показатель	Стадия адаптации		
	I	II	III
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$7,00 \pm 1,36$	$6,03 \pm 1,19$	$7,70 \pm 1,40$
Индекс Кребса, усл. ед.	$0,69 \pm 0,11$	$0,76 \pm 0,28$	$1,07 \pm 0,28$
Кровно-клеточный показатель, усл. ед.	$0,79 \pm 0,11$	$0,77 \pm 0,26$	$1,09 \pm 0,28$
ЛИИр, усл. ед.	$0,58 \pm 0,09$	$0,64 \pm 0,21$	$0,88 \pm 0,230$
ЛИИм, усл. ед.	$0,55 \pm 0,09$	$0,60 \pm 0,19$	$0,83 \pm 0,21$
ИЛСОЭ, усл. ед.	$0,08 \pm 0,03$	$0,07 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,02$
ИЛГ, усл. ед.	$12,23 \pm 2,01$	$16,88 \pm 5,81$	$11,04 \pm 3,30$
ОИ, усл. ед.	$12,30 \pm 2,04$	$16,94 \pm 5,81$	$11,13 \pm 3,29$
ЛИ, усл. ед.	$1,53 \pm 0,25$	$1,95 \pm 0,67$	$1,32 \pm 0,44$
ИСЛМ, усл. ед.	$14,29 \pm 3,89$	$12,58 \pm 2,74$	$20,85 \pm 9,15$
ИСЛЭ, усл. ед.	$9,20 \pm 0,61$	$26,08 \pm 5,29^*$	$13,72 \pm 2,20$
ЛИР, усл. ед.	$0,38 \pm 0,08$	$0,35 \pm 0,11$	$0,69 \pm 0,22$

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; • по отношению ко II – •  $p < 0,05$ ; •• –  $p < 0,01$ ; ••• –  $p < 0,001$

На I стадии адаптации все расчетные показатели беременных самок имели более низкие значения в сравнении с самцами-производителями, за исключением индекса соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ).

На II стадии отмечалась тенденция к увеличению таких показателей, как индекса Кребса, ЛИИр, ЛИИм, ИЛГ, ОИ, ЛИ. Происходил достоверный рост ИСЛЭ на 64,7% ( $p < 0,05$ ), на фоне снижения кровно-клеточного показателя, ИЛСОЭ, ИСЛМ и ЛИР.

При наступлении III стадии у беременных самок прослеживалась закономерность изменения лейкоцитарных индексов, свойственная самцам III стадии адаптационного процесса (таблица 3), за исключением ИСЛЭ, который снижается на 47,4% [112].

#### **2.2.2.3.2 Азотистый обмен в условиях адаптации**

Основные показатели азотистого обмена в зависимости от стадии адаптационного процесса представлены в таблице 9.

На стадии адаптации с минимальным напряжением регуляторных систем показатель общего белка находился в пределах  $62,87 \pm 10,06$  г/л, что выше, чем у самцов основного стада.

При напряжении регуляторных систем (II стадия) происходило снижение значений общего белка на 17,2 % ( $p > 0,05$ ) с последующим увеличением в стадию пренапряжения на 18,0 % ( $p > 0,05$ ).

У беременных самок в I стадию адаптационного процесса концентрация альбуминов в сыворотке крови значительно ниже, чем у племенных самцов. Во II наблюдался незначительный рост доли альбуминов с последующим резким снижением на 9,6 % ( $p < 0,05$ ) при формировании адаптационного следа с гемморрагическими изменениями на ППЗК. В абсолютном выражении альбумины снижались во II стадию адаптационной реакции и оставались без изменений в III стадию.

Имеющиеся изменения в абсолютных и относительных значениях  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов носили характер тенденций.

Таблица 9 – Показатели азотистого обмена сукрольных самок в различные периоды адаптации

Показатель		Стадия адаптации		
		I	II	III
Общий белок, г/л		62,87±10,06	52,08±3,69	61,46±4,32
Альбумины	г/л	42,80±3,34	37,25±3,55	37,98±2,17
	%	70,10±6,35	71,35±2,89	62,06±1,24 <sup>•</sup>
α-глобулины	г/л	6,43±0,58	5,76±1,29	7,82±0,47
	%	10,50±0,89	11,18±1,43	12,94±1,05
β-глобулины	г/л	3,72±1,32	4,28±0,29	4,66±0,71
	%	5,63±1,19	8,25±0,39	7,48±0,84
γ-глобулины	г/л	9,95±5,23	4,79±0,66	10,98±1,90 <sup>•</sup>
	%	13,80±6,31	9,23±1,16	17,50±1,90 <sup>••</sup>
Креатинин, мкмоль/л		69,40±10,95	145,13±18,15 <sup>**</sup>	113,20±10,41 <sup>*</sup>
Общий билирубин, мкмоль/л		2,05±1,29	3,61±1,10	3,55±0,47
Мочевина, мкмоль/л		3,13±0,90	6,28±1,72	6,60±0,45 <sup>**</sup>
Мочевая кислота, мкмоль/л		35,23±4,95	37,73±8,31	26,30±6,60
АлАТ, мкмоль/с·л		0,34±0,04	0,25±0,11	0,20±0,02 <sup>*</sup>
АсАТ, мкмоль/с·л		0,24±0,05	0,28±0,04	0,20±0,03

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; • по отношению ко II – •  $p < 0,05$ ; •• –  $p < 0,01$ ; ••• –  $p < 0,001$ .

Доля γ-глобулинов на II стадии адаптационного процесса снижалась на 5,16 г/л и резко возрастала на III стадии как в относительных, так и в абсолютных показателях на 8,27 % ( $p < 0,05$ ) или в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно.

На I стадии уровень мочевины в сыворотке крови беременных крольчих составлял  $3,13 \pm 0,90$  мкмоль/л, что ниже, чем у самцов. При развитии II стадии содержание мочевины возрастает в 2 раза. Данная направленность изменений наблюдалась и в III стадию – увеличение в 2,1 раза ( $p < 0,01$ , относительно I стадии).

Концентрация мочевой кислоты в I стадию адаптации не имела значительных различий с данными, полученными от самцов-производителей, и составляла  $35,23 \pm 4,95$  мкмоль/л. При развитии адаптационных изменений количество мочевой кислоты имело тенденцию к увеличению во II с последующим снижением в III стадии.

Уровень креатинина при I стадии составлял  $69,40 \pm 10,95$  мкмоль/л, что ниже, чем у самцов. При развитии II происходил рост показателя в 2,1 раза ( $p < 0,01$ ). Наступление III стадии адаптации сопровождалось тенденцией к снижению исследуемого показателя, но в сравнении с I стадией оставался выше в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

В I стадию адаптации уровень общего билирубина составлял  $2,05 \pm 1,29$  мкмоль/л, что также ниже, чем у самцов. Развитие адаптационного процесса характеризовалось повышением уровня общего билирубина в 1,7 раза в сравнении с I стадией.

При отсутствии адаптационного следа у сукольных самок, находящихся в последней трети беременности, уровень ферментативной активности АлАТ имел аналогичные данные, что и у самцов, в то время как активность АсАТ была значительно ниже, чем у последних.

При формировании II стадии адаптационной реакции прослеживалась тенденция уменьшения активности АлАТ и увеличения АсАТ. Наступление III стадии адаптации проявлялась дальнейшим снижением ферментативной активности АлАТ в 1,7 ( $p < 0,05$ ) раза относительно I стадии адаптационного процесса, а также недостоверным уменьшением АсАТ [110, 178].

### 2.2.2.3.3 Липидно-углеводный обмен в условиях адаптации

Изменения липидно-углеводного обмена при развитии адаптационных процессов отражены таблице 10.

Таблица 10 – Показатели липидно-углеводного обмена беременных самок

Показатель	Стадия адаптации		
	I	II	III
Триацилглицерол, мкмоль/л	0,48±0,01	1,10±0,41	0,71±0,25
Холестерол, ммоль/л	0,62±0,25	0,40±0,06	0,48±0,15
Глюкоза, мкмоль/л	4,98±0,22	5,23±1,33	3,70±0,68

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; • по отношению ко II – •  $p < 0,05$ ; •• –  $p < 0,01$ ; ••• –  $p < 0,001$ .

На основании проведенных исследований установлено, что отклонения в значениях исследуемых показателей на всех стадиях развития адаптационного процесса в исследуемой группе имели характер тенденции:

- к повышению содержания триацилглицерола у самок, находящихся в последней трети беременности, при напряжении регуляторных систем,
- к снижению уровней глюкозы и холестерина (по сравнению таковыми у племенных самцов).

Тот же характер изменений установлен на II стадии процесса адаптации у сукольных самок: повышались уровни триацилглицерола и глюкозы в 2,3 и 1,1 раза соответственно, а холестерол снижался 1,6 раза относительно I стадии.

В III стадии наблюдался обратный процесс: уменьшалось содержание триацилглицерола и глюкозы в 1,5 и 1,4 раза, а холестерол возрастал на 0,08 ммоль/л [178].

### 2.2.2.3.4 Минеральный обмен в условиях адаптации

Параметры минерального обмена согласно стадиям адаптационного процесса представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Показатели минерального обмена беременных самок

Показатель	Стадия адаптации		
	I	II	III
Кальций общий, ммоль /л	3,55±0,46	3,81±0,04	4,04±0,16
Фосфор неорганический, ммоль /л	1,46±0,15	1,44±0,17	1,72±0,21
ЩФ, нмоль/с·л	418,90±170,24	214,73±43,87	166,72±28,98*
Хлориды, ммоль /л	72,40±16,98	104,43±2,15	106,24±2,26
Магний, ммоль /л	1,18±0,22	1,49±0,17	1,58±0,08
Натрий, ммоль /л	167,07±12,48	123,05±18,58	123,73±1,29**
Калий, ммоль /л	3,38±0,48	3,69±0,31	4,03±0,20
Цинк, мкмоль /л	26,63±2,27	20,53±1,40	23,88±2,49
Медь, мкмоль /л	12,24±3,937	14,15±2,084	13,77±2,165
Железо, мкмоль /л	23,70±4,66	12,30±3,05	16,86±3,39

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ ; • по отношению ко II – •  $p<0,05$ ; •• –  $p<0,01$ ; ••• –  $p<0,001$

Адаптационный процесс у беременных самок на II стадии своего развития сопровождался выраженной тенденцией к возрастанию концентрации в крови таких макроэлементов как кальций, магний, калий, хлориды, и к снижению неорганического фосфора и натрия. Аналогичные изменения прослеживались и в количестве микроэлементов – цинк и железо сокращались, а медь незначительно увеличивалась.

Развитие III стадии адаптационной реакции проявлялось дальнейшей тенденцией к росту в крови количества общего кальция, магния, калия и хлоридов, а также неорганического фосфора. Значения натрия практически не изменялись, но

имели достоверную разницу в 25,9 % ( $p < 0,01$ ) относительно I стадии адаптации. Параметры меди, цинка и железа изменялась на уровне тенденции.

В I стадию адаптации уровень ферментативной активности ЩФ у беременных самок ниже, чем в аналогичной группе самцов-производителей. Развитие же адаптационных изменений сопровождалось снижением уровня ферментативной активности ЩФ. Так, при наступлении III стадии адаптации, содержание ЩФ уменьшалось в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) относительно I стадии процесса адаптации [113].

## 2.2.2.4 Параметры адаптационных процессов в организме лактирующих самок

### 2.2.2.4.1 Адаптационные изменения гематологических показателей

Гематологические показатели, полученные от самок, находящихся в состоянии активного лактопоеза, представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Показатели дыхательной функции крови самок в период лактопоеза на разных стадиях адаптации

Показатель	Стадия адаптации		
	I	II	III
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,48±0,27	5,73±0,07	4,74±0,02* <sup>•••</sup>
Гемоглобин, г/л	110,48±3,71	106,15±3,21	102,05±4,75
Гематокрит, %	38,75±1,55	42,75±0,25*	38,50±1,50 <sup>•</sup>
МСН, пг	20,38±1,56	18,56±0,72	21,53±0,911 <sup>•</sup>
MCV, $\mu\text{км}^3$	71,15±3,924	74,70±0,901	81,21±2,82
МСНС %	2,87±0,17	2,48±0,07	2,65±0,02
Цветовой показатель	0,83±0,06	0,76±0,03	0,88±0,04
СОЭ, мм/ час	0,95±0,17	0,70±0,14	0,80±0,40

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; <sup>•</sup> по отношению ко II –  $p < 0,05$ ; <sup>••</sup> –  $p < 0,01$ ; <sup>•••</sup> –  $p < 0,001$

У крольчих, находящихся в состоянии активного лактопоеза, при отсутствии адаптационного следа на ППЗК количество эритроцитов соответствовало значениям, установленным в описанных ранее опытах. Уровень гемоглобина соотносился с данными, полученными от самцов основного стада, но имел более высокие значения, чем у беременных самок. Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН) находилось в тех же пределах, что и у племенных самцов. Средний объем эритроцитов (MCV) и уровень гематокрита соответствовали аналогичным показателям, полученным от беременных самок.

Во II стадию адаптации происходило возрастание количества эритроцитов на 4,6%. Концентрация гемоглобина, МСН и цветовой показатель имели выраженную тенденцию к снижению, а средний объём эритроцитов (МСV) – к увеличению. Величина гематокрита возростала на 4,0% ( $p < 0,05$ ).

Развитие II стадии сопровождалось снижением количества эритроцитов в крови на 17,3 % ( $p < 0,001$ ) и сохранением тенденции к уменьшению гемоглобина. Происходило увеличение показателя МСН на 16,0 % ( $p < 0,05$ ). Значение МСV и цветовой показатель возрастали. Гематокрит снижался на 4,25 % ( $p < 0,05$ ).

Усредненная концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС) была сопоставима со значениями, полученными в ходе первых двух серий опытов.

Скорость оседания эритроцитов в период развития адаптационных изменений находилась в пределах 0,70 – 0,95 мм/час, что соответствует физиологическим значениям.

На I стадии у лактирующих самок наблюдался самый высокий уровень количества лейкоцитов относительно аналогичных групп в других сериях опытов и составляет  $8,28 \pm 0,87 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Развитие II стадии у лактирующих самок, как и у самцов, сопровождалось тенденцией к росту данного показателя, что составляло  $9,33 \pm 1,07 \cdot 10^9/\text{л}$ . Данные значения оставались неизменными на III стадии адаптации.

Структура лейкоцитарных формул у самок в период лактопоза в условиях адаптации отражена на рисунке 8.

У лактирующих самок в I стадию адаптационного процесса лейкоцитарная формула состояла из: псевдоэозинофилов –  $26,25 \pm 4,64$  % ( $1,65 \pm 0,21 \cdot 10^9/\text{л}$ ), эозинофилов –  $3,00 \pm 0,41$  % ( $0,20 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ ), базофилов –  $2,50 \pm 0,65$  % ( $0,16 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ ), моноцитов –  $2,50 \pm 0,65$  % ( $0,17 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитов –  $65,75 \pm 4,23$  % ( $4,44 \pm 0,90 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

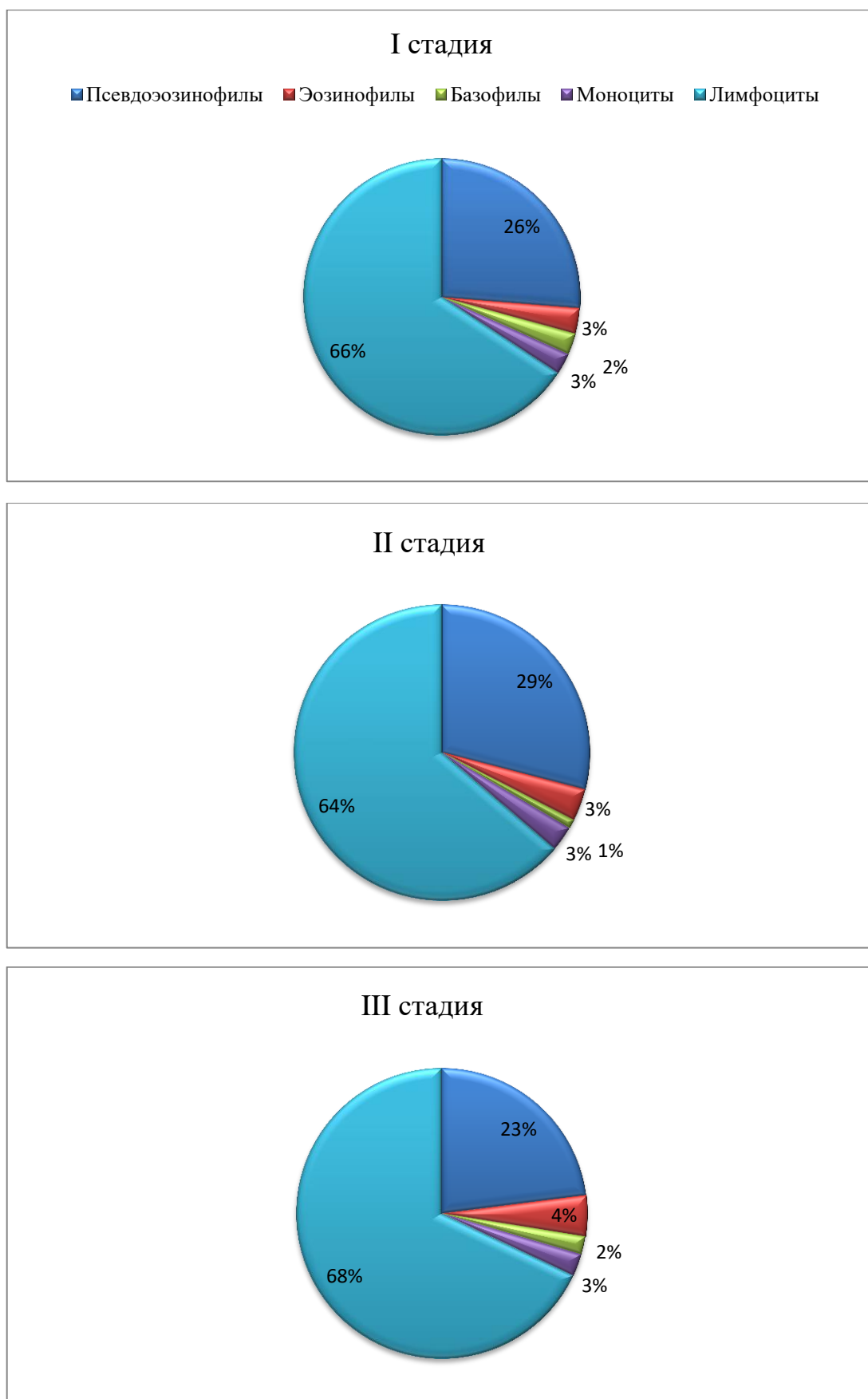


Рисунок 7 – Лейкоцитарная формула лактирующих самок в разные стадии адаптации, %

На II стадии адаптационного процесса в лейкоцитарной формуле возрастало количество псевдоэозинофилов до  $29,00 \pm 5,58\%$  ( $2,65 \pm 0,44 \cdot 10^9/\text{л}$ ), эозинофилов до  $3,50 \pm 1,04\%$  ( $0,36 \pm 0,14 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Уровень базофилов снижался до  $1,00 \pm 0,01\%$  ( $p < 0,05$ ) или  $0,09 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ . Содержание моноцитов имело тенденцию к увеличению и составляло  $2,75 \pm 0,48\%$  ( $0,25 \pm 0,029 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Количество лимфоцитов в относительных значениях снижалось до  $63,75 \pm 5,68\%$ , а в абсолютных возрастало и составило  $5,98 \pm 0,89 \cdot 10^9/\text{л}$ .

При анализе лейкоцитарной формулы лактирующих самок, находящихся на III стадии адаптационного процесса, установлено, что уровень псевдоэозинофилов снижался до  $23,00 \pm 1,00\%$  ( $2,16 \pm 0,31 \cdot 10^9/\text{л}$ ); достоверно, в сравнении с животными I стадии, увеличивалось количество эозинофилов, как в относительных, так и в абсолютных значениях и составляло  $4,50 \pm 0,50\%$  ( $p < 0,05$ ) или  $0,42 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ); уровень базофилов возрастал до  $2,00 \pm 0,01\%$  ( $p < 0,001$ ), а в абсолютных числах до  $0,19 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ), относительно II стадии адаптации; снижалось количество моноцитов до  $2,50 \pm 1,50\%$ , а абсолютные значения оставались прежними –  $0,25 \pm 0,16 \cdot 10^9/\text{л}$ ; прослеживалась тенденция увеличения лимфоцитов до  $68,00 \pm 2,00\%$  ( $6,34 \pm 0,46 \cdot 10^9/\text{л}$ ) [111].

В таблице 13 приведены данные по значению лейкоцитарных индексов в третьей серии опытов.

Из данных приведенных в таблице можно сделать вывод, что при отсутствии адаптационного следа на ППЗК прослеживалась картина, аналогичная предыдущей серии опытов (сукрольные крольчихи) в сравнении с первой (самцы-производители), однако, лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ), общий индекс (ОИ) и лейкоцитарный индекс (ЛИ) у лактирующих самок имели более высокие значения, а ИЛСОЭ, как и у сукрольных самок, равняется  $0,08$  усл. ед.

Во II стадию адаптации лейкоцитарные индексы самок в состоянии активного лактопоза находились в обратной зависимости с показателями племенных самцов той же стадии. Так, наблюдалась тенденция к увеличению индекса Кребса, кровно-клеточного показателя, ЛИИр, ЛИИм, ИСЛЭ и ЛИР, к понижению ИОСОЭ, ИЛГ, ОИ, ЛИР и ЛИ, а также значений индекса ИСЛМ.

Таблица 13 – Лейкоцитарные индексы самок в период активного лактопоза

Показатель	Стадия адаптации		
	I	II	III
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	8,28±0,87	9,33±1,07	9,35±0,95
Индекс Кребса, усл. ед.	0,42±0,10	0,49±0,15	0,34±0,02
Кровно-клеточный показатель, усл. ед.	0,49±0,10	0,54±0,15	0,42±0,01
ЛИИр, усл. ед.	0,39±0,09	0,45±0,13	0,31±0,02
ЛИИм, усл. ед.	0,40±0,10	0,45±0,14	0,30±0,02
ИЛСОЭ, усл. ед.	0,08±0,02	0,06±0,02	0,08±0,05
ИЛГ, усл. ед.	22,68±4,62	21,71±5,34	23,07±1,07
ОИ, усл. ед.	22,76±4,62	21,76±5,33	23,15±1,02
ЛИ, усл. ед.	2,84±0,63	2,52±0,59	2,97±0,22
ИСЛМ, усл. ед.	33,44±10,42	25,19±4,55	43,25±26,75
ИСЛЭ, усл. ед.	23,15±3,41	29,65±15,18	15,25±1,25
ЛИР, усл. ед.	0,29±0,04	0,39±0,09	0,19±0,07

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ ; • по отношению ко II – •  $p<0,05$ ; •• –  $p<0,01$ ; ••• –  $p<0,001$

На III стадии адаптационного процесса у лактирующих самок отмечалась тенденция к снижению лейкоцитарных индексов [112].

### 2.2.2.4.2 Азотистый обмен в условиях адаптации

Данные по азотистому обмену, полученные третьей серии опытов, представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Показатели азотистого обмена самок в период активного лактопоза в зависимости от стадии адаптации

Показатель		Стадия адаптации		
		I	II	III
Общий белок, г/л		66,30±1,51	66,93±3,80	70,55±5,25
Альбумины	г/л	45,18±1,63	45,32±1,25	47,57±0,04
	%	68,10±1,14	68,23±3,50	67,80±5,10
α-глобулины	г/л	7,07±0,40	9,76±1,18	9,64±1,73
	%	10,70±0,713	14,48±1,179*	13,55±1,450
β-глобулины	г/л	5,66±1,46	4,80±0,63	4,82±1,10
	%	8,45±2,02	7,13±0,71	6,75±1,05
γ-глобулины	г/л	8,38±1,01	7,05±2,13	8,53±2,46
	%	12,75±1,73	10,18±3,02	11,90±2,60
Креатинин, мкмоль/л		119,20±11,88	131,63±14,24	149,15±45,85
Общий билирубин, мкмоль/л		5,87±0,77	4,11±0,87	3,34±2,69
Мочевина, мкмоль/л		6,30±0,70	5,50±1,34	7,45±1,05
Мочевая кислота, мкмоль/л		38,48±7,84	49,83±5,81	62,75±11,55
АлАТ, мкмоль/с·л		0,25±0,04	0,16±0,01	0,18±0,01
АсАТ, мкмоль/с·л		0,26±0,01	0,23±0,04	0,23±0,01

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ ; • по отношению ко II – •  $p<0,05$ ; •• –  $p<0,01$ ; ••• –  $p<0,001$

Во всех трех сериях опытов на I стадии развития процесса адаптации наибольший уровень общего белка отмечался у лактирующих самок – 66,30±1,51 г/л. Далее на II стадии в значении данного показателя изменений не наблюдалось. А в III стадию адаптации была установлена лишь тенденция к его увеличению.

Уровень альбуминов у лактирующих самок в течение всего адаптационного процесса не имел существенных колебаний.

Во II стадию адаптационного процесса происходило увеличение концентрации  $\alpha$ -глобулинов на 2,69 г/л ( $p < 0,05$ ) с последующим незначительным снижением при развитии геморрагических изменений в области адаптационного следа на ППЗК. Количественные изменения  $\alpha$ -глобулинов носили характер тенденции.

Показатели  $\beta$ -глобулинов (как в относительных, так и в абсолютных значениях) в течение периода адаптации имели выраженную тенденцию к снижению.

Содержание  $\gamma$ -глобулинов в качественном и количественном выражениях во II стадию адаптационной реакции снижалось с последующим увеличением в III.

На I стадии уровень мочевины в сыворотке крови у лактирующих самок составлял  $6,30 \pm 0,70$  мкмоль/л, что меньше, чем у самцов-производителей, но больше, чем у беременных. При достижении II стадии среднее значение данного показателя снижалось на 0,8 мкмоль/л, а при III возрастало на 1,95 мкмоль/л.

Уровень мочевой кислоты в I стадию адаптации у лактирующих самок существенно не отличался от показателей, полученных в предыдущих сериях опытов, и составлял  $38,48 \pm 7,84$  мкмоль/л. Развитие адаптационного следа в области ППЗК сопровождался ростом данного показателя. Так, в III стадию адаптации содержание мочевой кислоты в сыворотке крови увеличивалось в 1,6 раза.

Уровень креатинина в I стадию адаптационной реакции у лактирующих самок составлял  $119,20 \pm 11,88$  мкмоль/л, что выше значений сукарльных животных, но ниже чем у самцов. Формирование II и III стадий сопровождалось увеличением креатинина на 12,43 и 29,95 мкмоль/л соответственно.

В I стадию адаптации уровень общего билирубина у самок в период активного лактопоеза составлял  $5,87 \pm 0,77$  мкмоль/л, что выше данных, полученных во второй серии опытов (сукарльные), но ниже, чем в первой (самцы). В период развития адаптационных изменений отмечалось его снижение, как во II, так и в III стадиях.

На I стадии наименьший уровень ферментативной активности АлАТ регистрировался у лактирующих самок, в сравнении с предыдущими сериями опытов,

а АсАТ значительной разницы относительно второй серии опытов не имел, но был ниже, чем в первой.

При формировании на ППЗК омолоденности, у крольчих в период активного лактопоза выявлена тенденция к снижению исследуемых показателей ферментативной активности.

При перенапряжении регуляторных систем организма, происходило незначительное повышение АлАТ, с сохранением активности АсАТ на уровне предыдущей стадии [110, 178].

#### 2.2.2.4.3 Липидно-углеводный обмен в условиях адаптации

Анализ результатов, полученных при изучении показателей липидно-углеводного обмена представлен в таблице 15.

Таблица 15 – Показатели липидно-углеводного обмена лактирующих самок.

Показатель	Стадия адаптации		
	I	II	III
Триацилглицеролы, мкмоль/л	0,71±0,04	0,72±0,04	1,04±0,04***•••
Холестерол, ммоль/л	1,51±0,16	1,27±0,28	1,42±0,07
Глюкоза, мкмоль/л	4,15±0,57	4,66±1,74	6,14±3,34

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \*\*\* –  $p < 0,001$ ; • по отношению ко II – ••• –  $p < 0,001$

На основании проведенных исследований установлено, что на I стадии адаптационной реакции наибольший уровень триацилглицеролов отмечался у лактирующих самок, в сравнении с предыдущими сериями опытов.

Значения показателей триацилглицеролов у самок в состоянии лактопоза во II стадию не имели существенных различий с I. Однако в III происходило его увеличение в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ).

Уровень холестерина на I стадии адаптационной реакции у лактирующих самок являлся самым высоким из трех серий опытов, а именно, выше, чем у сам-

цов и беременных самок. При развитии адаптационных реакций значения холестерина были подвержены аналогичным изменениям, установленным в предыдущих сериях опытов.

В I стадию наименьший уровень глюкозы в сыворотке крови в сравнении с самцами и беременными наблюдался у самок в период активного лактопоза. Развитие II стадии адаптации сопровождалось тенденцией к увеличению концентрации глюкозы с  $4,15 \pm 0,57$  до  $4,66 \pm 1,74$  мкмоль/л, что согласуется с данными, полученными в предыдущей серии опытов. В III стадию адаптационного процесса сохранялась тенденция к ее увеличению [178].

#### **2.2.2.4.4 Минеральный обмен в условиях адаптации**

Параметры минерального обмена, согласно стадиям адаптационного процесса, в третьей серии опытов представлены в таблице 16.

У лактирующих самок с развитием процессов адаптации наблюдалась постепенная тенденция к снижению уровня общего кальция и возрастанию хлоридов.

Концентрации калия и натрия на II стадии возрастали в 1,1 ( $p > 0,05$ ) и 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно. Развитие III стадии сопровождалось дальнейшим увеличением калия в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ) и снижением натрия в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), но оставались выше значений полученных на I стадии.

Количество неорганического фосфора во II стадию снижалось в 1,4 раза и оставалось, практически, неизменным в III стадию адаптации, относительно I.

На I стадии адаптационного процесса уровень активности ЩФ у лактирующих самок был несколько выше, чем у беременных, но значительно ниже, чем у самцов.

При развитии II стадии адаптационной реакции, сопровождающейся напряжением регуляторных механизмов, у самок в период активного лактопоза наблюдалась тенденция к снижению активности ЩФ. При наступлении III стадии,

для которой характерно перенапряжение регуляторных механизмов, происходило незначительное повышение активности ЩФ.

