

На правах рукописи

МАРТЫНОВА Ольга Анатольевна

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИММУННЫХ
НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПОТРОФИИ ТЕЛЯТ
И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТОМЕДИНОВ**

Специальность 16 00 02 – патология, онкология и морфология животных

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук



003444765

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'O. Martynova'.

Иваново-2008

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней и патологической анатомии ФГОУ ВПО «Ижевская государственная сельскохозяйственная академия», ООО «Россия» Можгинского района Удмуртской Республики

Научный руководитель – доктор ветеринарных наук, профессор
Новых Алевтина Алексеевна

Официальные оппоненты - доктор ветеринарных наук, профессор
ИСАЕНКОВ Евгений Алексеевич;
- доктор ветеринарных наук, профессор
БУРДЕЙНЫЙ Василий Владимирович

Ведущая организация – ФГОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н Э Баумана»

Защита диссертации состоится «17» сентября 2008 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д220 029 01 при ФГОУ ВПО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им академика Д К Беляева»
С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Ивановской ГСХА
Адрес 153012, г Иваново, ул Советская, 45. Автореферат опубликован на официальном сайте ФГОУ ВПО «Ивановская ГСХА имени академика Д К Беляева» [http //www ivgsha tpi ru](http://www.ivgsha.tpi.ru) «1» августа 2008г

Автореферат разослан «1» августа 2008г

Ученый секретарь диссертационного совета,
доцент



С В Егоров

На правах рукописи

МАРТЫНОВА Ольга Анатольевна

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИММУННЫХ
НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПОТРОФИИ ТЕЛЯТ
И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТОМЕДИНОВ**

Специальность 16 00 02 – патология, онкология и морфология животных

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Иваново-2008

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней и патологической анатомии ФГОУ ВПО «Ижевская государственная сельскохозяйственная академия», ООО «Россия» Можгинского района Удмуртской Республики

Научный руководитель – доктор ветеринарных наук, профессор
НОВЫХ Алевтина Алексеевна

Официальные оппоненты - доктор ветеринарных наук, профессор
ИСАЕНКОВ Евгений Алексеевич;
- доктор ветеринарных наук, профессор
БУРДЕЙНЫЙ Василий Владимирович

Ведущая организация – ФГОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н Э Баумана»

Защита диссертации состоится «17» сентября 2008 года в 12⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д220 029 01 при ФГОУ ВПО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им академика Д К Беляева»
С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Ивановской ГСХА
Адрес 153012, г Иваново, ул Советская, 45 Автореферат опубликован на официальном сайте ФГОУ ВПО «Ивановская ГСХА имени академика Д К Беляева» [http //www ivgsha tpi ru](http://www.ivgsha.tpi.ru) « » августа 2008г

Автореферат разослан « » августа 2008г

Ученый секретарь диссертационного совета,
доцент

С В Егоров

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Проблема увеличения производства говядины является одной из наиболее значимых в современном животноводстве. Ее актуальность обусловлена с одной стороны значительным сокращением поголовья крупного рогатого скота на данном этапе экономического и социального развития животноводства, а с другой – резким снижением продуктивности сельскохозяйственных животных, обусловленной распространением многих, в том числе вирусных заболеваний. К числу последних относится и вирусная диарея, основным признаком которой является гипотрофия, диффузное язвенно-некротическое поражение слизистых оболочек, нарушение остеогенеза и иммуногенеза. Это заболевание имеет широкое распространение в различных регионах нашей страны и сопровождается резким снижением продуктивности, естественной резистентности, продолжительности жизни. Одной из причин высокой смертности животных является то, что механизмы развития гипотрофии при вирусной диарее, как и при других вирусозах недостаточно изучены, механизмы нарушения иммуногенеза при них неизвестны, хотя точно установлено подавление барьерных функций слизистых оболочек, кожи, снижение макрофагальной активности, Т- и В-клеточного иммунитета. Факторы задержки роста и развития животных при вирусных воздействиях также не раскрыты, методы восстановления измененного гомеостаза не отработаны. В связи с этим, изучение патогенеза болезни, изыскание новых технологических приемов использования биологически активных веществ как способов стимуляции продуктивности, в том числе роста животных, практически значимы. Выявление прямого и опосредованного их влияния на рост, развитие и продуктивные качества животных актуально, тем более что к настоящему времени разработано более 200 пептидных активаторов, широко используемых в животноводстве. Особое место среди них занимают цитомедины, представители нового класса пептидных биорегуляторов, способных регулировать численность и функциональную активность специализированных клеточных популяций различных органов и тканей, в том числе отвечающих за процессы роста, развития и адаптацию. Установлено их участие в процессах старения и реализации защитных реакций, направленных на поддержание высокой устойчивости (резистентности) животных к воздействию болезнетворных факторов.

Однако, основные перспективные направления использования этих стимуляторов еще неизвестны, не установлены механизмы их активирующего влияния на реализацию факторов естественной резистентности и иммунологической реактивности.

Цель и задачи исследований. Цель исследований предполагает выявить особенности роста, развития, устойчивости, иммунологической реактивности и патоморфологические особенности у телок при гипотрофии вирусной

этиологии и стимуляции цитомединами Для достижения поставленной цели определены следующие задачи

–установить эпизоотическое благополучие у молодняка крупного рогатого скота, принадлежащего ООО «Россия» Можгинского района,

–проследить динамику роста и развития телят при гипотрофии вирусной этиологии,

–определить характер гематологических, биохимических и иммуноморфологических изменений при гипотрофии,

–оценить морфофункциональные изменения в органах иммуногенеза при вирусной диарее и нарушении гормонопоеза,

–выявить характер патоморфологических изменений в висцеральных органах при данной болезни и стимулирующем влиянии цитомединов

Научная новизна. Установлено, что гипотрофия является результатом вирусной диареи новизна работы заключена в определении ведущей роли иммунных нарушений, в механизмах развития гипотрофии при вирусной диарее и стимуляции ростовых процессов цитомединами Снижение естественной резистентности обусловлено развитием иммунодефицитов Установлена гипотрофия при вирусной диарее, обусловленная взаимозависимым развитием иммунных и аденогипофизарных (гормональных) нарушений

