



Ветеринария Veterinary science

DOI: 10.22363/2312-797X-2023-18-4-580-590

EDN: NJFHNU

УДК 619:618.96:569.822.2–086

Научная статья / Research article

Динамика морфофункциональных показателей при экспериментальном псевдомонозе кроликов

Е.М. Ленченко¹  , Г.С. Толмачева² ¹Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), г. Москва, Российская Федерация²Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова, г. Москва, Российская Федерация lenchenko.ekaterina@yandex.ru

Аннотация. Среди наиболее часто регистрируемых болезней кроликов основное место занимают болезни бактериальной этиологии, возбудители которых характеризуются множественной лекарственной устойчивостью. Цель исследования — анализ динамики морфометрических показателей при экспериментальном заражении кроликов бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. При оценке колонизационной резистентности органов учитывали индекс колонизации, отношение количества микроорганизмов, выделенных из смывов носовой полости и содержимого слепого кишечника клинически здоровых и больных животных. Достоверно значимые изменения морфологических параметров ($p \leq 0,05$) выявлены при выделении изолятов *P. aeruginosa* из крови, лимфатических узлов, селезенки, печени и почек больных кроликов. Избыточный рост изолятов, продуцирующих адгезивные антигены, гемолизины, бактериоцины, следует рассматривать как прогностические маркеры дисплазии соединительной ткани. Инициация, развитие и исход синдрома избыточного роста микроорганизмов опосредованы морфофункциональными изменениями компенсаторных механизмов мукоцилиарной системы клиренса и колонизационной резистентности.

© Ленченко Е.М., Толмачева Г.С., 2023

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Ключевые слова: колонизационная резистентность, диссеминация микроорганизмов, гиперпластические процессы, периваскулярный отек

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: концепция — Е.М. Ленченко; методология, валидация — Г.С. Толмачева; работа с данными — Е.М. Ленченко, Г.С. Толмачева; ревизия и редактирование текста — Е.М. Ленченко. Все авторы прочитали окончательную версию рукописи и согласны с ней.

История статьи: поступила в редакцию 9 октября 2023 г., принята к публикации 6 ноября 2023 г.

Для цитирования: Ленченко Е.М., Толмачева Г.С. Динамика морфофункциональных показателей при экспериментальном псевдомонозе кроликов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агрономия и животноводство. 2023. Т. 18. № 4. С. 580—590. doi: 10.22363/2312-797X-2023-18-3-580-590

Dynamics of morphofunctional parameters in experimental pseudomonosis of rabbits

Ekaterina M. Lenchenko¹  , Galina S. Tolmacheva² 

¹Russian Biotechnological University (RosBioTech), Moscow, Russian Federation

²Gorbatov Federal Research Center for Food Systems of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

 lenchenko.ekaterina@yandex.ru

Abstract. Among the most frequently reported diseases of rabbits, the main place is occupied by diseases of bacterial etiology, the pathogens of which are characterized by multidrug resistance. The aim of the study was to analyze the dynamics of morphometric indicators during experimental infection of rabbits with *Pseudomonas aeruginosa* bacteria. When assessing colonization resistance of organs, the following indicators were taken into account: colonization index, ratio of the number of microorganisms isolated from nasal cavity washes, contents of cecum of clinically healthy and sick animals. Significant changes in morphological parameters ($p \leq 0.05$) were revealed during the isolation of *P. aeruginosa* from blood, lymph nodes, spleen, liver, and kidneys of sick rabbits. Overgrowth of isolates producing adhesive antigens, hemolysins, bacteriocins should be considered as prognostic markers of connective tissue dysplasia. The initiation, development, and outcome of microbial overgrowth syndrome are mediated by morphofunctional changes in compensatory mechanisms of mucociliary clearance system and colonization resistance.

Key words: colonization resistance, dissemination of microorganisms, hyperplastic processes, perivascular edema

Conflicts of interest. The authors declared no conflicts of interest.

Author contributions. Lenchenko E.M., Tolmacheva G.S. developed and designed the experiments; Lenchenko E.M., Tolmacheva G.S. collected and analyzed the data; Lenchenko E.M. wrote the paper. All authors read and approved the final manuscript.

Article history: Received: 9 October 2023. Accepted: 6 November 2023.

