

С. В. Васильева,
Ю. В. Конопатов

КЛИНИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Учебное пособие

Издание второе, исправленное



· САНКТ-ПЕТЕРБУРГ ·
· МОСКВА ·
· КРАСНОДАР ·
2017

ББК 28.672я73

В 19

Васильева С. В., Конопатов Ю. В.

В 19 Клиническая биохимия крупного рогатого скота: Учебное пособие. — 2-е изд., испр. — СПб.: Издательство «Лань», 2017. — 188 с.: ил. — (Учебники для вузов. Специальная литература).

ISBN 978-5-8114-2471-9

В данной книге подробно рассматривается биохимия пищеварения в четырехкамерном желудке, метаболизм углеводов, липидов, белков у жвачных. В разделах «Биохимия крови крупного рогатого скота» и «Ферменты сыворотки крови» представлены данные по содержанию наиболее значимых метаболитов и ферментов в сыворотке крови коров. Особое внимание уделено кислотнощелочному балансу, процессу мочеобразования, иммунной системе и биохимии молочной железы. В разделе «Эндокринная система крупного рогатого скота» читатели найдут результаты собственных исследований авторов по изучению концентрации гормонов в крови коров в различные физиологические периоды коров. Авторы выражают надежду, что пособие окажется интересным также и для специалистов ветеринарного и зоотехнического профиля, специализирующихся в области молочного и мясного скотоводства.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальности «Ветеринария», направлению «Ветеринарно-санитарная экспертиза», а также будет полезно студентам смежных специальностей.

ББК 28.672я73

Рецензенты:

С. П. КОВАЛЕВ — доктор ветеринарных наук, профессор, зав. кафедрой клинической диагностики Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины;

С. Н. ХОХРИН — доктор сельскохозяйственных наук, профессор кафедры крупного животноводства Института биотехнологий Санкт-Петербургского государственного аграрного университета.

Обложка

Ю. В. ГРИГОРЬЕВА

© Издательство «Лань», 2017

© С. В. Васильева, Ю. В. Конопатов, 2017

© Издательство «Лань»,

художественное оформление, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Биохимия пищеварительной системы	5
Метаболизм углеводов	22
Взаимосвязь обмена углеводов, жиров, белков в организме жвачных животных	34
Биохимия крови крупного рогатого скота	39
Ферменты сыворотки крови	78
Кислотно-щелочной баланс	85
Биохимия системы мочевыведения	94
Эндокринная система крупного рогатого скота	102
Иммунная система	140
Биохимия молочной железы коровы	163
Литература	184

ВВЕДЕНИЕ

Крупный рогатый скот в России издревле являлся одним из основных видов сельскохозяйственных животных, за счет которого росло население, умножались богатства огромной страны. Молочное и мясное скотоводство – это традиционная отрасль нашего агропромышленного комплекса. Молоко – эталон питания человека.

В последние годы вышли из печати учебные пособия (В. М. Холод, А. П. Курдеко «Клиническая биохимия», 2005; А. Ф. Кузнецов и др. «Крупный рогатый скот», 2007; К. В. Племяшов и др. «Практические рекомендации по воспроизводству крупного рогатого скота», 2008), которые отражают интерес ученых к проблеме дальнейшего развития скотоводства. В данных работах показаны современные воззрения на физиологические и биохимические процессы организма крупного рогатого скота, биохимические исследования в познании метаболических расстройств при внутренних незаразных болезнях скота, влияние новых технологий на функции органов и тканей животного, роль клинической биохимии в диагностике и лечении больного скота.

Современная биохимия достигла высот диагностики в медицине, ветеринарной медицине, фармакологии, кормлении, безопасности здоровья от рождения до смерти животного. И сегодня биохимия является фундаментальной наукой в понимании всех аспектов биологии организма животного. Не случайно, что IX конгресс международного общества по клинической биохимии в Тулузе (2000 г.) утвердил тезис, что клиническая биохимия животных должна быть впереди всех биологических знаний.

Многочисленные биохимические показатели крови и других жидкостей организма животного отражают нормальное состояние органов и тканей, отклонение от нормы и специфику терапии. Эти вопросы и должны быть предметом познания будущих ветеринарных специалистов.

Авторы стремились максимально показать литературный и собственный материал с учетом современных, индивидуальных биохимических особенностей организма крупного рогатого скота.

БИОХИМИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Физиолого-биохимические показатели основных обменов веществ у крупного рогатого скота определяются анатомо-морфологическими характеристиками организма. В первую очередь, пищеварительная система является интегральным звеном функционирования организма животного. В частности, у коровы общая длина кишечника достигает 70 м, тогда как у лошади – 27 м. Крупный рогатый скот имеет многокамерный желудок – рубец, сетка, книжка, сычуг (истинный железистый желудок). У коров самая большая камера желудка – рубец, емкость которого составляет 160–200 л. Величина pH содержимого рубца коровы – 6,5–7,5. Учитывая анатомические особенности пищеварительного тракта, процесс переваривания кормов у крупного рогатого скота представляется более сложным, чем, например, у лошади.

Естественные корма жвачных содержат небольшие количества жиров и имеют низкую энергетическую концентрацию. Энергия растительных кормов заключена в сложных углеводах, включающих около 90% общей энергии рациона жвачных, которые не могут быть гидролизованы ферментами желез пищеварительного тракта. Распад углеводов кормов под влиянием ферментов микроорганизмов при отсутствии кислорода носит название брожения. Процессы брожения растительных тканей требуют определенного времени, и поэтому корма должны оставаться в рубце (камера ферментации) более продолжительное время, чем в других частях пищеварительного тракта. Уникальной характеристикой организма жвачных является тот факт, что одну треть своей жизни они тратят на руминацию.