Теоретическая и практическая значимость работы. Изучение механизма развития гипотрофии вирусной этиологии имеет большое практическое значение, поскольку раскрывает механизмы потери живой массы у больных животных, указывает на регулируемую роль иммуногенеза в механизмах роста и развития животных Цитомедины, рекомендованные к использованию при лечении гипотрофии вирусной этиологии, активируют гормонопоез, восстанавливают иммуногенез и используются как факторы, повышающие продуктивность животных Выявленные изменения в тимусе и аденогипофизе раскрывают механизмы развития гипотрофии, имеют практическое значение

Материалы работы используются при чтении лекций по курсам эпизоотологии, иммунологии и патанатомии Разработанные схемы стимуляции иммуногенеза применяются в хозяйствах республики для повышения мясной, молочной продуктивности и сохранности животных

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на региональных научно-практических конференциях «Актуальные проблемы ветеринарной медицины», «Эффективность адаптивных технологий в растениеводстве и животноводстве, посвященная 70-летию гражданина УР, руководителя СХПК «Племзавод им Мичурина» Вавожского района УР В Е Калинина», «Молодые ученые в реализации национальных проектов», «Научный потенциал – аграрному производству», «Эпизоотическая ситуация по инфекционным болезням крупного рогатого скота в ООО «Россия», ООО «Вера» Можгинского района УР»

Экспериментальная работа выполнена в соответствии с планом НИР кафедры инфекционных болезней и патанатомии Ижевской ГСХА («Разработка

мероприятий по диагностике и искоренению герпес- и онковирусных инфекций на молочно-товарных фермах Удмуртской Республики» – № государственной регистрации 01990002816)

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- 1 Гипотрофия является результатом взаимообусловленных изменений иммуногенеза и аденогипофизарного гормонопоеза, сопровождающих нарушение обменных процессов при вирусной диарее
- 2 Снижение естественной резистентности при гипотрофии обусловлено развитием иммунодефицита
- 3 Изменения динамики роста, развития, остеогенеза и висцеральных нарушений при гипотрофии есть результат иммунодефицита
- 4 Изменения иммуногенеза определяют характер клинических и патоморфологических нарушений при различных формах болезни
- 5 Тимрегивит коррелирует иммуногенез при гипотрофии вирусной этиологии

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 5 научных работ, в том числе две работы, в изданиях, регламентированных ВАК РФ для кандидатских диссертаций В работах отражены основные результаты экспериментальных исследований

Личный вклад соискателя. Представленная диссертационная работа является результатом трехлетних исследований автора Сбор материала от животных для исследования, подготовка материала для гистологического, гистохимических исследований и описание их проводились диссертантом лично в ООО «Россия» Можгинского района Удмуртской Республики, на кафедре инфекционных болезней и патологической анатомии ФГОУ ВПО «Ижевской ГСХА», в гематологической лаборатории республиканской детской больницы города Ижевска, в республиканском онкологическом центре города Ижевска, в биохимической лаборатории ГНУ Всероссийского научно-исследовательского и технологического института птицеводства, под руководством профессора Новых А А

Внедрение результатов исследования. Предложенные для внедрения результаты исследования используются в ООО «Россия» Можгинского района для стимуляции мясной продуктивности и улучшения технологических ветеринарно-санитарных характеристик и биологической ценности мяса В ООО «Вера» они применяются для повышения молочной продуктивности и сохранности молодняка крупного рогатого скота Применение их подтверждено актом внедрения научных разработок, прилагаемых к диссертационной работе

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 136 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, собственные исследования, обсуждение результатов исследований, выводы, практические предложения и список литературы Работа иллюстрирована 10 таблицами и 48 рисунками Список литературы содержит 168 источников, в том числе 39 зарубежных авторов

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Выполненная работа, является одним из разделов научно-исследовательских изысканий кафедры инфекционных болезней и патанатомии Ижевской ГСХА, проводимых по заказу Министерства сельского хозяйства Удмуртской Республики (№ государственной регистрации 01990002816 (№36) «Разработка мероприятий по диагностике и искоренению герпес- и онковирусных инфекций на молочно-товарных фермах УР»)

Объектом исследований служило поголовье крупного рогатого скота (телки всех возрастов, начиная с периода новорожденности), составившие в 2004 году – 5703 головы, в 2005 году – 5727 голов, в 2006 году – 5533 головы, а также новорожденный молодняк (телки до 6 месяцев) – 40 гол, телки от 6 месяцев до 1,5 лет – 40 гол, и отобранное в группы по 50 гол большое поголовье, выделенные по живой массе в 3 группы первую группу составили нормотрофики, вторую – гипотрофики (контроль) и третью – гипотрофики (опыт), подвергающиеся стимуляции цитомединами (тимрегивитом) Отбор животных осуществляли при клинической диспансеризации с учетом их живой массы и основных промеров тела растущих животных

Материалом для исследования служили кровь, сыворотка крови, органы и ткани больных животных Для морфологических исследований отбирали органы и ткани от вынужденно убитых и павших животных Туши и органы взвешивали, определяли линейные показатели длины, ширины, толщины, их патоморфологические изменения Для патоморфологических, гистологических и морфометрических исследований отбирали тимус (левая и правая доля в возрасте от 1 до 6 месяцев), кроветворные органы, селезенку, лимфатические узлы, железы внутренней секреции, в их числе гипофиз, половые железы, печень Отобранный материал фиксировали согласно цели исследования, обезживали в спиртах возрастающей крепости, заливали в парафин, парафин-целлоидин Гистосрезы толщиной 7-10 мк готовили на санном и ротационном микротоме, часть получали на замораживающем микротоме Окрашивали гематоксилином, эозином, парафуксином Выявляли ретикулярные и эластические волокна Секреторную активность определяли гистохимически по Гомори и толлуидиновым синим

При гистологическом исследовании тимуса определяли высоту коркового и мозгового слоя, их соотношение, плотность расположения лимфоцитов, состояние микроциркуляторного русла, эпителиальных, ретикулярных и ретикулоэпителиальных элементов

Гематологические исследования включали лейкоцитарный профиль и лейкоформулу Состояние Т- и В- клеточной системы иммуногенеза определяли методом спонтанного розеткообразования по А Воупт (1986) Иммуноглобулины выявляли методом электрофореза Биохимический анализ включал уровень содержания общего белка и его фракций Изучение баланса аденогипофизарных гормонов и гормонов половых желез проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) Полученные результаты были подвергнуты математической статистической обработке

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1. Эпизоотическая ситуация в ООО «Россия» Можгинского района УР

Многолетние наблюдения, проведенные в ООО «Россия» Можгинского района, свидетельствуют о том, что часть нарождающегося поголовья крупного рогатого скота отличается низкой живой массой. Животные выглядят гипотрофичными. В одних случаях гипотрофия является следствием нарушения обмена веществ у матерей в связи с их некачественным и неполноценным кормлением, в других – результатом переболевания матерей инфекционными болезнями. Особую опасность представляют вирусные болезни, сопровождающиеся нарушением внутриутробного развития. Они приводят к абортам, рождению слабого, нежизнеспособного поголовья.