Таблица 16 – Показатели минерального обмена в условиях адаптации у лактирующих самок

Показатель	Стадия адаптации		
	I	II	III
Кальций общий, ммоль /л	4,24±0,10	4,22±0,16	4,01±0,37
Фосфор неорганический, ммоль /л	2,26±0,39	1,60±0,23	1,67±0,01
ЩФ, нмоль/с·л	522,08±135,42	265,00±27,32	297,00±84,30
Хлориды, ммоль /л	104,25±3,20	105,40±1,62	108,75±1,15
Магний, ммоль /л	1,69±0,09	1,91±0,13	1,74±0,24
Натрий, ммоль /л	99,25±0,75	116,50±6,52*	106,60±2,20*
Калий, ммоль /л	3,30±0,37	3,57±0,08	3,85±0,05 <sup>•</sup>
Цинк, мкмоль /л	26,45±3,55	29,45±4,47	21,95±3,55
Медь, мкмоль /л	10,98±0,74	11,26±1,57	12,95±0,26*
Железо, мкмоль /л	30,28±2,19	36,45±0,86*	34,85±4,75

Примечание. Разница достоверна по отношению к I группе: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; <sup>•</sup> по отношению ко II – <sup>•</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>••</sup> –  $p < 0,01$ ; <sup>•••</sup> –  $p < 0,001$

Уровень магния в крови при развитии адаптационных изменений имел тенденции к увеличению с последующим снижением.

Содержание меди с развитием адаптации возрастало и достигало достоверных значений в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) на III стадии (относительно первой).

Концентрация железа во II стадию так же увеличивалась в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) с последующей тенденцией к снижению на III стадии адаптационной реакции. Аналогичные изменения присущи и для цинка, но они носили выраженный характер тенденции [113].

## **2.2.2.5 Оценка адаптационного следа в иммунокомпетентных органах и кожных покровах**

### **2.2.2.5.1 Влияние адаптации на структуру подколенного лимфатического узла**

Гистологическая картина строения подколенного лимфатического узла у самцов-производителей и лактирующих самок в стадии пограничного состояния регуляторных систем (I стадия) носила одинаковый рисунок: снаружи лимфатический узел был покрыт соединительнотканной капсулой; корковое вещество представлено лимфатическими фолликулами разных размеров, некоторые из которых с центрами размножения; мозговое вещество представлено мозговыми тяжами, идущими от фолликулов и анастомозирующие между собой, трабекулами и синусами (Рисунок 8).

При достижении состояния напряжения регуляторных механизмов (II стадия) в структуре подколенного лимфатического узла происходили следующие изменения: в корковом веществе снижается количество лимфатических фолликулов, границы их нечеткие, размеры уменьшены, центры размножения отсутствуют; в мозговом веществе развивается лимфоидное истощение; кровеносные сосуды пустые; соединительнотканная капсула, от которой в глубину отходят трабекулы, сохранена. Малое количество лимфатических фолликулов и лимфоидное истощение мозгового вещества указывало на развитие атрофических изменений в подколенных лимфатических узлах, как у самцов-производителей, так и лактирующих самок (Рисунок 9, 10).

На стадии перенапряжения регуляторных механизмов (III стадия) у самцов в корковом слое подколенного лимфатического узла были видны единичные слабо дифференцированные лимфатические фолликулы без центров размножения, нарастало лимфоидное истощение в мозговом слое (Рисунок 11).

У лактирующих самок происходило утолщение капсулы подколенного лимфатического узла. В мозговом веществе происходило разрастание соединительной ткани с круглоклеточной инфильтрацией. Корковый и мозговой слои испытывали лимфоидное истощение (Рисунок 12).

## I стадия адапционного процесса

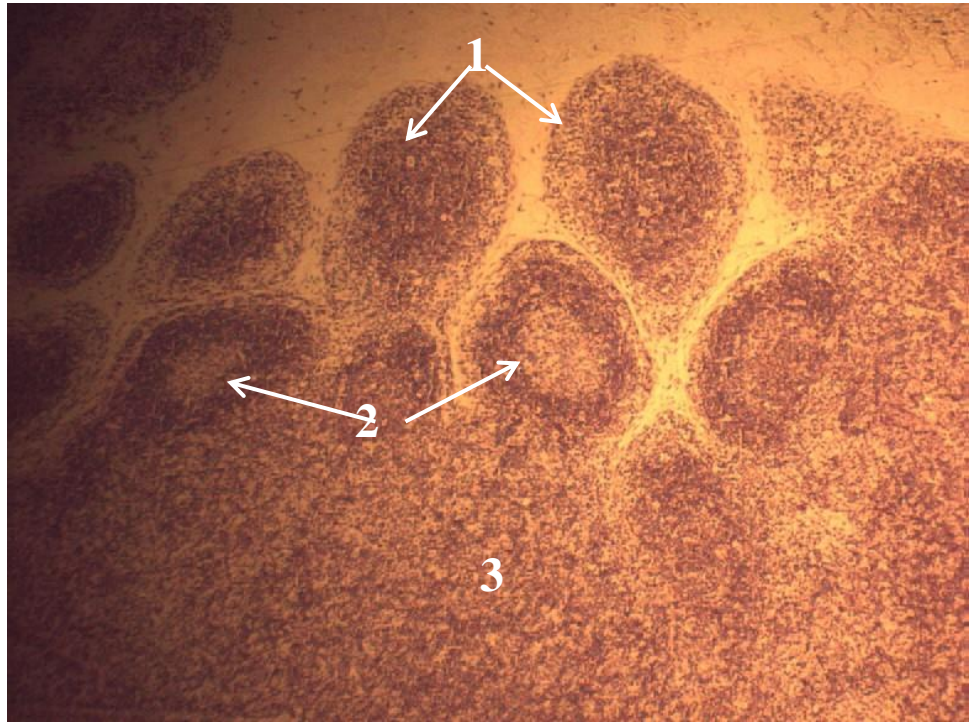


Рисунок 8 – Гистологический срез подколенного лимфатического узла.  
Г+Э, (160<sup>X</sup>)

1 – лимфатический фолликул, 2 – центр размножения, 3 – мозговое вещество

## II стадия адаптационного процесса

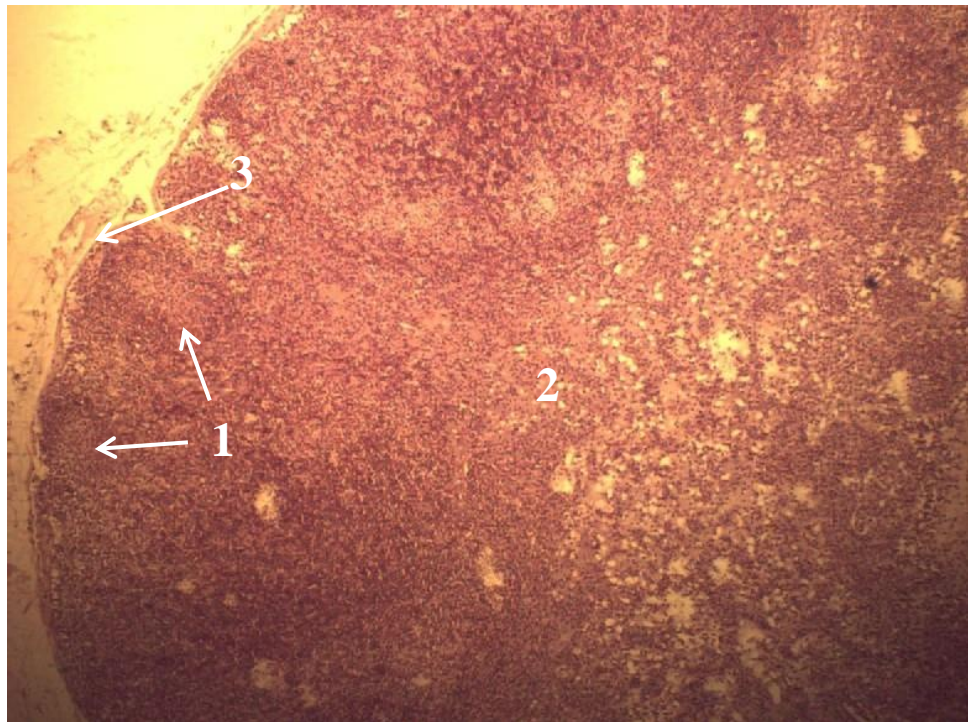


Рисунок 9 – Гистологический срез подколенного лимфатического узла. Самец-производитель Г+Э., (160<sup>X</sup>)

1 – лимфатический фолликул, 2 – мозговое вещество, 3 – капсула

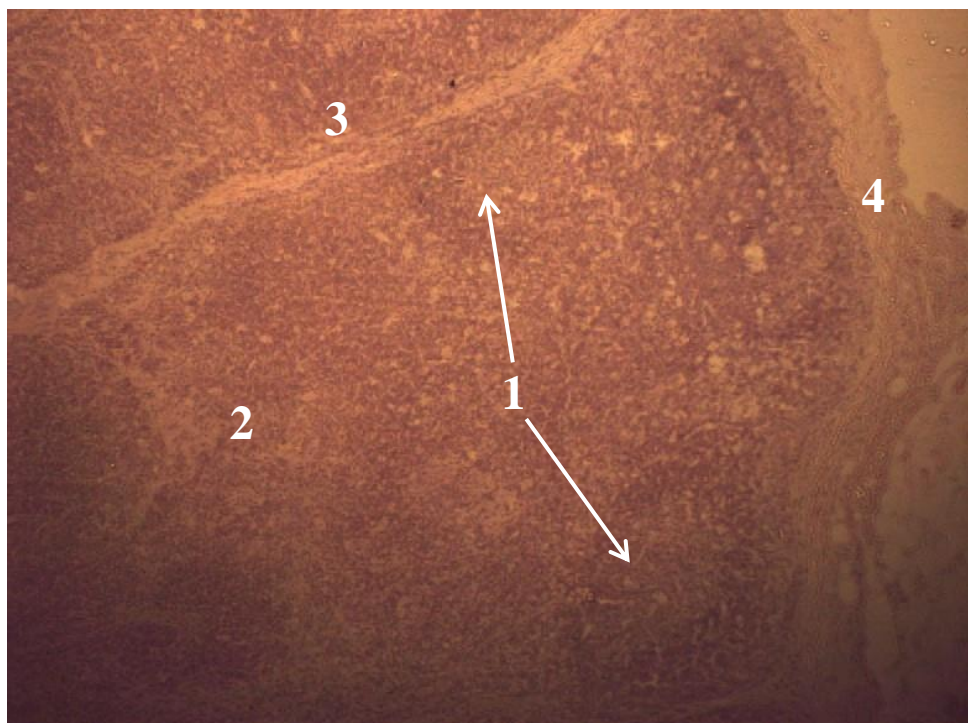


Рисунок 10 – Гистологический срез подколенного лимфатического узла. Лактирующая самка. Г+Э., (160<sup>X</sup>)

1 – лимфатический фолликул, 2 – мозговое вещество,  
3 – трабекула, 4 – капсула

## III стадия адаптационного процесса

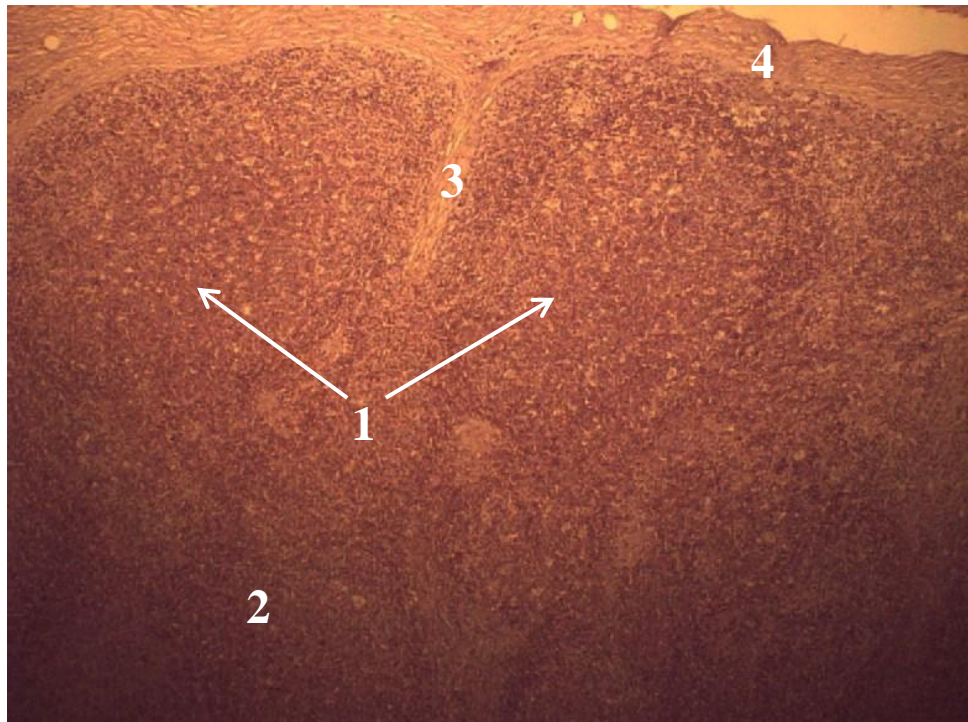


Рисунок 11 – Гистологический срез подколennого лимфатического узла. Самец-производитель. Г+Э., (160<sup>X</sup>)

1 – лимфатический фолликул, 2 – мозговое вещество,  
3 – трабекула, 4. – капсула

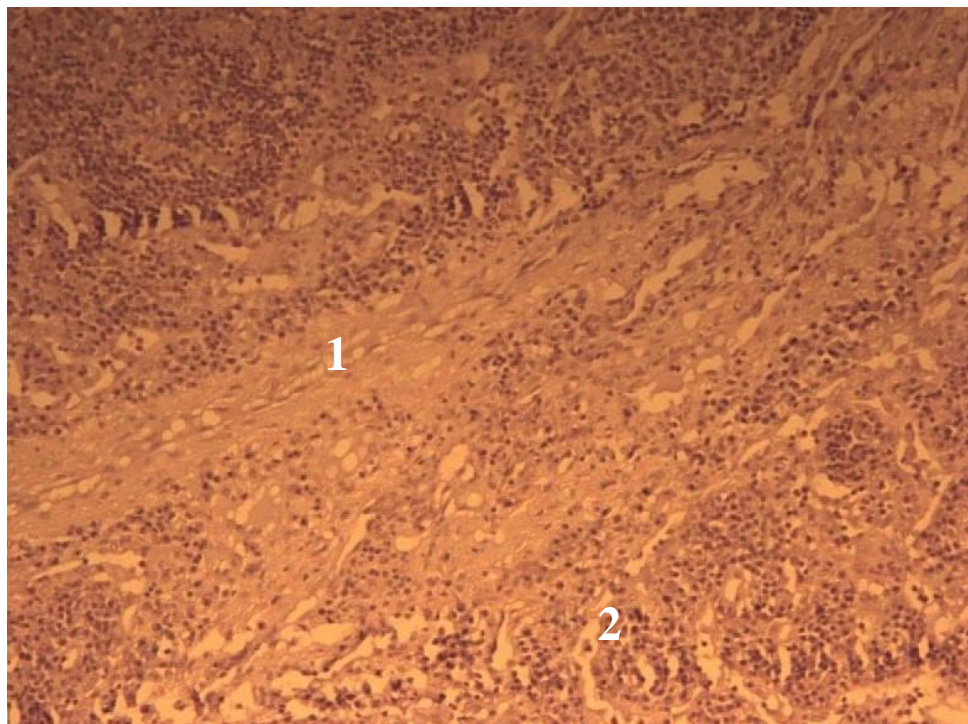


Рисунок 12 – Гистологический срез подколennого лимфатического узла. Лактирующая самка. Г+Э., (250<sup>X</sup>)

1 – соединительная ткань, 2 – круглоклеточная инфильтрация

### 2.2.2.5.2 Влияние адаптации на структуру селезенки

При гистологическом исследовании селезенки у самцов-производителей и самок в состоянии лактопоза в I стадии на поверхности органа визуализировалась соединительнотканная капсула, не имеющая особенностей. Внутри от нее отходили трабекулы, которые в глубоких слоях анастомозировали между собой. Белая пульпа была представлена крупными лимфатическими фолликулами с центрами размножения. Красная пульпа – с запустевшими сосудами микроциркуляторного русла (Рисунок 13).

У самцов-производителей во II стадию адаптационного процесса белая пульпа содержала лимфатические фолликулы различной величины без центров размножения. Ретикулярная ткань красной пульпы заполнена эритроцитами. Синусоидные капилляры опустевшие (Рисунок 14). У лактирующих самок дополнительно в красной пульпе установлено отложение гемосидерина и лимфоидное опустошение (Рисунок 15).

В III стадию адаптации у самцов белая пульпа селезенки была представлена единичными лимфатическими фолликулами без центров размножения. Граница между красной и белой пульпой слабо выражена, что указывало на развитие лимфоидного истощения. Ретикулярная ткань и синусоидные капилляры красной пульпы заполнены эритроцитами (Рисунок 16).

В селезенке лактирующих самок белая пульпа представлена крупными лимфатическими фолликулами без центров размножения, с выраженной дифференциацией. В красной пульпе сохранялось отложение гемосидерина, а капиллярная сеть пуста (Рисунок 17).

## I стадия адаптационного процесса

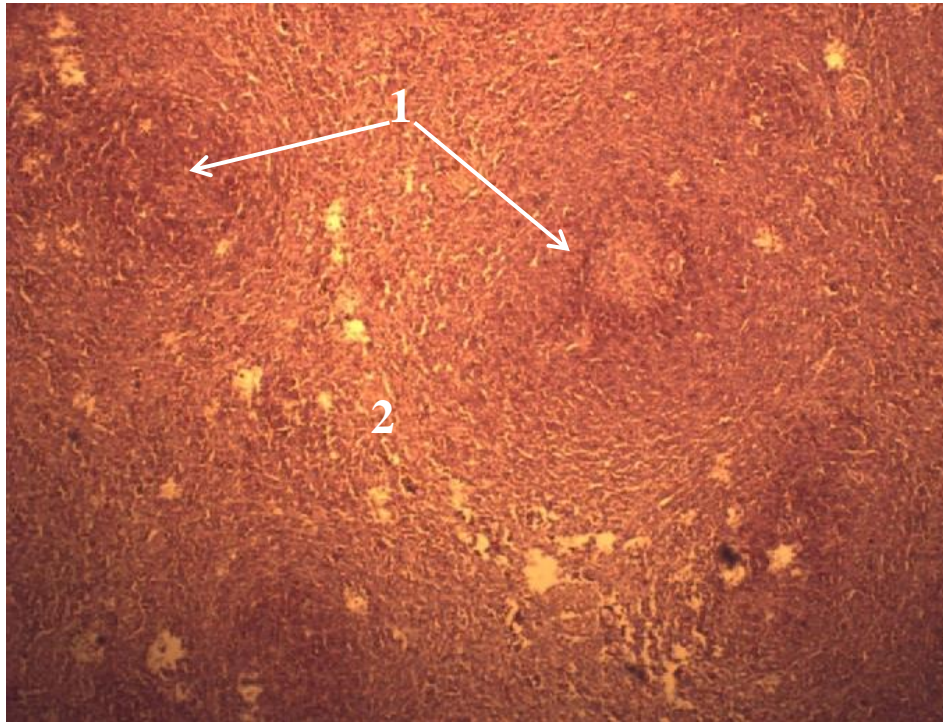


Рисунок 13 – Гистологический срез селезенки. Г+Э., (160<sup>X</sup>)  
1 – лимфатический фолликул, 2 – красная пульпа

## II стадия адаптационного процесса



Рисунок 14 – Гистологический срез селезенки. Самец-производитель. Г+Э.,  
(160<sup>X</sup>)

1 – лимфатический фолликул, 2 – красная пульпа

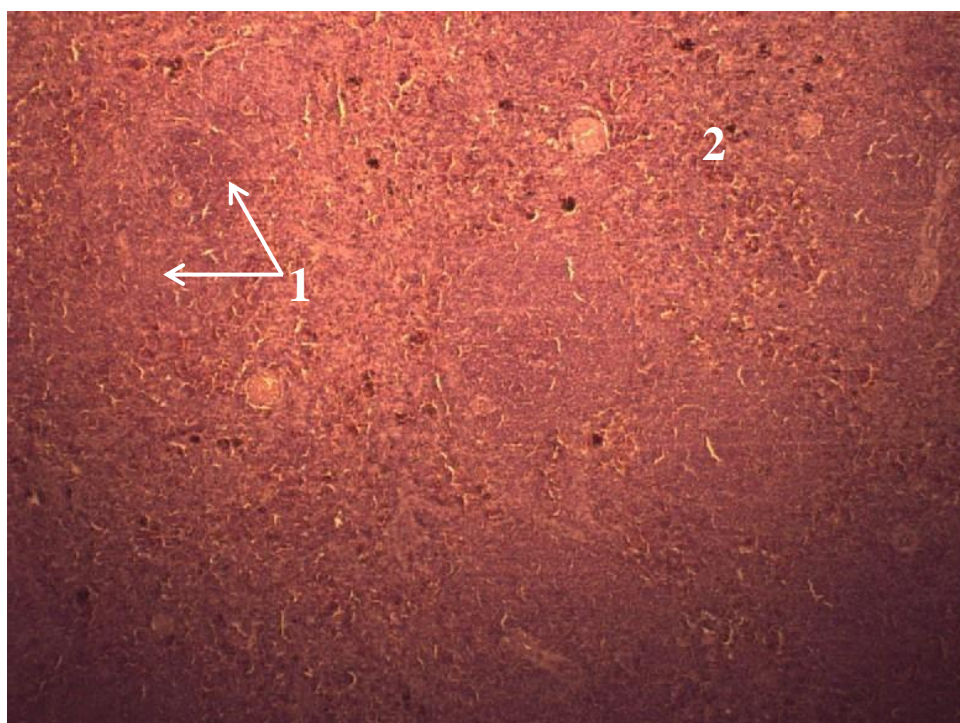


Рисунок 15 – Гистологический срез селезенки. Лактирующая самка. Г+Э.,  
(160<sup>X</sup>)

1 – лимфатический фолликул, 2 – красная пульпа

## III стадия адаптационного процесса

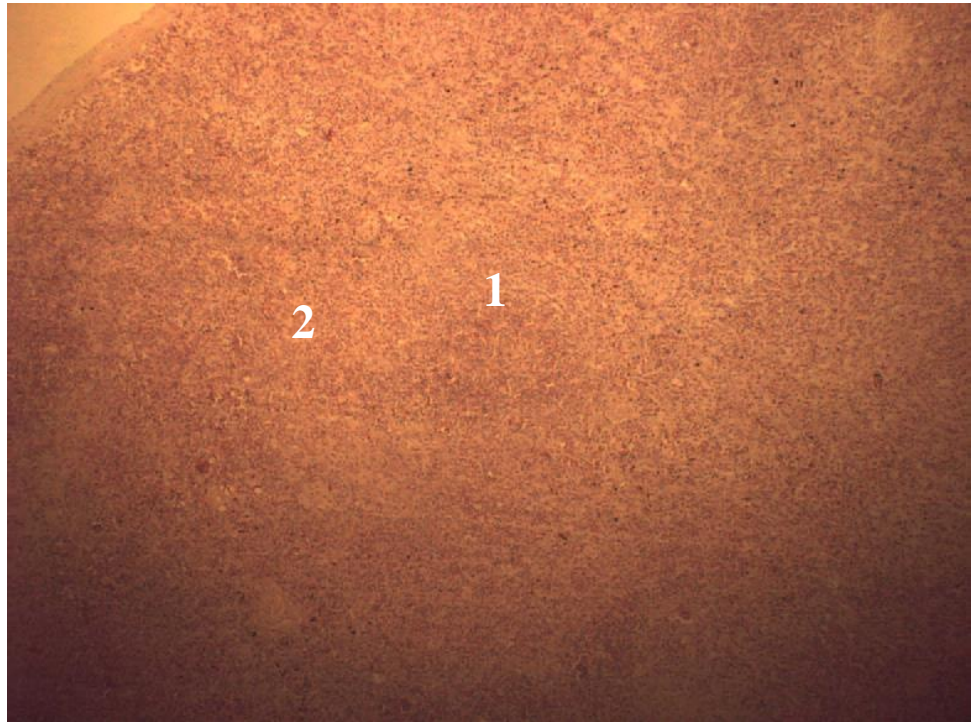


Рисунок 16 – Гистологический срез селезенки. Самец-производитель. Г+Э.,  
(160<sup>X</sup>)

1 – лимфатический фолликул, 2 – красная пульпа

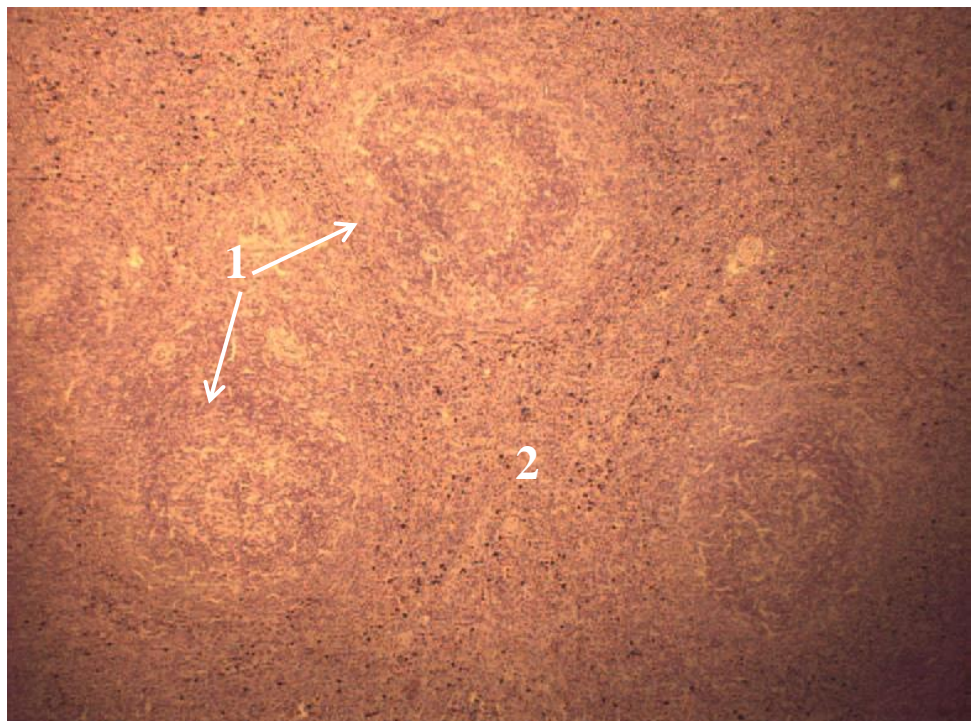


Рисунок 17 – Гистологический срез селезенки. Лактирующая самка. Г+Э.,  
(160<sup>X</sup>)

1 – лимфатический фолликул, 2 – красная пульпа

### 2.2.2.5.3 Влияние стадии адаптации на гистоструктуру тимуса

Гистологическим исследованием состояния тимуса в I стадию адаптационного процесса у самцов-производителей и у самок в период лактации установлено, что от соединительнотканной капсулы, покрывающей орган, отходили соединительнотканые перегородки, разделяющие железу на дольки. Кортикальное вещество густо инфильтрировано лимфоцитами, что придавало этой части темную окраску. Мозговое вещество имело более светлую окраску. Граница между корковым и мозговым веществом четкая. Строма тимуса содержала жировую ткань. В мозговом веществе располагались тельца Гассала. Кровеносные сосуды пустые (Рисунок 18).

При наступлении II стадии адаптационного процесса значительная часть паренхимы тимуса замещалась жировой тканью. Граница между корковым и мозговым слоями в основном стерта. Развивалась убыль лимфоцитов. Мозговое вещество в размерах меньше нормы. Тельца Гассала отсутствовали. Кровеносные сосуды пустые. В тимусе начинали преобладать атрофические процессы. Данная гистологическая картина была свойственна обеим группам животных (Рисунок 19, 20).

В III стадию адаптационного процесса у самцов кортикальное и мозговое вещество тимуса различимо, однако граница между ними стерта. В паренхиме – крупные жировые вакуоли. Тельца Гассала отсутствовали. Кровеносные сосуды пустые. В корковом и мозговом веществе убыль лимфоцитов (Рисунок 21).

У лактирующих самок железа была представлена жировой тканью, в которой в виде «островков» расположена паренхима. Граница между корковым и мозговым веществом отсутствовала. Развивалось лимфоидное истощение данного органа (Рисунок 22). Следовательно, при развитии III стадии тимус самок в активном лактопозе подвергался значительным атрофическим изменениям в сравнении с самцами, что снижало его функциональную активность.