For citation: Lenchenko EM, Tolmacheva GS. Dynamics of morphofunctional parameters in experimental pseudomonosis of rabbits. *RUDN Journal of Agronomy and Animal Industries*. 2023; 18(4):580–590. doi: 10.22363/2312-797X-2023-18-3-580-590

Введение

Воздействие неблагоприятных факторов, нарушения зоогигиенических параметров способствуют развитию инфекционных болезней кроликов, в т. ч. и псевдомоноза [1–3]. Наблюдается тенденция статистически значимого роста эпизоотической энтеропатии кроликов, заболеваемость достигает 90,0 %, смертность — 80,0 % [4]. Из общего числа четырех кластеров популяций микроорганизмов, изолированных из содержимого желудка (I), двенадцатиперстной и тощей кишки (II), подвздошной кишки (III) и толстой кишки (IV) клинически здоровых кроликов, бактерии *Firmicutes* составили 45,9 %, *Bacteroidetes* — 38,9 %, *Euryarchaeota* — 25,9 % [5]. При снижении компенсаторных механизмов естественной резистентности организма возрастает инцидентность синдрома избыточного роста патогенных микроорганизмов, продуцирующих гемолизины, бактериоцины, полисахариды — маркеры формирования биопленок [6]. Из числа резистентных адаптированных к действию терапевтических и дезинфицирующих препаратов наиболее приоритетными для исследований признаны бактерии, именуемые ESKAPE — *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* [7]. В условиях тенденции возрастания антропогенной нагрузки перспективным направлением научных изысканий является дальнейшее углубленное исследование механизмов снижения естественной резистентности организма. Это будет способствовать в перспективе разработке новых методологических подходов для организации контроля критических точек и управления опасными факторами технологий кролиководства. Раскрытие патогенетических механизмов инфекционного процесса на основе апробации и подбора стандартизированных многоуровневых алгоритмов диагностики позволит разработать эффективные способы терапии и превентивные противоэпизоотические мероприятия, что и обосновывает актуальность темы исследований.

Цель исследования — анализ динамики морфометрических показателей при экспериментальном заражении кроликов бактериями *P. aeruginosa*.

Материалы и методы исследования

Для исследований динамики морфологических и микробиологических показателей кроликов породы шиншилла массой тела 250...300 г ($n = 3$) ин-

траназально заражали 0,5 см³ взвеси *P. aeruginosa* с титром 10⁹ бактерий/см³ — опыт. Аналогичной группе животных ($n = 3$) вводили тем же способом 0,85 % раствор NaCl в дозе 0,5 см³ — опыт. Учитывали индекс колонизации — отношение количества микроорганизмов, выделенных из смывов носовой полости и содержимого слепого кишечника клинически здоровых и больных животных. Для индикации и идентификации микроорганизмов исследовали патматериал: кровь, легкие, кишечник, печень, лимфатические узлы, селезенка, почки. Опыты проводили соответственно требованиям «Директива 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза» от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых в научных целях. Результаты экспериментальных исследований обрабатывали методом вариационной статистики, с использованием программы Statistika для PC Microsoft Excel 2007, результаты считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Клинические проявления болезни развивались в течение 24...72 ч экспериментальных исследований. Температура тела повышалась на 1,0...1,5 °С, выделялась пенная слизь из носовых отверстий, учащалась частота дыхания. При развитии респираторного синдрома и клинических признаков диареи и дегидратации индекс колонизации носовой полости составлял $3,1 \pm 0,11 \dots 3,7 \pm 0,15$, слепого кишечника — $0,869 \pm 0,12 \dots 0,985 \pm 0,14$. Установлены прямые коррелятивные зависимости ($r = 0,86$) показателей колонизационной резистентности и развития дисплазии соединительной ткани дыхательной и пищеварительной системы больных животных. Достоверно значимые изменения морфологических параметров ($p \leq 0,05$) были выявлены при выделении изолятов *P. aeruginosa* из крови, лимфатических узлов, селезенки, печени и почек (рис. 1).

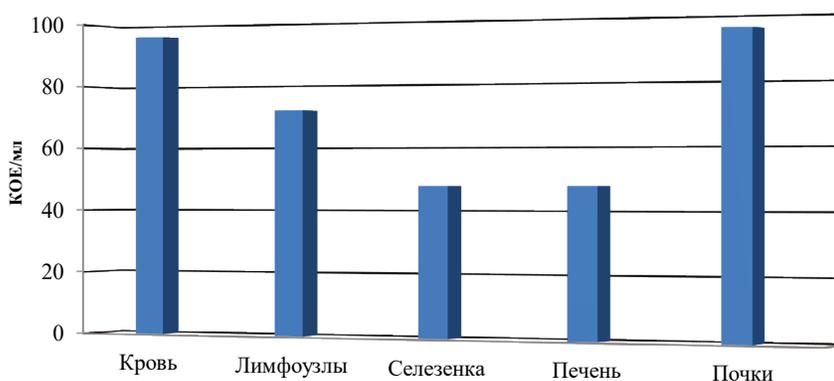


Рис. 1. Диссеминация бактерий при интраназальном заражении культурой микроорганизмов *P. aeruginosa*, 1×10^9 КОЕ/мл