В преджелудках происходит химическая переработка питательных веществ кормов – углеводов, жиров, белков под влиянием ферментов бактерий, грибов, простейших; число видов бактерий в рубце достигает 150 и до 60 разновидностей простейших. В содержимом рубца коровы бактериальная масса достигает 1,5–2,0 кг. В чем основной смысл наличия богатой микрофлоры в преджелудках жвачных животных? Система симбиоза макроорганизм – микрофлора обеспечивает усвоение, как питательных веществ кормов, так и микроорганизмов в качестве необходимых метаболитов для животного-хозяина. Активное участие микроорганизмов в качестве метаболитов питательных веществ в переваривании клетчатки, крахмала в рубце жвачных делает этот процесс более эффективным у этого вида животных, по сравнению с однокопытными травоядными животными.

У жвачных животных кормовые массы в преджелудках перетираются, отрыгиваются в ротовую полость, где подвергаются воздействию слюны, и затем обратно поступают в преджелудки (процесс руминации). Слюна является секретом околоушной, подъязычной, подчелюстной парных желез. В составе слюны более 98% воды, а в ее сухой

остаток входят: кальций, натрий, магний, калий, хлориды, лизоцим, мочеви́на, муцин. В слюне жвачных животных почти отсутствует гликолитический фермент амилаза. По сравнению с другими видами млекопитающих слюна жвачных содержит в больших количествах бикарбонаты (HCO_3^-), которые нейтрализуют кислоты, продуцируемые бактериями ротовой полости. В течение суток у крупного рогатого скота со слюной попадают в рубец до 300 г бикарбонатов. Бикарбонаты полностью реабсорбируются в тонком кишечнике. Значительное количество фосфатов (PO_4^{2-}) слюны необходимо как компонент буферной системы, а также для роста микроорганизмов. Поступление фосфатов из слюны важно, в частности, при недостатке фосфатов в кормах. Слюна способствует ферментации и нейтрализует около трети всех кислот, образующихся в рубце. Мочевина поступает в слюну из крови. При низком уровне белка в кормах мочеви́на слюны является важным источником азота для синтеза белка микроорганизмами в рубце. Мочевина так же транспортируется непосредственно из крови в содержимое рубца путем диффузии через эпителий.

В отличие от продукции других пищеварительных соков секреция слюны полностью находится под двойным контролем. Повышение парасимпатической активности приводит к увеличению объема секретуемой водянистой слюны, тогда как повышение симпатической активности приводит к увеличению количества амилазы и других белков, сокращению просвета сосудов желез и получению вязкой слюны. Баланс между активностью симпатических и парасимпатических нервных волокон таким образом определяет объем и состав слюны. При поедании кормов парасимпатическая активность преобладает.

Количество продуцируемой слюны у коровы в течение суток может достигать 200 л, по сравнению с 1–2 л у человека. Большое количество слюны поддерживает жидкую консистенцию содержимого рубца. Это количество примерно эквивалентно объему внеклеточной жидкости у скота. Очевидно, что вода и электролиты в составе слюны должны быть быстро реабсорбированы во все органы и ткани, иначе возможно состояние дегидратации организма. Такое состояние в частности наблюдается при закупорке пищевода у коров, когда нарушается транспорт воды ротовой полости и других органов и тканей, приводя к ацидозу. Способность транспортировать содержимое рубца обратно в ротовую полость для дополнительного пережевывания является важнейшей характеристикой жвачных. В процессе руминации в течение суток корова отрыгивает и вновь пережевывает до 80 кг кормовых масс. Жвачный период после кормления коровы составляет 30–50 минут с последующей паузой. Основная активность руминации у жвачных наблюдается в ночное время суток. У жвачных из рубца в последующие камеры желудка поступают лишь хорошо измельченные и увлажненные кормовые массы. В частности,

в книжку поступают кормовые массы, содержащие лишь 5% сухого вещества, и размер частиц корма не превышает 5 мм.

У новорожденных телят сычуг хорошо развит, тогда как рубец физиологически не сформирован и слабо функционирует в первые 2–3 недели. В этот период молозиво и молоко по рубцово-сетковому желобу, а в дальнейшем по каналу книжки, минуя преджелудок, направляется в сычуг. Контакт между коровой и ее теленком способствует нормализации функции рубца. Дополнительно, контакт между теленком и взрослым скотом необходим для установления фауны простейших.

Микроорганизмы постоянно удаляются из рубца и сетки в книжку. Поэтому, чтобы поддерживать их стабильную популяцию в рубце и сетке, удаляемое количество клеток должно быть восполнено с фиксацией на стенке рубца или на волокносодержащем материале корма. Целлюлолитические грибы, которые важны для переваривания волокон в рубце, имеют продолжительность жизни свыше 24 ч. Они исчезают из рубца животного, имеющего в рационе высокий процент зерна и небольшое количество клетчатки.

Экосистема преджелудков жвачных включает бактерии, грибы, простейших, плотность которых превосходит таковую известных природных экосистем. В составе массы микроорганизмов рубца бактерии составляют 50–90%, простейшие – 10–50%, грибы – 5–10%. Продолжительность жизни амилитических бактерий достигает 0,5 ч, целлюлолитических бактерий – 18 ч, простейших – 6–36 ч, грибов – 24 ч. Бактериальная популяция рубца достигает от 10^{10} до 10^{11} клеток в одном грамме химуса. Факультативные анаэробы, локализующиеся на эпителии рубца, используют кислород, который поступает из крови. Это создает анаэробные условия для бактерий в других участках рубца. Поэтому большинство этих бактерий являются строгими анаэробами. Популяция простейших в содержимом рубца составляет 10^5 – 10^6 клеток на грамм. Как и другие клетки рубца, простейшие являются анаэробами. Они способны переваривать сахара и белки. Экосистема ферментативного переваривания в рубце жвачных очень сложна, так как продукты одной ферментации могут служить субстратами для другой.