## I стадия адаптационного процесса

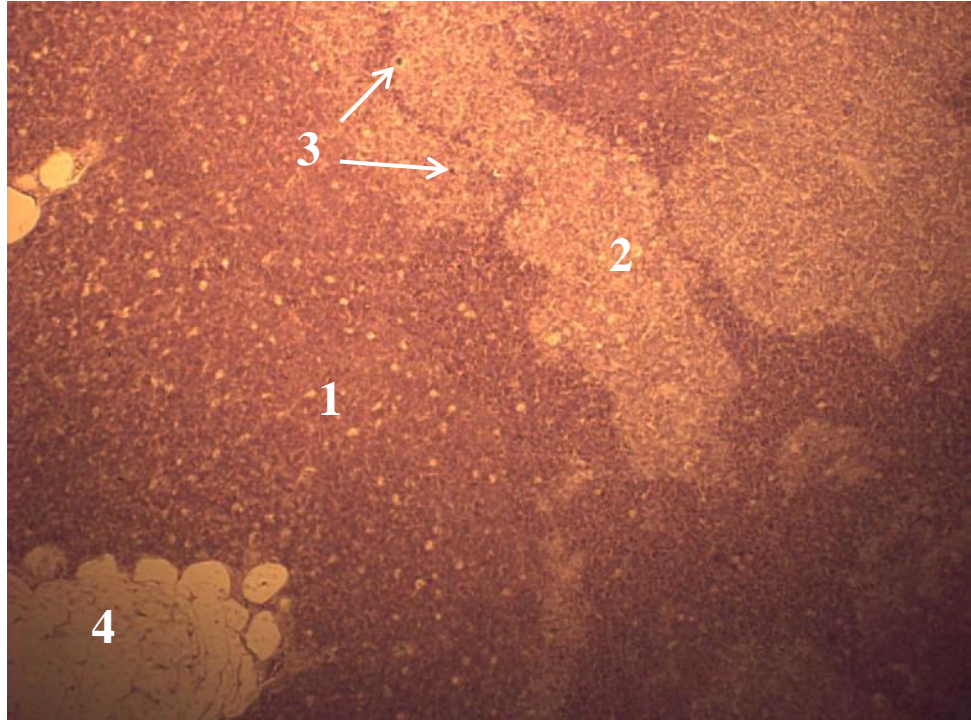


Рисунок 18 – Гистологический срез тимуса. Г+Э., (160<sup>X</sup>)  
1 – корковое вещество, 2 – мозговое вещество, 3 – тельца Гассалья,  
4 – жировые вакуоли

## II стадия адаптационного процесса

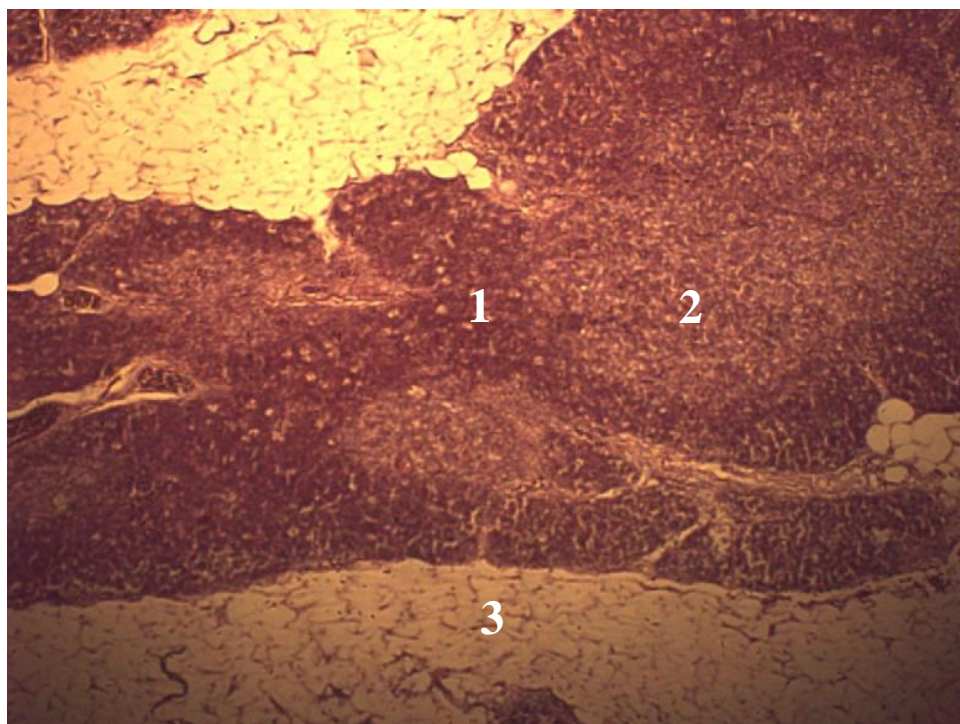


Рисунок 19 – Гистологический срез тимуса. Самец-производитель. Г+Э., (160<sup>X</sup>)

1 – корковое вещество, 2 – мозговое вещество, 3 – жировая ткань

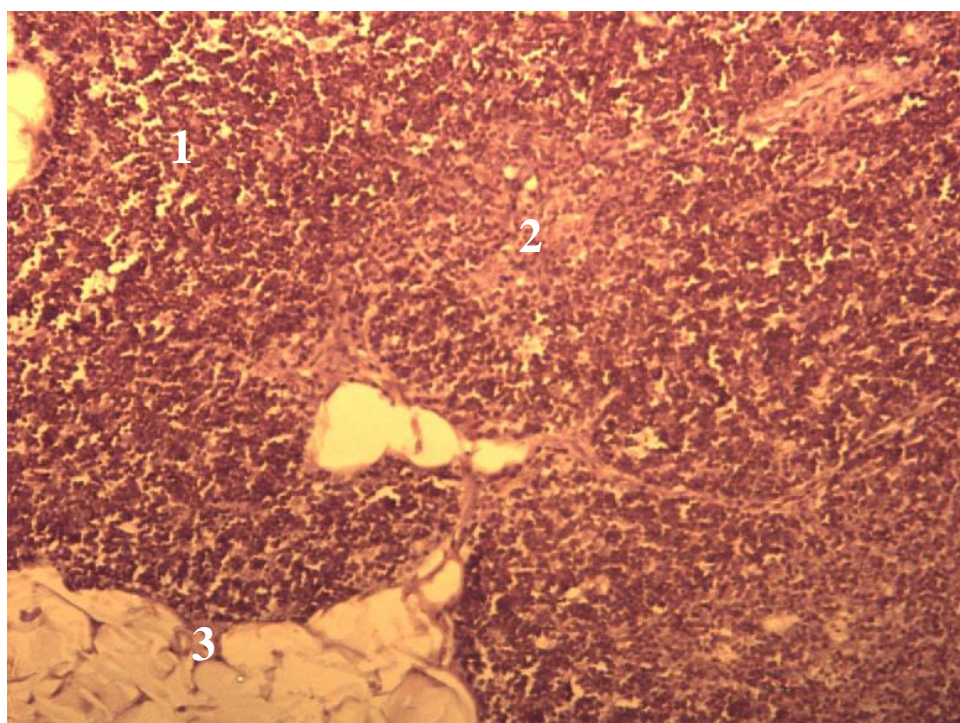


Рисунок 20 – Гистологический срез тимуса. Лактирующая самка. Г+Э., (250<sup>X</sup>)

1 – корковое вещество, 2 – мозговое вещество, 3 – жировая ткань

## III стадия адаптационного процесса

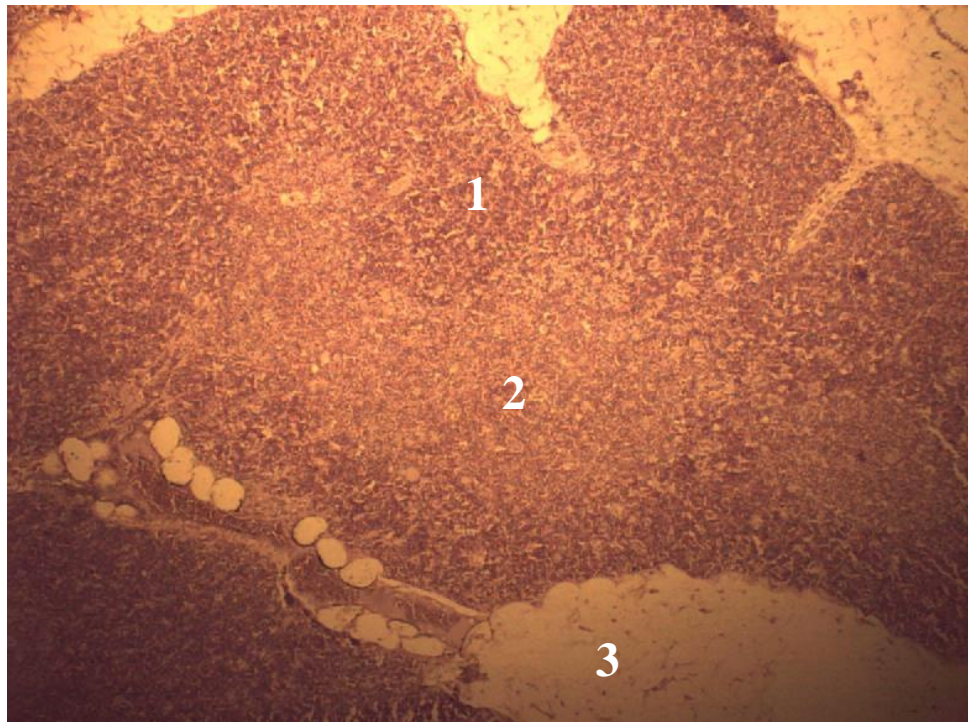


Рисунок 21 – Гистологический срез тимуса. Самец-производитель. Г+Э., (160<sup>X</sup>)

1 – корковое вещество, 2 – мозговое вещество, 3 – жировая ткань

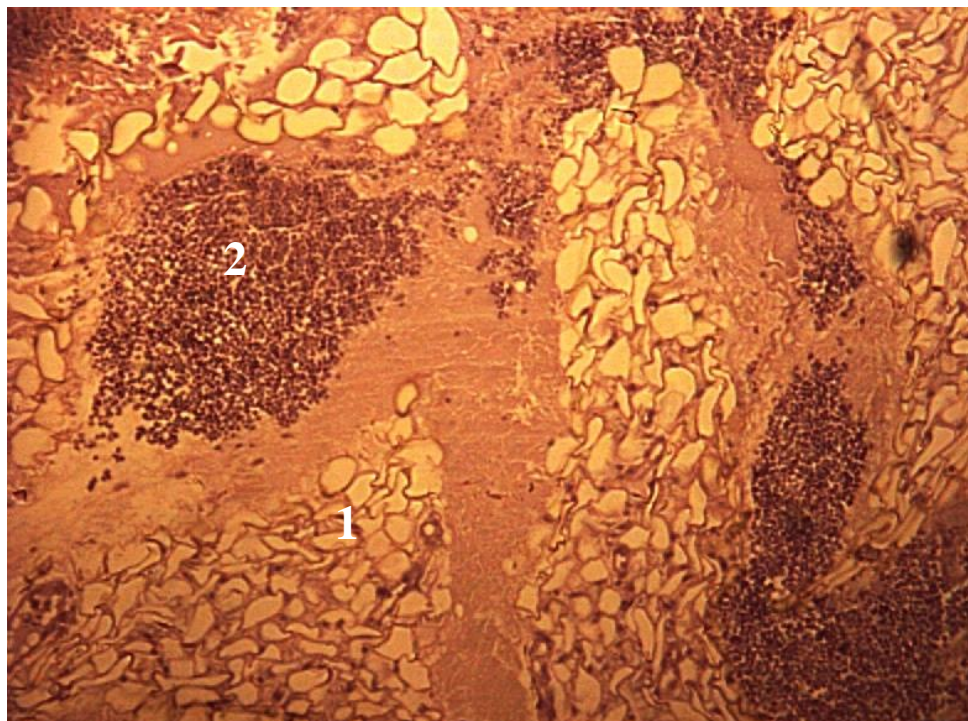


Рисунок 22 – Гистологический срез тимуса. Лактирующие самки. Г+Э., (250<sup>X</sup>)

1 – жировая ткань, 2 – «островки» паренхимы тимуса

#### 2.2.2.5.4 Влияние стадии адаптации на гистоструктуру печени

В стадию развития минимального напряжения регуляторных механизмов (I) при гистологическом исследовании печени было установлено, что её соединительная капсула оставалась без изменений; наблюдалась дисконплексація балок; в гепатоцитах развивалась гидропическая дистрофия; трабекулы не визуализировались; в стенках желчных протоков круглоклеточная инфильтрация, которая не распространялась за пограничную пластину, а в просвете регистрировалось эозинофильное содержимое. Данная картина свойственна, как для самцов-производителей, так и для лактирующих самок (Рисунок 23).

На II стадии адаптации в печени животных обеих групп был показан распад и лизис ядер гепатоцитов, появлялись двуядерные формы. Гидропический процесс более выражен (Рисунок 24).

Перенапряжение регуляторных механизмов сопровождалось появлением в печени самцов-производителей групп гепатоцитов с жировыми вакуолями разных размеров. Портальные тракты расширены с круглоклеточной инфильтрацией, которая распространялась за пограничную пластину (Рисунок 25).

У лактирующих самок отмечалось снижение клеточной инфильтрации стенок желчного протока (Рисунок 26).

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что III стадия адаптационного процесса у самцов-производителей была сопряжена с развитием жировой дистрофии печени, а у лактирующих самок – со снижением её иммунных свойств [109].

## I стадия адаптационного процесса



Рисунок 23 – Гистологический срез печени Г+Э., (250<sup>X</sup>)  
 1 – гидропическая дистрофия гепатоцитов, 2 – желчный проток,  
 3 – центральная вена

## II стадия адаптационного процесса

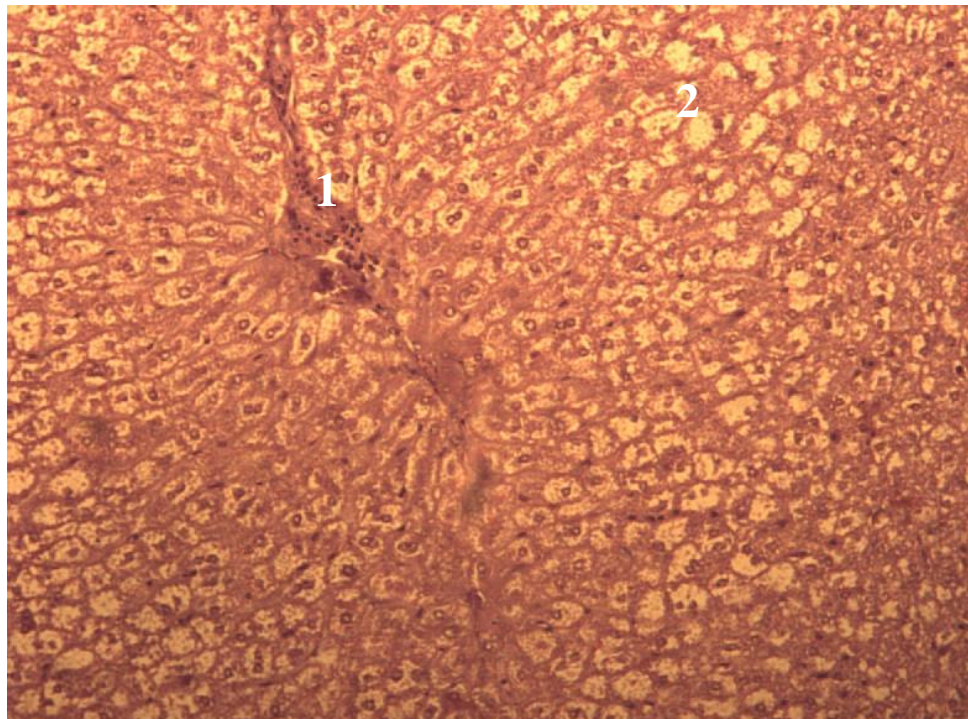


Рисунок 24 – Гистологический срез печени. Г+Э., (250<sup>X</sup>)  
 1 – портальный тракт, 2 – гидропическая дистрофия гепатоцитов, распад и  
 лизис ядер

## III стадия адаптационного процесса

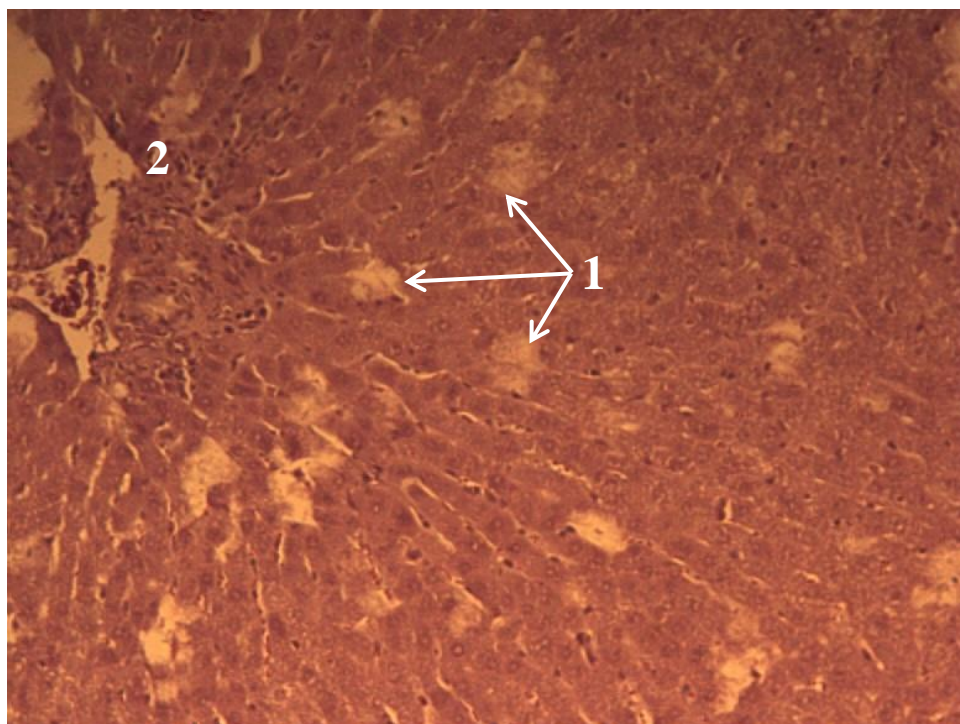


Рисунок 25 – Гистологический срез печени. Самцы-производители. Г+Э., (250<sup>X</sup>)

1 - жировые вакуоли, 2 - портальный тракт



Рисунок 26 – Гистологический срез печени. Лактирующая самка. Г+Э., (250<sup>X</sup>)

1 – гепатоциты, 2 - желчный проток, 3 - центральная вена

#### **2.2.2.5.5 Влияние стадии адаптации на гистоструктуру кожи опорной поверхности лап задних конечностей**

При гистологическом исследовании кожи с ППЗК на стадии минимального напряжения регуляторах механизмов установлено, что у самцов и лактирующих самок эпидермис был представлен многослойным плоским ороговевающим эпителием, целостность его сохранена, однако роговой слой частично разволокнен; сосочковый и сетчатый слои дермы без особенностей; коллагеновые и эластические волокна дермы, волосяные луковицы, потовые и сальные железы без видимых изменений; кровеносные сосуды пустые (Рисунок 27, 28).

В коже опорной части ППЗК самцов при развитии десквамации эпителия, аллопечий и кожного мозоля в стадию напряжения регуляторных механизмов было установлено разволокнение и отслойка рогового и блестящего слоев эпидермиса с последующим их разрушением. Наблюдалась гидропическая дистрофия клеток многослойного плоского ороговевающего эпителия с последующим прогрессированием данных процессов. В сосочковом слое дермы выявлены очаги круглоклеточной инфильтрации и продуктивного васкулита. Сетчатый слой дермы разволокнен. В дальнейшем отмечалось развитие отека коллагеновых и эластических волокон дермы. В сосудах микроциркуляторного русла дермы – лейкостазы. В волосяных луковицах отечные изменения. Потовые и сальные железы обычного состояния (Рисунок 29).

Аналогичные изменения кожного покрова выявлены и у лактирующих самок во II стадию адаптационного процесса (Рисунок 30).

При развитии III стадии у самцов в коже ППЗК с визуальными геморрагическими изменениями развивалась деструкция эпидермиса, проявляющаяся разволокнением рогового и блестящего слоев, а также наличием псевдоэозинофилов и их обломков. Нарастал процесс гидропической дистрофии клеток многослойного плоского ороговевающего эпителия. Коллагеновые и эластические волокна сосочкового слоя дермы инфильтрированы псевдоэозинофилами и их обломками. Коллагеновые и эластические волокна сетчатого слоя дермы отечные, с наличием

эозинофильных лейкоцитов. Встречались участки полного распада волосяных луковиц, потовых и сальных желез. Визуализировалось неравномерное кровенаполнение сосудов микроциркуляторного русла, а кровоизлияния представлены гемолизированными эритроцитами. Все это могло свидетельствовать о некротических изменениях в пределах эпидермиса с вовлечением сосочкового и сетчатого слоев дермы (Рисунок 31).

Гистоструктурные изменения кожи опорной части ППЗК у лактирующих крольчих в III стадию адаптационного процесса, были идентичны таковым у самцов (Рисунок 32) [105, 114].

## I стадия адаптационного процесса

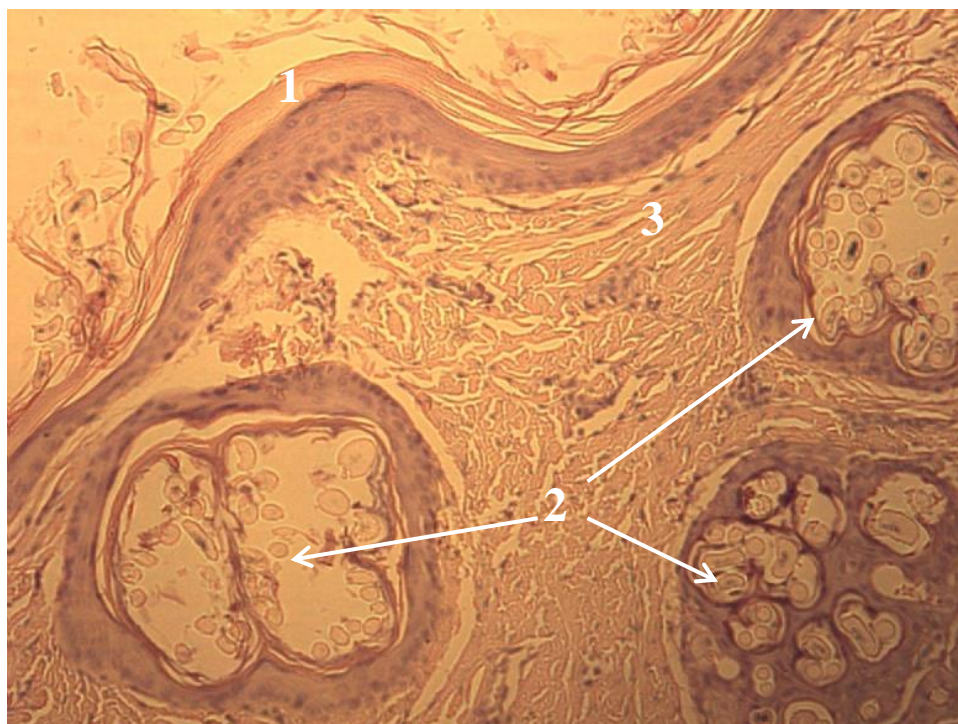


Рисунок 27 – Гистологический срез кожи с плантарной поверхности стопы задней конечности. Самец-производитель. Г+Э., (250<sup>X</sup>)  
1 – роговой слой эпидермиса, 2 – волосы, 3 – дерма

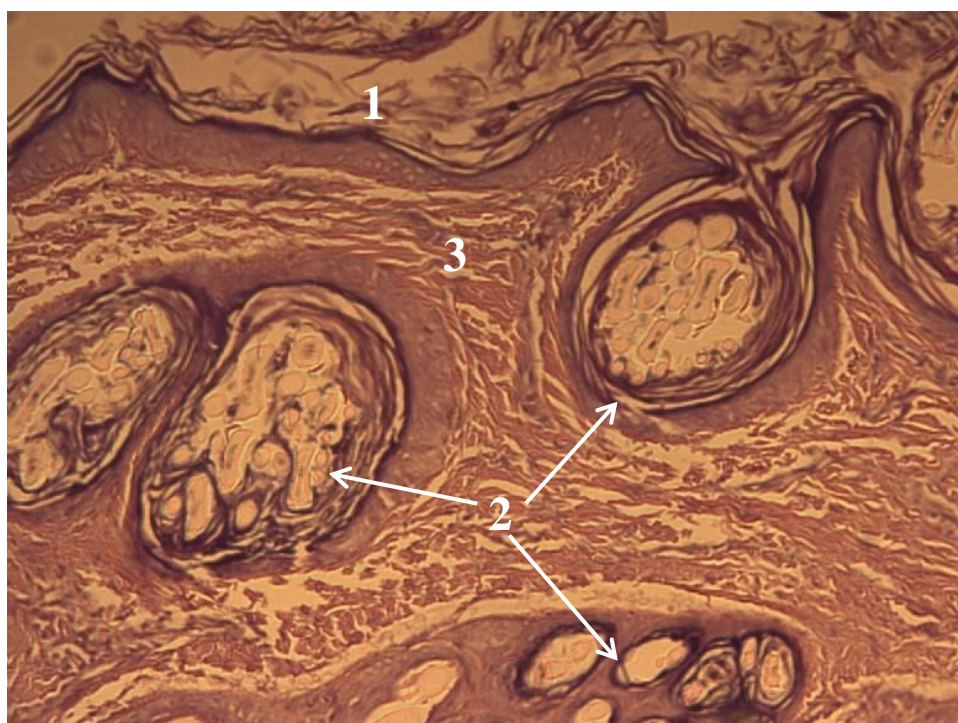


Рисунок 28 – Гистологический срез кожи с плантарной поверхности стопы задней конечности. Лактирующая самка. Г+Э., (250<sup>X</sup>)  
1 – роговой слой эпидермиса, 2 – волосы, 3 – дерма

## II стадия адаптационного процесса

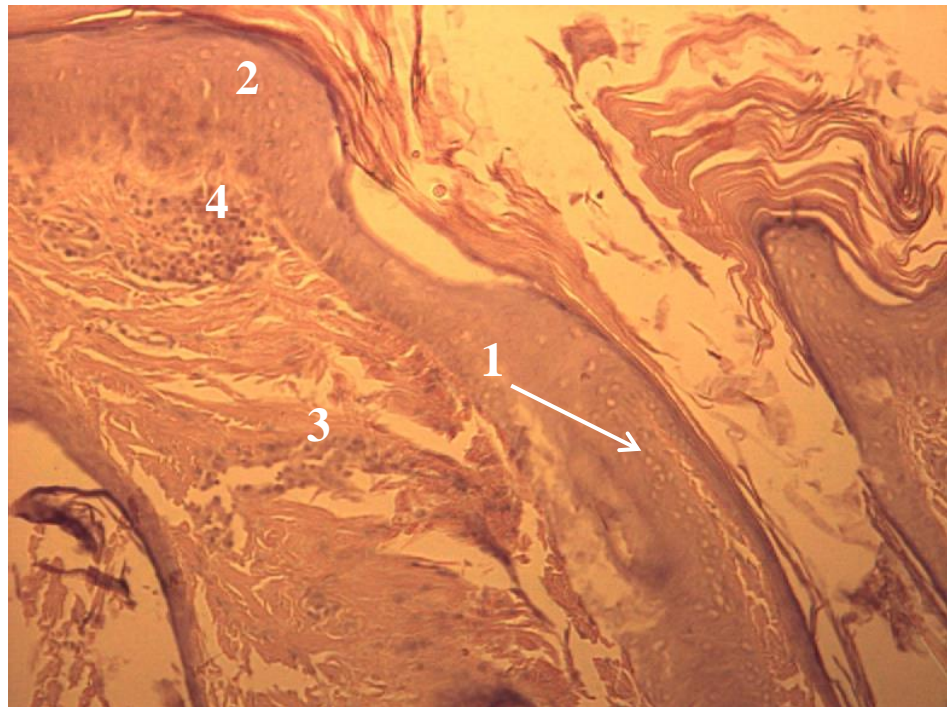


Рисунок 29 – Гистологический срез кожи с плантарной поверхности стопы задней конечности. Самец-производитель. Г+Э., (250<sup>X</sup>)

1 – гидропическая дистрофия клеток эпителия, 2 – роговой и блестящий слой эпидермиса, 3 – продуктивный васкулит, 4 – очаговая круглоклеточная инфильтрация

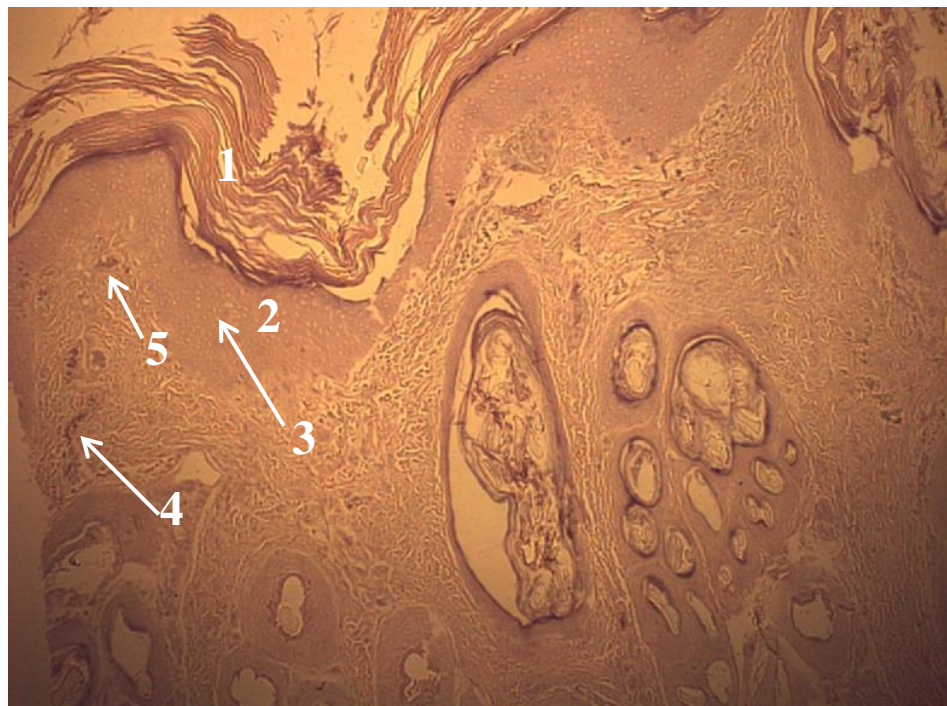


Рисунок 30 – Гистологический срез кожи с плантарной поверхности стопы задней конечности. Лактирующая самка. Г+Э., (160<sup>X</sup>)

1 – роговой слой эпидермиса, 2 – блестящий слой эпидермиса, 3 – гидропическая дистрофия эпителия, 4 – лейкостазы, 5 – продуктивный васкулит

## III стадия адаптационного процесса

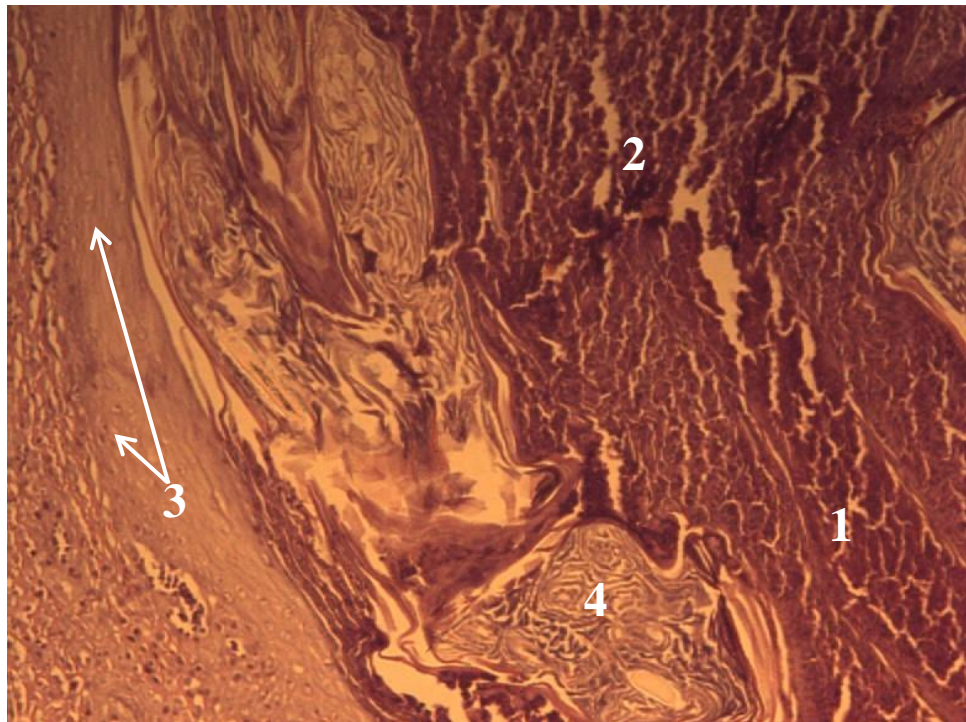


Рисунок 31 – Гистологический срез кожи с плантарной поверхности стопы задней конечности. Самец-производитель. Г+Э., (250<sup>X</sup>)