Источник: сделано авторами

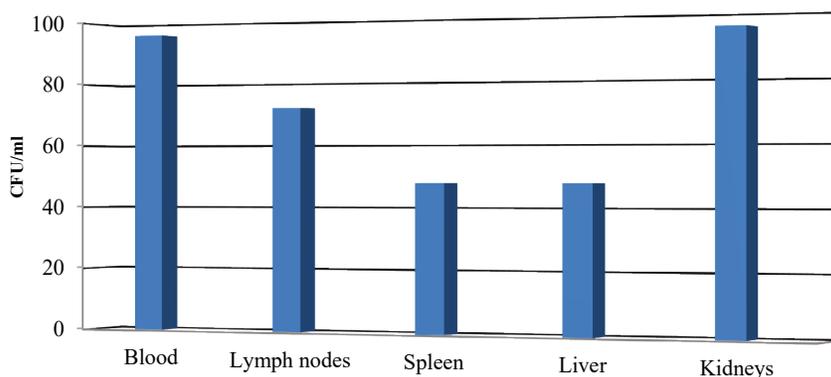


Fig. 1. Dissemination of bacteria during intranasal infection with a culture of microorganisms *P. aeruginosa*, 1×10^8 CFU/ml

Source: made by the authors

При диссеминации бактерий развивались гиперемия, отек, множественные кровоизлияния, скопление геморрагического экссудата в просвете органов. На первом этапе введения антигена развивались признаки диффузной пролиферации преимущественно бронхопальмональной лимфоидной ткани — зона первичного комплекса. Снижение компенсаторных механизмов мукоцилиарной системы клиренса и колонизационной резистентности обуславливает серозно-геморрагический отек регионарных лимфоидных фолликулов. Развиваются множественная бактериальная эмболия сосудов, геморрагический диатез, сосудистые реакции.

Общей закономерностью проявлений реакций гиперчувствительности замедленного типа являлось развитие признаков акцидентальной трансформации тимуса и гиперплазии селезенки и регионарных лимфатических узлов. При расстройстве кровообращения органов выявляли делимфатизацию корковой зоны долек тимуса. Полиморфные тимические тельца, представляющие детриты эпителиальных клеток и содержащие кистоподобные полости, дифференцировали в интрамедулярном пространстве. Выявлялись васкулиты, фибриноидный некроз сосудов, гемолиз эритроцитов, интраваскулярная дифференциация волокон фибрина и признаки выраженного синусоидального отека (рис. 2).

Селезенка была увеличенной, при значительном кровенаполнении органа и обильном соскобе развивались склеротические процессы кровеносных сосудов, расширение краевых синусов. Выявляли признаки гемосидероза красной пульпы, гиперплазию белой пульпы, редуцирование реактивных центров большинства фолликулов и формирование очагов некроза. Развитие гиалиновой дистрофии коллагеновых волокон сопровождалось атрофией гистиоцитов и фибробластов капсулы и трабекул органов, а также адвентициальной оболочки трабекулярных артерий. При значительном изменении фибриллярной структуры коллагеновых волокон выявляли участки однородной стекловидной массы, окрашенной эозином в ярко красный цвет. В этих участках клетки не выявлялись.

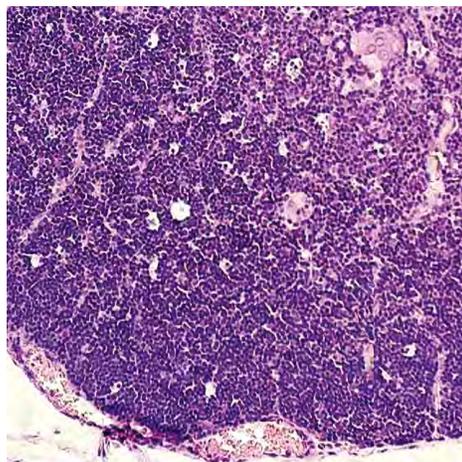


Рис. 2. Тимус кролика при заражении бактериями *P. aeruginosa*. Гематоксилин и эозин. Ок. 10, об. 20, H604 Trinocular Unico, USA