Отстающие в росте животные имеют ограниченную подвижность, плохо поедают корма, выглядят взерошенными, страдают диареей. Кожа таких животных утрачивает эластичность, в связи с развивающимся обезвоживанием. Они часто имеют желудочно-кишечные расстройства, свойственные колиинфекции, сальмонеллезу, вирусной диарее.

Результаты клинической диспансеризации имеющегося в ООО «Россия» поголовья крупного рогатого скота позволяют установить наличие в данном хозяйстве вирусозов, бактериозов и ряда других болезней. Среди первых в 2006 году диагностированы инфекционный ринотрахеит (342 случая, положительного ответа), вирусная диарея (84 случая), парагрипп-3 (28 случаев), развивающихся иногда в ассоциации с сальмонеллезом, пастереллезом. Животные имели признаки нарушений роста и развития. В одних случаях эти заболевания носили характер энзоотии с вовлечением в процесс 50-85% имеющегося в хозяйстве стада. В других диагностировались спорадические случаи болезни. Больные животные рождались с нарушением рогообразования, окостенения, ассиметричным развитием костей черепа. Ассоциативное проявление этих болезней сопровождалось рождением слабых, нежизнеспособных телят, отстающих в последующие периоды в росте и развитии, замедлением их подвижности, залеживанием, потерей живой массы.

При выяснении причин развития гипотрофии, установлены латентные формы переболевания инфекционным ринотрахеитом (ИРТ), вирусной диареей, которая в отдельные годы (2005г) регистрировалась в виде спорадических случаев, в 2006 году протекала в виде энзоотии. Согласно проведенным исследованиям, данное хозяйство является неблагополучным по герпесвирусным инфекциям. К их числу относятся ИРТ, ИПВВ, их ассоциации с широко распространенными в данной зоне онковирусными (лейкоз, ретикулез) инфекциями, а также бактериозами.

По данным республиканской бактериологической лаборатории в 2004, 2005 годах зарегистрированы отдельные случаи сальмонеллеза. С 2006 года регистрируются вирусные инфекции: парагрипп-3, инфекционный ринотрахеит и вирусная диарея, механизмы развития и клиническое проявление которой недостаточно изучены, хотя по нашим наблюдениям интенсивность проявления эпизоотического процесса при вирусной диарее за отчетный год достигала 1,6%,

превалентность – 1,5%, коэффициент инцидентности составлял 0,02%, смертность – 3,7%. Проявление болезни во всех случаях зависит от остроты ее течения. При латентной форме основным клиническим признаком диареи является резкое снижение живой массы, депрессия, язвенно-эрозивное поражение слизистых оболочек, при подостром течении снижение живой массы протекает на фоне анорексии, диареи и завершается, при хроническом течении, выраженной кахексией. В связи с этим на первом этапе исследования нам предстояло определить основные причины нарушения ростовых процессов у телят черно-пестрой породы, больных вирусной диареей, выявленных в ООО «Россия» Можгинского района

2.2.2. Механизм развития гипотрофии вирусной этиологии.

Согласно полученным данным, телочки нормотрофики имели при рождении средние показатели живой массы 23,67 кг, слабо развивающиеся телочки (гипотрофики) – 18,6 кг. Вес нормотрофиков в этой группе на 21,4% превышал массу слаборазвитых животных. Живая масса хорошо развитых новорожденных телочек превышала массу слабо развитых в среднем на 5,07 кг. Динамика изменения живой массы у больных телок (контрольная группа) в первый период опыта отражает последовательный набор живой массы как опытных (нормально растущих) так и контрольных (слабо растущих) животных. В первый месяц жизни разница их в живой массе составила 199 кг, во второй – 259 кг, в третий она существенно отставала (на 348 кг) от нормотрофиков. К шести месячному возрасту, живая масса гипотрофиков была почти в 2 раза меньше массы нормотрофиков (1132 и 1991 кг соответственно). В последующий период опыта тенденция отставания в росте сохранялась.

Выявленные закономерности изменения живой массы телок, страдающих вирусной диареей, более выражены при хроническом течении болезни. Они побудили нас использовать иммунокоррекцию. В качестве стимулятора использовался тимрегивит. Это комплексный препарат глютаминового кислоты и триптофана (тимоген), микроэлементов (регивет), витаминов группы В и С, обладающий выраженным иммуностимулирующим влиянием.

Однако у больных телочек живая масса восстанавливается не сразу, даже после стимуляции тимрегивитом. В первый опытный период (4 месяца) живая масса гипотрофиков составляет 63,3%, в 5 месяцев – 65,5%, в шесть месяцев – 65% от массы нормотрофиков. Во второй период опыта, во взрослом состоянии – в годовалом и полуторагодовалом возрасте, она достигает 93,8% и 98,5% соответственно, то есть, тимрегивит оказывает иммунокорректирующее пролонгированное влияние именно в этом возрасте. Именно в этот период живая масса нормотрофиков и гипотрофиков выравнивается. В полуторагодовалом возрасте она равняется соответственно 5555 кг и 5473 кг.

Очевидно, что изменение синтеза белков предопределяет мотивация необходимости их использования для нужд организма, зависящая от физиологического состояния. Отсутствие аппетита, извращенный аппетит, нарушение обмена веществ задерживают рост и развитие больных телочек.

2.2.3. Особенности клинико-морфологического проявления гипотрофии вирусной этиологии.