1 – некроз рогового и блестящего слоев эпидермиса, 2 – нейтрофильные лейкоциты, 3 – гидропическая дистрофия клеток эпителия, 4 – волосы

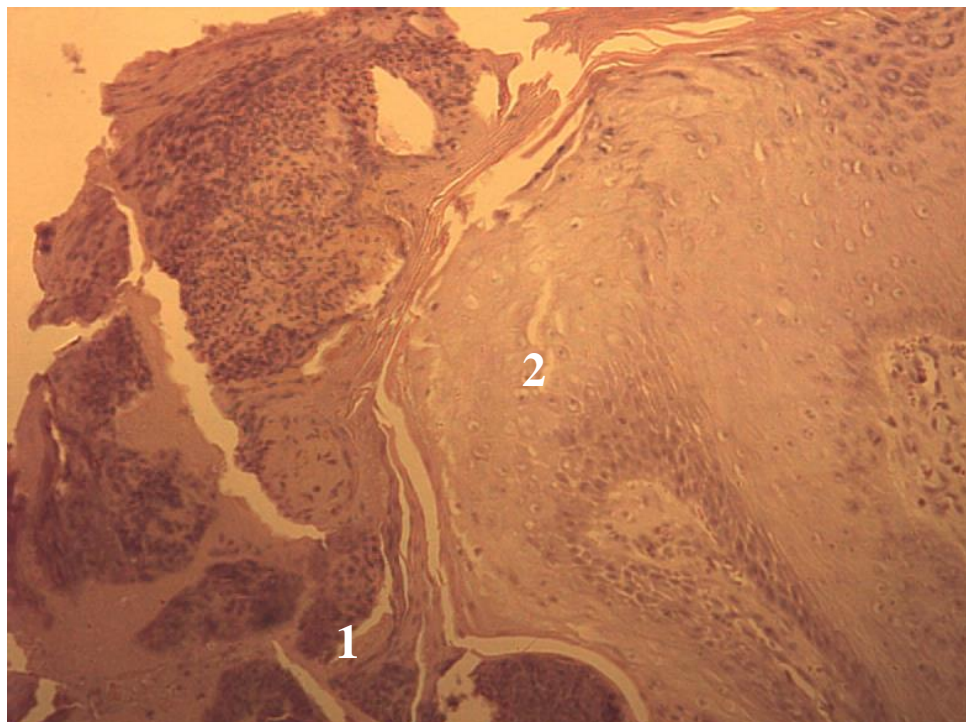


Рисунок 32 – Гистологический срез кожи с плантарной поверхности стопы задней конечности. Лактирующая самка. Г+Э., (250<sup>X</sup>)

1 – некроз рогового и блестящего слоя эпидермиса, 2 – гидропическая дистрофия клеток эпителия

### 2.2.2.6 Микробиоценоз кожного покрова лап в условиях адаптации

Данные, полученные в ходе микробиологических исследований, представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Изменения состава микробиоценоза на опорной поверхности стоп при развитии адаптационного процесса

№ пробы	Стадия адаптации		
	I	II	III
Самцы-производители			
1	—	<i>S. xylosus</i> <i>S. gallinarum</i>	<i>S. xylosus</i> <i>S. aureus</i>
2	—	—	<i>S. xylosus</i>
3	—	<i>S. xylosus</i> <i>S. gallinarum</i>	<i>S. gallinarum</i>
4	—	<i>S. xylosus</i> <i>S. gallinarum</i>	<i>S. xylosus</i>
5	—	—	<i>S. xylosus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. gallinarum</i>
Лактирующие самки			
1	—	—	<i>S. xylosus</i> <i>S. gallinarum</i>
2	—	<i>S. xylosus</i> <i>S. gallinarum</i>	<i>S. xylosus</i> <i>S. aureus</i>
3	—	<i>S. xylosus</i> <i>S. gallinarum</i>	<i>S. gallinarum</i> Ent. <i>Malodoratus</i>
4	—	—	<i>S. xylosus</i> Ent. <i>Malodoratus</i>
5	—	—	<i>S. xylosus</i> <i>S. gallinarum</i>

При изучении влияния адаптационных процессов на состав микробиоценоза кожного покрова ППЗК установлено, что в пробах биологического материала самцов-производителей и лактирующих самок на I стадии условно-патогенной и патогенной микрофлоры не обнаружено. Это указывало на сохранение иммунологических защитных механизмов кожи и функциональной активности эпидермиса и дермы [10] в области опорной части стоп.

На II стадии в пробах, отобранных с кожи плюсны, имеющей признаки десквамации эпителия, аллопечий, гиперкератоза и омололености, была выделена комбинация таких микроорганизмов, как *Staphylococcus xylosus* и *Staphylococcus gallinarum* у 60 % самцов и 40 % самок в процессе лактации. Выделенная микрофлора относилась к естественным резидентным обитателям кожного покрова [16, 36, 134]. Ее появление связано с продолжительным воздействием стрессирующего фактора и развитием генерализованного адаптационного синдрома [123].

В соскобах, взятых от животных III стадии, были выделены следующие микроорганизмы: *Staphylococcus xylosus* у 80 % кроликов обеих групп; *Staphylococcus gallinarum* – у 40 % самцов-производителей и 60 % лактирующих самок; *Staphylococcus aureus* – 40 и 20 % соответственно; *Enterococcus malodoratus* присутствовал в двух пробах самок. Следует отметить, что выделенная микрофлора с кожного покрова лап в III стадию адаптационного процесса носила ассоциативный характер:

1. *Staphylococcus xylosus* и *Staphylococcus gallinarum*;
2. *Staphylococcus xylosus* и *Staphylococcus aureus*;
3. *Staphylococcus gallinarum* и *Enterococcus malodoratus*.

В одной из проб от самцов-производителей выделено сразу три вида вышеуказанных стафилококков [105]. Продолжительное воздействие стрессирующих факторов на III стадии адаптационного процесса приводило к истощению мобилизованных ресурсов организма, что сопровождалось изменением видового состава микрофлоры и появлением ее факультативных форм. Связано это с продолжительными ограничениями двигательной активности животных [65]. Развивался процесс замещения резидентной микрофлоры на *Staphylococcus aureus* [99], что вызывало формирование на поверхности кожного покрова неблагоприятного микробного фона [21].

Установлена чувствительность выделенных стафилококков к антибактериальным препаратам аминогликозидного, тетрациклинового, фторхинолонового, нитрофуранового рядов, цефалоспорином 2, 3 поколений [7].

### 2.2.2.7 Экономическая эффективность

Кролики, имеющие выраженные изменения шерстного и кожного покровов в области плантарной поверхности стоп, теряют свою племенную ценность и в дальнейшем подлежат выбраковке [44].

**Экономический ущерб от потери племенной ценности животных (УЗ) рассчитывается по формуле:**

$$УЗ = М_u (Ц_p - Ц_u), \text{ где}$$

УЗ – ущерб от потери племенной ценности животных

М<sub>u</sub> – число животных, утративших племенную ценность;

Ц<sub>п</sub> – цена одного племенного животного, руб.

Ц<sub>у</sub> – цена одного животного, утратившего племенную ценность, руб.

Согласно данным диспансеризации племенную ценность потеряли:

Самцы-производители – 19 голов;

Самки маточного поголовья – 46 голов;

Ремонтные самцы – 6 голов;

Ремонтные самки – 11 голов.

Цена одного племенного самца – 3500 руб.

Цена одной племенной самки – 3200 руб.

Ремонтный молодняк – 2800 руб.

Цена одного кролика утратившего племенную ценность – 1050 руб.

**Ущерб от потери племенной ценности самца-производителя:**

$$УЗ = 19 (3500 - 1050) = 46550 \text{ руб.}$$

**Ущерб от потери племенной ценности племенных самок:**

$$УЗ = 46 (3200 - 1050) = 98900 \text{ руб.}$$

**Ущерб от потери племенной ценности ремонтного молодняка:**

$$УЗ = 17 (2800 - 1050) = 29750 \text{ руб.}$$

**Общий ущерб от потери племенной ценности составил – 175200 руб.**

Своевременное введение профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития стрессирующего фактора в условиях гиподинамии при клеточной технологии содержания кроликов, позволило бы предотвратить экономический ущерб от потери племенной ценности животных на сумму 162300 руб.

### 2.2.3 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе повышения интенсификации отрасли, системы содержания кроликов претерпевали значительную модернизацию. Одним из узких мест всех технологий остается сетчатый пол клеток, способствующий развитию пододерматита. В связи с этим особую актуальность приобретает понимание процессов, происходящих в организме в период, предшествующий данной патологии. Адаптационный процесс к постоянному давлению сетки на ППЗК имеет несколько этапов своего развития.

В I стадию у животных не визуализировались изменения кожных покровов на ППЗК, что говорило о наиболее полной адаптации к неблагоприятному фактору.

Постепенное разрежение волосяного покрова, десквамация эпителиальных клеток и гиперкератоз присущи II стадии адаптационного процесса. В результате на плантарной поверхности стоп формировалась белая оmozоленность, что свидетельствовало о развитии адаптационного процесса – формировании структурной адаптации.

При дальнейшем воздействии экстремальных факторов участки кожи с признаками гиперкератоза приобретали пониженную эластичность и повышенную хрупкость. Происходило нарушение целостности кожного мозоля, и появлялись геморрагические изменения, что свидетельствовало о переходе адаптационного процесса в III стадию.

Появление в области ППЗК оmozоленности гиперплазии, отечности, кровоточивости, болезненности свидетельствовало о наступлении IV стадии – срыва адаптации, а потому не входящей в данное исследование в связи с присутствием признаков воспалительной реакции.

Первые признаки формирования адаптационного следа на кожных покровах ППЗК начинали появляться с 90-суточного возраста и представляли собой разрежение шерстного покрова и десквамацию эпителия. К 110-120-суточному возрасту II стадия адаптационного процесса устанавливалась у 44,3 % животных, а так-

же появлялись признаки геморрагических изменений на опорной части плюсны у 5,2 % молодняка.

У самцов изменения на ППЗК встречались чаще, и степень структурных изменений у них более высокая, чем у самок аналогичного возраста.

Следует отметить, что у животных, аналогичных по возрастному критерию, на II стадии адаптационного процесса живая масса была выше, чем на первой. Это могло свидетельствовать о том, что повышение массы тела приводило к стимуляции развития структурных изменений дистальной части стоп за счет повышения механической нагрузки на исследуемую область. Это согласовалось с литературными данными, по которым вес являлся одним из факторов развития пододермита [208]. Но в III стадию адаптационного процесса наблюдалось снижение данного показателя [234], что могло указывать на истощение резервов организма вследствие повышенных энергетических затрат на адаптацию и мобилизацию пластических резервов.

При оценке процессов формирования адаптационного следа в кожных покровах установлено, что на I стадии гистоструктура кожи на ППЗК у кроликов, независимо от половой принадлежности, в основном, без особенностей. У некоторых особей установлено частичное разволокнение рогового слоя эпидермиса, что могло говорить о влиянии постоянного давления на процессы эпителизации. В пробах, полученных с поверхности кожных покровов, роста микрофлоры не установлено, что могло свидетельствовать об оптимальном функционировании иммунно-компенсаторных механизмов в эпидермисе и дерме [10].

На II стадии, при развитии напряжения регуляторных систем у животных наблюдалась гидропическая дистрофия, которая способствует снижению функциональных возможностей кератиноцитов за счет уменьшения объема цитоплазмы, способной обеспечивать нормальную жизнедеятельность клетки [184]. Данный процесс, наряду с отечными явлениями в коллагеновых и эластических волокнах дермы, волосяных фолликулах мог свидетельствовать о нарушении оттока жидкости из данной области [92].

Лимфоплазмоцитарная инфильтрация дермы и скопление лейкоцитарных клеток в области кровеносных сосудов мог быть проявлением активации местного клеточного иммунитета, необходимого для поддержания гомеостаза в данной области, что связано со снижением защитной функции эпидермиса за счет разволокнения его структуры.

В биологических пробах, взятых с поверхности омолоденности, у 60 % самцов-производителей и 40 % самок установлена комбинация *Staphylococcus xylosus* и *Staphylococcus gallinarum*. Данные микроорганизмы являлись резидентными для эпидермиса [16, 36, 134], что могло свидетельствовать о развитии генерализованного адаптационного синдрома вследствие продолжительного действия стрессора [123].

На III стадии, при развитии перенапряжения регуляторных систем организма, нарастание гидропической дистрофии приводило к дисфункции клеток эпидермиса. Накопление псевдоэозинофилов и их обломков в слоях дермы позволяло вести речь о начальном этапе формирования провосполительного пула лейкоцитарных клеток и активации миграции их из кровеносного русла, что способствовало поддержанию защитных сил организма на фоне изменения структуры эпидермиса, волосяных луковиц, потовых и сальных желез [67]. Появление эозинофилов в сетчатом слое дермы на фоне развивающейся эозинопении могло указывать на активацию стресс-реализующих систем [30].

В бактериальных пробах нами был установлен преимущественно ассоциативный характер микрофлоры. Выявлены различные сочетания резидентной микрофлоры: *Staphylococcus xylosus* и *Staphylococcus gallinarum*; *Staphylococcus xylosus* и *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus gallinarum* и *Enterococcus malodoratus*. Появление *Staphylococcus aureus* в составе микробиома кожи могло указывать на истощение функциональных резервов организма в условиях гиподинамии и свидетельствовать о формировании неблагоприятного микробного фона [21, 65, 99].

Как показали наши исследования, на I стадии адаптации, при которой устанавливалось минимальное напряжение регуляторных механизмов у беременных

самок уровень гемоглобина, МСН и концентрация железа в сыворотке крови ниже аналогичных показателей у самцов-производителей и лактирующих крольчих. Данные изменения в период развития беременности обусловлены депонированием железа в организме крольчат в период антенатального развития, что стимулировало потребность крольчих в данном элементе в период сукрольности. Более высокий уровень катионов железа в организме лактирующих самок обусловлен снижением его экскреции в период лактопоеза [44].

Установлено, что на средний объем эритроцитов и уровень гематокрита оказывала влияние половая принадлежность животных, но не физиологическое состояние самок, в тоже время такие параметры крови, как количество эритроцитов и цветовой показатель не имели достоверных различий между данными, полученными от крольчих и таковыми у самцов.

При формировании адаптационного следа в виде аллопеций и гиперкератоза (II стадия) у самцов и лактирующих самок устанавливается тенденция к увеличению количества эритроцитов, что могло свидетельствовать о попытке организма повысить обеспеченность тканей кислородом [20, 42]. У самцов-производителей наблюдается достоверное увеличение концентрации гемоглобина (Рисунок 33) и тенденция к увеличению средней концентрации гемоглобина в эритроците, что могло говорить об эритропоезе [15]. Однако у лактирующих животных развивались противоположные изменения, что могло указывать на ограниченность мобилизационных сил организма в связи с дополнительной физиологической нагрузкой [3].

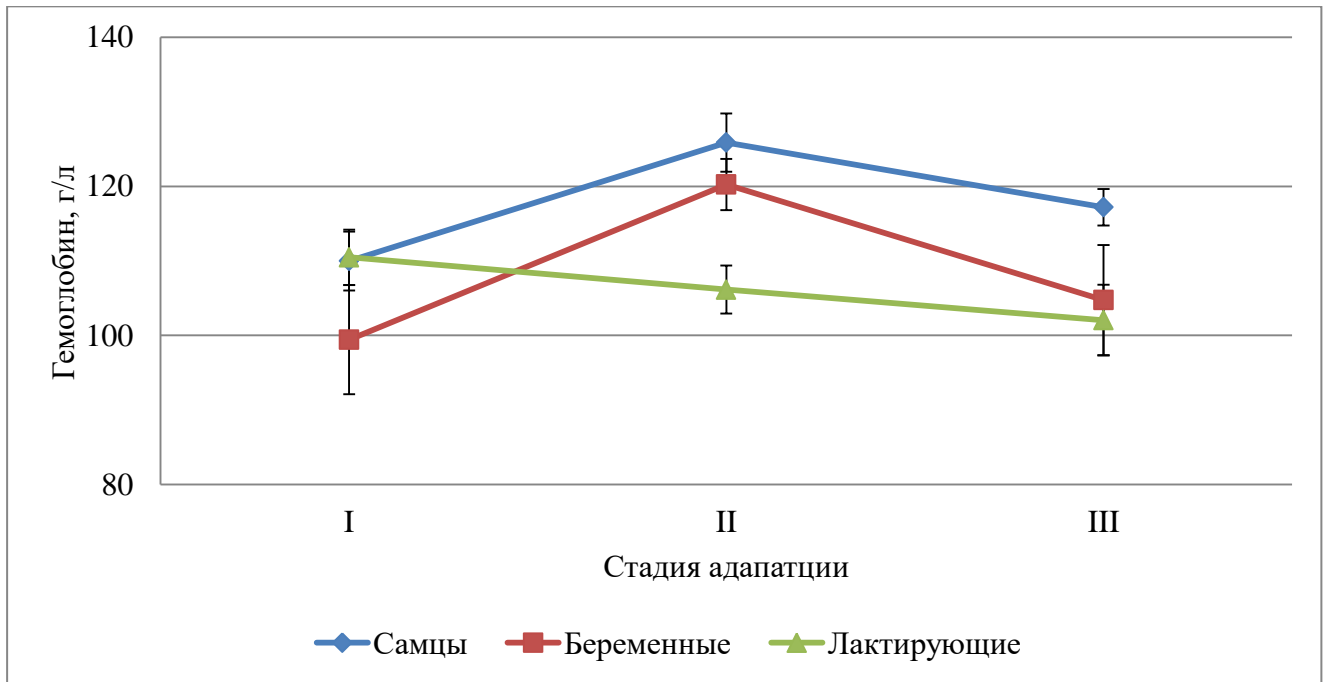


Рисунок 33 – Концентрация гемоглобина в зависимости от стадии адаптационного процесса, г/л

У сукрольных самок на фоне стабильно сохраняющегося уровня эритроцитов во II стадию адаптационной реакции увеличивалась концентрация гемоглобина в крови, среднее содержание гемоглобина в эритроците (Рисунок 34) и возрастал цветовой показатель. Установленные изменения в гематологических показателях в период напряжения регуляторных систем у беременных крольчих, как и у самцов-производителей, указывали на то, что адаптационный процесс при формировании стабильных структурных изменений к сетчатому полу протекал по пути повышения насыщенности эритроцитов гемоглобином без стимуляции эритропоэза. Значительная физиологическая нагрузка у лактирующих самок не позволяла осуществлять дополнительную мобилизацию гемоглобина.

При развитии процесса адаптации и формировании III стадии – перенапряжения регуляторных механизмов у самцов все показатели красной крови не имели значительных изменений и носили характер тенденции. У беременных самок при стабильном уровне эритроцитов отмечено снижение концентрации гемоглобина.

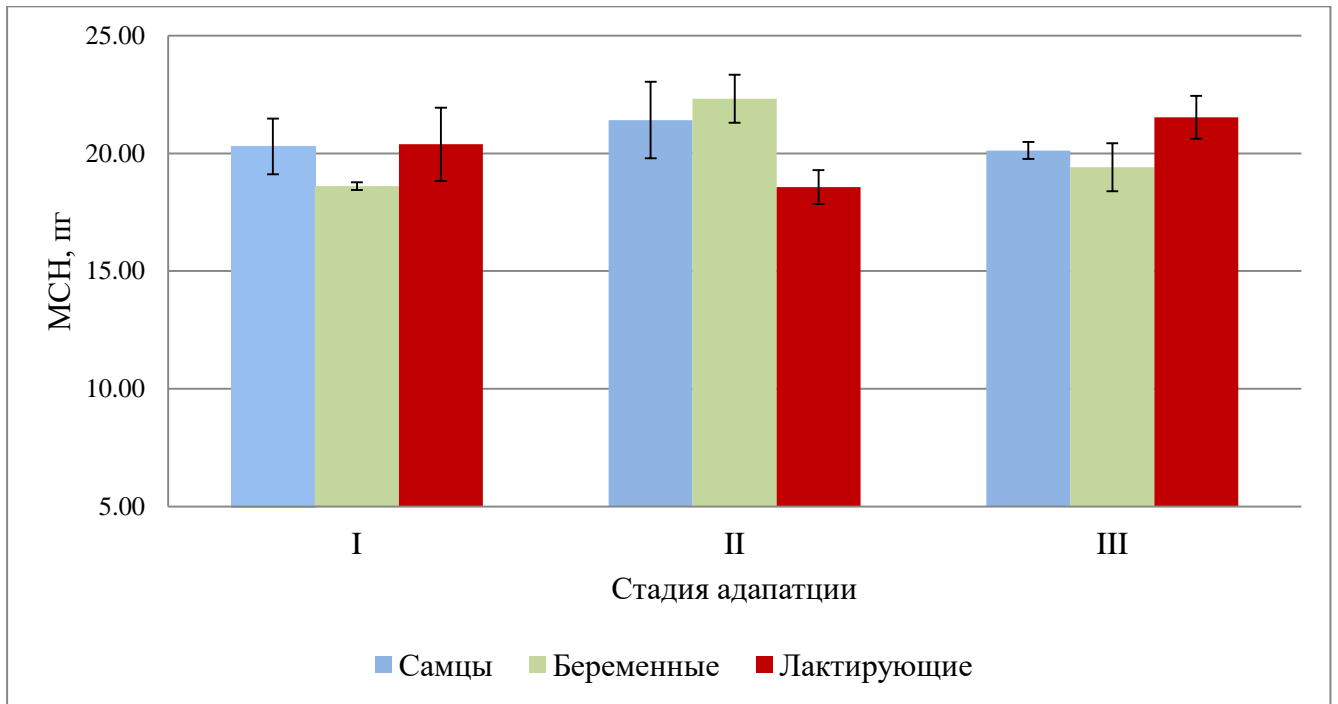


Рисунок 34 – Среднее содержание гемоглобина в эритроците в зависимости от стадии адаптационного процесса, пг

У лактирующих крольчих при развитии деструктивных изменений на плантарной поверхности задних конечностей (III стадия) наблюдалось достоверное уменьшение количества эритроцитов (Рисунок 35) на фоне увеличения насыщенности их гемоглобином, что провоцировало снижение величины гематокрита (Рисунок 36). Повышение среднего объема эритроцитов и усреднённой концентрации гемоглобина в эритроците могло указывать на преобладание в кровеносном русле молодых форм эритроцитов [119].

Скорость оседания эритроцитов при данном типе физиологической адаптации, когда действие стрессора не ограничено во времени, не зависило от пола и физиологического состояния и находилось в пределах референтных значений, что указывало на отсутствие воспалительной реакции и сохранение электролитного баланса [61].

Так, в I стадию адаптации в белой пульпе селезенки и подколенном лимфатическом узле в лимфатических фолликулах наблюдались герменативные центры, что указывает на активацию гуморального звена иммунитета [194, 229]. В мозговом веществе тимуса присутствовали тельца Гассалья, а в корковом установлено

значительное количество лейкоцитов, граница между корковым и мозговым веществами четкая.

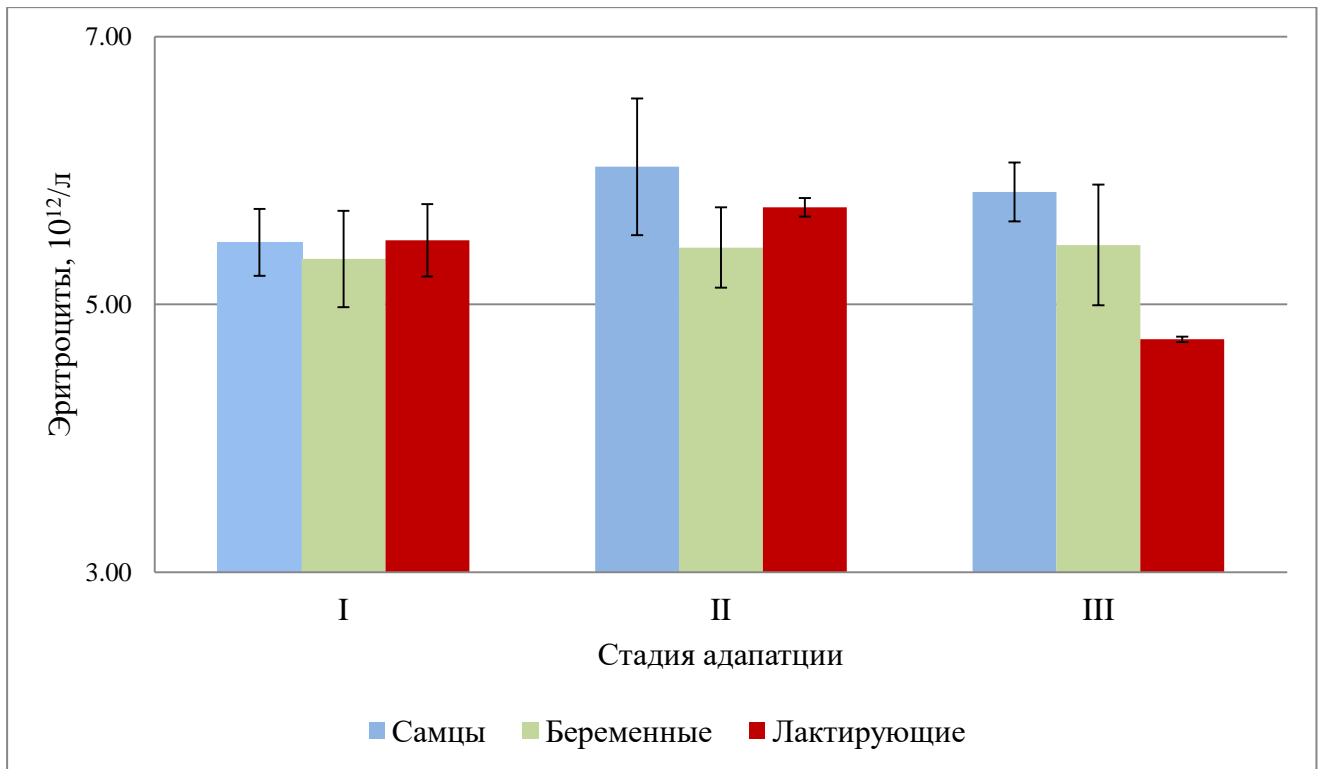


Рисунок 35 – Количество эритроцитов в зависимости от стадии адаптационного процесса, 10<sup>12</sup>/л

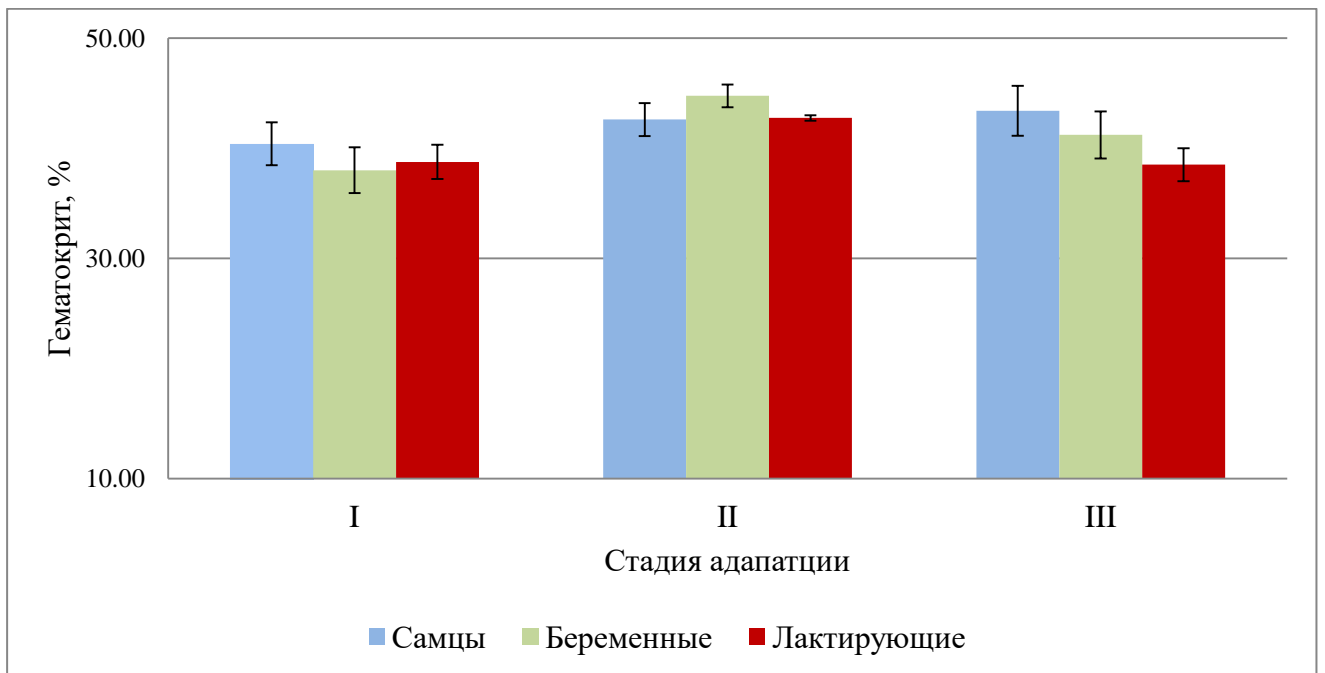


Рисунок 36 – Величина гематокрита в зависимости от стадии адаптационного процесса, %

При исследовании состояния периферических и центральных иммунных органов нами отмечены аналогичные структурные изменения, не зависящие от пола на всех стадиях адаптационного процесса.

Количество лейкоцитов, циркулирующих в периферической крови в различные периоды адаптационного процесса, независимо от серии опыта, находилось в пределах референтных значений [14, 53, 78]. При анализе качественного состава этих клеток у лактирующих самок установлен более ярко выраженный лимфоцитарный профиль лейкоцитарной формулы, чем у беременных. Стоит отметить, что для кроликов характерен лимфоцитарный профиль крови [83]. Расчётные значения лейкоцитарных индексов на начальном этапе формирования адаптационных изменений были выше у племенных самцов, чем у крольчих, за исключением ИЛСОЭ у беременных и ИЛГ, ОИ, ЛИ у лактирующих самок.