Источник: сделано авторами

Fig. 2. Rabbit thymus when infected with bacteria *P. aeruginosa*. Hematoxylin and eosin. Magnification: 10 × 20, H604 Trinocular Unico, USA

Source: made by the authors

Под плеврой выявляли множественные точечные и пятнистые кровоизлияния. При разрезе органа вытекала пенящаяся жидкость красного цвета. Полости правой половины сердца были расширены, наполнены жидкостью красного цвета, как правило, развивались признаки гипертрофии правого желудочка и склероза легочных сосудов. На более поздних этапах инфекционного процесса синдром избыточного роста микроорганизмов и изменение видового состава эволюционно-сложившихся микробиоценозов сопряжены с развитием легочно-кишечных, гепатотоксических и нефротоксических «перекрестных» патологий. Слизистые оболочки носовой полости, гортани, трахеи были отечными, с множественными мелкими и диффузными кровоизлияниями. Легкие были интенсивно отечными, дряблой консистенции и неравномерно окрашены, долики — серовато-розовые и ярко красные. Развитие серозно-геморрагической бронхопневмонии характеризовалось поражением значительной части долек легких. Как правило, долики имели дряблую консистенцию и были неравномерно окрашены, преимущественно светло-красного цвета, верхушечные были темно-красного цвета, иногда имели синий оттенок.

Гиперемия и отек слизистой оболочки выявляли на всем протяжении кишечника, наиболее выраженные изменения развивались в терминальном отделе подвздошного и слепого кишечника. Крипты кишечника были деформированы, выявляли выраженную диффузную и очаговую воспалительную инфильтрацию лимфоцитами, плазмоцитами, макрофагами.

Признаки экссудативно-инфильтративных, дистрофических и некротических процессов при эмболии сосудов сердца и легких сопровождалась полнокровием сосудов печени, почек, селезенки. Печень была дряблой консистенции, выявлялась зернистая дистрофия гепатоцитов, внутридольковые капилляры расширены, нарушено балочное строение органа (рис. 3).

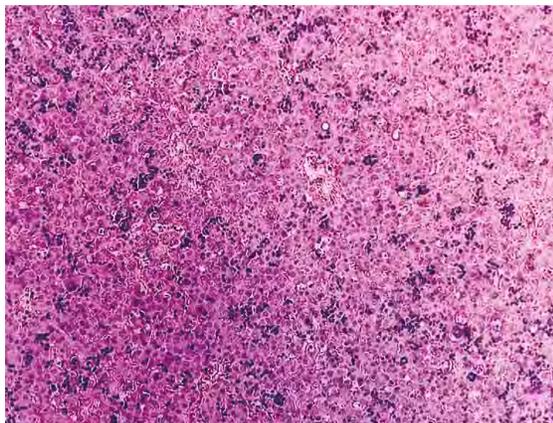


Рис. 3. Печень кролика при заражении бактериями *P. aeruginosa*.
Гематоксилин и эозин. Ок. 10, об. 20, H604 Trinocular Unico, USA
Источник: сделано авторами

Fig. 3. Rabbit liver when infected with bacteria *P. aeruginosa*. Hematoxylin and eo-sin.
Magnification: 10 × 20, H604 Trinocular Unico, USA
Source: made by the authors

При нефротоксическом синдроме выявляли острый диффузный интерстициальный нефрит, характеризовавшийся пролиферацией клеток соединительной ткани с преобладанием эпителиоидных элементов. При лейкоцитарной инфильтрации артериальные клубочки плотно прилегали к капсуле нефрона, просветы канальцев не различались. На разных стадиях токсической нефропатии, как правило, развивались признаки воспалительной гиперемии сосудов, переполненных кровью. В просвете канальцев и паренхиме коркового и мозгового слоев обнаруживали микроабсцессы (рис. 4).