Грибы – анаэробы составляют небольшую пропорцию в содержимом рубца. Но они важны для переваривания волокон растений. Грибы размножаются спорами, которые легко передвигаются в жидкости рубца. Споры фиксируются на стенках растений, содержащих лигнин, и способны его расщеплять в аэробных условиях. Спустя 24 ч грибы формируют новые споры. В анаэробных условиях рубца ни один вид микроорганизмов не может расщеплять лигнин.

Экосистема пищеварительного тракта жвачных обеспечивает основную роль в процессе переваривания клетчатки, крахмала, синтеза аминокислот и витаминов группы В.

Микрофлора рубца имеет большую способность расщеплять токсические органические соединения, включая многие растительные алкалоиды. Поэтому жвачные могут поедать растения, которые не могут поедаться животными других видов. Микрофлора рубца способна также нейтрализовать биоактивные амины, например, гистамин, образующийся при ферментации белков силосной массы. Однако жвачные не могут нейтрализовать афлатоксины грибов рода *Aspergillus*.

Таким образом, содержимое рубца может рассматриваться как открытая экосистема, в которой все типы микроорганизмов кормов, почвы и воды имеют возможность расти и размножаться. Эти микроорганизмы обычно адаптированы в этой экосистеме для существования в анаэробных условиях. Небольшие количества кислорода, поступающие в рубец, быстро используются факультативными анаэробами, и таким путем в содержимом рубца поддерживаются условия для строгих анаэробов.

Бактерии, разрушающие углеводы, подразделяются на амилолитические и целлюлолитические. Амилолитические бактерии метаболизируют молекулы крахмала кормов, но они не могут разрушить целлюлозу, в которой углеводные мономеры связаны бета-глюкозидными связями. Амилолитические бактерии имеют высокую толерантность к кислой среде. При скармливании животным больших количеств зерна амилолитическая активность бактерий резко возрастает и концентрация ионов водорода в содержимом рубца увеличивается в 10–50 раз.

Целлюлолитические бактерии за счет своих ферментов разрывают бета-1,4-глюкозидные связи, вызывая распад полисахаров, которые составляют части стенок клеток растений, таких как целлюлоза (клетчатка), гемицеллюлоза, пектин. Получаемые при этом молекулы глюкозы трансформируются затем в летучие жирные кислоты. Распад целлюлозы в рубце угнетается при pH ниже 6,0.

Все виды микроорганизмов рубца имеют различную степень роста. Необходимая для этого энергия обеспечивается за счет распада углеводов. При быстрой ферментации большие количества энергии обеспечивают активный рост микроорганизмов. Некоторые микроорганизмы умирают в рубце и перевариваются другими микроорганизмами, тогда как оставшиеся транспортируются в сычуг, где частично распадаются в кислой среде, а в тонком кишечнике окончательно перевариваются.

Особенностью белкового обмена у жвачных животных является их способность синтезировать белки из небелковых веществ кормов, использование простых азотсодержащих веществ, поступивших или образующихся в преджелудках. В частности, для своего протеосинтеза микроорганизмы рубца требуют наличие азота в форме иона аммония (NH_4^+) или аминокислот. Концентрация ионов аммония в рубце должна быть несколько выше 5 ммоль/л. При недостатке азота будет снижен рост микроорганизмов в рубце, что вызывает падение молочной продуктивности коров.

Многие виды микроорганизмов рубца обладают протеолитической активностью, аналогично трипсину. В результате активности ферментов микроорганизмов белки кормов расщепляются до пептидов или до свободных аминокислот. Часть аминокислот дезаминируется ферментами бактерий, что приводит к образованию аммиака и углеродных фрагментов. Очевидно, что у жвачных основным метаболитом азотистого обмена является аммиак, который в рубце используется в реакциях восстановительного аминирования для синтеза аминокислот и микробного белка. Аммиак может поступать в печень для синтеза мочевины. Бактерии рубца способны синтезировать практически все аминокислоты для синтеза белков собственного тела. Активность протеолитических бактерий благоприятна для животного-хозяина, так как получаемые при их участии аммиак и аминокислоты стимулируют рост микроорганизмов, которые разрушают полисахара кормов до моносахаров. Однако, если рацион животных содержит большие количества белков, то их экстенсивный распад может привести к образованию больших и даже токсических количеств аммиака.

Мочевина может также поступать в рубец с кормами, слюной и из крови через стенку рубца. Под влиянием фермента уреазы бактерий мочевина гидролизуеться с образованием свободного аммиака и CO_2 . При этом в рубце аммиак служит источником для синтеза как заменимых, так и незаменимых аминокислот микрофлоры, заменяя, таким образом, значительный процент аминокислот кормов. В рубце коровы в сутки синтезируются до 700 г бактериального белка. Есть рекомендации – для обогащения рациона жвачных животных азотом при силосовании в силосную массу добавлять небольшие количества мочевины. В частности, целлюлолитические бактерии рубца предпочитают аммиак как источник азота. Однако следует помнить, что при разовом поступлении в организм кормов с содержанием мочевины в дозе 0,3 г/кг происходит острое отравление крупного рогатого скота (А. Ф. Кузнецов и др., 2004).

Таким образом, в отличие от животных с однокамерным желудком жвачные способны использовать небелковый азот (аммиак, мочевина, свободные аминокислоты, пептиды, нитраты, азот аминов и амидов, азот нуклеиновых кислот) для синтеза собственного белка, так как микроорганизмы рубца конвертируют небелковый азот в ионы аммония и затем в аминокислоты и белки. Небелковый азот является необходимым для поддержания роста бактерий, ферментации. В свежей траве и зернах небелковый азот составляет 5–15% общего сырого протеина. Если количество азота, реализуемого при распаде белков и небелкового азота, превышает количество азота, необходимого для микробиального протеосинтеза, концентрация ионов аммония повышается в жидкости рубца и в крови. При этом печень продуцирует больше мочевины, и животное экскретировать избыток азота в мочу.