Развитие гиперкератоза, аллопеций и появление оmozоленного участка на опорной части ППЗК во II стадию адаптационного процесса сопровождалось снижением количества, уменьшением размеров и слабой выраженностью границ лимфатических фолликулов в подколенном лимфатическом узле, отсутствием в них вторичных герминативных центров, что могло указывать на ограничение процесса пролиферации В-лимфоцитов и миграцию активированных форм в кровяное русло и область кожи, дренируемой данным лимфатическим узлом [136]. Появление признаков лимфоидного истощения в мозговом веществе свидетельствовало об ослаблении клеточного звена иммунитета, снижении пролиферативной активности Т-лимфоцитов [52].

Отсутствие герминативных центров в белой пульпе селезенки позволяло вести речь о снижении митотической активности лимфоцитов и их повышенном выходе в кровяное русло [41, 180]. Нами в трех сериях опытов показано увеличение количества лимфоцитов, что было особенно выражено у самцов-производителей (рисунок 37). Скопление эритроцитов в красной пульпе селезенки и отложение в ней гемосидерина указывало на повышенный фагоцитарный распад эритроцитов с последующим депонированием железа в форме гемосидерина, что обнаруживалось у самок в период активного лактопоеза [224]. Так, увеличение

среднего объема эритроцитов (MCV) и снижение уровня гемоглобина в данный период у лактирующих самок указывало на преобладание в кровеносном русле молодых форм эритроцитов [85, 119].

В период напряжения регуляторных механизмов граница между мозговым и корковым слоями тимуса была стерта, наблюдалось снижение количества лимфоцитов, что соответствовало изменениям при акцидентальной инволюции. Данные морфологические изменения могут быть связаны с повышенным уровнем кортикостероидов в крови, что провоцировало переход лимфоцитов в кровяное русло на фоне снижения их пролиферативной активности и возросшей гибели данных клеток [2, 63]. Замещение функционально активной паренхимы тимуса на жировую ткань и отсутствие телец Гассала могло свидетельствовать о нарушении дифференциации Т-лимфоцитов и, как следствие, ослабление клеточного звена иммунитета [117].

Несмотря на показанные морфофункциональные изменения в иммунокомпетентных органах, общее количество лейкоцитов имело лишь тенденцию к увеличению у самцов и лактирующих самок, и к снижению у сукольных.

Стоит отметить, что количество различных видов лейкоцитов оставалось стабильным во всех сериях опытов, за исключением возрастания эозинофилов у самцов, и их снижении у беременных самок, но только в относительных значениях, а в абсолютных данное колебание имело характер тенденции. У лактирующих самок наблюдалась аналогичная тенденция по колебаниям уровней базофилов, при наличии достоверной разницы в относительных значениях, в абсолютных устанавливалась только тенденция к снижению. Выявленные изменения лейкоцитарных индексов в трех сериях опытов носили характер тенденции, за исключением возрастания индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов у беременных самок, что позволяло говорить о преобладании клеточных иммунных механизмов над гуморальными [95].

При дальнейшем развитии адаптационных процессов и возникновении стадии перенапряжения регуляторных механизмов в иммунокомпетентных органах нарастала акцидентальная инволюция, характеризующаяся более глубоким лим-

фоидным истощением и замещением паренхиматозной на жировую или соединительную ткани. Необходимо отметить, что жировая дистрофия у лактирующих самок имела более выраженный характер, чем у племенных самцов. Несмотря на стабильное общее количество лейкоцитов, данные изменения приводили у самцов-производителей к псевдоэозинофилии, эозинопинии, лимфоцитопении относительно предыдущей стадии адаптации и базофилии относительно животных, имеющих минимальное напряжение регуляторных систем.

В это же время у лактирующих самок установлены эозинофилия относительно I стадии адаптации и базофилия относительно II. У беременных самок в III стадию в относительных значениях возрастало количество эозинофилов в сравнении с животными в стадию напряжения регуляторных систем организма, и снижалось относительно группы без видимых изменений на опорной части ППЗК.

Установленное повышение количества эозинофилов и базофилов, а также колебания псевдоэозинофилов свидетельствовало о нарастающем влиянии стресс-реализующих систем на фоне снижения резервных сил организма в иммунокомпетентных органах. Так, эозинопения у самцов-производителей могла быть связана с более высоким уровнем подавления дифференцировки предшественников эозинофилов в красном костном мозге [54] и активной их миграцией в сетчатый слой дермы.

Тенденция роста лейкоцитарных показателей у беременных самок была обусловлена активацией системы кортиколиберин-кортикотропин-глюкокортикоиды и ослаблением обратной связи [32].

Изменения в лейкоцитарных индексах у самцов-производителей в III стадию адаптационного процесса носили достоверный характер относительно II стадии адаптации. Возрастание индекса Кребса свидетельствовало о снижении функциональной активности клеточного иммунитета, фагоцитоза и возрастании роли неспецифического иммунитета в ответных реакциях [95, 97]; рост кровно-клеточного показателя говорил об активации стресс-реализующих систем [47]; увеличение ЛИИр, ЛИИм указывало на нарастание эндогенной интоксикации организма, активацию провоспалительных процессов и нарушение иммунологиче-

ской реактивности. Имеющаяся незначительная тенденция к изменению индекса соотношения лейкоцитов и СОЭ позволяла вести речь об отсутствии острой воспалительной реакции в организме кроликов в данную стадию адаптации [91]. Снижение параметров ИЛГ, указывало на уменьшение уровня лимфоцитов в циркулируемой крови на фоне возрастания гранулоцитов [36], что подтверждалось сокращением значений ОИ и ЛИ.

Следует отметить, что у сукольных и лактирующих самок в III стадию адаптационной реакции достоверных сдвигов в лейкоцитарных индексах не установлено.

Анализ состояния обменных процессов в I стадию адаптации показывал, что значительной разницы в концентрации общего белка, мочевой кислоты, во всех трех сериях опытов не было. У сукольных самок, в сравнении с самцами-производителями и лактирующими самками, установлен более низкий уровень креатинина, мочевины, общего билирубина, что обусловлено гломерулярной гиперfiltrацией [216] и повышенной нагрузкой, как на почки, так и на весь организм в период развития беременности [153]. Уровень глюкозы не имел значительной вариации во всех сериях опытов. Самые низкие показатели холестерина регистрировались у беременных самок, а самый высокий уровень триацилглицерола – у лактирующих крольчих.

Следует отметить, что в печени животных в данную стадию адаптационного процесса, независимо от половой принадлежности, отмечалась дисконфлексация балок на фоне начальных признаков развития гидрорической дистрофии и круглоклеточной инфильтрации области желчных протоков.

На II стадии адаптации у самцов происходило (Рисунок 37) увеличение концентрации общего белка в сыворотке крови на фоне тенденции к росту белковых фракций. Концентрация мочевины в сыворотке крови снижалась, что может свидетельствовать об активации анаболизма белков и ограничении стресса в организме [79]. Сокращение уровня общего билирубина могла указывать на снижение скорости выведения стареющих эритроцитов из циркулирующей крови [142].

Так, в крови самцов снижался средний объём эритроцитов (MCV), что указывало на преобладание в кровеносном русле более зрелых форм эритроцитов [119].

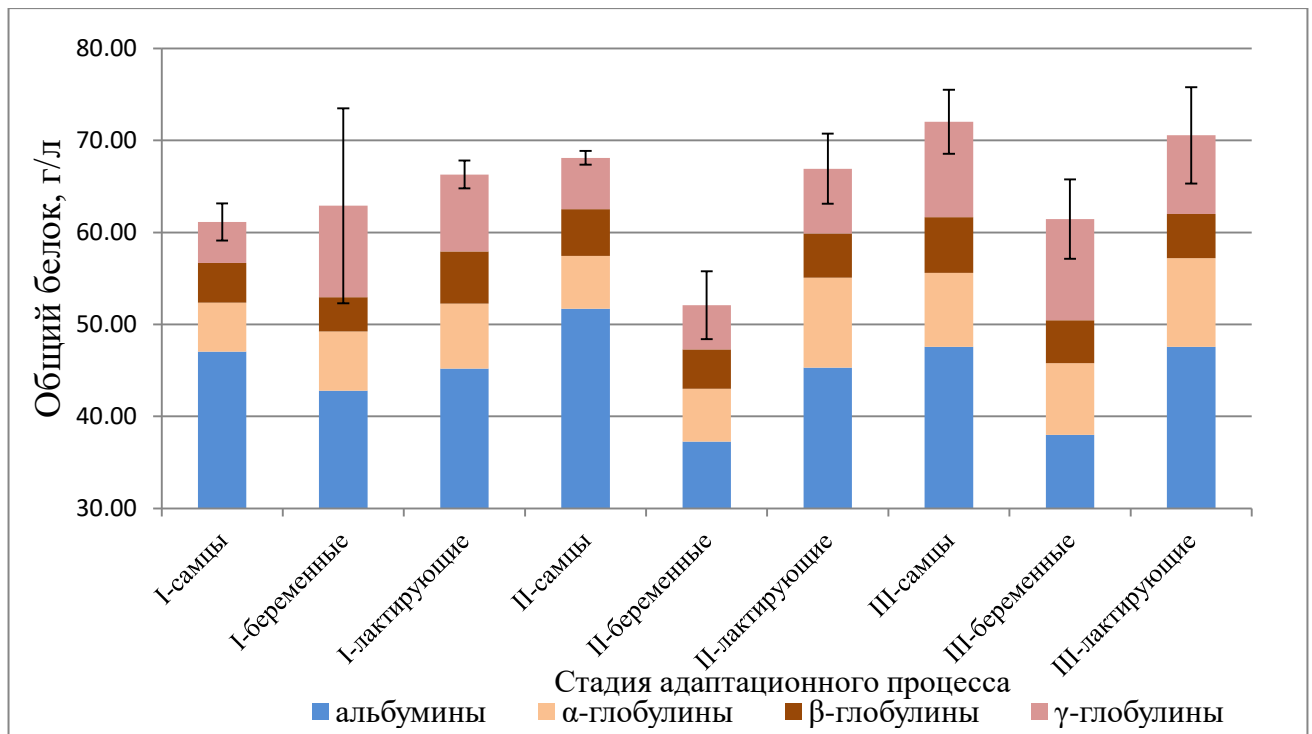


Рисунок 37 – Концентрации общего белка и его фракций в зависимости от стадии адаптационного процесса, г/л

На фоне нарастающих деструктивных изменений в печени, проявляющихся возрастанием гидропической дистрофией, распадом и лизисом ядер гепатоцитов, происходило снижение ферментативной активности АлАТ и АсАТ. При описанной картине гистологической структуры печени активность данных трансфераз должна наоборот возрастать. Их снижение могло свидетельствовать об активном использовании АлАТ и АсАТ в глюконеогенезе, что вызывало повышение уровня глюкозы в сыворотке крови у самцов-производителей [163, 179].

Увеличение концентрации триацилглицерола связано с активацией его синтеза в печени, что могло способствовать более легкой активации макрофагов [75, 197].

Уровень холестерина в сыворотке крови при выявленных гистоморфологических изменениях в печени у самцов-производителей имел тенденцию к снижению, что могло свидетельствовать об увеличении его использования в синтезе

клеточных мембран в ходе митотического деления клеток и формировании рогового слоя эпидермиса [8, 64].

У беременных самок в стадию напряжения регуляторных систем (II стадия) на уровне тенденции к снижению находились общий белок и его фракции, за исключением  $\beta$ -глобулинов.

Доставверное увеличение концентрации креатинина (Рисунок 38) и возрастание мочевины в сыворотке крови могло свидетельствовать об активации белкового катаболизма в мышечной ткани и снижении резорбционных возможностей почек [2, 79, 146].

Активность АлАТ, концентрация триацилглицерола, глюкозы и холестерина показали изменения, характерные для первой серии опыта. Уровень АсАТ незначительно повышался.

У самок в период лактации во II стадию адаптационного процесса концентрация общего белка и его фракций оставались стабильными, и, хотя в относительных значениях установлено увеличение  $\alpha$ -глобулинов, при расчете абсолютных показателей данных колебаний не выявлено. Гистоструктурные изменения в печени аналогичны таковым у самцов, также как и отклонения в активности трансаминаз, которые, однако, были менее выражены и имели характер тенденций. Значения показателей мочевины, билирубина, креатинина, белковых фракций, триацилглицерола, глюкозы и холестерина не имели существенных изменений в сыворотке крови самок на фоне активного лактопоза. Поддержание стабильного уровня холестерина во время лактации могло быть обусловлено его активным синтезом в молочной железе [130].

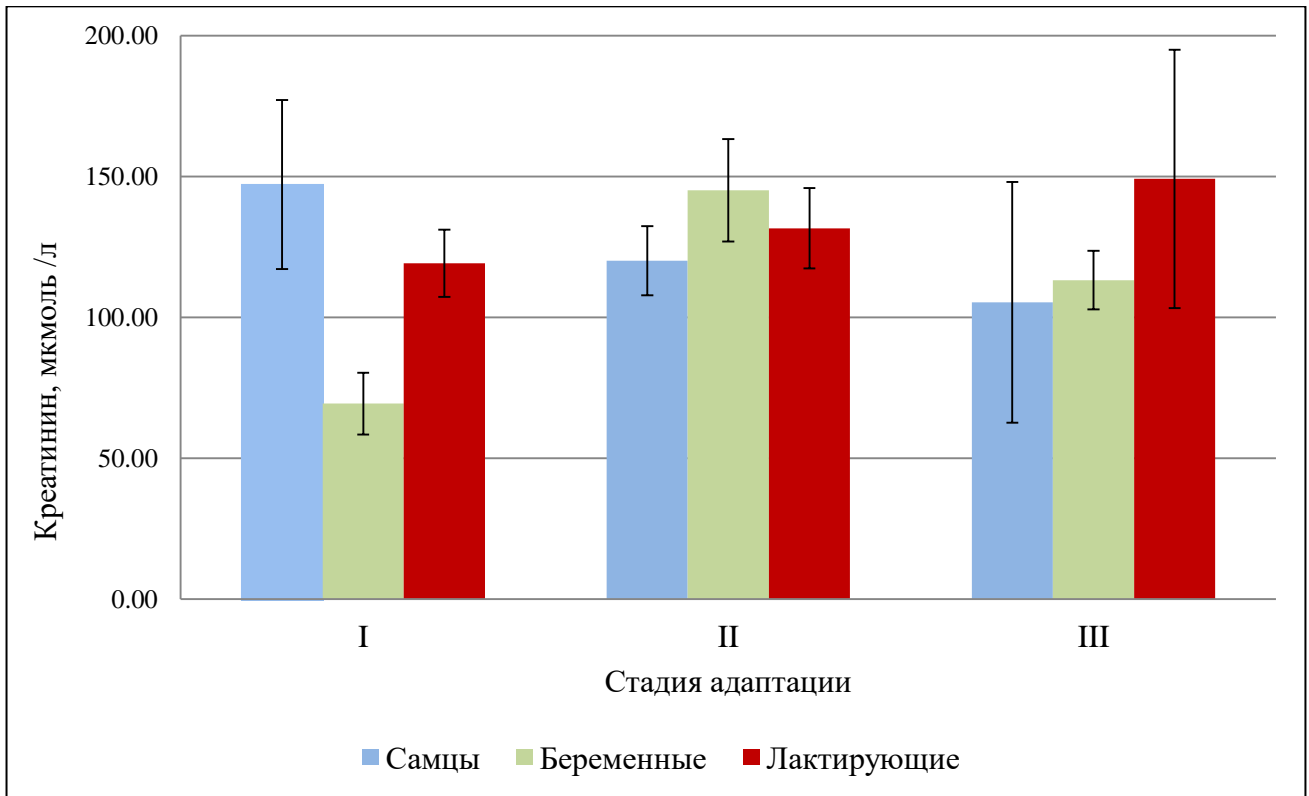


Рисунок 38 – Концентрация креатинина в зависимости от стадии развития адаптационного процесса, мкмоль/л

У самцов перенапряжение регуляторных систем организма (III стадия) приводило к дальнейшему росту концентрации общего белка относительно I стадии адаптации достоверно, и II – на уровне тенденции, что происходило за счет возрастания значений  $\alpha$ -глобулинов, и  $\beta$ -глобулинов (относительно I стадии) и  $\gamma$ -глобулинов (на уровне тенденции). Данные изменения позволяли активировать транспортную функцию крови, увеличить уровень циркулирующего пула системы комплемента и иммунологических комплексов [120, 164]. Следует отметить, что, несмотря на снижение концентрации альбумина в относительных значениях, в абсолютном выражении изменений не установлено. Увеличение общего билирубина (относительно II стадии адаптации, и на уровне тенденции относительно I) могло свидетельствовать об активной утилизации эритроцитов, а его возрастание позволяло организму увеличивать возможности антиоксидантной системы, снижать инсулинорезистентность тканей, замедлить классический путь активации комплемента и ингибировать иммиграционную активность лейкоцитов [215, 228]. В то же время, увеличение концентрации мочевины до уровня, отмеченного на I ста-

дии (Рисунок 39), могло говорить об активизации катаболизма белков, без вовлечения в данный процесс мышечной ткани, на что указывала тенденция к снижению креатинина [23, 146].

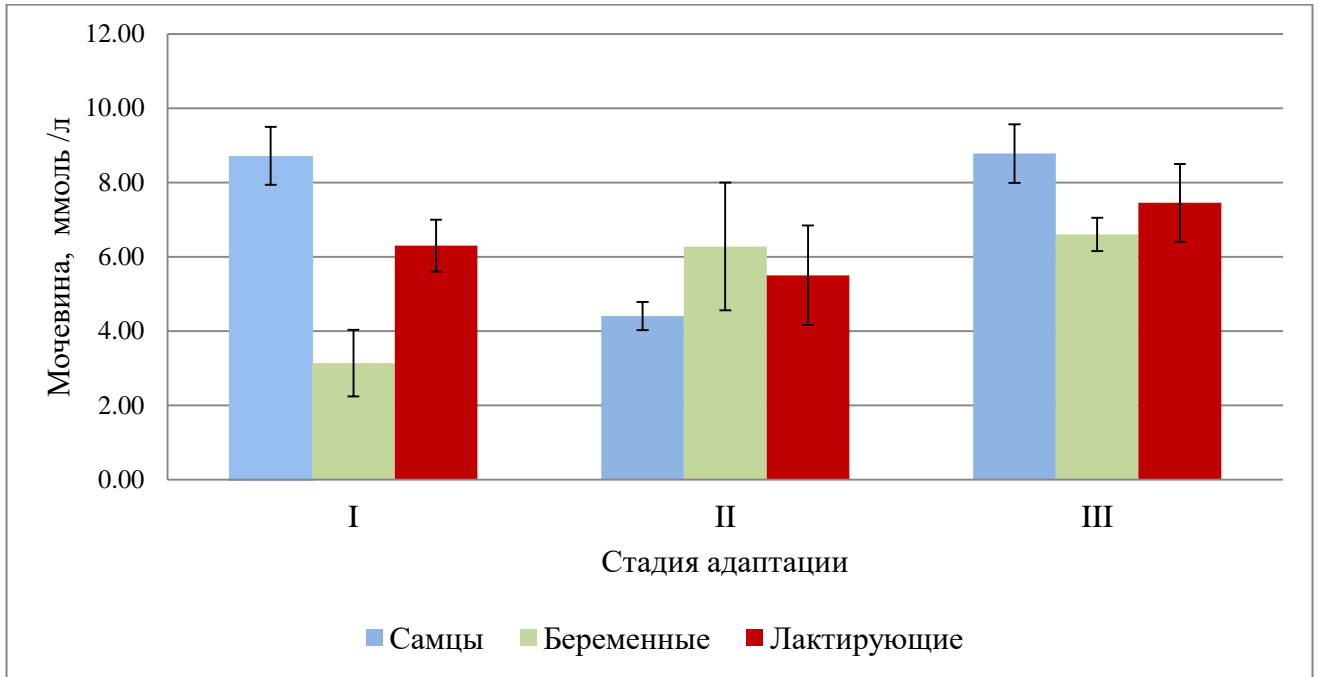


Рисунок 39 – Концентрация мочевины в зависимости от стадии развития адаптационного процесса, ммоль/л

Рост активностей АлАТ, АсАТ (Рисунок 40), относительно II стадии адаптации, но не превышающих значений полученных в I, мог быть связан с развитием жировой дистрофии клеток печени и круглоклеточной инфильтрации портальных трактов, выходящей за пограничную пластину с одновременным уменьшением их использования в глюконеогенезе, о чем свидетельствовало снижение уровня глюкозы относительно животных с признаками напряжения регуляторных систем организма [163, 179]. Кроме того, замедлялся синтез триацитилглицерола (по сравнению с I стадией адаптации), что могло указывать на снижение уровня энергообеспечения организма и снижении адаптационных возможностей организма и, как следствие, развитие дезадаптации [89]. Уровень холестерина существенно не изменялся.

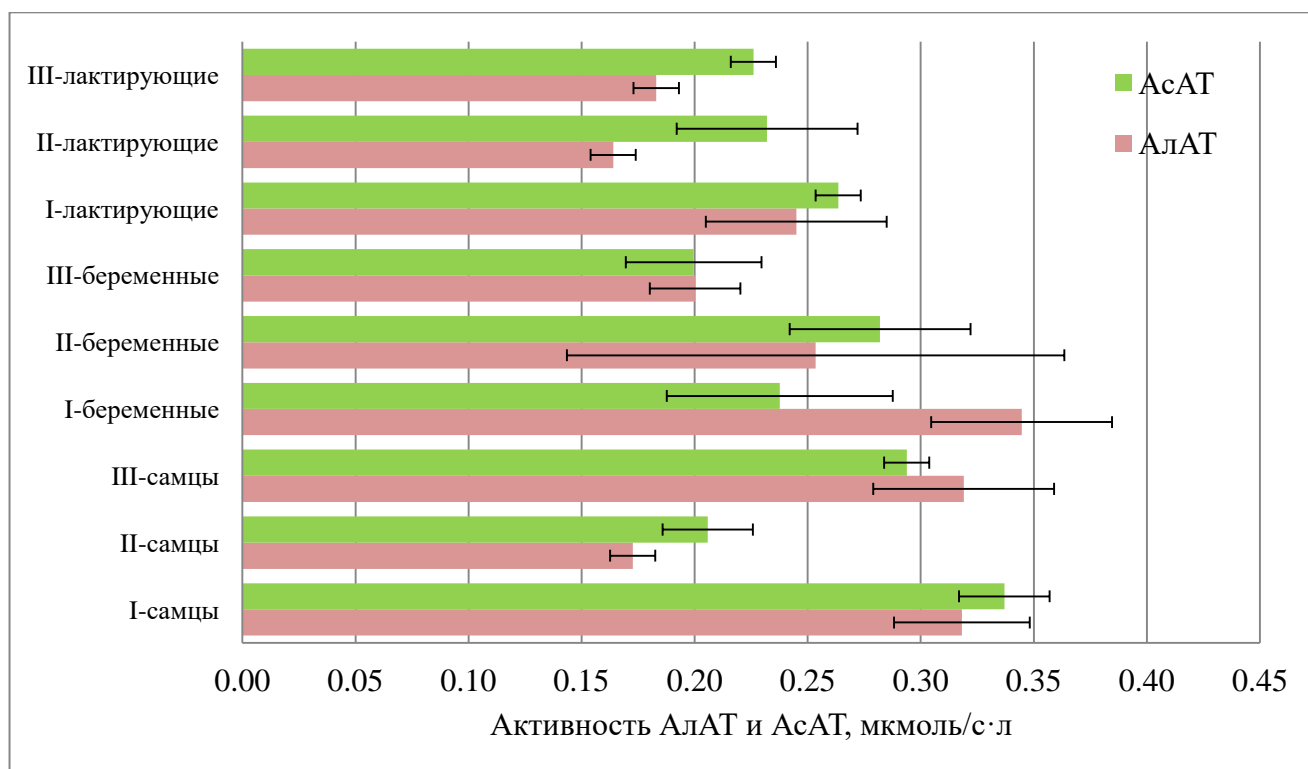


Рисунок 40 – Активность трансаминаз в зависимости от стадии адаптационного процесса, мкмоль/с·л

У беременных самок в фазу перенапряжения регуляторных процессов (III стадия) происходил рост (относительно предыдущей стадии адаптационного процесса) концентрации общего белка и  $\gamma$ -глобулинов. Снижение альбуминов являлось относительным. В абсолютных значениях данная динамика не наблюдалась. Кроме того показано увеличение концентрации мочевины и креатинина относительно I стадии адаптации.

Процессы, происходящие на III стадии (в период перенапряжения регуляторных систем) в организме сукольных самок, могли указывать на активацию гуморального звена иммунной системы на фоне катаболических процессов, происходящих в белковом обмене за счет мышечной ткани и снижения фильтрационной активности почек, характерной для данного физиологического состояния [103, 120, 129, 216].

Снижение активностей ферментов АлАт и АсАТ (на уровне тенденции) относительно I стадии адаптации могло указывать на использование аминокислот в глюконеогенезе [163, 179]. Однако, несмотря на данные механизмы, уровень глюкозы в сыворотке крови имел тенденцию к снижению.

Концентрации общего белка, белковых фракций, креатинин, общий билирубин, мочевины, мочевая кислота, активности исследованных трансаминаз у самок в III стадию адаптационного процесса на фоне лактопоза оставались стабильными и не имели значительных отклонений в сравнении со II стадией, несмотря на развитие деструктивных изменений в печени. Это могло свидетельствовать о стабильном белковом обмене в связи с особенностями гормональной регуляции, в частности, кортизола во время беременности и активации приспособительно-компенсаторных механизмов, связанных с данным физиологическим состоянием [31, 217, 225]. При этом у животных наблюдалось увеличение показателей концентрации триацилглицерола (Рисунок 41), что могло быть связано с дополнительным липидогенезом в молочной железе [130].

Отсутствие достоверных изменений в показателях мочевой кислоты во всех сериях, согласно стадиям адаптационного процесса, свидетельствовало о стабильном характере пуринового обмена и отсутствии окислительного стресса вне зависимости от стадии адаптации, пола и физиологического состояния [141, 152, 194, 195, 217, 225].

Активность щелочной фосфатазы по мере развития адаптации, независимо от пола и физиологического состояния, снижалась. Особенно ярко данные изменения выражены у племенных самцов и лактирующих самок. Снижение ЩФ в стадию напряжения регуляторных механизмов могло быть связано с повышенной деминерализацией костной ткани [219]. Дальнейшее прогрессивное уменьшение активности ЩФ могло приводить к мобилизации кальция и фосфора из костной ткани и использованию данного фермента для нейтрализации эндотоксинов и бактериальных компонентов [135].

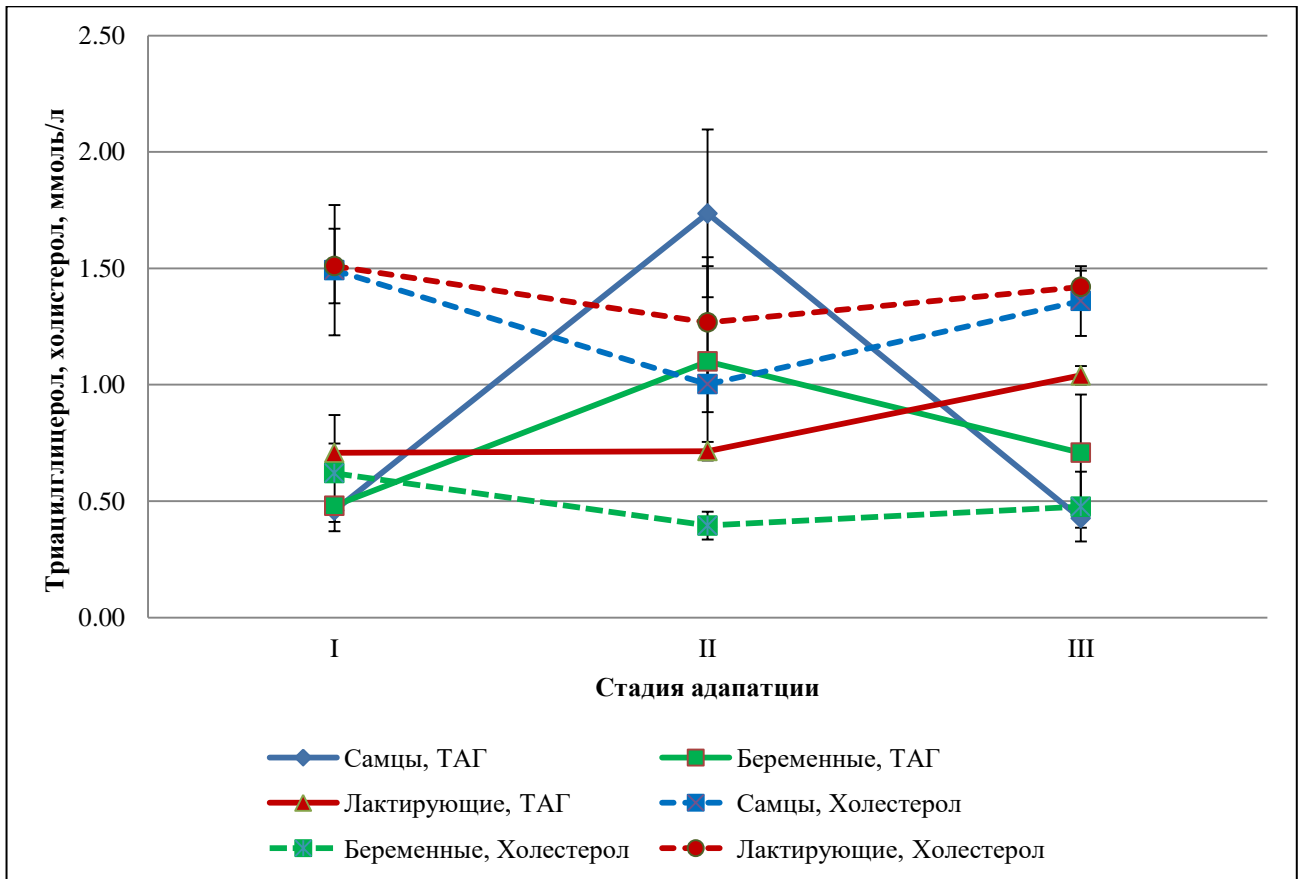


Рисунок 41 – Динамика концентрации ТАГ и холестерина в зависимости от стадии адаптационного процесса, ммоль/л

В ходе изучения параметров минерального обмена в условиях физиологической адаптации установлено, что в I стадию (минимального напряжения регуляторных механизмов) сукольные самки имели наименьшие значения концентраций исследуемых катионов и анионов по сравнению с таковыми, полученными в других сериях опытов, за исключением натрия, который максимален. Обратная зависимость показана для лактирующих крольчих. Они имели минимальный уровень натрия и наибольшие значения общего кальция и хлоридов. Племенные самцы, в сравнении с самками различного физиологического состояния, содержали наивысшие показатели неорганического фосфора, магния, калия, цинка, меди и железа (Таблица 6).