Гипотрофия как основной признак вирусной диареи развивается нередко при явных нарушениях ростовых процессов, иммунодепрессии. Они являются результатом внутриутробных нарушений, приводящих к аномальному развитию, в том числе нарушению остеогенеза и формирования копытного рога. Больные животные при этом больше лежат, плохо поедают корма. У них отмечается обильное потоотделение, кашель. Шерстный покров взъерошенный, имеет грязновато-матовый цвет. Развивается экзикоз. Поносы сменяются запорами. Обезвоживание дополняет выраженное исхудание, анорексия. Появляются признаки пневмонии, бронхопневмонии, угнетение, апатия и гибель животных. Во всех случаях заболевания наблюдают генерализованные поражения слизистых оболочек, в их числе слизистых губ, щек, языка, сопровождающихся обильной саливацией.

Воспаление слизистой носовой полости сопровождается отделением пенистого экссудата. Поражение конъюнктивы обусловлено ее воспалением и кровоизлияниями под конъюнктиву. Отмечаются язвенно-эрозивные поражения носового зеркала и слизистых носа, стоматиты, артриты, тендовагиниты, артрозы. Развивается хромота.

При гематологическом изучении определяется снижение содержания лейкоцитов (лейкопения), при котором общее содержание лейкоцитов колеблется и составляет у отдельных особей – 4,0-4,7 тыс. в 1 мкл крови. Уровень нейтрофилов достигает нижней границы (20-35%) за счет сегментированных их форм. Общее содержание лимфоцитов у гипотрофиков в среднем составляет у новорожденных 52%, у 6-ти месячных – 64%. При этом некоторое снижение Т-лимфоцитов осуществляется за счет Т-хелперов. Соотношение их с В- лимфоцитами указывает на преобладание первых. Синтез В-лимфоцитов подавляется и в период новорожденности равняется 7-8%. Фагоцитарная активность макрофагов у гипотрофиков вдвое меньше, чем у нормотрофиков, даже после стимуляции цитомедины. При этом фагоцитарное число также намного уступает нормотрофикам. Оно не превышает 2 латексных частиц в фагоците, что отражает низкую поглотительную и переваривающую их активность (фагоцитоз незавершенный). Соответственно этому изменяется биохимический состав крови. Низкое содержание общего белка у гипотрофиков осуществляется за счет глобулиновой фракции. При этом уровень β -глобулинов резко возрастает, а γ -глобулинов падает. Соотношения указанных фракций отражены в таблице и на графиках электрофореза. Проведенные исследования при электрофорезе белковых фракций сыворотки крови свидетельствуют о значительных отклонениях в их содержании у гипотрофиков контрольных и опытной групп.

У нормотрофиков в период новорожденности общий белок составляет 7,2%. Уровень альбуминов у них достигает 39,42%, суммарные альфа-глобулины равны 15,81%, бета-глобулины – 10,63%, а гамма-глобулины составляют 26,02%. В отличие от нормотрофиков, у гипотрофиков контрольной группы общий белок достигает 4,0% (что на 3% меньше чем у нормотрофиков). Содержание

альбуминов на 10% больше данного показателя у нормотрофиков. Суммарное содержание альфа-глобулинов равняется 19,1%, бета-глобулины – 26,81%, а содержание гамма-глобулинов достигает лишь 14,97% (то есть в 2 раза меньше чем у нормотрофиков). У опытных гипотрофиков, стимулированных тимрегивитом содержание общего белка (4,3%) совпадает с таковым у гипотрофиков контрольной группы. Содержание альбуминов гораздо ниже, чем у нормотрофиков, оно составляет 30,35% (рис.1). Суммарное значение альфа-глобулинов достигает 20,74%, что на 5% превышает их содержание у нормотрофиков. Бета-глобулины достигают уровня 25,72%, а гамма-глобулинов – 17,08%, что соответственно превышает этот показатель в крови животных контрольной группы. Резюмируя результаты исследования можно заключить, что незначительное повышение общего белка у телят опытной группы сопровождается существенным изменением соотношения белковых фракций.

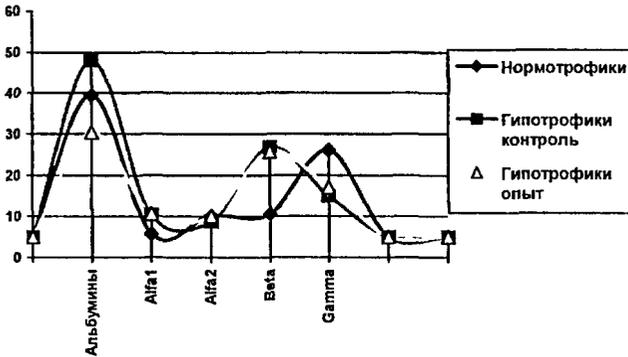


Рисунок 1 – Графики содержания белковых фракций у телят разных групп

Очевидно, недостаточное содержание Т-хелперов, нарушенное соотношение Т- и В-лимфоцитов лежат в основе развивающихся в организме больных животных иммунных нарушений, которые приводят к подавлению антителогенеза, синтеза активных белков (γ -глобулинов), поглощающей и переваривающей активности макрофагов, отражающихся на устойчивости различных органов и тканей. Выявленные нарушения иммуногенеза подтверждает развивающаяся инволюция вилочковой железы.

Таблица 1

Динамика факторов естественной резистентности и иммунологической реактивности
у телочек опытной и контрольной групп (в первый период опыта)

Группы	Лейкоциты, тыс в 1мкл	Лимфоциты, %	ФА, %	ФЧ, лат ч	В- лимф, %	Т- лимф, %	Т- хелперы, %	Общ белок, %	Альбу- мины, %	Глобулины,%		
										α	β	γ
Норма	4,5-12,0	40-75	30-80	2-9	7-20	60-80	25-55	7,2-8,6	38-50	12-20	10-16	25-40
Новорожденные	Нормотрофики.											
3 мес	7,2	58	36	8	9	63	28	7,1	39,3	12,3	10,4	26,2
6 мес	7,6	61	42	9	14	71	32	7,2	44,7	13,8	12,9	27,4
	7,8	69	46	8	16	73	43	7,9	48,4	14,6	13,2	29,1
Новорожденные	Гипотрофики (контрольные)											
3 мес	4,0	52	24	1	7	61	12	4,0	20,29	21,3	26,34	14,38
6 мес	4,4	61	22	2	7	64	16	4,2	26,01	28,09	32,73	15,73
	4,7	64	21	1	8	67	20	4,43	32,75	23,4	34,82	17,36
Новорожденные	Гипотрофики (опытные)											
3 мес	4,5	58	22	2	7	60	14	4,3	30,11	19,5	24,78	16,4
6 мес	5,9	64	24	2	9	68	18	5,2	35,3	17,3	22,3	20,19
	6,3	70	28	4	11	74	21	5,9	36,43	13,5	20,63	23,14

2.2.4. Патоморфологические, в том числе иммуноморфологические изменения при вирусной диарее.