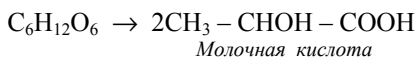
В результате указанных процессов в преджелудках жвачных в тонкий кишечник поступает часть аминокислот как результат микробного протеосинтеза. В нормальных условиях до 140 г этих аминокислот синтезируется на каждый кг углеводов, метаболизируемых в преджелудках. Поэтому у жвачных животных аминокислотный состав кормов менее важен для протеосинтеза, чем моногастричных животных. В среднем 85% аминокислот, поступающих в тонкий кишечник в форме белков, абсорбируются.

Жиры кормов для жвачных обычно представлены триглицеридами (зерна) или галактолипидами (травы). Значительный процент составляет пальмитиновая кислота (C16:0), олеиновая (C18:1), линолевая (C18:2). Жиры находят в клеточных мембранах растений и в виде микроскопических капель в цитоплазме клеток. В рубце они быстро подвергаются гидролизу ферментами бактерий.

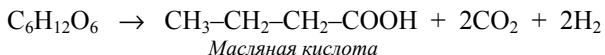
Метаболизм углеводов, белков, жиров в рубце приводит к получению метаболитов, отсутствующих обычно в кормах. Рубец и кишечник имеют эффективные механизмы для абсорбции конечных продуктов ферментации. При этом около 10% энергии кормов обычно теряется в процессе ферментации, в частности, для образования метана, тупикового продукта метаболизма. Метаболизм углеводов в рубце обеспечивает микроорганизмы энергией для их роста и других функций.

Содержание клетчатки в рационах молочных коров составляет свыше 20%. В рубце в результате фиксации бактерий на поверхности частиц корма – клетчатки, происходит их контакт с молекулами полисахарида и начало его распада, что приводит к получению глюкозы и других моносахаров. Получаемые соединения растворяются в жидкости рубца, так как этот начальный этап переваривания клетчатки имеет место снаружи бактерий. Эти сахара еще не являются доступными для жвачного животного, так как они транспортируются внутрь бактерий, где затем метаболизируются в процессе анаэробного гликолиза. Из общей биохимии известно, что гликолиз генерирует две молекулы пирувата при распаде каждой молекулы глюкозы. Если ферментация происходит в присутствии кислорода, микробная клетка превращает пируват в CO₂ и H₂O в цикле трикарбонных кислот. Однако рубец практически не имеет кислорода, а поэтому микроорганизмы трансформируют полисахариды кормов в так называемые летучие жирные кислоты (ЛЖК).

Глюкоза, образующаяся в рубце в результате ферментации полисахаридов и дисахаридов, вначале превращается в молочную кислоту, которая затем трансформируется в уксусную и пропионовую кислоты:



Пример маслянокислого брожения:



В обычных условиях кормления в рубце лактирующей коровы в течение суток образуются 2,5–5,0 кг ЛЖК, у бычков на откорме – 1,4–1,6 кг.

Основные летучие жирные кислоты – это уксусная, пропионовая и масляная кислоты, являются конечными продуктами метаболизма бактерий. Более важным является тот факт, что летучие жирные кислоты представляют основной источник энергии кормов, используемый жвачными животными. На долю уксусной кислоты приходится 70%, пропионовой – 20%, масляной – 8%. Отметим, что только пропионовая кислота может быть трансформирована в глюкозу в клетках млекопитающих животных. Однако ферментация белков также приводит к получению определенного количества ЛЖК.

Состав кормов является очень важным для получения общего количества ЛЖК. При наличии в кормах большого количества крахмала общее количество ЛЖК на килограмм корма выше, чем при скармливании кормов, содержащих большие количества клетчатки. В то же время содержание пропионовой кислоты, по отношению к другим кислотам, так же повышено в случае скармливания жвачным кормов, богатых крахмалом.

В случаях наличия рационов с большим содержанием концентратов отмечают повышение в рубце масляной кислоты, предшественника образования кетонных тел.

В преджелудках полисахариды (клетчатка), мальтоза, сахароза кормов подвергаются воздействию ферментных систем свыше 100 различных микроорганизмов и ферментов растений, распадаясь до молекул D-глюкозы.

В процессах ферментации в рубце также образуются газы: CO₂ (60–70%), CH₄ (25%), которые аккумулируются в рубце и сетке.

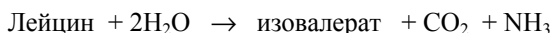
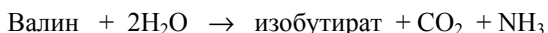


В частности, жвачные животные представляют значительную часть мировой продукции метана, но она не сопоставима с количеством метана, образующимся в анаэробных условиях из органических веществ в почвах, болотах, осадках. В течение суток в рубце дойной коровы образуются 2–4 тыс. л газов. Удаление газов из рубца через пищевод является результатом совместного сокращения рубца, сокращений мышц грудной клетки при закрытом входе в трахею и антиперистальтических сокращений пищевода. При этом некоторое количество газов выходит через рот, но большая часть газов вдыхается легкими с последующей экспирацией. Вдыхаемые пахучие вещества газов могут при этом проходить из альвеол легких в кровь, придавая запах молоку. При

закупорке пищевода газ накапливается в рубце, приводя к тимпанию. Острая тимпания приводит к расширению объема рубца и сетки, что оказывает давление на грудную клетку и нарушает функции легких и сердца. Острая тимпания – это результат более активной продукции газов в преджелудках, по сравнению с количеством газов, удаляемых из организма за счет отрыжки. Отметим, что рубец и сетка взрослого скота испытывают сложные постоянные сокращения, повторяющиеся несколько раз в минуту.