При развитии напряжения регуляторных систем (II стадия) у самцов основного стада и сукольных крольчих наблюдалась тенденция к увеличению концентраций ионов кальция в кровеносном русле относительно группы животных, не имеющей визуальных признаков адаптационного следа на кожных покровах

ППЗК, что могло быть связано со снижением уровня щелочной фосфатазы и мобилизации данного макроэлемента из костной ткани [17]. Этот механизм мог способствовать обогащению кожных покровов ионами кальция и, как следствие, увеличению градиента концентраций от базального к периферическим слоям кожи, позволяющего поддерживать защитные свойства посредством создания липидного барьера и стимулирования кератиноцитов к митозу, в ходе которых и формируется ороговение. На основании литературных данных можно предположить, что накопление его в межклеточном веществе способствовало репликации ДНК лимфоцитов и синтезированию иммуноглобулинов класса G плазмочитами [236].

При развитии перенапряжения регуляторных систем (III стадия) у самцов установлено снижение уровня общего кальция в крови, что могло способствовать уменьшению градиента концентрации кальция между слоями кожи и, как следствие, ингибированию активности ферментного аппарата, участвующего в поддержании рН, а возрастание последнего приводило к снижению устойчивости кожных покровов к стрессорам механической этиологии, развитию микрофлоры и угнетению регенерации [211]. Геморрагические изменения в дистальной части конечностей могли быть спровоцированы ингибированием транскрипционной и пролиферативной активностей  $\beta$ -катенина, с последующим нарушением эпидермального ответа на восстановление кожи [231].

У беременных самок на стадии перенапряжения регуляторных систем организма наблюдалась незначительная тенденция к увеличению общего кальция, в то время как у лактирующих крольчих значительных колебаний в концентрации данного показателя не отмечено.

Обмен кальция тесно связан с обменом фосфора. У самцов во II стадию адаптации уменьшение концентрации неорганического фосфора (Рисунок 42) могло указывать на активное его использование в энергетическом обмене (в связи с высокой энергоемкостью адаптационного процесса) и стимуляцию местного тканевого иммунитета кожных покровов на ППЗК за счет активации фагоцитоза и хемотаксиса гранулоцитов [151, 200]. При развитии перенапряжения регуляторных систем дальнейшее снижение уровня фосфора (относительно I стадии адап-

тации и на уровне тенденции относительно предыдущей) могло говорить о прогрессирующем дефиците энергетического материала, снижении возможностей буферных систем, необходимых для сохранения на физиологическом уровне водородного показателя, а также недостатке пластического материала для синтеза клеточных мембран, что могло приводить к образованию геморрагических изменений на ППЗК [39, 66, 148, 214, 218].

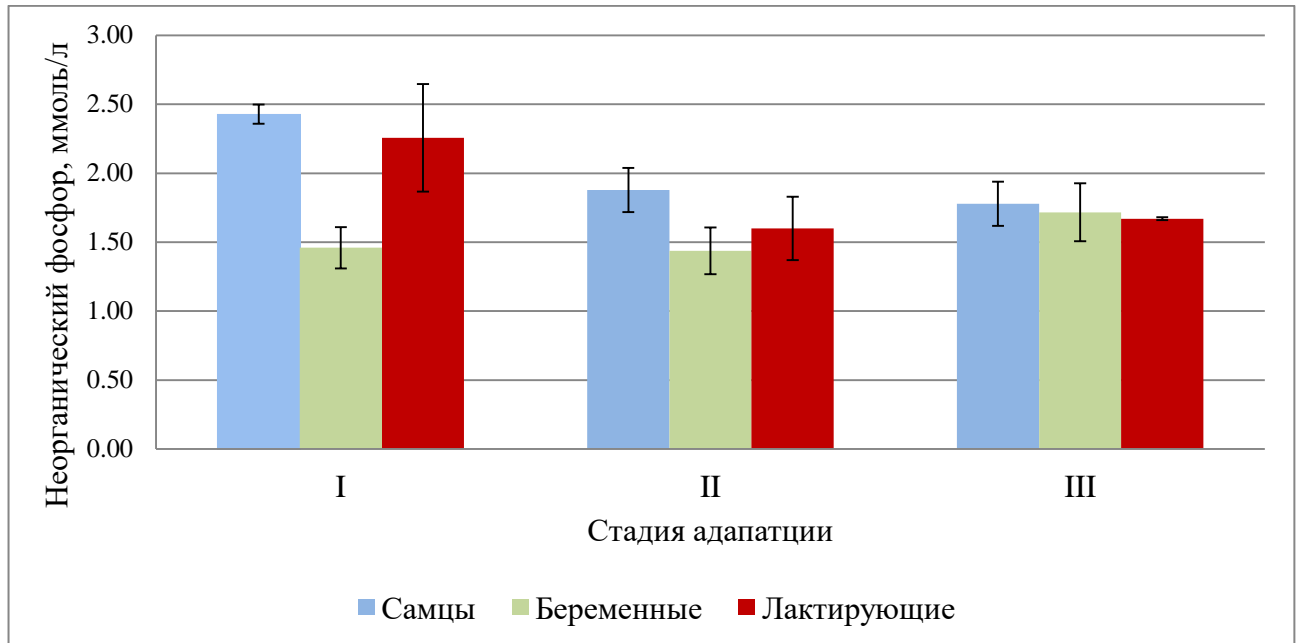


Рисунок 42 – Концентрация неорганического фосфора в сыворотке крови кроликов в зависимости от стадии адаптационного процесса, мкмоль/л

У беременных и лактирующих самок значительных колебаний в концентрациях неорганического фосфора в сыворотке крови не установлено, что могло свидетельствовать о стабильном характере метаболизма данного макроэлемента вне зависимости от физиологического состояния.

Уровни ионов хлора у самцов, а также беременных и лактирующих крольчих на всех стадиях адаптации существенно не изменялись, что может свидетельствовать об отсутствии заметных отклонений в концентрациях данного катиона.

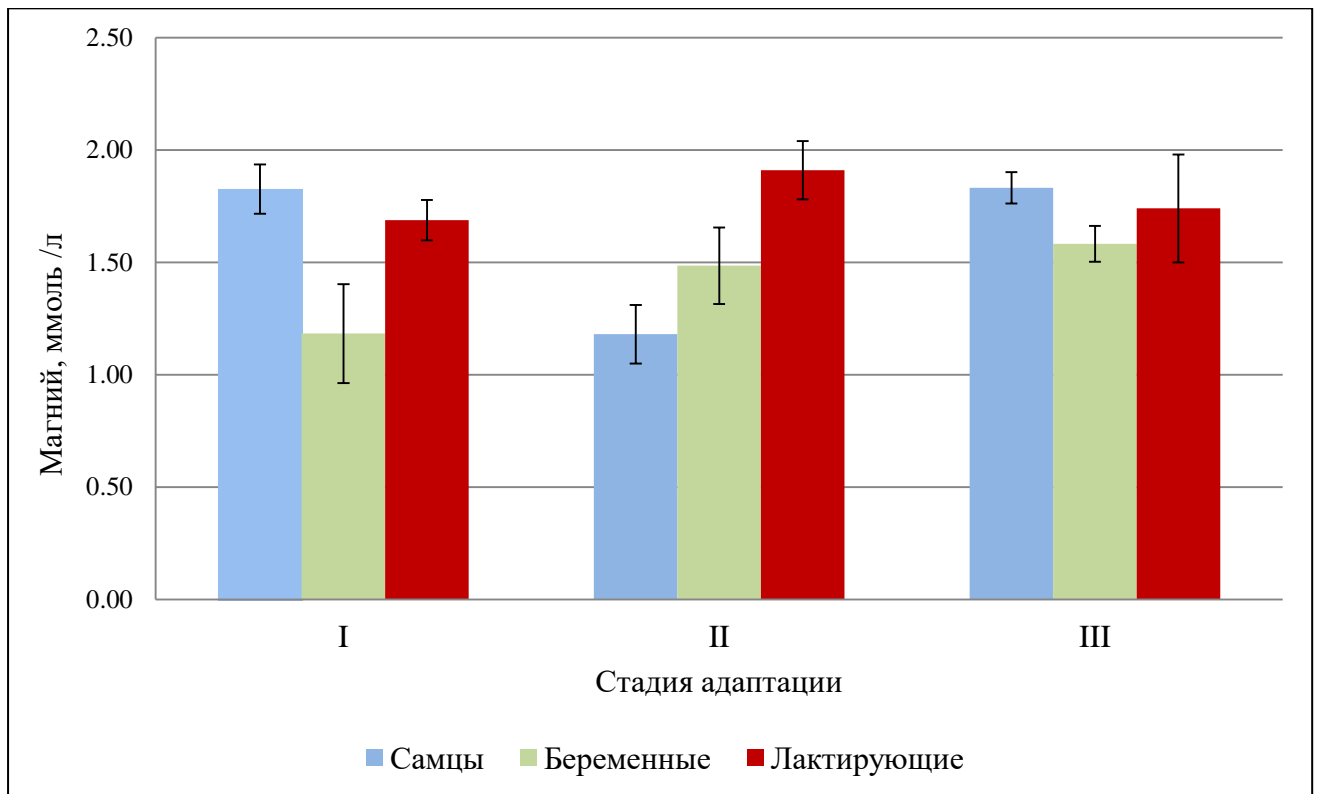


Рисунок 43 – Концентрация магния в сыворотке крови кроликов в зависимости от стадии адаптационного процесса, ммоль/л

В стадию напряжения регуляторных механизмов снижение концентрации ионов магния в кровяном русле у самцов (Рисунок 43) могло быть вызвано его использованием в энергетическом обмене в качестве Кофакторов ферментов, участвующих в гликолизе и глюконеогенезе, что согласовывалось с полученными нами результатами исследования трансфераз. Также возможно его участие в поддержании липидного обмена, в ограничении свободнорадикальных процессов и экранировании от перевозбуждения нервных клеток, продукции простаглицлина, фактора ингибирования тромбоцитов и простаглицлина  $E_1$ , обладающих противовоспалительным действием. Все перечисленные выше эффекты позволяли организму более продуктивно противостоять стрессовым факторам [1,33, 118, 182, 232]. При перенапряжении регуляторных систем организма (стадия III) наблюдалось возрастание уровня исследуемого катиона до значений, полученных нами на I стадии адаптационного процесса, что могло указывать на утнетение мобилизационных возможностей организма.

У беременных и лактирующих самок достоверной разницы между показателями концентрации ионов магния в различные стадии адаптации не установлено.

Концентрация ионов натрия у самцов также не зависела от стадии адаптации, что может указывать на его стабильный метаболизм.

У сукольных самок снижение данного катиона во II стадию адаптации при неизменяемых параметрах в III относительно I (Таблица 16) могло указывать на использование катионов натрия для поддержания более высокого осмотического давления в верхних слоях кожных покровов. Повышенный градиент концентрации ионов натрия активировал макрофаги и мононуклеарные фагоциты к хемотаксису в исследуемую область кожи. При воздействии осмотического стресса на макрофаги, последние выделяли фактор роста эндотелия сосудов, что приводило к гиперплазии капиллярной сети [144, 227].

Согласно литературным данным, под влиянием альдостерона катионы натрия, в пределах физиологических значений, участвовали в укреплении эндотелиального слоя стенки сосудов и ограничении секреции оксида азота, в связи с чем уменьшение концентрации этого иона в сосудах стимулировало образование геморрагических изменений на ППЗК [207].

У лактирующих самок в ходе реализации процесса адаптации увеличение уровня ионов натрия в стадии напряжения регуляторных систем организма могло указывать на повышение его концентрации во внеклеточном веществе, что стимулировало активизацию системы мононуклеарных фагоцитов и макрофагов, а также укрепление капиллярных стенок [172, 227]. Снижение данного показателя на III стадии способствовало развитию геморрагических изменений на ППЗК.

Снижение концентрации ионов калия в крови самцов (Рисунок 44) при формировании оmozоленности на кожных покровах ППЗК могло приводить к уплотнению эндотелиальных клеток и снижению концентрации оксида азота [207]. При появлении геморрагических изменений в указанной выше области наблюдалось его увеличение относительно II стадии адаптации, что могло вызывать снижение скорости синтеза супероксид-аниона и других активных форм кислорода моноцитами и макрофагами, приводящее к ограничению окислительного

стресса в кожных покровах, испытывающих значительную физиологическую нагрузку [206].

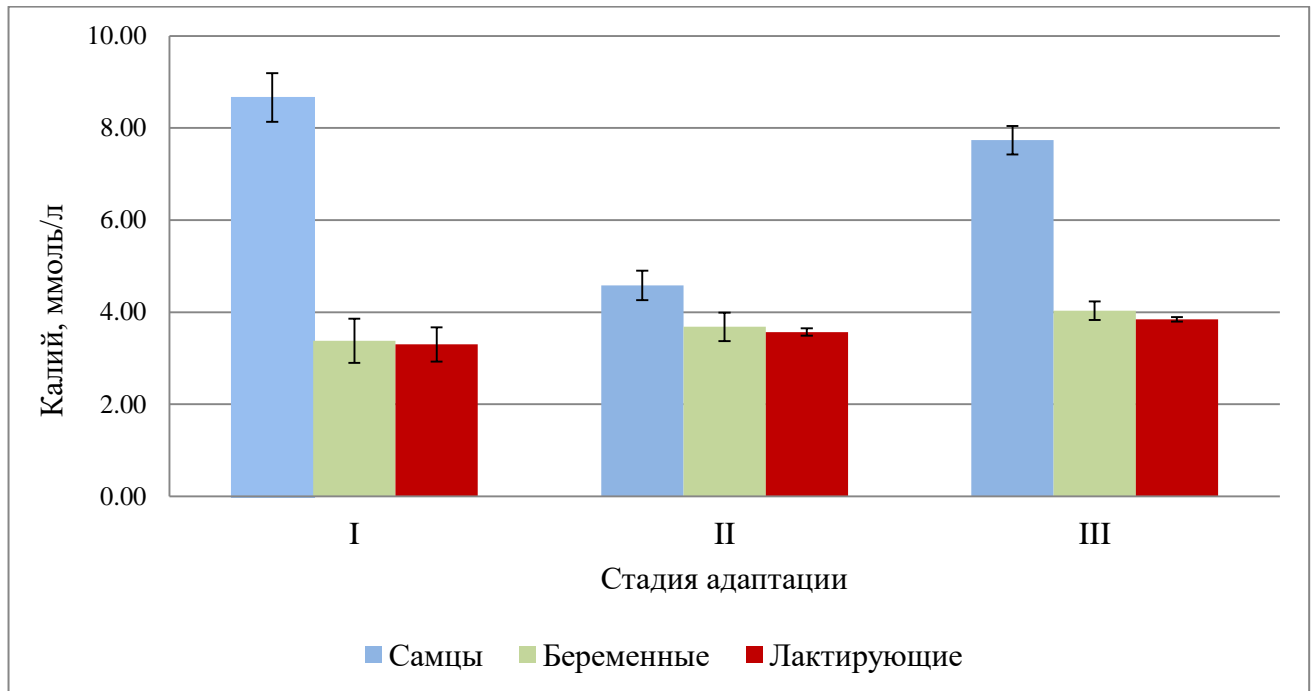


Рисунок 44 – Концентрация калия в сыворотке крови в зависимости от стадии адаптационного процесса, ммоль/л

У беременных самок наблюдалась последовательная тенденция к увеличению данного катиона в процессе развития адаптации. Для лактирующих крольчих было характерно также возрастание ионов калия, особенно в III стадии относительно самок с напряжением регуляторных систем организма, что аналогично изменениям в III стадию у самцов.

У самцов-производителей с аллопециями на ППЗК снижение концентрации ионов цинка (Рисунок 45) могло указывать на использование его в различных метаболических реакциях, направленных на снижение отрицательных воздействий, вызванных стрессовыми факторами.

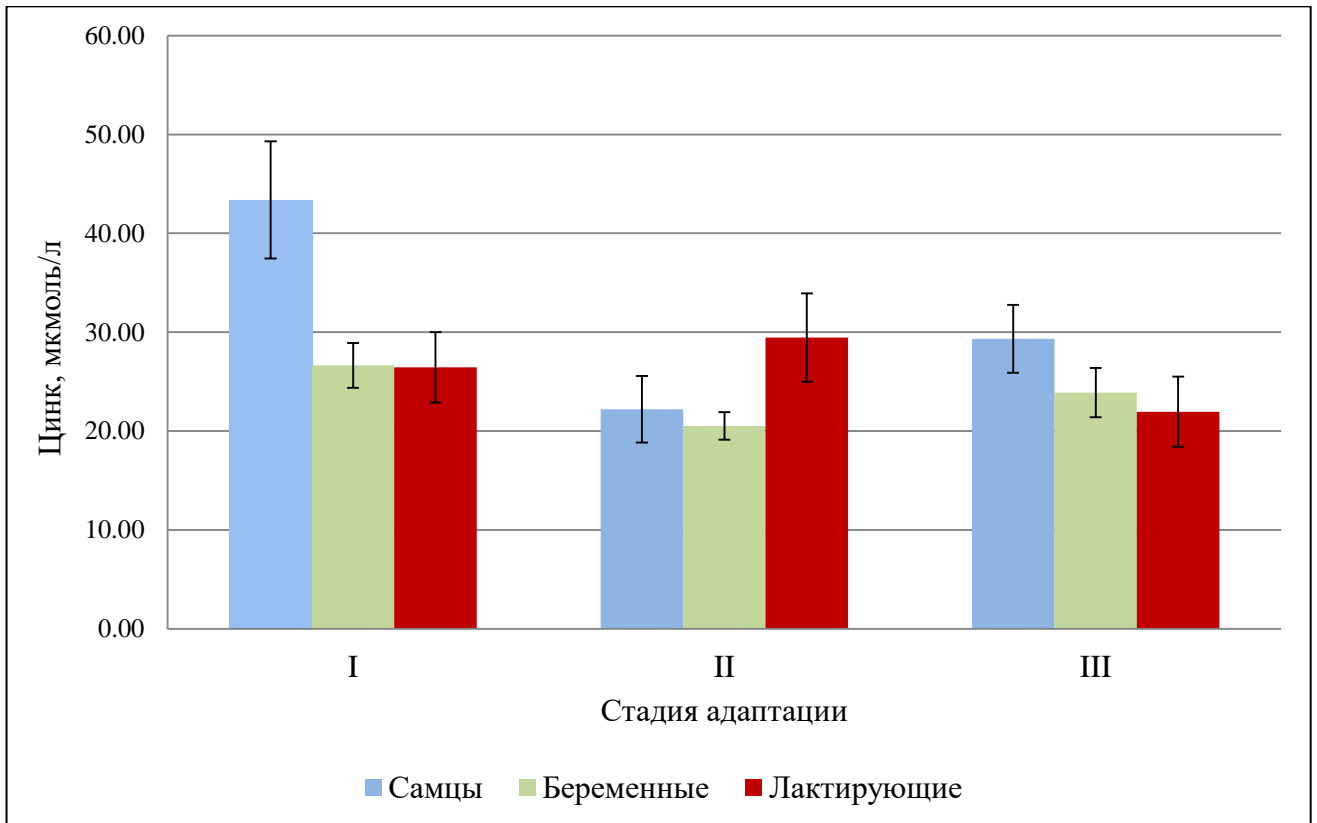


Рисунок 45 – Концентрация цинка в сыворотке крови в зависимости от стадии развития адаптационного процесса, ммоль/л

Данный катион ингибировал окислительный стресс и воспалительную реакцию (замедляя высвобождение провоспалительных цитокинов), функциональную активность тучных клеток и базофильных гранулоцитов, окисление белков и нуклеиновых кислот, участвовал в стимуляции синтеза металлопротеина и активности каталазы, обладающих антиоксидантными свойствами [102, 154, 232, 238]. Данный микроэлемент участвовал в активации металлопротеинкиназы, стимулирующей регенеративные процессы и сохраняющей структуру дермы, активировал кератинизацию и миграционную активность кератиноцитов [102]. В следующую, III стадию адаптационного процесса у самцов была установлена тенденция к увеличению концентрации катионов цинка, что могло указывать на перенапряжение регуляторных систем и снижение интенсивности описанных выше процессов.

В то время как у самцов описанные выше изменения были достоверными, результаты, полученные на беременных самках, показали лишь тенденцию к изменениям аналогичной направленности.

У лактирующих крольчих достоверных колебаний в данном показателе не установлено.

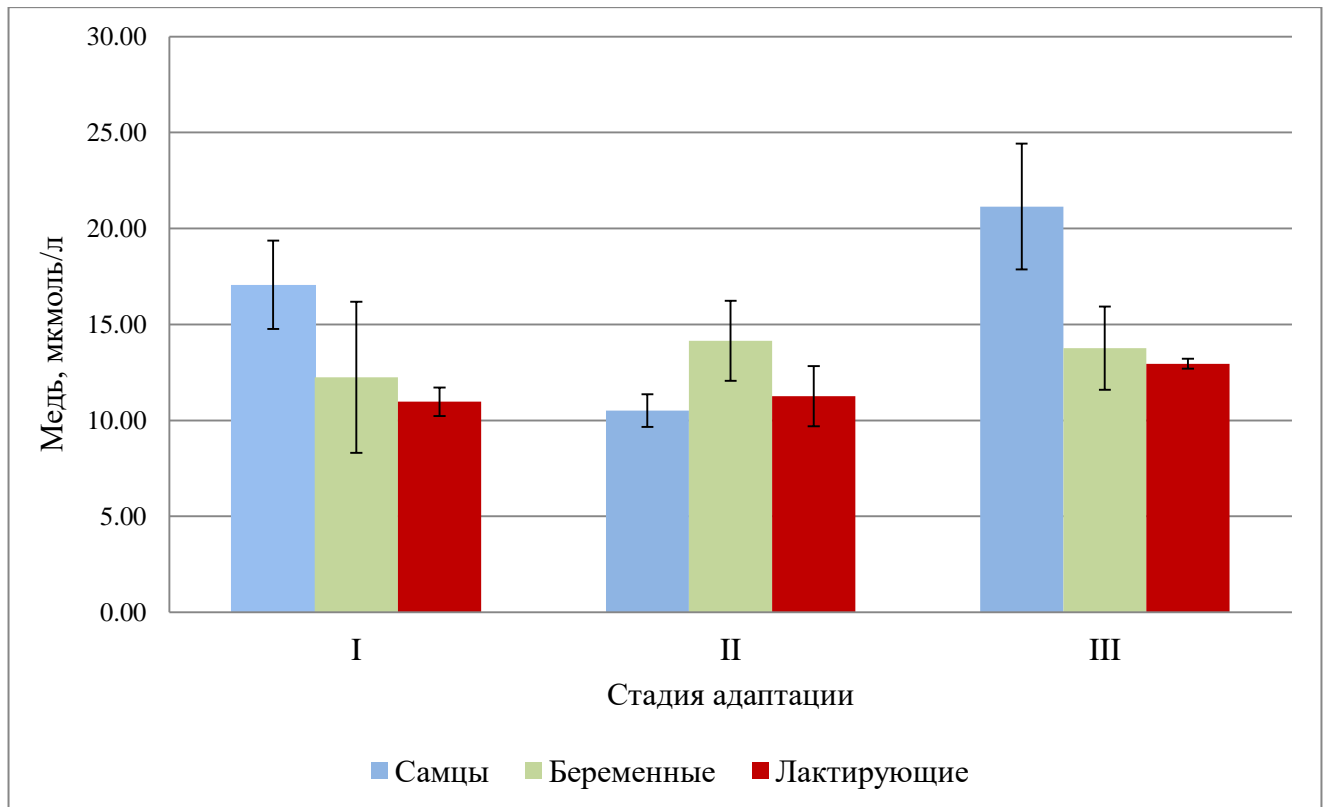


Рисунок 46 – Концентрация меди в сыворотке крови в зависимости от стадии адаптационного процесса, мкмоль/л

На II стадии адаптации показано снижение концентрации ионов меди у самцов (Рисунок 46). На основании литературных данных, это могло свидетельствовать об активизации использования данного микроэлемента в реакциях, устанавливающих равновесие между про- и антиоксидантной системами, а также ингибирующими распад оксида азота продуктами перекисного окисления липидов [33, 168]. У беременных и лактирующих самок в стадию напряжения регуляторных процессов значительных отклонений, в сравнении с животными I стадии, не выявлено.

При достижении III стадии (перенапряжения регуляторных систем организма) нами показано увеличение концентрации катионов меди у самцов (относительно II) и у лактирующих самок (относительно I), что могло свидетельствовать об увеличении его выхода из печени и снижении использования в синтезе церулоплазмينا, что приводило к невозможности компенсировать повреждения,

вызванные стрессовым фактором [74]. У беременных самок в III стадию адаптации значительных изменений в метаболизме меди не установлено.

По мере развития адаптационного процесса для самцов характерно последовательное снижение концентрации железа в сыворотке крови, что наиболее выражено у животных III стадии с геморрагическими изменениями на ППЗК относительно I (Рисунок 47).

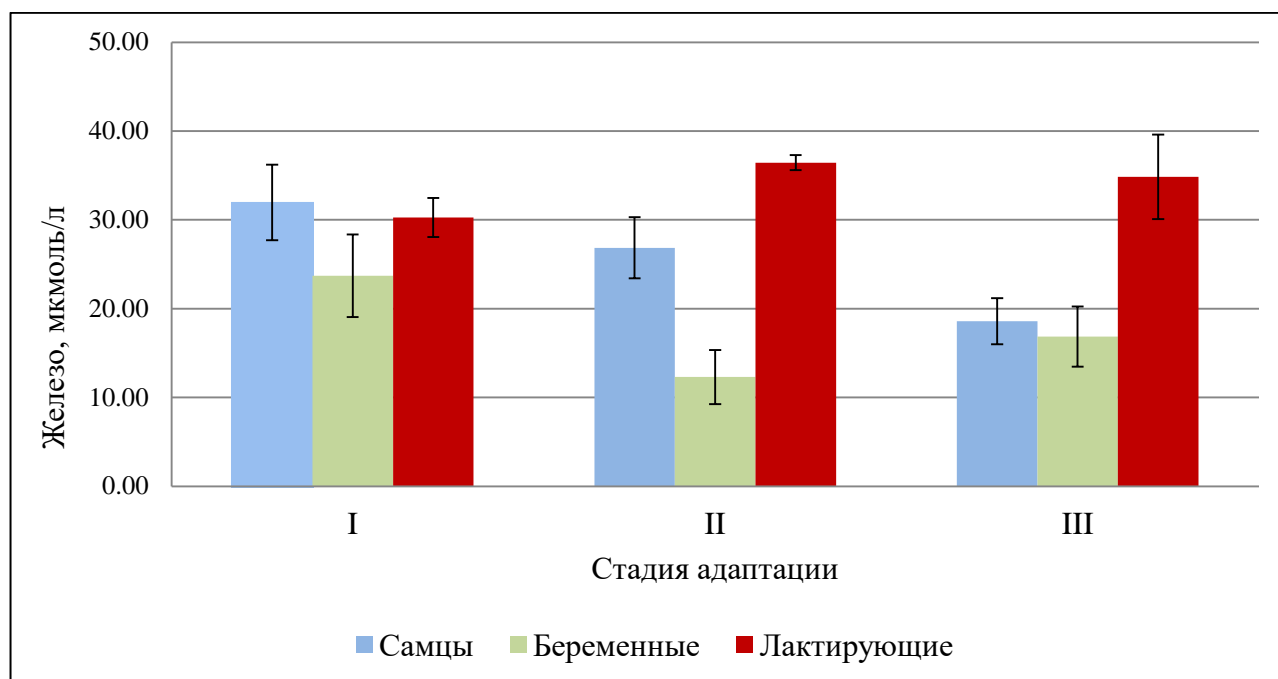


Рисунок 47 – Концентрация железа в сыворотке крови в зависимости от стадии адаптационного процесса, мкмоль/л

Возможно, данные изменения связаны с его участием в энергетическом обмене, в гомеостазе и регенерации кожных покровов. Накопление данного микроэлемента в слоях эпидермиса, осуществляемое за счет макрофагов, является неотъемлемой частью пролиферации эпителиальных клеток и роста волосяных фолликулов, однако слишком высокая концентрация ионов железа наоборот приводит к нарушению заживления кожи, что свойственно для явлений, наблюдаемых на III стадии адаптации [154, 233]. Снижение уровня железа в сыворотке крови могло быть связано с развитием механизма, препятствующего встрече данного катиона с патогеном, и заключалось в ряде физиологических реакций, возникающих под действием провоспалительных цитокинов и ограничивающих его вса-

сывание в желудочно-кишечном тракте с последующей стимуляцией накопления в макрофагах [154].

У беременных самок уровень железа оставался стабильным независимо от стадии адаптационного процесса, тогда как у лактирующих крольчих на II стадии (при развитии оомозоленности на дистальной части стопы) нами установлено достоверное повышение его уровня, что могло указывать на активацию механизмов гиперсенситизации посредством увеличения количества и аффинности рецепторного аппарата в ретикулярных клетках, связывающих трансферрин [56]. При дальнейшем развитии адаптационных изменений уровень данного микроэлемента был подвержен незначительному снижению.

### 3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Руководствуясь методическими приемами классификации адаптационных процессов (предложенных Р.М. Баевским) основанных на напряжении регуляторных систем адаптации, нами предложена градация адаптационных изменений, формирующихся у кроликов основного стада на плантарной поверхности задних конечностей при хроническом давлении сетчатого пола в условиях гиподинамии.

Отсутствие изменений и минимальное напряжение регуляторных систем отнесено нами к I стадии; проявляющиеся аллопециями и омоложенностями в исследуемой области, обусловленные напряжением регуляторных систем – ко II; геморрагические изменения на дистальной части задних конечностей при развитии перенапряжения – к III. Состояние срыва механизма адаптации и появления клинических признаков, указывающих на развитие болезни – срыв адаптации – к IV стадии.

Сделанные выводы основаны на первых трёх стадиях.

#### 3.1 ВЫВОДЫ

1. Стабильность показателей скорости оседания эритроцитов и количества лейкоцитов у кроликов подтверждают отнесение I, II и III стадии изменений, вызванных хроническим давлением на плантарную поверхность конечностей в условиях гиподинамии к адаптационным процессам.

2. Ретроспективный анализ племенного стада показал, что структурная адаптация развивается у кроликов с 90-суточного возраста и нарастает по мере увеличения живой массы. Среди ремонтного молодняка II стадию регистрировали у 40,0% самцов и 26,8% самок. Частота и степень выраженности адаптационных изменений присуща больше самцам (42,6%), чем самкам (23,6%) и зависит от живой массы: в процессе адаптации по мере развития от I стадии ко II, масса животных увеличивается, а от II к III – уменьшается.