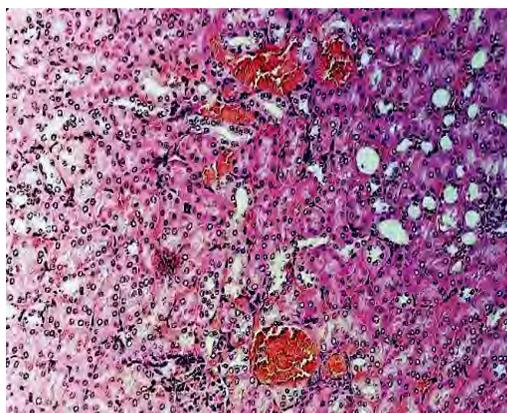


Рис. 4. Почки кролика при заражении бактериями *P. aeruginosa*.
Гематоксилин и эозин. Ок. 10, об. 20, H604 Trinocular Unico, USA
Источник: сделано авторами

Fig. 4. Rabbit kidneys when infected with bacteria *P. aeruginosa*. Hematoxylin and eosin.
Magnification: 10 × 20, H604 Trinocular Unico, USA
Source: made by the authors

Результаты собственных исследований и анализ данных литературы позволяет констатировать, что избыточный рост изолятов, продуцирующих адгезивные антигены, гемолизины и бактериоцины, следует рассматривать как прогностические маркеры дисплазии соединительной ткани. Наличие признаков легочно-кишечных, гепатотоксических и нефротоксических «перекрестных» патологий опосредованы особенностями лимфообращения органов. В частности, первичную функциональную защитную роль при бронхопневмонии выполняют лимфатические капилляры паренхимы легких [8]. Морфофункциональные риски развития энтеритов связаны с краниальным изгибом кишечника и особенностями подвздошно-слепо-ободочного соединения, а также гипоплазией слепо-ободочного клапана фитофагов [9]. Острая венозная гиперемия, кровоизлияния и тромбоз сосудов сопровождаются гипоплазией органов кроветворения [10, 11]. Диссеминация патогенных бактерий из легких в другие органы характеризуется развитием пневмонии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, гипотензии и полиорганной дисфункции [12, 13]. Резервы эффективных технологий кролиководства основаны на разработке средств специфической профилактики, в т. ч. и ассоциированных вакцин [14–16]. Для ингибирования избыточного роста перспективными признаны лекарственные и дезинфицирующие препараты композиционного типа действия, воздействующие на клеточную стенку и геном микроорганизмов [17–19]. Регулирующая значимость микроорганизмов учитывается как потенциальный механизм коррекции естественной резистентности системы «кишечник — легкие» и иммунная система [17, 20–22].

Заключение

Снижение компенсаторных механизмов мукоцилиарной системы клиренса и колонизационной резистентности слизистой оболочки полостных органов кроликов, зараженных бактериями *P. aeruginosa*, обуславливали развитие серозно-геморрагических отеков, воспалительные и гиперпластические процессы интерстициального гумморального транспорта и эвакуации лимфы. Установлены прямые коррелятивные зависимости ($r = 0,86$) показателей колонизационной резистентности и развития дисплазии соединительной ткани дыхательной и пищеварительной системы больных животных. При введении антигена развивались признаки диффузной пролиферации бронхопульмональной лимфоидной ткани. Установлено, что изменение количественного и видового состава эволюционно-сложившихся микробиоценозов сопряжены с развитием легочно-кишечных, гепатотоксических и нефротоксических «перекрестных» патологий.

Список литературы

1. Кудряшов А.А., Балабанова В.И., Левиант Т.Г. Причины смерти кроликов и шиншилл по секционным данным // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2017. № 1 (33). С. 53–58.
2. Velasco-Galilea M., Guivernau M., Piles M., Viñas M., Rafel O., Sánchez A., Ramayo-Caldas Y., González-Rodríguez O., Sánchez J.P. Breeding farm, level of feeding and presence of antibiotics in the feed influence rabbit cecal microbiota // Anim Microbiome. 2020. № 2 (1). P. 40. doi: 10.1186/s42523-020-00059-z