Уксусная кислота преобладает в рубце в большей мере при расщеплении клетчатки, пропионовая кислота – при распаде крахмала, дисахаридов, а масляная кислота – при распаде белков корма.

Метаболически важными для организма жвачных являются и так называемые минорные летучие жирные кислоты – валерьяновая, изовалерьяновая, изомаляная. Эти кислоты образуются в следующих реакциях:



Минорные летучие жирные кислоты необходимы для синтеза разветвленных аминокислот отдельными видами бактерий рубца. В крови жвачных животных уксусная кислота в активной форме (ацетил-коэнзим А) составляет 90% от общего количества ЛЖК.

До 90% летучих жирных кислот абсорбируется из рубца, поэтому лишь небольшое их количество достигает сычуга. Молекулярный механизм абсорбции из рубца ЛЖК не совсем выяснен; при этом важным представляется уровень рН и CO_2 на поверхности абсорбции. Ацетат проходит без изменений через стенку рубца. Большинство пропионата абсорбируется, но небольшая его часть конвертируется в лактат эпителиальными клетками. Бутират активно превращается перед абсорбцией в бета-гидроксibuтират. Последний – активный метаболит, известный как кетонное тело.

Наличие складок, сосочков увеличивает эпителиальную поверхность слизистой рубца и степень абсорбции. Ионы, как и ЛЖК, транспортируются из рубца в кровь. Моносахара и аминокислоты не абсорбируются из рубца. Небольшое количество газов, образующихся в результате ферментации в рубце, абсорбируется сквозь стенку рубца.

У коров при каждом сокращении рубца около 100 мл мелко-дисперсного содержимого сетки транспортируется в книжку. В книжке происходит дальнейшая ферментация. Сокращения книжки более слабые и продолжительные, чем сокращения рубца и сетки. Как и в рубце, ЛЖК, вода, электролиты в значительных количествах абсорбируются сквозь эпителий книжки. Абсорбция воды и ионов увеличивает плотность содержимого книжки по сравнению с содержимым рубца. Течение воды сквозь эпителий рубца обеспечивается разницей осмолярности между

рубцовой и межклеточной жидкостью. После приема корма осмолярность в рубце повышается, и поток воды приходит из межклеточной жидкости в рубец. При слабой ферментации поток воды направляется из рубца в межклеточную жидкость. Содержимое рубца имеет отрицательный потенциал по отношению к крови. Это различие потенциала снижает степень абсорбции положительных ионов, таких как K^+ и Mg^{2+} . Установлен также значительный транспорт ионов Na^+ , потому что слюна дополняет большое количество натрия в содержимое рубца. Хлориды абсорбируются диффузией частично в обмен на ионы HCO_3^- , которые переходят из межклеточной жидкости в содержимое рубца. Из рубца активно абсорбируется магний. Высокие концентрации калия и ионов аммония в жидкости рубца приводят к снижению абсорбции Mg^{2+} . Кальций и фосфор абсорбируются в очень небольшой степени из рубца в нормальных условиях; эти ионы в основном абсорбируются в тонком кишечнике. Аммиак легко проходит сквозь эпителий рубца и в крови он представлен как ион аммония – NH_4^+ в очень низкой концентрации, который в печень поступает на синтез мочевины.

Преобразование основной массы клетчатки в преджелудках у жвачных животных в ЛЖК объясняет факт более низкой концентрации глюкозы в крови этого вида животных (50 мг%, 2,55–3,88 ммоль/л) по сравнению с другими видами животных (лошадь – 90 мг%, 4,20–5,55 ммоль/л). Большая часть ЛЖК поступает из полости многокамерного желудка в кровь, тогда как из кишечника в течение суток у коровы в кровяное русло абсорбируется не более нескольких граммов глюкозы.

В то же время глюкоза нужна животному как клеточное топливо для мозга, других органов и тканей, как предшественник синтеза лактозы в период лактации. Откуда же берется глюкоза у жвачного животного, если полисахариды почти полностью метаболизируют до ЛЖК? Эта потребность покрывается за счет активного участия ЛЖК в процессе глюконеогенеза в печени по схеме:



Таким образом, у жвачных животных ЛЖК являются поставщиками до 70% всей необходимой организму энергии. Концентрация ЛЖК в плазме крови крупного рогатого скота составляет 1,5–3,0 мг%.

Следует отметить, что в составе клетчатки кормов содержится негидролизуемое вещество – лигнин, который затрудняет распад полисахарида до отдельных молекул глюкозы. С возрастом растений содержание в них лигнина повышается.

Объем сычуга у коровы составляет 10–15 л, в котором в течение суток выделяется 50–60 л сычужного сока. Слизистая сычуга имеет однослойный цилиндрический эпителий, формирующий железы, которые продуцируют пепсиноген и соляную кислоту. При нормальной секреции желез слизистой сычуга рН желудочного сока составляет 1,5–2,0. Ионы

водорода и хлориды, участвующие в синтезе HCl, секретируются париетальными клетками стенки сычуга. При этом ионы водорода для секреции HCl поступают в результате диссоциации H_2CO_3 . Угольная кислота является результатом взаимодействия H_2O и CO_2 под влиянием фермента угольной ангидразы, активность которой высокая в слизистой сычуга. Совместное действие гастрина, гистамина и ацетилхолина на париетальные клетки приводит к повышению синтеза HCl, нормальная концентрация которой в сычуге крупного рогатого скота составляет 0,1–0,25%. Гистамин играет вспомогательную роль в секреции желудка. Париетальные клетки имеют поверхностные рецепторы для гастрина, ацетилхолина и гистамина. Гистамин секретируется тучными клетками. Гистамин-секретирующие клетки стимулируются гастрином и ацетилхолином. Таким образом, эффект гастрина и ацетилхолина на секрецию желудочного сока объясняется через их стимуляцию гистаминной секреции.