3. Показатели дыхательной функции крови у кроликов ко II стадии адаптации улучшаются. У беременных самок увеличивается концентрация гемоглобина

на 20,8% ( $p < 0,05$ ), гематокрита – 17,8% ( $p < 0,05$ ), среднее содержание гемоглобина в эритроците – 19,9% ( $p < 0,01$ ), и цветового показателя – 19,9% ( $p < 0,01$ ). На фоне лактопоза гематокрит возрастает на 4%,  $p < 0,05$ . У самцов показан рост концентрации гемоглобина на 14,5%,  $p < 0,05$ .

При развитии III стадии у лактирующих крольчих количество эритроцитов снижается на 17,2% ( $p < 0,001$ ), гематокрит уменьшается до уровня животных I стадии, среднее содержание гемоглобина в эритроците возрастает на 16,0% ( $p < 0,05$ ) относительно II, при этом в печени установлены участки, богатые гемосидерином.

4. В I и II стадии индексы лейкоцитов вне зависимости от пола и физиологического состояния, стабильны. При этом показано истощение герминативных центров в иммунокомпетентных органах. Для III стадии характерно нарастание роли неспецифического звена иммунной системы, наиболее выраженные у самцов. В иммунокомпетентных органах прогрессирует лимфоидное истощение тканей.

5. Самцы имеют более выраженные адаптивные изменения метаболизма (азотистый, углеводно-жировой и минеральный), вызванные хроническим воздействием сетчатого пола на плантарную поверхность стоп в условиях гиподинамии. У беременных и лактирующих самок изменения в обменных процессах менее выражены, что свидетельствует о высокой адаптированности.

6. Особенности структур адаптационного следа в кожных покровах, иммунокомпетентных органах и печени не зависят от половой принадлежности животных.

7. В соскобах кожных покровов кроликов на I стадии адаптации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов не обнаружено. Для II стадии характерно присутствие резидентной микрофлоры – *S. xylosum*, *S. Gallinarum*, а III – их ассоциации с *S. aureus* и *Ent. malodoratus*.

### **3.2 ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ**

Животных с аллопециями и омоложенностями (II стадия) на плантарной поверхности конечностей можно оставлять в основном стаде и использовать в целях репродукции.

Кроликов с признаками геморрагических изменений на плантарной поверхности конечностей (III стадия) необходимо подвергать выбраковке т.к. данное состояние не стабильно и достаточно быстро может переходить в IV стадию с последующим развитием пододерматита.

### **3.3 ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Дальнейшая разработка исследуемой темы может быть реализована в сфере поиска путей поддержания гомеостаза кроликов в I и II стадии адаптации с учетом лимитирующих показателей, и снижения возможности перехода адаптационной реакции в III стадию.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспаргатаминотрансфераза

г – грамм

Г+Э – окраска гемотоксилин-эозином

Гранулоциты – сумма миелоцитов, юных, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов и базофилов

ИК – индекс Кребса

ИЛГ – лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс

ИЛСОЭ – индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ

ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов

ИСЛЭ – индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов

ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов

ККП – кровно-клеточный показатель

ЛИ – лейкоцитарный индекс

ЛИИр – модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации Б.А. Рейса

ЛИР – лейкоцитарный индекс резистентности по Химичу

ОИ – общий индекс

ППЗК – плантарная поверхность задних конечностей

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТАГ – триацилглицерол

ЩФ – щелочная фосфатаза.

Ent. malodoratus – *Enterococcus malodoratus*

МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците

МСНС – усредненная концентрация гемоглобина в эритроците

МСV – средний объем эритроцитов

S. – *Staphylococcus*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акарачкова, Е.С. Стрессоустойчивость и дефицит магния у женщин / Е.С. Акарачкова // Проблемы женского здоровья. – 2007. – № 3, Т.2. – С. 68-73.
2. Акцидентальная инволюция тимуса в растущем организме при воздействии различных видов стрессоров / М.Ю. Капитонова, С.Л. Кузнецов, С.В. Клаучек, З.И. Мохд Исмаил, М. Улла, О.В. Федорова // Морфология. – 2006. – Т. 130, № 6. – С. 56-61
3. Александров, Н.П. Изменения в системе красной крови человека (эритроны) при адаптации к новым условиям / Н.П. Александров // Земский врач. – 2010.– № 1. – С. 23-27.
4. Алексеев, С.А. Анализ крови и мочи в клинической практике: справочное пособие / С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин. – Мн: ООО «Юнипресс», 2002. – 144 с.
5. Ананьев, В.Н.  $\alpha$ - И  $\beta$ - адренергические реакции артериального давления сосудов задних конечностей кроликов при адаптации к холоду/ В.Н. Ананьев, Т.П. Кичикулова, Б.Н. Манухин // Доклады академии наук. – 2000. – № 3, Т.374. – С. 404-407.
6. Анохин, П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. - М.: Медицина., 1975. - 477 с.
7. Антибиотикочувствительность стафилококков, изолированных от кроликов / А.А. Балбуцкая, В.Н. Скворцов, Н.С. Хохлова, С.С. Белимова // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 3. – С.68-72.
8. Аравийская, Е.Р. Барьерные свойства кожи и базовый уход: инновации в теории и практике / Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 6. – С. 135-140.
9. Артемова, Е.В. Особенности синтеза, активации и дезактивации глюкокортикоидов. Биологическая роль кортизола в метаболических нарушениях / Е.В. Артемова // Ожирение и метаболизм. – 2017. – №2. – С.48-52.

10. Асхаков, М.С. Этиопатогенез бактериальных инфекций кожи / М.С. Асхаков // Science and world. – 2018. – № 5 (57), Vol. II. – С. 29-31.
11. Баевский, Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевский. – М.: Медицина, 1979. – 298 с.
12. Бебякова, Н.А. Влияние структурной модификации молекулы далааргина на вазоактивный эффект пептида при остром стрессе / Н.А. Бебякова, С.Н. Левицкий, И.А. Шабалина // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 12. – С. 704-707.
13. Белова, Н.В. Стресспротекторное действие пробиотиков и адаптогенов у кроликов / Н.В. Белова, К.С. Остренко, А.Н. Овчарова // Повышение конкурентоспособности животноводства и задачи кадрового обеспечения: материалы XXV международной научно-практической конференции. – Подольск: Издательство ФГБОУ ДПО Российская академия менеджмента в животноводстве, 2019. – С. 368-373.
14. Борисова, М.С. Клинические показатели крови при гнойных воспалениях у кроликов / М.С. Борисова, С.В. Савичева, Т.И. Куркова // Znanstvena misel journal. – 2018.– № 19. – С. 3-6.
15. Бриллиант, С.А. Гемоглобиновый ответ организма на иммобилизационный стресс / С.А. Бриллиант, Б.Г. Юшков // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2020. – № 4, Т.17.– С. 266-271.
16. Быков, А.Т. Микробиота кожи как система защиты и источник заболеваний / А.Т. Быков, Г.Э. Гурский, Т.Н. Маляренко // Медицинский журнал. – 2017. – № 3 (61). – С. 4-12
17. Бяловский, Ю.Ю. Системная организация неспецифических механизмов адаптации в восстановительной медицине / Ю.Ю. Бяловский, С.В. Булатецкий, Е.П. Глушкова. – Воронеж: Издательство «РИТМ», 2017. – 406 с.
18. Вишневская, Т.Я. Гематологические показатели кроликов в условиях стресса и при его иммунокоррекции / Т.Я. Вишневская, Л.Л. Абрамова // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. – 2012. – № 15 (2). – С.203-208.

19. Вишневская, Т.Я. К вопросу о морфологической адаптации лимфоидной ткани селезенки и крови у кроликов при стрессе/ Т.Я. Вишневская, Л.Л. Абрамова // Актуальные проблемы современной биологии, морфологии и экологии животных: Материалы III Международной научно-практической Интернет-конференции. – Издательство: Курсив, 2013. – С.7-11.

20. Влияние деформабильности мембран эритроцитов на микроциркуляцию у лиц различных возрастных групп/ А.А. Сूपильников, А.П. Горис, Е.Г. Зарубина, С.В. Москвин // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2011.– № 4. – С. 12-14.

21. Влияние защитно-приспособительных средств на основе лантаноидов на микрофлору кожных покровов / С.С. Искандарова, А.И. Федоров, В.В. Бондаренко, М.И. Искандаров, М.П. Альбертян, М.И. Гулюкин // Ветеринария и кормление. – 2017. – № 4. – С. 16-17

22. Влияние стресса на организм человека / Е.В. Золото, С.А. Айкашев, В.Г. Воробьева, К.Э. Могилевская // Вестник скорой помощи. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 10-18.

23. Волков, В.К. Биохимические признаки нарушения адаптации в реаниматологии / В.К. Волков, Ю.В. Струк, О.А. Якушева // Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни: сборник научных статей VII Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2018. – С.19-23.

24. Гамаюнов, Б.Н. Современные базисные средства лечебно-профилактического ухода за кожей у детей с атопическим дерматитом / Б.Н. Гамаюнов, В.Н. Короткий, А.А. Тихомиров // Дерматология. Приложение consilium medicum.– 2010. – № 4. – С.18-21.

25. Гелашвили, П.А. Кожа человека (анатомия, гистология, гистопатология): учебное пособие для студентов медицинских вузов / П.А. Гелашвили, А.А. Сूपильников, В.А. Плохова - Самара: НОУ ВПО МИ «РЕАВИЗ», 2013. – 168 с.

26. Гистология: учебник / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский [и др.] ; под ред. Ю.И. Афанасьева и Н.А. Юриной. – М.: Медицина, 2002. – 744 с.
27. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Изд. «Практика», 1998. – 459 с.
28. Гормональный статус и кожа / А.В. Ледина, М.Б. Хамошина, Т.Н. Бебнева, А.В. Аграновская // Дерматовенерология и дерматокосметология. – 2016. – №. 30. – С.22-26.
29. Гуляева, Н.В. Глюкокортикоидная регуляция глутаматергического синапса: механизмы стресс-зависимой нейропластичности/ Н. В. Гуляева //Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2021. – Т. 107. – №. 4-5. – С. 518–532.
30. Данилкина, О.П. Физиология стресса: метод. указания / О.П. Данилкина. – Краснояр. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, 2015. – 52 с
31. Довжикова, И.В. Кортизол при беременности (обзор литературы) / И.В. Довжикова // Acta Biomedica Scientifica. – 2010. – №. 6-1. – С. 226-229.
32. Држевецкая, И.А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы/ И.А. Држевецкая. – М.:Высшая школа, 1994 – 256с.
33. Жестяников, А.Л. Дисбаланс некоторых макро- и микроэлементов как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы на севере / А.Л. Жестяников // Экология человека. – 2005. – № 9. - С. 19-25
34. Ибрагимова, Л.Л. Гистоструктура миокарда и надпочечников кроликов при транспортировке и применении препарата / Л.Л. Ибрагимова, Э.Р. Исмагилова // Фундаментальные исследования. –2013. – № 10-3. – С. 564-567.
35. Ибрагимова, Л.Л. Применение гомеопатического препарата «Фоспасим» для повышения адаптационной способности кроликов при транспортировке/ Л.Л. Ибрагимова, Э.Р. Исмагилова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 8 (часть 2) – С. 376-379.
36. Изменение лейкоцитарных индексов при оценке воздействия стресс-фактора / С.Ю. Харлап, О.Г. Лоретц, О.В. Горелик, М.Б. Ребезов, Н.Н. Максимюк // Актуальные проблемы биотехнологии и ветеринарной медицины: материалы

международной научно-практической конференции молодых ученых, Иркутск, 14–15 декабря 2017. – Иркутск, 2017. – С. 419-429.

37. Изучение микробиоценоза кожи при создании экспериментальной модели флегмоны у крыс / О.И. Скаковская, Д.А. Степанский, Г.Н. Кременчуцкий, А.Л. Дроздов // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2011. – № 4. – С. 281-283.

38. К вопросу о процессах адаптации и стресса у животных и их коррекции с применением транскраниальной электростимуляции / О.Б. Сеин, Д.О. Сеин, К.А. Лещуков, М.А. Соловьева // *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*. – 2013. – № 1. – С. 65-68.

39. Кальций и фосфор в организме кроликов / Ю.А. Калугин, Н.А. Балакирев, О.И. Федорова // *Вестник Алтайского государственного аграрного университета*. – 2016. – № 2 (136). – С. 96-102.

40. Карамаева, А.С. Показатели естественной резистентности коров разных пород / А.С. Карамаева, В.В. Зайцев // *Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее профессиональное образование*. – 2011. – № 1. – С. 150-153.

41. Компенсаторное действие пептидов эпифиза на органы иммунной и эндокринной систем у эпифизэктомированных крыс / Н.С. Линькова, В.Л. Хавинсон, Д.В. Трофимов, Д.В. Дудков // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. – 2011. – № 4-1 (99). – С. 81-85.

42. Костиленко, Ю.П. Особенности строения кожи волосистого отдела головы мужчин при андрогенной алопеции/ Ю. П. Костиленко, О. А. Тихонова // *Морфология*. – 2009. – Т. 3. – №. 3. – С. 60-65.

43. Коштыянец, Х.С. Основы сравнительной физиологии / Х.С. Коштыянец. – М.: Академия наук СССР, 1951. –Т.1. – 224 с.

44. Кролиководство / Н.А. Балакирев, Е.А. Тинаева, Н.И. Тинаев, Н.Н. Шумилиа; Под.ред. Н.А. Балакирева. – М.: КолосС, 2006. – 232с.

45. Кулаченко, С.П. Методические рекомендации по физиолого-биохимическим исследованиям крови сельскохозяйственных животных и птиц / С.П. Кулаченко, Э.С. Коган. – Белгород: Упрполиграфиздат, 1979. – 80 с.

46. Ленченко, Е.М. Цитология, гистология и эмбриология: учебник для СПО / Е.М. Ленченко. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Издательство Юрайт, 2019. — 347 с.

47. Леткин, А.И. Лейкоцитарные индексы крови кур-несушек при неспецифическом стрессорном синдроме / А.И. Леткин // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2020. – № 2 (184). – С. 102-108.

48. Лифанова, Е.С. Адаптация к физическим нагрузкам / Е.С. Лифанова, В.А. Иванов // Интеграция теории и практики в общем, дополнительном и профессиональном физкультурном образовании : материалы Национальной научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 90-летию Юрия Дмитриевича Железняк, почётного профессора МГОУ, доктора педагогических наук, профессора, заслуженного тренера СССР и России, заслуженного работника физической культуры России, Мытищи, 19 декабря 2019 года. – Москва: Московский государственный областной университет, 2020. – С. 126-129.

49. Лопатина, А.Б. Неспецифические механизмы защиты и удовлетворительная адаптация / А.Б. Лопатина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10-3. – С. 459-461.

50. Лопатина, А.Б. Стадийность адаптационных процессов / А.Б. Лопатина // Успехи современной науки. – 2016. – Т.3, № 10. – С. 102-104

51. Лысов, В.Ф. Основы физиологии и этологии животных / В.Ф. Лысов, В.И. Максимов. – М.: КолосС, 2004. 248 с.

52. Магер, С.Н. Физиология иммунной системы / С.Н. Магер, Е.С. Дементьева. – СПб.: Издательство «Лань», 2014.– 192с.

53. Макаров, В.Г. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных / под ред. В.Г. Макарова и М.Н. Макаровой. - СПб.: Изд-во «ЛЕМА», 2013. – 116 с.

54. Макарова, О.А. Стресс-индуцированные нарушения в системе крови и их корреляция медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем :14.00.16 – патологическая физиология: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / О.А. Макарова. – Иркутск, 2003.

55. Мальков, П.Г. Стандартные технологические процедуры при проведении патолого-анатомических исследований; клинические рекомендации / П.Г. Мальков, Г.А. Франк, М.А. Пальцев. – М.: Практическая медицина, 2017. – 136с.

56. Маталыгина, О.А. Питание беременных и кормящих женщин. Решенные и нерешенные проблемы / О.А. Маталыгина // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 7(5). – С. 58-70.

57. Матвеев, К.И. Руководство по микробиологической диагностике инфекционных болезней / под ред. К.И. Матвеева. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 1973. – 624 с.

58. Меерсон, Ф.З. Физиология адаптационных процессов / Ф.З. Меерсон. – М.: Наука, 1986

59. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая [и др.] ; под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

60. Методические указания 4.2.1890–04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.

61. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: Справочник / Под ред. проф. И. П. Кондрахина. – Москва: КолосС, 2004. – 520с.

62. Микробиологическая диагностика бактериальных болезней животных / Д.И. Скородумов, В.В. Субботин, М.А. Сидоров, Т.С. Костенко. – М.: Изограф, 2005. – 656 с.

63. Молчанова, А.А. Роль вилочковой железы в патологии взрослых (обзор) / А.А. Молчанова, В.Б. Гринберг, К.Т. Кушаков // Вестник АГИУВ. – 2017. – № 3. – С. 17-22.

64. Морфологические особенности распределения свободного холестерина в эпидермисе при псориазе / О.С. Зыкова, И.С. Соболевская, О.Д. Мяделец, В.Н. Грушин, // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – № 11 (1). – С. 42-47.

65. Мухина, А.Ю. Микроэкология толстой кишки крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса / А.Ю. Мухина, М.В. Свищева, А.В. Шевченко // Инновации в медицине: сборник материалов девятой международной дистанционной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета / КГМУ; Общероссийская общественная организация «Российский союз молодых ученых»; под редакцией В.А. Лазаренко, П.В. Ткаченко. – Курск, 2018. – С. 74-78.

66. Назаренко, Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Медицина, 2000. – 544 с.

67. Никитенко, Т.М. Показатели литогенности желчи, липидов сыворотки крови и воспаление слизистой желчного пузыря у женщин с холестериновой желчнокаменной болезнью / Т.М. Никитенко // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 4 (122). – С. 160-163.

68. Новый способ определения типа стратегии адаптации в эксперименте / С.Н. Бочаров, М.Л. Лебедь, М.Г. Кирпиченко, В.В. Гуманенко // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 4-2 (86). – С. 170-174.

69. Нургалиева, А. Теоретические основы адаптации студентов к учебным нагрузкам посредством гипоксических тренировок / А. Нургалиева, А.Е. Ерлан, А.М. Бабашев, Г. Асан // Фармация Казахстана. – 2021. – № 1. – С. 16-20.

70. Органогенез кожи и дисморфогенетические основы патогенеза ее заболеваний (обзор) / Н.В. Яглова, С.С. Обернихин, Д.А. Цомартова, М.Ю. Иванова, Н.Л. Карташкина, Е.В. Черешнева // Современные технологии в медицине. – 2018. – Т. 10. – №. 4. – С. 195-202.

71. Осипенко, А. Роль системы оксида азота в процессах адаптации организма к физическим нагрузкам / А. Осипенко // Наука в олимпийском спорте. – 2014. – № 1. – С. 23-30.

72. Особенности динамики роста кроликов при адаптации к клеточной технологии содержания / Н.С. Хохлова, В.В. Семенютин, М.Г. Чабаев, С.Н. Котлярова, Н.И. Обернихина // Актуальные вопросы сельскохозяйственной биологии. – 2022. – №3(25). – С. 97-102.

73. Павлов, С. Е. Адаптация / С.Е. Павлов. – М., «Паруса», 2000. – 282 с.

74. Парахонский, А.П. Роль меди в организме и значение её дисбаланса / А.П. Парахонский // Естественно-гуманитарные исследования. –2015. – №10(4). – С.73-84.

75. Пашинская, Е.С. Влияние токсоплазм на динамику липидного профиля у крыс в эксперименте/ Е.С. Пашинская, И.С. Соболевская // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 75-ой научной сессии сотрудников университета. – Витебск: Издательство: Витебский государственный медицинский университет, 2020. – С 98-100.

76. Показатели естественной резистентности коров черно-пестрой породы в зависимости от уровня молочной продуктивности / Ю.М. Смирнова, А.В. Платонов, Т.В. Седунова, А.Г. Кудрин // Молочное и мясное скотоводство. – 2016. – № 8. – С. 36-40.

77. Ривера, А.И. Адаптация и дезадаптация первоклассников к школе / А.И. Ривера, В.А. Самсонова // Научный диалог: Молодой ученый. Сборник научных трудов по материалам IV международной научной конференции (Самара, 22 февраля 2017 года). – Самара: Издательство: Центр Научных Конференций Международной Научно-Исследовательской Федерации «Общественная наука», 2017. – С. 15-17.

78. Рябуха, В.А. Гематологические показатели кроликов при воздействии на биологически активные точки / В.А. Рябуха, Е.В. Бобчук, М.Е. Остякова, А.В.

Самороковский // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2005. – № 3 (19). – С. 45-49.

79. Сайфутдинова, Л.Н. Белки крови и их информативность в оценке адаптационных ресурсов кур при технологическом стрессе / Л.Н. Сайфутдинова, М.А. Дерхо // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2021. – Т. 245, № 1. – С.169-176.

80. Саногенез и адаптационная медицина в урологии/ В.В. Иващенко, И.В. Чернышев, А.В. Иващенко, А.А. Калабеков, М.В. Гребенкин // Хирургическая практика. – 2017. – №. 1. – С. 29-32.

81. Свирид, В.Д. Функционирование гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы при акклимации к тепловому и холодovому воздействию различной модальности / В.Д. Свирид, А.Н. Батян // Экологический Вестник. – 2016. – С. 86.

82. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье; пер. с англ. – М.: Медицина, 1960. – 254 с.

83. Сидельникова, А.А. Лейкоцитарная формула периферической крови при разных вариантах лечения индуцированного описторхоза / А.А. Сидельникова, Л.В. Начева, М.С. Боборыкин // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2017. – №18. – С. 444-446.

84. Сидорова, А.А. Психология адаптации человека: учеб. пособие / А.А. Сидорова. – СПб.: ЛГУ им. А.С. Пушкина, 2019. – 112 с.

85. Симонян, Г.А. Ветеринарная гематология / Г.А. Симонян, Ф.Ф. Хисамудинов – М.: Колос, 1995. – 256с.

86. Скрыбин, К.И. Ветеринарный энциклопедический словарь / под ред. К.И. Скрыбина. – М.: Государственное издательство сельскохозяйственной литературы, 1950 – Т. 1. – 1336с.

87. Слесаренко, Н.А. Структурные адаптации кожного покрова у пушных зверей / Н.А. Слесаренко, С.Г. Кумиров // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2013. – № 3 (38) – С.90-93.

88. Смелков, М.Ю. Адаптация как социально-педагогический феномен / М.Ю. Смелков // Царскосельские чтения. – 2011. – № XV. – С. 277-279.

89. Соболевская, И.С. Динамика показателей липидного обмена у крыс при темновой депривации в эксперименте / И.С. Соболевская, О.Д. Мяделец, Н.Н. Яроцкая // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – № 3 (25), Т.5.– С. 145-150.

90. Солин, А.В. Антиоксидантное действие опиоидных пептидов при стрессе / А.В. Солин, Ю.Д. Ляшев // Инновации в медицине: сборник материалов восьмой международной дистанционной научной конференции, посвященной 82-летию Курского государственного медицинского университета. – Курск, 2017. – С. 131-135.

91. Сперанский, И.И. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации, как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И.И. Сперанский, Г.Е. Самойленко, М.В. Лобачева // Острые и неотложные состояния в практике врача, 2009. – № 6 (19)

92. Способ определения лимфовенозного оттока сегментов конечности с дистальным отеком у онкологических больных после комбинированного лечения / М.И. Хворостенко, И.Н. Кихтенко, Ю.М. Хворостенко, Ю.В. Грабовский // Український радіологічний журнал. – 2018. – № 2, Т. XXVI. – С. 88-92.

93. Средства и методы для диагностики физиологического стресса / Л. Х. Гаркави, Н. Ю. Михайлов, Г. В. Жукова, Н. М. Мащенко // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2009. – № 9(98). – С. 41-45.

94. Стресс, эволюция человека, здоровье и санокреатология (пленарный доклад на II съезде физиологов СНГ) / Ф.И. Фурдуй, В.К. Чокинэ, Л.Ф. Вуду [и др.] // Известия АН Молдовы. Науки о жизни. – 2010. – № 1(310). – С. 4–13.

95. Супильников, А.А. Значение интегральных гематологических индексов для прогнозирования заживления послеоперационной раны в эксперименте / А.А. Супильников, В.Н. Шабалин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т. 62, № 3. – С. 49-54.

96. Теоретическое обоснование применения серотонина в клинической практике / М.П. Толстых, С.В. Будневский, А.И. Гаджиев, В.Г. Ширинский, и др. // Альманах клинической медицины. – 2006. – №. 11. – С. 133-138.

97. Ткаченко, Е.А. Лейкоцитарные индексы при экспериментальной кадмиевой интоксикации мышей / Е.А. Ткаченко, М.А. Дерхо // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2014. – № 3. – С. 81-83.

98. Ткаченко, Т.Е. Адаптация к кормовому стрессу крольчат и цыплят-бройлеров / Т.Е. Ткаченко, К.В. Харламов // Кролиководство и звероводство. – 2010. – № 3. – С. 14-15.

99. Фалова, О.Е. Взаимосвязь внутривидового разнообразия и генетических детерминант патогенности стафилококков кожи / О.Е. Фалова, Н.И. Потатуркина-Нестерова, Е.Н. Ильина // Фундаментальные исследования. – 2013. – №12. – С. 131-134.

100. Физиология волосяных фолликулов / В.Л. Горячкина, М.Ю. Иванова, Д.А. Цомартова, Н.Л. Карташкина, С.Л. Кузнецов, К.М. Ломоносов, В.А. Заборова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 3. – С. 51-54.

101. Фролов, В.А. Сезонная адаптация сердечно - сосудистой системы кроликов / В.А. Фролов, А.К. Зотов, Т.Ю. Зотова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – № 5, Т.145. – С. 512-515.

102. Хлебникова, А.Н. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии / А.Н. Хлебникова, Д.Д. Петрунин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 6. – С.100-116.

103. Холод, В.М. Белки сыворотки крови в клинической и экспериментальной ветеринарии / В.М. Холод. – Мн.: Ураджай, 1983. – 78 с.

104. Хоронеко, С.Е. Морфофункциональная адаптация организма при длительном ограничении подвижности и возможности ее коррекции/ С.Е. Хоронеко, Н.А. Авдеева, Т.В. Лукьянова // Научный альманах. – 2016. – № 6-2. – С. 407-411.

105. Хохлова, Н. С. Адаптационно-морфологические изменения в коже лап кроликов и её микробиом в условиях гиподинамии / Н. С. Хохлова, В. В. Семеню-

тин // Актуальные вопросы аграрной науки : Материалы Национальной научно-практической конференции, Ульяновск, 20–21 октября 2021 года. – Ульяновск: Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина, 2021. – С. 252-257.

106. Хохлова, Н. С. Анализ факторов, связанных с развитием адаптационных изменений на плантарной поверхности задних конечностей / Н. С. Хохлова, В. В. Семенютин // Вызовы и инновационные решения в аграрной науке : Материалы XXVII Международной научно-производственной конференции, Майский, 12 апреля 2023 года. Том 2. – Майский: Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина, 2023. – С. 199-200.

107. Хохлова, Н. С. Гематологическая реакция кроликов на структурные изменения плантарной поверхности стоп / Н. С. Хохлова, В. В. Семенютин // Инновационные решения в аграрной науке – взгляд в будущее : Материалы XXIV Международной научно-производственной конференции. В 2 томах, Майский, 27–28 мая 2020 года. Том 1. – Майский: Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина, 2020. – С. 167-168.

108. Хохлова, Н. С. Динамика адаптационного процесса в развитии пододерматита у кроликов / Н. С. Хохлова, В. В. Семенютин // Актуальные вопросы современной ветеринарии: Материалы национальной научно-производственной конференции, Майский, 01 декабря 2021 года. – Майский: Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина, 2021. – С. 118-120.

109. Хохлова, Н. С. Морфофункциональные изменения печени в условиях адаптации самцов кроликов / Н. С. Хохлова // Роль науки в удвоении валового регионального продукта : Материалы XXV Международной научно-производственной конференции, Майский, 26–27 мая 2021 года. Том 2. – Майский: горина, 2021. – С. 150-151.

110. Хохлова, Н.С. Азотистый обмен у крольчих маточного стада при адаптации к клеточной технологии содержания / Н.С. Хохлова, В.В. Семенютин // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2024. –№ 1.–С.121-125.

111. Хохлова, Н.С. Влияние физиологического состояния кроликов на гематологические показатели при изменениях в области плантарной поверхности стоп / Н.С. Хохлова, В.В. Семенютин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана. – 2021. – Том 246 (II). – С. 262-267.

112. Хохлова, Н.С. Лейкоцитарные индексы как маркеры хронических адаптационных процессов у кроликов / Н.С. Хохлова, В.В. Семенютин // Международный вестник ветеринарии. – 2021. – № 2. – С. 199-205.

113. Хохлова, Н.С. Состояние минерального обмена и адаптационные сдвиги у кроликов при переводе на клеточное содержание / Н.С. Хохлова, В.В. Семенютин // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2021. – № 3. – С. 50-62.

114. Хохлова, Н.С. Стадии формирования адаптационного следа на плантарной поверхности задних конечностей у кроликов при клеточной технологии содержания / Н.С. Хохлова, В.В. Семенютин // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2024. – № 1. – С.141-146.

115. Хохрякова, Д.А. Обзор литературы: влияние физических нагрузок на концентрацию кортизола, иммуноглобулина а в слюне и местный иммунитет / Д. А. Хохрякова, Е. Ф. Гайсина // Week of Russian science (WeRuS-2023) : Сборник материалов XII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Году педагога и наставника, Саратов, 18–21 апреля 2023 года / Редколлегия: Н.А. Наволокин, А.М. Мыльников, А.С. Федонников. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2023. – С. 508-509.

116. Хромов, В.А. Срочная и долговременная адаптация в служебной деятельности к физическим нагрузкам / В.А. Хромов // Психология и педагогика служебной деятельности. – 2023. – №1. – С162-165.

117. Чепель, Э. Основы клинической иммунологии / Э. Чепель, М. Хейни, С. Мисбах, Н. Сновден; перевод с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.