3. *Espinosa J., Ferreras M.C., Benavides J., Cuesta N., Pérez C., García Iglesias M.J., García Marín J.F., Pérez V.* Causes of Mortality and Disease in Rabbits and Hares: A Retrospective Study // *Animals (Basel)*. 2020. № 10(1). P. 158. doi: 10.3390/ani10010158
4. *Puón-Peláez X.-H.D., McEwan N.R., Álvarez-Martínez R.C., Mariscal-Landín G., Nava-Morales G.M., Mosqueda J., Olvera-Ramírez A.M.* Effect of Feeding Insoluble Fiber on the Microbiota and Metabolites of the Caecum and Feces of Rabbits Recovering from Epizootic Rabbit Enteropathy Relative to Non-Infected Rabbits // *Pathogens*. 2022. № 11 (5). P. 571. doi: 10.3390/pathogens11050571
5. *Cotozzolo E., Cremonesi P., Curone G., Menchetti L., Riva F., Biscarini F., Marongiu M.L., Castrica M., Castiglioni B., Miraglia D., Luridiana S., Brecchia G.* Characterization of Bacterial Microbiota Composition along the Gastrointestinal Tract in Rabbits // *Animals*. 2021. Vol. 11. № 1. P. 31. doi: 10.3390/ani11010031
6. *Ленченко Е.М., Кондакова И.А., Ломова Ю.В., Ватников Ю.А., Воронина Ю.Ю.* Иммунобиологические и морфофункциональные показатели при дисбактериозах кишечника кроликов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агрономия и животноводство. 2018. Т. 13. № 2. С. 159–170. doi: 10.22363/2312-797X-2018-13-2-159-170
7. *Mulani M.S., Kamble E.E., Kumkar S.N., Tawre M.S., Pardesi K.R.* Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review // *Frontiers in microbiology*. 2019. № 10. P. 539. doi: 10.3389/fmicb.2019.00539
8. *Ткаченко Л.В.* Морфофункциональное значение лимфатических капилляров легкого кролика при экспериментальном антракозе // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2018. № 9 (167). С. 129–133.
9. *Слесаренко Н.А., Комякова В.А., Степанович В.В.* Морфофункциональное обоснование факторов риска возникновения энтеропатий у лабораторных животных // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2019. № 8. С. 16–24.
10. *Ковалев С.П., Овсянников А.Г., Киселенко П.С.* Изменения в гистологической картине костного мозга у кроликов при анемии // Международный вестник ветеринарии. 2017. № 1. С. 37–40.
11. *Кудряшов А.А., Левтеров Д.Е., Балабанова В.И.* Патоморфология вирусной геморрагической болезни кроликов // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2022. № 3 (55). С. 88–93. doi: 10.24412/2074-5036-2022-3-88-93
12. *Nguyen N.T.Q., Gras E., Tran N.D., Nguyen N.N.Y., Lam H.T.H., Weiss W.J., Doan T.N.M., Diep V.A.* *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia rabbit model for preclinical drug development // *Antimicrob Agents Chemother*. 2021. Vol. 65. № 7. P. e02724–20. doi: 10.1128/AAC.02724-20
13. *Trivedi S., Grossmann A.H., Jensen O., Cody M.J., Wahlig T.A., Hayakawa Serpa P., Langelier C., Warren K.J., Yost C.C., Leung D.T.* Intestinal Infection Is Associated With Impaired Lung Innate Immunity to Secondary Respiratory Infection // *Open Forum Infectious Diseases*. 2021. Vol. 8. № 6. P. ofab237. doi: 10.1093/ofid/ofab237
14. *Шевченко А.А., Шевченко Л.В., Черных О.Ю., Джаилиди Г.А., Зеркалев Д.Ю., Литвинова А.Р.* Способ изготовления вакцины, ассоциированной против псевдомоноза и вирусной геморрагической болезни кроликов. Патент № 2553557 Российская Федерация, МПК А61К 39/295 (2006.01) А61К 39/02 (2006.01) А61К 39/12 (2006.01). Кубанский государственный аграрный университет. № 2013131335/10. Заявл. 08.07.2013. Оpubл. 20.06.2015.
15. *Куникова Е.Д., Мороз Н.В., Долгова М.А., Малахова Л.В., Комаров И.А.* Отработка режимов инактивации вируса геморрагической болезни кроликов 1-го и 2-го типов // Ветеринария сегодня. 2021. № 1 (36). P. 22–28. doi: 10.29326/2304-196X-2021-1-36-22-28
16. *Пруцаков С.В., Кружнов Н.Н., Мирошниченко П.В., Скориков А.В., Шевченко А.Н.* Эпизоотология и терапия псевдомоноза // Сборник научных трудов КНЦЗВ. 2020. № 2 (9). С. 119–122. doi: 10.34617/r32x-hf32
17. *Lenchenko E., Sachivkina N., Lobaeva T., Zhabo N., Avdonina M.* Bird immunobiological parameters in the dissemination of the biofilm-forming bacteria *Escherichia coli* // *Veterinary World*. 2023. Vol. 16. № 5. P. 1052–1060. doi: 10.14202/vetworld.2023.1052-1060
18. *Прунтова О.В., Русалеев В.С., Шадрова Н.Б.* Современное представление о механизмах антимикробной резистентности бактерий (аналитический обзор) // Ветеринария сегодня. 2022. № 1. С. 7–13. doi: 10.29326/2304-196x-2022-11-1-7-13
19. *Пименов Н.В., Капустин А.В., Петров В.А.* Сравнительные испытания бактериофага против сальмонелл полученных различными способами культивирования // Актуальные вопросы биологии, биотехнологии, ветеринарии, зоотехнии, товароведения и переработки сырья животного и растительного происхождения: материалы национальной науч.-практ. конф. 2019. С. 58–59.