У жвачных животных большая часть белков кормов претерпевает превращения еще в преджелудках при участии бактерий и инфузорий. Ферменты микрофлоры рубца способны расщеплять белки кормов с освобождением свободных аминокислот. Эти аминокислоты могут быть частично использованы для синтеза белков микроорганизмов или подвергаться распаду с освобождением аммиака. Аммиак используется для синтеза новых аминокислот, включая незаменимые, или поступает в печень для синтеза мочевины.

Мочевина может использоваться микрофлорой рубца для синтеза собственных белков, заменяя, таким образом, часть кормового белка. В то же время белки микрофлоры являются источником незаменимых аминокислот для организма животного.

Сычужный сок содержит протеолитические ферменты – пепсин и химозин (у молодых телят) и незначительное количество липазы. Пепсин обычно рассматривается как единый компонент, но в действительности представляет собой целое семейство белков-ферментов, секретируемых главными клетками стенки желудка в виде неактивных проэнзимов – пепсиногенов. Пепсиноген в кислой среде переходит в активный пепсин. Молекулы пепсина затем активируют новые молекулы пепсиногена. Такой механизм, в котором молекулы активного фермента активируют новые молекулы этого фермента, получил название аутокатализа. Пепсин гидролизует белки за счет разрыва пептидных связей, образованных ароматическими аминокислотами. Получаемые при этом пептиды являются потенциальными стимуляторами секреции HCl. Химозин (реннин) в кислой среде вызывает преципитацию и коагуляцию основного белка молока – казеина. Коагуляция увеличивает время пребывания белков молока в сычуге и позволяет более полно воздействовать на них пепсином. Пепсин также коагулирует белки молока, но его действие значительно слабее.

У взрослого скота сычуг получает сравнительно постоянное количество содержимого рубца в течение суток, а поэтому сычуг всегда хорошо наполнен. Это означает, что степень секреции сычужного сока не претерпевает больших изменений и является величиной постоянной. Величина рН сычужного сока остается достаточно низкой, чтобы уничтожить большинство микроорганизмов, поступающих из рубца.

Внутренняя поверхность кишечника жвачных животных представлена единственным слоем эпителиальных клеток, который обеспечивает абсорбцию питательных веществ и служит барьером против поступления интервентов внешней среды. В отдельных участках пищеварительный тракт содержит огромные количества бактерий, а также может содержать высокие концентрации токсических веществ, как результат распада кормов или жизнедеятельности микроорганизмов. Эпителиальный слой кишечника блокирует поступление этих микроорганизмов и токсинов в кровяное русло. Эпителиоциты кишечника имеют очень короткий период жизни. Это важный аспект защиты, так как старые эпителиальные клетки обычно замещаются новыми в течение 2–3 дней; при этом микроорганизмы не успевают вызвать серьезной опасности.

Индивидуальные эпителиальные клетки кишечника имеют специализированные функции. Большинство из них участвуют в транспорте питательных веществ из просвета кишечника в кровь или лимфу. Некоторые из них продуцируют пищеварительные соки или гормоны, регулирующие процесс пищеварения. Поступление белков в желудок стимулирует слизистую секретировать гормон гастрин, который в свою очередь стимулирует секрецию НС1 париетальными клетками и пепсиногена главными клетками желудочных желез. Гастрин-пептидный гормон, включающий 17 (гастрин-17) или 34 (гастрин-34) аминокислот. Гастрин находят в G-клетках желудка и двенадцатиперстной кишки, а также он может быть секретирован неопластическими клетками поджелудочной железы, вызывая синдром повышения кислотности. Гастрин стимулирует синтез фермента гистидиндекарбоксилазы, который превращает гистидин в гистамин. Однако механизм действия гастрина более сложен; гастрин активно стимулирует секрецию гормонов поджелудочной железы глюкагона и инсулина.

При поступлении содержимого сычуга (химуса) в двенадцатиперстную кишку присутствие жирных кислот и пептидов стимулирует секрецию холецистокинина и секретина слизистой тонкого кишечника. Холецистокинин – аппетит-стимулирующий гормон желудка. Он стимулирует поступление в просвет двенадцатиперстной кишки липидов, полипептидов, аминокислот. При этом активность данного гормона модулируется инсулином. Холецистокинин способствует сокращению желчного пузыря, стимулирует перистальтику кишечника.

Антагонистом гастрина является секретин – гормон слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Молекула секретина содержит 27 аминокислотных остатков. Секретин стимулирует поджелудочную железу продуцировать бикарбонаты в составе сока железы для нейтрализации кислого химуса, поступающего из желудка. В результате происходит резкое повышение рН содержимого тонкого кишечника до 7,0. После нейтрализации кислоты эффект секретина снижается и секреция HCO_3^- будет заторможена. Таким образом, инициатором секреции секретина является наличие кислого содержимого в двенадцатиперстной кишке. Кстати, секретин был первым гормоном, обнаруженным в организме животного (1902 г.).

Бикарбонат (HCO_3^-) имеет важное значение для функции двенадцатиперстной кишки:

- предупреждает нарушение чувствительных мембран слизистой оболочки кишки под влиянием соляной кислоты желудка;
- обеспечивает оптимальную величину рН для активности ферментов поджелудочной железы.

При активной продукции сока поджелудочной железы концентрация в нем HCO_3^- может быть высокой, составляя 120 ммоль/л. При низкой продукции сока поджелудочной железы концентрация бикарбоната в нем составляет таковую в крови – 30 ммоль/л.