Наглядны морфологические изменения шейных долей вилочковой железы при острой форме заболевания. Располагаясь вдоль трахеи, вилочковая железа сохраняет отдельные доли. Она полностью лишена жировой ткани и располагается в подкожной клетчатке отдельными звеньями. Железа малокровна и атрофична. При хронической и латентной формах она представлена узкими тяжами, железистая основа которых местами замещается соединительно-тканными тяжами. Ее паренхима содержит кровоизлияния, которые пропитывают орган, придавая ему красный цвет.

Изменения структуры тимуса регистрируются при всех формах вирусной диареи. Степень вовлечения в патологический процесс данной железы имеет различия. При острой форме заболевания мы наблюдаем развитие ее атрофии. Дольчатое строение затушевывается, доли железы значительно уменьшаются в объеме, отдельные звенья ее сливаются. Мозговое вещество шейной доли выглядит в виде толстого тяжа соединительно-тканых разрастаний. При микроскопии определяется нарушение дольчатого строения, граница мозгового и коркового вещества нечетко выделяется. Соотношение корковой и мозговой зон свидетельствует об увеличении объема последней. Большая часть мозговой зоны состоит из разрушенных, подвергшихся дистрофии ретикулоцитов и пикнотичных лимфоцитов. Отдельные ретикулоэпителиальные элементы находятся в состоянии мутного набухания, в цитоплазме макрофагов накапливаются осколки ядерных структур, единичные эпителиальные тельца имеют малые размеры. В субкапсулярной зоне лимфоциты располагаются редко, в виде очаговых скоплений, определяется отек и гиперемия железы. Рыхло расположенные лимфоциты представлены плохо дифференцированными и молодыми формами, среди них выявляется апоптоз лимфоцитов.

Узкий слой коркового вещества представлен лимфобластами, большими и средними лимфоцитами. Артерии и артериолы малокровны, отмечаются эндартерииты. Стенка артерий набухшая, гомогенизирована, эндотелий пролиферирует, выполняя просвет сосуда. Периваскулярно определяются разрежение лимфоцитов, отек периваскулярной ткани. Вены умеренно наполнены кровью, их окружают малые, средние и единичные большие лимфоциты. Редкие тельца макрофаги плотно окружены лимфоцитами. Редко выявляемые ретикулярные элементы в мозговом слое имеют объемные формы за счет поглощенных разрушающихся лимфоцитов. Эпителиальные клетки, расположенные вдоль сосудов, определяются редко, выглядят атрофичными. Тельца Гассала малых размеров единичны, крупные тельца мозгового слоя напоминают слоистые образования. Ретикулярные элементы содержат лизированные лимфоциты, благодаря чему располагаются в виде гнездных скоплений.

Тимус телочек, подвергшихся иммунокоррекции, достигает 120 граммов в среднем, имеет равномерно розовую окраску, хорошо выраженную дольчатость. При микроскопии границы корковой и мозговой зон четко определяются, однако плотность расположения лимфоцитов в коре и

медуллярном веществе железы отличается гнездным расположением их в коре и более плотным в мозговом веществе. Последнее насыщает иммуноциты, активные макрофаги, ретикулоэпителиальные элементы, свидетельствующие об активизирующем иммуногенез действии тимрегивита. Параллельно увеличивается число эпителиоцитов, выявляются гибридомы.

Селезенку покрывает серозная оболочка, формирующая складчатость. Она выглядит атрофичной. Скучная пульпа имеет вишневый цвет и густую консистенцию. Края разреза ее западают. При микроскопии определяется утолщение капсулы, полнокровные перикапсулярно расположенных в трабекулах сосудов (капилляры, вены и венулы). Периваскулярно рыхло расположены недифференцированные лимфоциты. Лимфоидная ткань фолликула образует групповые скопления. Часть ретикулярных элементов находятся в состоянии мейоза. Граница фолликулов нечетко выражена. Трабекулы селезенки набухшие, утолщенные, содержат гемосидероциты. Гладкомышечные клетки набухшие, ограничиваются гемосидерофагами, лизированными лимфоцитами, эритроцитами. Фибробласты диффузно располагаются в фолликуле, особенно в его центральной зоне. В корковой зоне преобладают малые зрелые лимфоциты, среди которых находятся макрофаги. Коллагеновые и эластиновые волокна разрыхлены, артериолы и венулы заполнены кровью, окружены ретикулоцитами и лимфоцитами в виде гнездных скоплений. Селезеночная артерия во многих случаях сладжирована, окружена слоем иммуноцитов, больших и средних лимфоцитов, ретикулоцитов, рыхло располагающихся в периваскулярной зоне. Мякотные тяжи выполняют рыхло расположенные лимфоциты, часть которых находится в состоянии пикноза. Пульпарные артерии также окружены рыхло расположенными ретикулоцитами и лимфоцитами, часть которых находится в состоянии лизиса. Среди них выявляются макрофаги и единичные плазматические элементы. Трабекулярные артерии полнокровны, содержат выступающий в просвет, набухший с гиперхромным ядром эндотелий. Периваскулярно определяется отек ткани. Расположенные в этой зоне макрофаги содержат остатки лимфоцитов и их ядер. Между трабекулами набухшими, утолщенными также определяются макрофаги, ретикулярные клетки и хаотично расположенные лимфоциты. Кисточковые артерии имеют узкий просвет, стенка большей части их набухает эндотелий, увеличенный в объеме, закрывает их просвет. Кровеносные капилляры растянуты, содержат малые лимфоциты, эритроциты, которые плотно прилегают к эндотелию.