118. Чернова, Л.Н. Эссенциальные макро- и микроэлементы в этиологии и патогенезе расстройства аутистического спектра у детей / Л.Н. Чернова // Микроэлементы в медицине. – 2020. – № 21(4). – С. 32-39.
119. Шафиева, Л.Н. Особенности структуры популяций эритроцитов и тромбоцитов крови по корпускулярному объему и их взаимоотношения при экзаменационном стрессе / Л.Н. Шафиева, В.Г. Шамратова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 222.
120. Шахов, А.Г. Влияние разных технологий послеотъемного содержания порослят на морфологические и биохимические показатели крови и естественную резистентность / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, Ю.Ю. Владимирова // Ученые записки УО ВГАВМ. – 2019. – Т. 55, вып. 4. – С. 150-156.
121. Шемарова, И.В. Молекулярная основа кардиопротекции при ишемической болезни сердца/ И.В. Шемарова, В. П. Нестеров //Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2019. – Т. 55. – №. 3. – С. 5-14.
122. Шепитько, В.И. Возрастные аспекты строения кожи лица человека / В.И. Шепитько, Г.А. Ерошенко, О.Д. Лисаченко // Світ медицини та біології. – 2013. – Т. 9, № 3-2 (40). – С. 91-97
123. Шубкина, А.В. Благополучие животных и количественная изменчивость элементов микробиоты / А.В. Шубкина, Е.В. Ерофеева // Вестник Бурятского государственного университета. – 2015. – Вып. 4 (1). – С. 158-162.
124. Юренева, С.В. Кожа и половые гормоны (эффекты менопаузы и заместительной гормональной терапии)/ С. В. Юренева, Л.М. Ильина, С.М. Муллабаева //Акушерство и гинекология. – 2010. – Т. 6. – С. 16-22.
125. A role of melatonin in neuroectodermal-mesodermal interactions: the hair follicle synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors / H. Kobayashi, A. Kromminga, T.W. Dunlop, B. Tychsen, F. Conrad, N. Suzuki, A. Memezawa, A. Bettermann, S. Aiba, C. Carlberg, R. Paus // FASEB J. – 2005. – Vol. 19(12). – P. 1710-1712.

126. Acute heat stress induces changes in physiological and cellular responses in Saanen goats / H.B. Hooper, P. dos Santos Silva, S.A. de Oliveira, et al. // *International Journal of Biometeorology*. – 2018. Vol.62. – P. 2257–2265.
127. Aubert, H. *Physiologie der Netzhaut* / H. Aubert. – Breslau, 1865 – 394 p.
128. Baffy, G. Complexity and network dynamics in physiological adaptation: an integrated view / G. Baffy, J. Loscalzo // *Physiol Behav*. – 2014 May. – Vol. 131. – P. 49-56.
129. Baker, L.B. Physiological mechanisms determining eccrine sweat composition / L. B. Baker, A. S. Wolfe // *European journal of applied physiology*. – 2020. – Vol. 120(4). – P. 719–752.
130. Bergen, W.G. Comparative aspects of lipid metabolism: impact on contemporary research and use of animal models. / W.G. Bergen, H.J. Mersmann // *The Journal of Nutrition*. – 2005 November. – Vol. 135. – P. 2499–2502.
131. Bernard, C. *Lekans sur les phenomenes de la vie communes aux animaux et aux vegetaux*. — Paris, 1878, цит. по А.Г. Гинецинский. *Физиологические механизмы водно-солевого равновесия*. — Л., М.: Наука, 1964. — 428 с.
132. Biological stress response terminology: Integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose–response framework / E.J. Calabrese, K.A. Bachmann, A.J. Bailer, P.M. Bolger, M.P. Mattson // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2007. – Vol. 222. – 122-128.
133. Bohm, S. Human tendon adaptation in response to mechanical loading: a systematic review and meta-analysis of exercise intervention studies on healthy adults / S. Bohm, F. Mersmann, A. Arampatzis // *Sports Medicine – Open*. – 2015. – Vol. 1:7.
134. Bond, R. What happened to *Staphylococcus intermedius*? Revision of taxonomic classification and development of drug Polyresistance / R. Bond, A. Loeffler // *Journal of Small Animal Practice*. – 2012. – Vol. 53. – P. 147-154.
135. Brichacek, A.L. Alkaline phosphatase: a potential biomarker for stroke and implications for treatment / A. L. Brichacek, C. M. Brown // *Metabolic brain disease*. – 2019. – Vol. 34 (1). – P. 3-19.

136. Buettner, M. Lymph node dissection – understanding the immunological function of lymph nodes / M. Buettner, U. Bode // *Clinical and experimental immunology*. – 2012. – Vol. 169(3). – P. 205–212.

137. Caba, M. Circadian Rhythms and Clock Genes in Reproduction: Insights From Behavior and the Female Rabbit's Brain/ M. Caba, G. González-Mariscal, E. Meza // *Frontiers in endocrinology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 106.

138. Cannon, W.B. Organization for physiological homeostasis // *Physiol. Rev.* — 1929. — Vol. 9. P. 399 — 431. 28.

139. Causes, consequences and biomarkers of stress in swine: an update / S. Martínez-Miró, F. Tecles, M. Ramón, D. Escribano, F. Hernández, J. Madrid, J. Orengo, S. Martínez-Subiela, X. Manteca, J. J. Cerón // *BMC veterinary research*. – 2016. – Vol.12(1). – P. 171.

140. Characterising the biophysical properties of normal and hyperkeratotic foot skin / F. Hashmi, C. Nester, C. Wright, V. Newton, S. Lam // *Journal of foot and ankle research*. – 2015. – Vol.8. – 35 p.

141. Chronic stress: a crucial promoter of cell apoptosis in atherosclerosis/ L.B. Meng, M.J. Shan, Z.M. Yu, J. Lv, R.M. Qi, P. Guo, Y.M. Zhang, T. Gong // *The Journal of international medical research*. – 2020. – Vol. 48(1), – P. 300060518814606.

142. Circulating bilirubin level is determined by both erythrocyte amounts and the proportion of aged erythrocytes in ageing and cardiovascular diseases / Q. Xiong, W. Shuai, C.L. Zhou, W. Dong // *Biomed Pharmacother.* – 2020. – Vol. 123. – P. 109744.

143. Corticotropin releasing hormone and its function in the skin / C.G. Ziegler, A.W. Krug, C.C. Zouboulis, S.R. Bornstein // *Horm Metab Res.* – 2007 Feb. . – Vol. 39(2). – P. 106-9.

144. Cutaneous Na<sup>+</sup> storage strengthens the antimicrobial barrier function of the skin and boosts macrophage-driven host defense / J. Jantsch, V. Schatz, D. Friedrich, A. Schröder, C. Kopp, I. Siegert, A. Maronna, D. Wendelborn [et al.] // *Cell metabolism*. – 2015. – Vol. 21, nr 3. – P.493–501.

145. Davies, K.J. Adaptive homeostasis // *Molecular Aspects of Medicine* Volume/ K.J. Davies. – 2016. – Vol. 49. – P. 1-7.
146. Delanaye, P. Serum Creatinine: Not So Simple! / P. Delanaye, E. Cavalier, H. Pottel // *Nephron*. – 2017. – Vol. 136(4). – P. 302-308.
147. Delpla, I. Tools and Methods to Include Health in Climate Change Adaptation and Mitigation Strategies and Policies: A Scoping Review / I. Delpla, T. A. Diallo, M. Keeling, O. Bellefleur // *International journal of environmental research and public health*. – 2021. – Vol. 18(5). – P. 2547.
148. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride / V. R. Young, J.W.J.R. Erdman, J. C. King, L. H. Allen, S. A. Atkinson, J. T. Dwyer, J. D. Fernstrom, S. M. Grundy, C. H. Hennekens, S. A. Miller [et al.]; Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. – Washington (DC): National Academies Press (US), 1997.
149. Docking, S.I. How do tendons adapt? Going beyond tissue responses to understand positive adaptation and pathology development: A narrative review / S. I. Docking, J. Cook // *Musculoskelet Neuronal Interact*. – 2019. – Vol. 19(3). – P. 300-310.
150. Dröge, W. Free radicals in the physiological control of cell function/ W. Dröge // *Physiol Rev*. – 2002 Jan. – Vol. 82(1). – P. 47-95.
151. Effect of dietary phosphorus deprivation on leukocyte function in transition cows/ S.W.F. Eisenberg, L. Ravesloot, A.P. Koets, W. Grünberg // *Journal of Dairy Science*. – 2019. – Vol. 102. – nr 2. – P. 1559-1570
152. Effect of seasonal thermal stress on oxidative status, immune response and stress hormones of lactating dairy cows / H. Li, Y. Zhang, R. Li, Y. Wu, D. Zhang, H. Xu, Y. Zhang, Z. Qi // *Animal Nutrition* Vol. 7. Issue 1. March 2021.P.216-223.
153. Elevated alanine aminotransferase and low aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio are associated with chronic kidney disease among middle-aged women: a cross-sectional study / H. Ochiai, T. Shirasawa, T. Yoshimoto, S. Nagahama, A. Watanabe, K. Sakamoto, A. Kokaze // *BMC nephrology*. – 2020. – Vol. 21(1). – P. 471.

154. Elmadfa, I. The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function / I. Elmadfa, A. L. Meyer // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. – 2019. – Vol.19. – P.1100-1115.

155. Emer, J. Sports Dermatology: Part 1 of 2 Traumatic or Mechanical Injuries, Inflammatory Conditions, and Exacerbations of Pre-existing Conditions / J. Emer, R. Sivek, B. Marciniak // *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. – 2015. – Vol. 8(4). – X. Manteca, J. J. Cerón // *BMC veterinary research*. – 2016. – Vol.12(1). – P. 31–43.

156. Enkhtaivan, E. Role of Amine Neurotransmitters and Their Receptors in Skin Pigmentation: Therapeutic Implication / E. Enkhtaivan, C.H. Lee, // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22(15). – P. 8071.

157. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress – and aging-related diseases / A.G. Panossian, T. Efferth, A.N. Shikov, O.N. Pozharitskaya, K.Kuchta, P.K. Mukherjee, S. Banerjee, M. Heinrich, W. Wu, De an Guo, H. Wagner // *MedicinalResearchReviews*. – 2021. –41. – 630–703.

158. Fain, G.L. Dark adaptation/ G.L. Fain // *Prog Brain Res*. – 2001. – Vol.131. – P. 383-394.

159. Fasting and Its Impact on Skin Anatomy, Physiology, and Physiopathology: A Comprehensive Review of the Literature / N. L. Bragazzi, M. Sellami, I. Salem, R. Conic, M. Kimak, P. Pigatto, G.Damiani // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11(2). – P. 249.

160. Freeman, D.B. Corns and calluses resulting from mechanical hyperkeratosis / D.B. Freeman // *Am Fam Physician*. – 2002. – Vol. 65(11). – P. 2277-2280.

161. Freiman, A. Sports dermatology part 1: common dermatoses / A. Freiman, B. Barankin, D. J. Elpern // *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale Canadienne*. – 2004. – Vol. 171(8). – P. 851–853.

162. Functional skin adaptation in infancy – almost complete but not fully competent / J.W. Fluhr, R. Darlenski, A. Taieb, J.-P. Hachem, C. Baudouin, P. Msika, C. De Belilovsky, E. Berardesca // *Experimental Dermatology*. – 2010. – Vol. 19. – P. 483-492.

163. Giannini, E. G. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians / E. G. Giannini, R. Testa, V. Savarino // *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale Canadienne*. – 2005. – Vol. 172(3). – P. 367–379.
164. Güllü, A. The serum protein fractions in thymoquinone treated rats / A. Güllü, S. Dede // *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines: AJTCAM*. – 2016. – Vol. 13(6). – P. 27-31.
165. Gusev, E. Inflammation: A New Look at an Old Problem/ E. Gusev, Y. Zhuravleva // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – № 23(9). – P. 4596.
166. Hair cycle-dependent expression of corticotropin-releasing factor (CRF) and CRF receptors in murine skin / B. Roloff, K. Fechner, A. Slominski, J. Furkert, et al. // *FASEB J*. – 1998 Mar. – Vol. 12(3). – P. 287-97.
167. Hepatic thyroid signaling of heat-stressed late pregnant and early lactating cows / J.M. Weitzel, T. Viergutz, D. Albrecht, R. Bruckmaier, M. Schmicke, A. Tuchscherer, F. Koch, B. Kuhla // *Journal of Endocrinology*. 2017. Vol. 234. nr 2. P.129–141.
168. Hormonal Effects on Hair Follicles / M. Grymowicz, E. Rudnicka, A. Podfigurna, P. Napierala, R. Smolarczyk, et al. // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21(15). – P. 5342.
169. Housing of growing rabbits in individual, bicellular and collective cages: fear level and behavioural patterns/ A. Trocino, D. Majolini, M. Tazzoli, E. Filiou, G. Xiccato // *Animal*. – 2013 Apr . – Vol. 7(4). – P. 633-9.
170. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol/ N. Ito, T. Ito, A. Kromminga, A. Bettermann, et al. // *FASEB J*. – 2005 Aug. – Vol. 19(10). – P. 1332-4. – doi: 10.1096/fj.04-1968fje. Epub 2005 Jun 9.
171. Human tendon behaviour and adaptation, in vivo / S.P. Magnusson, M.V. Narici, C.N. Maganaris, M. Kjaer // *Physiol*. – 2008. – Vol. 586, № 1. – P.71-81.
172. Interplay of Na<sup>+</sup> Balance and Immunobiology of Dendritic Cells / P. Neubert, A. Schröder, D. N. Müller, J. Jantsch // *Frontiers in immunology*. – 2019. – Vol.10. – P. 599.

173. Jakhar, D. Frictional (Sock) Alopecia of the Legs: Trichoscopy as an Aid / D. Jakhar, I. Kaur // *International Journal of Trichology*. – 2018. – Vol. 10(3). – P. 129-130.
174. Kashfi, K. Macrophage Reprogramming and Cancer Therapeutics: Role of iNOS-Derived NO / K. Kashfi, J. Kannikal, N. Nath // *Cells*. – 2021. – № 10(11). – P. 3194.
175. Katikova, O. The influence of mexidol on the liver functions, structure, and parameters of lipid peroxidation under long-term hypodynamia conditions/ O. Katikova // *Eksp Klin Farmakol*. – 2009 Mar-Apr. – Vol. 72(2). – P. 51-4.
176. Kenneth, B.Y. Functional metabolism: regulation and adaptation / B.Y. Kenneth, B. Storey, Ph.D // *Institute of Biochemistry Carleton University Ottawa, Ontario Canada, 2005*. – 616 p.
177. Key role of CRF in the skin stress response system / A.T. Slominski, M. A. Zmijewski, B. Zbytek, D.J. Tobin, et al. // *Endocrine reviews*. – 2013. – Vol. 34(6). – P. 827–884.
178. Khokhlova, N. Metabolic status of rabbits under physiological adaptation to cage husbandry technology / N. Khokhlova, V. Semenyutin V. Eremenko // *BIO Web of Conferences*. – 2021. – V. 37. – P. 00047. . – URL.: <https://doi.org/10.1051/bioconf/20213700047>. Текст: электронный.
179. Kobayashi, A. Specificity of transaminase activities in the prediction of drug-induced hepatotoxicity / A. Kobayashi, Y. Suzuki, S. Sugai // *J Toxicol Sci*. – 2020. – Vol. 45(9). – P. 515-537.
180. Lewis, S.M. Structure and function of the immune system in the spleen / S. M. Lewis, A. Williams, S. C. Eisenbarth // *Science immunology*. – 2019. – Vol. 4(33).
181. Madison, K.C. Barrier Function of the Skin: «La Raison d’Être» of the Epidermis / K.C. Madison// *The journal of investigative dermatology*. – 2003. – Vol. 121, no. 2. – P. 231-241.
182. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency / D. Fiorentini, C. Cappadone, G. Farruggia, C. Prata // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, nr.4. – P.1136.

183. Maheswary, T. The Insights of Microbes' Roles in Wound Healing: A Comprehensive Review / T. Maheswary, A.A. Nurul, M.B. Fauzi // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13(7). – P. 981.
184. Maltese, W.A. Methuosis: nonapoptotic cell death associated with vacuolization of macropinosome and endosome compartments / W.A. Maltese, J.H. Overmeyer // *The American journal of pathology*. – 2014. – Vol. 184(6). – P. 1630-1642.
185. Martorell, J. Scoring pododermatitis in pet rabbits / J. Martorell // *Vet Rec*. – 2014. – Vol. 174 (17). – P. 427-428.
186. Masthoff, T. Investigations on the Influence of Floor Design on Dirtiness and Foot Pad Lesions in Growing Rabbits / T. Masthoff, S. Hoy // *Animals (Basel)*. – 2019 Jun 14. – Vol. 9(6). – P.354.
187. McEwen, B.S. Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders / B. S. McEwen, H. Akil // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. – 2020. – Vol. 40(1). – P. 12–21.
188. Meerson, F.Z. Adaptive defense of the organism. Architecture of the structural trace and cross protective effects of adaptation / F.Z. Meerson, M.G. Pshennikova, I. Yu. Malyshev // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1996. – Vol. 793. – P. 371-385.
189. Melnikov, V.N. A quantitative method for estimating the adaptedness in a physiological study / V.N. Melnikov // *Theoretical Biology and Medical Modelling*. – 2019. – Vol.16. – P. 15.
190. Monteagudo, B. Alopecia friccional de piernas [Frictional leg alopecia] / B. Monteagudo, A. Mosquera-Fernández, P. Gil-Manso // *Atencion primaria*. – 2019. – Vol. 51(4). – P. 261–262.
191. Morshed, S.A. Understanding Thyroid Cell Stress / S.A. Morshed, T.F. Davies // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2020. – Vol. 105(3). – P. 66-69.
192. Muratikova, V.A. Effect of hypokinesia on the blood vessels of the sympathetic trunk in rabbits / V.A. Muratikova // *Arkh Anat Gistol Embriol*. – 1980 May. – Vol. 78(5) . – P.40-5.

193. Naik, S. One Size Does Not Fit All: Diversifying Immune Function in the Skin / S. Naik // *The journal of immunology*. – 2022. – Vol. 208. – P. 227-234.
194. Natkunam, Y. The biology of the germinal center / Y. Natkunam // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. – 2007. – Vol. 210-5.
195. Nery, R.A. Serum uric acid and leg ulcers / R.A. Nery, T.L. Skare // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2019. – Vol. 94(3). – P. 369–370.
196. Neurotransmitters, neuropeptides and their receptors interact with immune response in healthy and psoriatic skin / A.K. Sandoval-Talamantes, B.A. Gómez-González, D.F. Uriarte-Mayorga, M.A. Martínez-Guzman, K.A. Wheber-Hidalgo, A. Alvarado-Navarro // *Neuropeptides*. – 2020 Feb. – Vol. 79. – P.102004.
197. New Insights on the Role of Lipid Metabolism in the Metabolic Reprogramming of Macrophages / A. Batista-Gonzalez, R. Vidal, A. Criollo, L. J. Carreño // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Vol.10. – P. 2993.
198. Nuevos modelos experimentales para el estudio de la homeostasis y la enfermedad cutánea / F. Larcher, J. Espada, B. Díaz-Ley, P. Jaén, A. Juarranz, M. Quintanilla // *Actas Dermosifiliogr*. – 2015. – Vol. 106(1). – P.17-28.
199. Olivas, I. Development of a pododermatitis score in breeding does using clustering methods / I. Olivas, A.G. Torres, A. Villagrà // *Animal*. – 2013 Jun. – Vol.7(6). – P. 1011-1016.
200. On the Mechanisms of Impaired Phagocytosis in Phosphate Depletion / M. Kiersztein, I. Chervu, M. Smogorzewski, G. Z. Fadda, J. M. Alexiewicz, S. G Massry // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 1992. – Vol.2, nr 10. – P. 1484-1489.
201. Paradoxical Roles of Antioxidant Enzymes: Basic Mechanisms and Health Implications / X.G. Lei, J.H. Zhu, W.H. Cheng, Y. Bao, Y.S. Ho, A.R. Reddi, A. Holmgren, E.S. Arnér // *Physiological reviews*. – 2016. – Vol. 96(1). – P. 307–364.
202. Pathak, R. Effect of Zinc Supplementation on the Status of Thyroid Hormones and Na, K, and Ca Levels in Blood Following Ethanol Feeding / R. Pathak, D. Dhawan, A. Pathak // *Biological Trace Element Research*. – 2011. – Vol. 140. – P.208–214.

203. Pivarcsi, A, Innate immune functions of the keratinocytes. A review. / A. Pivarcsi, L. Kemény, A. Dobozy // *Acta Microbiol Immunol Hung.* – 2004. – Vol. 51(3). – P. 303-10.
204. Pomatto, L.C. The role of declining adaptive homeostasis in ageing / L. C. D. Pomatto, K. J. A. Davies // *Physiology.* – 2017. – Vol. 595(24). – P. 7275-7309.
205. Pondeljak, N. Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters / N. Pondeljak, L. Lugović-Mihić // *Clin Ther.* – 2020 May. – Vol. 42(5). – P. 757-770.
206. Potassium Inhibits Free Radical Formation / R.D. McCabe, M.A. Bakarich, K. Srivastava, D.B. Young // *Hypertension.* – 1994. – Vol 24. – nr 1.
207. Potassium softens vascular endothelium and increases nitric oxide release / H. Oberleithner, C. Callies, K. Kusche-Vihrog, H. Schillers, V. Shahin, C. Riethmüller, G. A. MacGregor, H. E. de Wardener // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2009. – Vol. 24, nr 106 (8). – P. 2829–2834.
208. Progression and risk factors of pododermatitis in part-time group housed rabbit does in Switzerland / S. Ruchti, G. Kratzer, R. Furrer, S. Hartnack, H. Würbel, S.G.Gebhardt-Henrich // *Prev Vet Med.* – 2019. – Vol. 166. – P. 56-64.
209. Quantitative histology and ultrastructure fail to explain weakness of immobilized rabbit Achilles' tendons / J. Zhou, Y. Koike, H.K. Uthoff, G. Trudel // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2007 Sep. – Vol. 88(9). – P. 1177-84.
210. Resilience of Small Ruminants to Climate Change and Increased Environmental Temperature: A Review / A. Joy, F. R. Dunshea, B. J. Leury, I. J. Clarke, K. DiGiacomo, S. S. Chauhan // *Animals: an open access journal from MDPI.* – 2020. – Vol. 10(5). – P. 867.
211. Rinnerthaler, M. The Influence of Calcium on the Skin pH and Epidermal Barrier During Aging / M. Rinnerthaler, K. Richter // *Curr Probl Dermatol.* – 2018. – Vol. 54. – P. 79-86.
212. Sejian, V. Review: Adaptation of animals to heat stress / V. Sejian, R. Bhatta, J.B. Gaughan, F.R. Dunshea, N. Lacetera // *Animal.* – 2018. – Vol. 2(2). – P. 431-444.

213. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system / A.T. Slominski, M.A. Zmijewski, C. Skobowiat, B. Zbytek, et al. // *Advances in anatomy, embryology, and cell biology*. – 2012. – Vol. 212. – P. v–115.
214. Serna, J. Importance of Dietary Phosphorus for Bone Metabolism and Healthy Aging / J. Serna, C. Bergwitz // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(10). – P. 3001.
215. Serum bilirubin is negatively associated with white blood cell count / L. Zhang, C. Zhang, Z. Meng, L. Gong, C. Pang, X. Liu, Q. Zhang, Q. Jia, K. Song // *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. – 2019. – Vol. 74. – P. 775.
216. Serum Creatinine Levels Before, During, and After Pregnancy / Z. Harel, E. McArthur, M. Hladunewich, J. S. Dirk, R. Wald, A. X. Garg, J. G. Ray // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321(2). – P. 205–207.
217. Serum uric acid a depression biomarker / X. Meng, X. Huang, W. Deng, J. Li, T. Li // *PloS one*. – 2020. – Vol. 15(3). – P. 0229626.
218. Shaikh, A. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators / A. Shaikh, T. Berndt, R. Kumar // *Pediatric nephrology*. – 2008. – Vol. 23(8). – P. 1203–1210.
219. Sharma, U. Alkaline phosphatase: an overview / U. Sharma, D. Pal, R. Prasad // *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*. – 2014. – Vol. 29(3). – P. 269–278.
220. Significance of metabolic response in livestock for adapting to heat stress challenges / J. Aleena, P. Pragna, P.R. Archana, V. Sejian, M. Bagath, G. Krishnan, A. Manimaran, V. Beena, E.K. Kurien, G. Varma, R. Bhatta // *Asian Journal of Animal Science*. – 2016. – Vol. 10. – P. 224-234.
221. Slominski, A. Neuroendocrine system of the skin // *Dermatology (Basel, Switzerland)*. – 2005. – Vol. 211(3). – P. 199–208.
222. Slominski, A. Neuroendocrinology of the skin / A. Slominski, J. Wortsman // *Endocr Rev*. – 2000. – Vol. 21(5). – P. 457-487.

223. Somm, E Interleukin-18 in metabolism: From mice physiology to human diseases/ E. Somm, F. R. Jornayvaz // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 12;13:971745.
224. Specific hemosiderin deposition in spleen induced by a low dose of cisplatin: altered iron metabolism and its implication as an acute hemosiderin formation model / Y.Wang, L. V.Juan, X Ma., D. Wang, H. Ma, Y. Chang, G. Nie, L. Jia, X. Duan, X. J. Liang // *Current drug metabolism*. – 2010. – Vol. 11(6). – P. 507–515.
225. The association of uric acid with leukoaraiosis / J.J. Li, Y.H. Huang, Y.Y. Lin, M.M. Li, Y.F. Chen, R.W. Cai // *The Journal of international medical research*. – 2017. – Vol. 45(1). – P. 75–81.
226. The tail-tale of stress: an exploratory analysis of cortisol levels in the tail-hair of captive Asian elephants / S. S. Pokharel, H. Yoneda, M. Yanagi, R. Sukumar, K. Kinoshita // *Peer J*. – 2021. – Vol. 9. – P.10445.
227. Titze, J. Sodium balance is not just a renal affair/ J. Titze // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2014. – Vol. 23, nr 2. – P.101-105.
228. Tsai, M.T. Beyond a Measure of Liver Function-Bilirubin Acts as a Potential Cardiovascular Protector in Chronic Kidney Disease Patients / M.T. Tsai, D.C. Tarng, // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 20(1). – P. 117.
229. Turner, V.M. Structural and functional changes to lymph nodes in ageing mice / V.M. Turner, N.A. Mabbott // *Immunology*. – 2017. – Vol. 151(2). – P .239-247.
230. Valtcheva, T.M. Passaglia Contrast adaptation in the Limulus lateral eye / T.M. Valtcheva, C.L. Passaglia // *Neurophysiol*. – 2015. – Vol. 114. – P. 3234 –3241.
231. Vitamin D and Calcium Regulation of Epidermal Wound Healing / Y. Oda, C.-L. Tu, A. Menendez, T. Nguyen, D.D. Bikle // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2016. –Vol. 164. – P. 379–385.
232. Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence / A.-L. Tardy, E. Pouteau, D. Marquez, C. Yilmaz, A. Scholey // *Nutrients*. – 2020. – Vol.12, nr 1. – P. 228.

233. Winn, N.C. Regulation of tissue iron homeostasis: the macrophage «ferrostat» / N.C. Winn, K.M. Volk, A.H. Hasty // JCI Insight. – 2020. – Vol.5, nr 2. P. – e132964.
234. Wolf, P. Influence of different types of bedding material on the prevalence of pododermatitis in rabbits / P. Wolf, R. Speers, M.G. Cappai // Res Vet Sci. – 2020 Apr. – Vol. 129. – P.1-5.
235. Yang, Z.L. Nitric oxide/ Z.L. Yang, Q. Zhao, Q. He //Medical gas research. – 2019 – vol. 9(4) – P.170.
236. Yonei, Y.G. Calcium and anti-aging medicine / Y.G. Yonei, B. Hadzaejva // Glycative Stress Research. – 2019. – Vol. 6 (2). – P. 113-125.
237. Yu B.D. Skin and hair: models for exploring organ regeneration / B.D. Yu, A. Mukhopadhyay, C. Wong // Human Molecular Genetics. – 2008. – Vol. 17. – P. 54-59.
238. Zinc and its role in immunity and inflammation / P. Bonaventura, G. Benedetti, F. Albarède, P. Miossec // Autoimmun Rev.– 2015. – Vol.14. – nr4. – P.277-85.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1









Общество с ограниченной ответственностью  
«АгроВи» (ООО «АгроВи»)

309163, Белгородская обл., Губкинский район, с. Скородное, ул. 1 Мая, д.4, оф.11  
тел. +7 910 736 35 30, e-mail: agrovi-k@mail.ru, <https://agro-vi.com>  
ОГРН 1123123014244, ИНН/КПП 3123305784/312701001

---

### СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ В ПРОИЗВОДСТВО

02 февраля 2022 года

В рамках реализации проекта НОЦ «Получение гипоаллергенных резорбирующихся мембран из биологических продуктов» задействованы научные исследования заведующей лаборатории кролиководства ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ Хохловой Натальи Сергеевны на тему «Физиологические аспекты адаптивного гомеостаза кроликов в условиях промышленной технологии содержания».

Директор ООО «АгроВи»



С.И. Лавров

**ПССПК «ЦЕННЫЙ ПРОДУКТ»**Белгородская область, Шебекинский район, с. Никольское, ул. Комсомольская, дом 19 б.  
Тел. 89507117878, [info@cen-produkt.ru](mailto:info@cen-produkt.ru), [cen-produkt.ru](http://cen-produkt.ru)

Исх. №

**СПРАВКА  
О ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ АПРОБАЦИИ**

Результаты проведенной научно-исследовательской работы Хохловой Натальи Сергеевны на тему «Физиологические аспекты адаптивного гомеостаза кроликов в условиях промышленной технологии содержания» прошли апробацию и используются в ПССПК «Ценный продукт».

**Председатель  
ПССПК «Ценный продукт»****А.А. Лукьянченко**

## Качественный состав комбикорма ПЗК-91

Наименование	Количество
Обменная энергия, ККал/100г	242
Сырой протеин, %	16,59
Сырой жир, %	4,94
Сырая клетчатка, %	11,91
Лизин, %	0,85
Метионин, %	0,28
Метионин+цистин, %	0,55
Кальций, %	0,94
Фосфор, %	0,55
Натрий, %	0,19
Хлор, %	0,33
Каротин, мг	32,59
Витамин А, тыс.МЕ	14,36
Витамин D <sub>3</sub> , тыс.МЕ	1,34
Витамин Е, мг	31,12
Витамин В <sub>1</sub> , мг	1,85
Витамин В <sub>2</sub> , мг	3,77
Витамин В <sub>3</sub> , мг	3,16
Витамин В <sub>4</sub> , мг	192,59
Витамин В <sub>5</sub> , мг	7,49
Витамин Н (биотин) , мг	20,00
Железо, мг	177,78
Медь, мг	3,08
Цинк, мг	21,20
Марганец, мг	19,10
Кобальт, мг	0,11
Йод, мг	0,21
Селен, мг	0,05