Мышечные сокращения стенки тонкого кишечника обеспечивают перемешивание химуса и его передвижение по кишечнику. Характеристика эпителиальных клеток изменяется по длине кишечника. Клетки с криптами продуцируют кишечный сок, тогда как эпителиальные клетки с микроворсинками ответственны за абсорбцию из пищеварительного тракта. Эпителиальные клетки тонкого кишечника продуцируют ферменты, которые обеспечивают процесс пищеварения на клеточных мембранах. Длина тонкого кишечника у крупного рогатого скота составляет по отношению к длине туловища 1:20, у лошади – 1:12. Поэтому у скота кормовые массы пребывают в кишечнике большее время по сравнению с другими видами животных. На поступающие в тонкий кишечник кормовые массы воздействуют: сок поджелудочной железы, кишечный сок, желчь, которые обеспечивают рН 7–8.

Секреция поджелудочной железы зависит от кормления животного. Значительное повышение секреции поджелудочной железы наблюдается при кишечной фазе пищеварения и регулируется гормонами, в частности, секретинном и холецистокинином.

По причине высокой концентрации HCO_3^- сок поджелудочной железы имеет щелочной характер и может нейтрализовать кислое содержимое рубца. При этом создается оптимальная величина рН для действия ферментов поджелудочной железы. Поджелудочная железа

продуцирует ферменты, способные гидролизовать белки, жиры и углеводы. Ферменты поджелудочной железы продуцируются и экскретируются из клеток железы в неактивной форме. Например, трипсин экскретируется как неактивный трипсиноген. В двенадцатиперстной кишке трипсиноген, контактируя с энтеропептидазой, продуцируемой слизистой тонкого кишечника, теряет часть молекулы и переходит в активный трипсин. В дальнейшем трипсин сам становится активатором химотрипсиногена. Таким образом, трипсин играет ведущую роль в распаде белков корма. Такой механизм активации ферментов предупреждает клетки железы от атаки самих ферментов. Для большей защиты клетки железы продуцируют ингибитор трипсина, который связывает небольшое количество трипсина, случайно секретируемое.

Печень является самой крупной железой в организме животного. У жвачных печень составляет 1–1,5% общей массы животного. Печеночная доля является основной структурной и функциональной единицей печени. Печень получает одновременно как артериальную, так и венозную кровь. Печеночные капилляры получили название синусоидов, построенные из купферовских клеток. Стенки синусоидов имеют прямой контакт с печеночными клетками, что позволяет иметь транзит таким крупным молекулам, как белки между гепатоцитами и кровью.

Печень выполняет различные функции:

- продуцирует желчь, необходимую для переваривания и абсорбции жиров;
- синтезирует и запасает гликоген;
- экскретирует многие эндогенные и экзогенные вещества в составе желчи;
- продуцирует холестерин;
- трансформирует и инактивирует многие вещества, такие как гормоны, токсины, лекарства;
- трансформирует аминокислоты и продуцирует многие белки плазмы крови;
- осуществляет метаболизм липидов;
- осуществляет кетогенез;
- обеспечивает нейтрализацию аммиака;
- продуцирует многие факторы свертывания крови;
- депонирует ряд микроэлементов и витаминов.

Для печени характерна высокая степень функциональной активности. «Старые» белки печени полностью обновляются в течение 7–10 дней. Печень синтезирует все альбумины, до 90% альфа-глобулинов, 50% бета-глобулинов плазмы крови. У млекопитающих печень является основным органом, где происходит распад аминокислот и высокая активность реакций дезаминирования и переаминирования кислот. При нарушениях функций печени увеличивается содержание в крови и моче свободных аминокислот.

Печень является железой, поддерживающей должную концентрацию глюкозы в кровяном русле. Образующаяся в различных тканях молочная кислота в процессе анаэробного гликолиза в печени до 80% трансформируется за счет глюконеогенеза в глюкозу. В печени происходит активный синтез триглицеридов, фосфолипидов. Содержание липидов в норме в печени составляет 3–5%, основная часть которых представлена фосфолипидами. Потребность у коров в фосфолипидах возрастает во время лактации. В печени происходит и бета-окисление жирных кислот с четным числом углеродных атомов с получением молекул ацетил-КоА, необходимых для различных органических синтезов. В частности, именно в клетках печени молекулы ацетил-КоА идут на синтез холестерина. В свою очередь свыше 90% холестерина печени идет на синтез желчных кислот, необходимых для процессов переваривания жиров кормов и их всасывания в тонком кишечнике. Организм животного экономно расходует желчные кислоты: лишь 5% из них удаляются из организма в составе фекалий, тогда как 95% их всасываются из кишечника и поступают вновь в печень.

Поступающие с кровью в печень различные ядовитые соединения обезвреживаются за счет их связывания с глюкуроновой, серной кислотой, глицерином в купферовских клетках. Полученные так называемые парные соединения являются менее токсичными и хорошо растворимыми, выводятся с мочой из организма.

В тонком кишечнике мальтоза под влиянием мальтазы распадается на две молекулы глюкозы; сахароза гидролизуется с образованием глюкозы и фруктозы; лактоза гидролизуется до глюкозы и галактозы. Часть моносахаридов в тонком кишечнике жвачных образуется из полисахаридов микрофлоры, поступающих из сычуга.

Продукты гидролиза полисахаридов, дисахаридов в форме моносахаров (глюкоза, галактоза, фруктоза, манноза) в тонком кишечнике всасываются на основе активного транспорта против градиента концентрации и простой диффузии. Активный транспорт моносахаров осуществляется при участии специальных низкомолекулярных белков мембран микроворсинок и ионов натрия. За счет ворсинок и микроворсинок площадь тонкого кишечника составляет огромную всасывающую поверхность; количество ворсинок кишки составляет 20–40 на 1 мм² поверхности, количество микроворсинок достигает 80–120 на 1 мм² площади ворсинки. Моносахара поступают в эпителиальные клетки, а из них – в систему капилляров стенки кишечника.