20. *Vatnikov Y., Shabunin S., Kulikov E., Karamyan A., Murylev V., Elizarov P., Kuznetsova O., Vasilieva E., Petukhov N., Shopinskaya M., Rudenko A., Rudenko P.* The efficiency of therapy the piglets gastroenteritis with combination of Enrofloxacin and phytosorbent *Hypericum perforatum* L // *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020. Vol. 12. Suppl. 2. P. 3064–3073. doi: 10.31838/ijpr/2020.sp2.373
21. *Olabode I.R., Sachivkina N., Karamyan A., Маннапова R., Kuznetsova O., Bobunova A., Zhabo N., Avdonina M., Gurina R.* In Vitro Activity of Farnesol against *Malassezia pachydermatis* Isolates from Otitis Externa Cases in Dogs // *Animals*. 2023. Vol. 13. № 7. P. 1259. doi: 10.3390/ani13071259
22. *Ватников Ю.А., Руденко П.А., Бугров Н.С., Руденко А.А.* Оценка эффективности терапии компенсированного дисбактериоза кишечника у кошек // *Аграрная наука*. 2022. № 1. С. 24–29. doi: 10.32634/08698155202235512429

References

1. Kudriashov AA, Balabanova VI, Leviant TG. Death causes of rabbits and chinchillas by sectional data. *Actual questions of veterinary biology*. 2017;(1):53–58. (In Russ.).
2. Velasco-Galilea M, Guivernau M, Piles M, Viñas M, Rafel O, Sánchez A. Breeding farm, level of feeding and presence of antibiotics in the feed influence rabbit cecal microbiota. *Animal Microbiome*. 2020;(2):40. doi: 10.1186/s42523-020-00059-z
3. Espinosa J, Ferreras MC, Benavides J, Cuesta N, Pérez C, García Iglesias MJ, et al. Causes of mortality and disease in rabbits and hares: a retrospective study. *Animals*. 2020;10(1):158. doi: 10.3390/ani10010158
4. Puón-Peláez XHD, McEwan NR, Álvarez-Martínez RC, Mariscal-Landín G, Nava-Morales GM, Mosqueda J, et al. Effect of feeding insoluble fiber on the microbiota and metabolites of the caecum and feces of rabbits recovering from epizootic rabbit enteropathy relative to non-infected rabbits. *Pathogens*. 2022;11(5):571. doi: 10.3390/pathogens11050571
5. Cotozzolo E, Cremonesi P, Curone G, Menchetti L, Riva F, Biscarini F, et al. Characterization of bacterial microbiota composition along the gastrointestinal tract in rabbits. *Animals*. 2021;11(1):31. doi: 10.3390/ani11010031
6. Lenchenko EM, Kondakova IA, Lomova YV, Vatnikov YA, Voronina YY. Immunobiological and morphofunctional indicators with dysbacteriosis of the intestine of rabbits. *RUDN Journal of Agronomy and Animal Industries*. 2018;13(2):159–170. (In Russ.) doi 10.22363/2312-797X-2018-13-2-159-170
7. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Frontiers in microbiology*. 2019;10:539. doi: 10.3389/fmicb.2019.00539
8. Tkachenko LV. Morphofunctional significance of rabbit lung lymphatic capillaries at experimental anthracosis. *Bulletin of Altai State Agricultural University*. 2018;(9):129–133. (In Russ.).
9. Slesarenko NA, Komyakova VA, Stepanishin VV. Morpho-functional substantiation of risk factors for the risk of enteropathies in laboratory animals. *Veterinary, zootechnics and biotechnology*. 2019;(8):6–15. (In Russ.). doi: 10.26155/VET.ZOO.BIO.201908001
10. Kovalev SP, Ovsjannikov AG, Kiselenko PS. Changes in bone marrow histology in rabbits by anemia. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2017;(1):37–40. (In Russ.).
11. Kudryashov AA, Levterov DE, Balabanova VI. Pathomorphology of viral hemorrhagic disease of rabbits. *Actual questions of veterinary biology*. 2022;(3):88–93. (In Russ.). doi: 10.24412/2074-5036-2022-3-88-93
12. Nguyen NTQ, Gras E, Tran ND, Nguyen NNY, Lam HTH, Weiss WJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia rabbit model for preclinical drug development. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(7): e02724–20. doi: 10.1128/AAC.02724-20
13. Trivedi S, Grossmann AH, Jensen O, Cody MJ, Wahlig TA, Serpa PH, et al. Intestinal infection is associated with impaired lung innate immunity to secondary respiratory infection. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;8(6): ofab237. doi: 10.1093/ofid/ofab237
14. Shevchenko AA, Shevchenko LV, Chernykh OY, Dzhailidi GA, Zerkalev DY, Litvinova AR. *Sposob izgotovleniya vaksiny, assotsirovannoi protiv psevdomonozha i virusnoi gemorragicheskoi bolezni krolikov* [A method for producing a vaccine associated with pseudomonosis and viral hemorrhagic disease of rabbits]. Patent RUS, no. 2553557, 2013. (In Russ.).
15. Kunikova ED, Moroz NV, Dolgova MA, Malakhova LV, Komarov IA. Optimization of rhdv type 1 and 2 inactivation modes. *Veterinary Science Today*. 2021;(1):22–28. (In Russ.). doi: 10.29326/2304-196X-2021-1-36-22-28