Лимфоузлы, чаще мезентериальные, бронхиальные и кишечные, геморрагически воспалены, увеличены в объеме, кровенаполнены. Отмечаются полосчатые кровоизлияния. Капсула лимфоузлов отечная, разрыхленная, содержит отдельные фрагментированные коллагеновые волокна. Субкапсулярно определяются отдельные лимфобласты, лимфоциты, ретикулярные элементы. Трабекулы увеличены в объеме, набухшие, содержат часто большие лимфоциты, располагаются в центре поглощающего их макрофага. Макрофаги компактно заполненные гранулами гемосидерина (гемосидерофаги) располагаются в большом количестве среди лизированных

ретикулоцитов, в том числе мезенхимальных макрофагов Лимфоидные фолликулы не имеют четких очертаний, реактивные центры их в состоянии опустошения По периферии определяются макрофаги с заключенными внутри лизированными лимфоцитами Корковое вещество имеет гнездно расположенные лимфоциты Макрофаги растянуты, в них накапливаются единичные лимфоциты, недифференцированные элементы

Сеть венул и капилляров окружают тяжи поглощающих макрофагов с пикнотично измененными и лизированными, распадающимися на отдельные фрагменты лимфоцитами Ретикулярная строма разрыхлена, отечна Скопление ретикулоцитов в субкапсулярной зоне чередуется с гнездым (очаговым) скоплением лимфоцитов, часть которых поглощают макрофаги

Слизистые оболочки, выстилающие миндалины, гортань и трахею складчатые, набухшие с кровоизлияниями и наложением слизи

Вовлечение в патологический процесс легких завершается развитием крупозной, либо геморрагической пневмонии При микроскопии альвеолярный эпителий выглядит набухшим Он слущивается и входит в состав экссудата, заполняющего полость альвеол Альвеолярные единичные макрофаги содержат осколки распадающихся ядер и пикнотичные лимфоциты.

В расширенных сосудах, заполненных плотно прилежащими к эндотелию элементами крови, определяются сладжи Стенка сосудов, в том числе вен набухает, отекает, периваскулярно накапливается сосудистая жидкость Особенностью возникающих изменений является слабо выраженная реакция макрофагов и мезенхимных лимфоцитов и выраженная альтерация При хронической форме, как правило, наблюдается некроз легочной ткани и ее спадение Некрозы в миокарде часто занимают обширную зону предсердий

Слизистые пищеварительного тракта отличаются катарально-геморрагическим воспалением В сычуге они набухают, формируют глубокие складки, имеющие иссиня-красный цвет, эрозии и язвы В тонком отделе кишечника определяются полосчатые и пятнистые кровоизлияния

Печень, увеличенная в объеме, имеет неоднородную окраску, очаги некроза в которой имеют серовато-глинистый цвет Консистенция органа рыхлая, легко травмируется (разрушается) На фоне развивающихся некрозов, реактивные изменения макрофагов органа (клеток Купфера) выявляются редко Они, как правило, ограничивают очаг некроза. Гепатоциты находятся в состоянии набухания (стадия зернистой дистрофии). Почки полнокровные темно-коричневые, увеличенные в размерах, также представляются дистрофированными

Особого внимания заслуживают поражения подкожной клетчатки, мышц и суставных поверхностей При этом в подкожной клетчатке определяются точечные и полосчатые кровоизлияния В мышцах конечностей — мелкоочаговые кровоизлияния Атрофированные грудные мышцы местами окружает студневидный инфильтрат Развивается миастения

Наиболее сильные инфильтративные процессы определяются в окружающей суставы ткани В суставных капсулах воспалительная инфильтрация располагается вдоль сосудов синовиальной оболочки В

суставах, наиболее часто тазобедренных, коленных и плюсневых, наблюдается истончение хряща, иногда его изъязвление, шероховатость и обнажение кости.

2.2.5. Показатели гормональных изменений при гипотрофии и в норме

Патологоанатомические изменения в первый период болезни обусловлены иммунодепрессией, которая сопряжена с прямым воздействием вируса. Развивающаяся в последствии гипотрофия является результатом подавления секреторной активности не только тимуса, но и аденогипофиза, в частности его соматотропной функции, сопровождающиеся общим нарушением обмена веществ. Согласно представленным данным, уровень соматотропина у телочек, отстающих в росте, значительно уступает нормотрофикам (рис.2). В первые дни после рождения в крови хорошо растущих животных он составляет 0,049 нг/мл, после иммунокоррекции он повышается до 0,052 нг/мл. К шести месяцам уровень СТГ у гипотрофиков близок к нормотрофикам (0,065 нг/мл и 0,061 нг/мл соответственно), а после иммунокоррекции, превышая нормативные показатели, достигает 0,074 нг/мл.

Уровень ФСГ и ЛГ во многом определяет функциональное состояние, обусловленное половым созреванием телок. В годовалом возрасте содержание ФСГ у нормотрофиков составляет 0,014 мМЕ/мл, а ЛГ – 0,017 мМЕ/мл и значительно уступает аналогичным показателям у отстающих в росте животных. Использование тимрегивита повышает уровень этих гонадотропных гормонов не только в годовалом, но и в полугодовалом возрасте (рис.3,4), что связано с перестройкой структурных элементов аденогипофиза.

Проведенное гистологическое изучение железы указывало на сокращение численности и секреторной активности не только соматотропоцитов, но и на уменьшение количества гонадотропоцитов у гипотрофиков. Стимуляция их активности у телок отмечалась после введения тимрегивита.

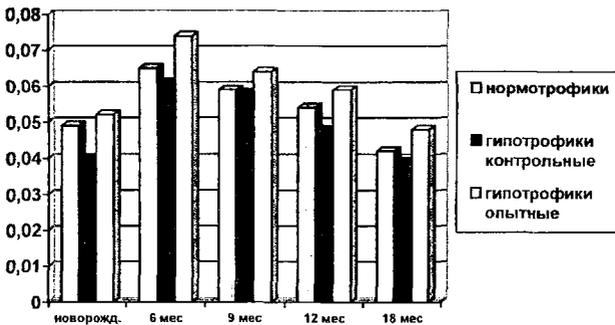


Рисунок 2 – Уровень СТГ у телок при различных функциональных состояниях, (нг/мл)

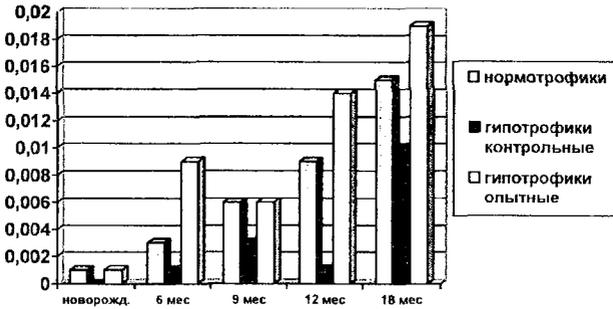


Рисунок 3 – Уровень ФСГ у телок при различных функциональных состояниях, (мМЕ/мл)

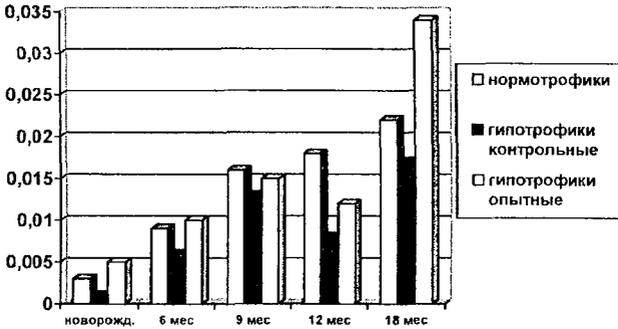


Рисунок 4 – Уровень ЛГ у телок при различных функциональных состояниях, (мМЕ/мл)

Более того, нарушение аденогипофизарного гормонопоеза отражается на изменении формообразовательных процессов у гипотрофиков. Согласно полученным данным, в первый период опыта высота в холке, высота в крестце, косая длина туловища, глубина, ширина, обхват груди и другие показатели у телок, отстающих в росте, отличается от таковых у нормотрофиков незначительно. Разница данных показателей нивелируется введением тимрегивита. Выявленная тенденция сохраняется и в последующие периоды роста, полового созревания.

Нарушение ростовых и формообразовательных процессов при гипотрофии и развитии патологических процессов, обусловленных аномалиями остеогенеза, роогообразования, нарушениями обмена белков и некоторыми другими состояниями отражается, по нашим данным, на аминокислотном составе мышечной ткани, на синтезе иммуностимуляторов, корректоров и биологически активных веществ.

Так, согласно исследованиям В Х Хавинсон и соавторов [1984] иммунодефициты возникают при недостатке триптофана, глутаминовой кислоты, входящих в состав тималина, тимогена и некоторых других препаратов тимуса. Таким образом, использование этих активаторов иммунологической реактивности при воздействии вирусов, бактерий и других микроорганизмов коррелирует иммуногенез, сокращает сроки болезни и падеж животных. Учитывая характер изменений при гипотрофии вирусной этиологии, мы провели изучение аминокислотного состава длинной мышцы спины у телок различного возраста, отстающих в развитии. Согласно полученным результатам, аминокислотный состав у больных животных значительно (в 16-20 и более раз) снижается по сравнению с нормативными их показателями. Содержание триптофана резко падает (следы), а уровень глутаминовой кислоты достигает лишь 10,39% от содержания ее у нормотрофиков. Аналогичная картина складывается по содержанию данных аминокислот в последующие возрастные периоды. Очевидно, они отражаются на развитии патологических процессов у данных животных и при вирусной диарее.

3. ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Резюмируя результаты исследований, можно заключить, что проблема нарушения ростовых процессов у телят актуальна, поскольку обуславливает снижение продуктивности, качества продукции, приводит к недополучению приплода и высокой смертности молодняка. В этиопатогенезе развивающихся при этом болезней особую роль играют внутриутробные нарушения обмена веществ, приводящие к гипотрофии, аномалиям развития, в том числе остеогенеза, рогеобразованию, подавлению иммуногенеза.

Согласно данным литературы, нарушение белкового обмена веществ при вирусной диарее обусловлено непосредственным повреждающим влиянием вируса, а также нарушением барьерных свойств слизистых оболочек и кожи, крови, лимфы и тканевой жидкости. А также изменением состава форменных элементов, способных уничтожить попавшие в организм вещества или же инактивировать их специфическими белками, Т- и В-лимфоцитами.

Проведенные нами наблюдения в одном из хозяйств Можгинского района Удмуртской республики свидетельствуют о стабильном неблагополучии принадлежащего ему поголовья по инфекционному ринотрахеиту, паргриппу-3, вирусной диарее и ряду других инфекций. Вирусная диарея регистрируется в отдельные годы в виде спорадических случаев заболевания (2001-2004гг.) или же протекает в виде эпизоотий (2005-2006гг.). Основным клиническим признаком болезни является гипопропротеинемия и, развивающаяся при этом, гипотрофия новорожденных, имеющая пролонгированное развитие и в более поздний возрастной период. Живая масса больных телок-гипотрофиков составляет всего 18,6 кг, что на 21,4% уступает массе активно растущих животных. Являясь нередко результатом неонатальных нарушений, гипотрофия сопровождается задержкой роста и в поздний постнатальный период, тяжелыми нарушениями иммуногенеза, миастенией и дистрофическими нарушениями в деятельности различных систем.