16. Prutsakov SV, Kruzhnov NN, Miroshnichenko PV, Skorikov AV, Shevchenko AN. Epizootology and therapy of pseudomonosis. *Collection of scientific works of the KSCZV*. 2020;9(2):119–122. (In Russ.). doi: 10.34617/r32x-hf32
17. Lenchenko E, Sachivkina N, Lobaeva T, Zhabo N, Avdonina M. Bird immunobiological parameters in the dissemination of the biofilm-forming bacteria *Escherichia coli*. *Veterinary World*. 2023;16(5):1052–1060. doi: 10.14202/vetworld.2023.1052-1060
18. Pruntova OV, Rusaleyev VS, Shadrova NB. Modern understanding of the mechanisms of antimicrobial resistance of bacteria (analytical review). *Veterinary Science Today*. 2022;11(1):7–13. (In Russ.). doi: 10.29326/2304-196x-2022-11-1-7-13
19. Pimenov NV, Kapustin AV, Petrov VA. Comparative tests of bacteriophage against *Salmonella* obtained by various methods of cultivation. *Current issues of biology, biotechnology, veterinary medicine, animal science, commodity science and processing of raw materials of animal and plant origin: conference proceedings*. 2019. p.58–59. (In Russ.).
20. Vatnikov Y, Shabunin S, Kulikov E, Karamyan A, Murylev V, Elizarov P, et al. The efficiency of therapy the piglets gastroenteritis with combination of Enrofloxacin and phytosorbent *Hypericum perforatum* L. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;12(Suppl. 2):3064–3073. doi: 10.31838/ijpr/2020.sp2.373
21. Olabode IR, Sachivkina N, Karamyan A, Mannapova R, Kuznetsova O, Bobunova A, et al. In vitro activity of farnesol against *Malassezia pachydermatis* isolates from otitis externa cases in dogs. *Animals*. 2023;13(7):1259. doi: 10.3390/ani13071259
22. Vatnikov YA, Rudenko PA, Bugrov NS, Rudenko AA. Evaluation of the effectiveness of therapy for compensated intestinal dysbiosis in cats. *Agrarian Science*. 2022;(1):24–29. doi: 10.32634/0869-8155-2022-355-1-24-29

Об авторах:

Ленченко Екатерина Михайловна — доктор ветеринарных наук, профессор, кафедра ветеринарной медицины, институт ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Российская Федерация, 125080, г. Москва, Волоколамское ш., д. 11; e-mail: lenchenko.ekaterina@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-2576-2020

Толмачева Галина Сергеевна — инженер-исследователь, Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН, Российская Федерация, 109316, г. Москва, ул. Талалихина, д. 26; e-mail: tgs2991@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-9937-320X

About authors:

Lenchenko Ekaterina Mikhailovna — Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Department of Veterinary Medicine, Institute of Veterinary Medicine, Veterinary and Sanitary Expertise and Agricultural Safety, Russian Biotechnological University (RosBioTech), 11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation; e-mail: lenchenko.ekaterina@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-2576-2020

Tolmacheva Galina Sergeevna — Research engineer, Gorbатов Federal Research Center for Food Systems of Russian Academy of Sciences, 26 Talalikhina st., Moscow, 109316, Russian Federation; e-mail: tgs2991@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-9937-320X