О белковом обмене в организме можно судить по количеству общего белка и его фракциям (альбумины и глобулины) [Л А Воронцова и соавт., 1980, В И Волжанин, А С Бибикина, 1980] Определение уровня белка и белковых фракций в организме животного необходимо в практических условиях для контроля за состоянием белкового обмена Кроме того, количественное содержание сывороточных иммуноглобулинов в настоящее время используется как критерий оценки у животных функционального состояния В-системы иммунитета

Изучение содержания белка и белковых фракций сыворотки крови, свидетельствует не только о переболевании телочек вирусной диареей, но и о глубоких нарушениях белкового обмена Нами установлено, что в период новорожденности отмечается гипопроотеинемия, за счет уменьшения синтеза γ -глобулинов, способствующих подавлению гуморального В-клеточного иммунитета, раскрывающих этиопатогенез гипотрофии. Согласно полученным результатам в этиопатогенезе гипотрофии огромную роль играют дефекты иммунного ответа, которые проявляются в виде патологических состояний, связанных с изменением активности макрофагов, качественных и количественных изменений синтеза Т- и В-лимфоцитов, подавлением Т-хелперного ответа, ареактивностью мезенхимальных структур и некоторых других элементов, вызывающих дистрофию и некроз в паренхиматозных элементах при вирусной диарее Влияние иммунной системы на организм животных, в том числе при гипотрофии отражается не только на иммуногенезе, но и на состоянии эндогенной системы, генетически связанной с системой эндокринных желез [Л А Фромен и соавт., 1985]

По нашим данным на фоне выявления изменений иммуногенеза отмечается нарушение уровня аденогипофизарных гормонов, и в частности резко уменьшается уровень соматотропина Уже в период новорожденности уровень половых гормонов существенно отличается Содержание ФСГ у 6-ти месячных телок повышается по сравнению с периодом новорожденности до 0,002 мМЕ/мл, а в возрасте 12 месяцев он достигает 0,014 мМЕ/мл в крови Уровень ЛГ при этом повышается в 5 раз Результаты наших исследований подтверждают данные об активации гонадотропинсодержащих элементов аденогипофиза При гистологическом исследовании нами отмечено сокращение количества и секреторной активности соматотропоцитов (СТЦ) На этом фоне в 12-18-ти месячном возрасте активируется синтез в лютеотропоцитах и фолитропоцитах. У телочек (опытных), стимулированных тимрегивитом, разница в содержании названных гормонов коррелируется и достигает этих показателей у нормотрофиков Очевидно, данная корреляция связана со стимулирующим влиянием цитомединов Аналогичные сведения приводят З Н Кемилева [1989], С И Лютинский [1992, 1994] и ряд других исследователей. М И Балаболкин [1989] считает, что активация СТГ ускоряет не столько рост тканей, сколько метаболические процессы, воздействуя на обмен белков, в том числе триптофана, глютаминной кислоты, тирозина и других, входящих в состав иммунокорректоров

Очевидно, развивающаяся гипотрофия и адаптивные состояния у животных при воздействии патогенных факторов определяет в первый период развития болезни пищевая мотивация, обусловленная нарушением водно-солевого и белкового обмена. В последующие возрастные периоды она связана с половым созреванием (6-12 месяцев) и нарушением защиты (иммунодефициты, сопровождающиеся изменением синтеза В-лимфоцитов и антител). Возникающие при этом иммунодефициты приводят к развитию в организме больных некротических, дистрофических и атрофических процессов, обусловленных ареактивностью тканей различных органов, завершающихся гибелью зараженных вирусной диареей животных.

Цитомедины эффективны лишь на ранних стадиях заболевания, поскольку их лечебный эффект проявляется не сразу. Он обусловлен их пролонгированным влиянием.

ВЫВОДЫ:

1 Широкое распространение заболевания вирусной этиологии обуславливает понижение продуктивности, как у молодняка, так и у взрослых животных.

2 Гипотрофия (ослабление ростовых процессов) при вирусной диарее является результатом нарушения обмена веществ как в неонатальный, так и в постнатальный период.

3 Нарушение иммуногенеза, остеогенеза, резистентности и нервно-мышечной передачи у телят-гипотрофиков, отражают развитие патологических процессов при вирусной диарее (ВД). Снижение живой массы (гипотрофия) при этом является одним из основных признаков иммунодефицитов.

4 Хронические формы вирусной диареи сопровождаются нарушением пищевой (анорексия), половой и защитной (гипогаμμαглобулинемия) мотивации, обусловленных функциональными изменениями.

5 Нарушение иммуногенеза при гипотрофии вирусной этиологии отражает характер структурных изменений вилочковой железы и в частности ее инволютивными изменениями, которые происходят в железе.

6 Возникающие при гипотрофии иммунодефициты взаимосвязаны с нарушением аденогипофизарного гормонального, которое характеризуется нарушением функции соматотропоцитов.

7 Цитомедины в период новорожденности оказывают пролонгированное действие на стимуляцию живой массы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Разработанные диссертантом мероприятия используются при составлении плана противозпизоотических мероприятий в ООО «Россия» Можгинского района Удмуртской Республики. Гипотрофия является следствием нарушения обмена белков и иммунодефицитов, а предложенные нами цитомедины восстанавливают иммуногенез, осуществляя корректирующее влияние. Результаты наших исследований могут быть использованы при написании разделов и справочных руководств по патологической анатомии и эпизоотологии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1 Новых А А, Рыболовлев Н Е, Мартынова О А Эффективность использования цитомединов при гипотрофии телят/ Новых А А, //Эффективность адаптивных технологий в животноводстве материалы Всероссийской науч -практ конференции – Ижевск, 2004 – С 85-97

2 Новых А А, Мартынова О А Врожденная гипотрофия телят (этиопатогенез) и восстановление нарушенных функций // Молодые ученые в реализации национальных проектов материалы Всероссийской научно-практической конференции – Ижевск, 2006 – III том – С 66-68

3 Мартынова О А, Новых А А Возрастная динамика изменения живой массы телок, отстающих в росте // Научный потенциал – аграрному производству материалы Всероссийской научно-практической конференции – Ижевск, 2008 – С

4. Мартынова О.А., Новых А.А. Патоморфологические изменения тимуса при гипотрофии вирусной этиологии у телят//Журнал «Морфологические ведомости», Москва-Берлин. – 2008. - №1. – С. 130-132.

5. Мартынова О.А., Новых А.А. Изменения живой массы у телок разного возраста при гипотрофии и стимуляция цитомединами // Животноводство России, Москва. – 2008. - №8. С.



Подписано в печать 01 07 2008

Печ л 1,25 Усл печ л 1,16

Отпечатано на ризографе

Тираж 100 экз

Формат бумаги 60x84 1/16

Заказ № 533

Полиграфический отдел ФГОУ ВПО «Ивановская ГСХА
имени академика Д К Беляева»
153012 г Иваново, ул Советская,45