В результате действия протеолитических ферментов желудочного сока (пепсин), поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин, карбоксипептидазы, эластаза, нуклеазы), кишечного сока (аминопептидазы, ди- и трипептидазы) молекулы белков корма распадаются до свободных аминокислот, и возможно, до мелких пептидов, всасываясь в основном в тощей кишке.

Углеводы и белки, которые не были гидролизованы и абсорбированы в тонком кишечнике животного, становятся доступными для воздействия микроорганизмов толстого кишечника. У жвачных животных липиды кормов подвергаются действию липолитических ферментов микрофлоры рубца. В тканях жвачных животных обнаруживаются около 150 различных жирных кислот, что свидетельствует об активном их синтезе микроорганизмами рубца. Из преджелудков, как жиры кормов, так и продукты их гидролиза поступают в сычуг, затем в тонкий кишечник, где происходит их окончательный гидролиз, транспорт в эпителиоциты кишечника и всасывание.

Тонкий кишечник является основным местом абсорбции воды у жвачных; 60–70% воды органы и ткани жвачных получают из тонкого кишечника. На пике лактации корова теряет с каловыми массами 30–36 л воды в течение суток. Для переваривания жиров и всасывания продуктов их распада в тонком кишечнике необходима желчь, секрет печеночных клеток. Печень крупного рогатого скота в сутки вырабатывает 5–7 л желчи. В составе пузырной желчи 85% воды, печеночной желчи – 98% воды. Плотное вещество желчи включает общие липиды – 0,4–0,5%, холестерин – 0,1%, жирные кислоты – 0,1%, фосфолипиды – 0,2%, желчные кислоты, отдельные иммуноглобулины, гормоны. Холестерин в составе желчи представляется, вероятно, как экскреторный продукт.

Желчные кислоты продуцируются гепатоцитами из холестерина. Именно на синтез жирных кислот используется основное количество холестерина. Холестерол почти полностью нерастворим в воде, однако его комплекс с желчными кислотами приобретает гидрофобно-гидрофильные свойства, характерные для детергентов, способных растворять липиды в воде. Желчные кислоты (холевая, дезоксихолевая, литохолевая) находятся в желчи в форме парных соединений с гликоколом ($\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$) или таурином ($\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$). Отдельные желчные кислоты находятся в виде натриевых солей, которые способны значительно снижать поверхностное натяжение молекул жиров, в результате чего происходит их активное эмульгирование или растворение. Окруженные желчью или эмульгированные капли жира, являются предметом воздействия на них гидролитических ферментов, таких как липаза и колипаза поджелудочной железы. Липаза не способна в отдельности атаковать эмульгированные капли жиров, так как она не может проникнуть через слой продуктов желчи, окружающий эти капли. Поэтому функция колипазы (мелкий пептид) – обеспечить доступ липазы к молекулам жира. Липаза специфична в отношении гидролиза внешних эфирных связей молекул триглицеридов. Вначале гидролиз молекулы триглицерида приводит к получению 2-моноглицерида (72%), который в результате медленной изомеризации переходит в 1-моноглицерид (6%) и только менее 22% триглицерида полностью распадаются на глицерин и свободные жирные кислоты.

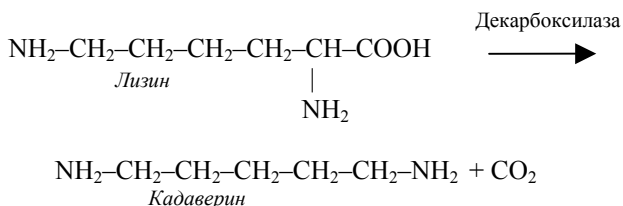
Фосфолипиды (в частности, лецитин) кормов в кишечнике подвергаются эмульгированию, а затем гидролизу с участием фосфолипаз А, В, С, D. Вначале под влиянием фосфолипазы А происходит гидролиз лишь одной внутренней эфирной связи между глицеролом и высшей жирной кислоты с образованием из лецитина молекулы лизолецитина (находится в свободном состоянии в змеином яде, вызывая быстрый гемолиз эритроцитов). Под влиянием фосфолипазы В лизолецитин распадается на молекулу жирной кислоты и глицерофосфохолин. Последний под влиянием фосфолипазы С распадается до свободного глицерола и холинфосфата. В свою очередь, фосфолипаза D осуществляет гидролиз холинфосфата до свободного холина и фосфорной кислоты. Фосфорная кислота всасывается в виде калиевых или натриевых солей. Холин (спирт) всасывается в кишечнике в виде комплекса цитидиндифосфатхолина. Хорошо растворимый в воде глицерол и низкомолекулярные жирные кислоты легко всасываются в стенку кишечника.

Стериды кормов (эфиры холестерина, эфиры витамина А) также эмульгируются и под влиянием холестерол-эстераз поджелудочной железы распадаются в тонком кишечнике на свободные жирные кислоты и холестерол. Холестерол и жирорастворимые витамины всасываются из просвета кишечника лишь в комплексе с желчными кислотами. Холестерол плохо растворим в воде и в тонком кишечнике абсорбируется только на 30–40%. Высокомолекулярные жирные кислоты и моноглицериды образуют в начале комплексы с желчными кислотами (холеиновые комплексы) и в таком виде проникают в эпителиальные клетки кишечника. Затем комплексы распадаются, при этом желчные кислоты с кровью поступают в печень и в составе желчи вновь переходят в кишечник. Одна молекула желчной кислоты способна таким образом циркулировать в печеночно-кишечном цикле 5–10 раз в сутки. Потеря желчных кислот в составе каловых масс составляет лишь 5% от общего количества кислот, экскретируемых печенью. Потеря желчных кислот возмещается синтезом их в печени. Если рециркуляция желчных кислот между кишечником и печенью прекращается, то запасы желчных кислот быстро снижаются и кишечная абсорбция жиров и жирорастворимых витаминов становится дефицитной.

Синтезированные в эпителиоцитах тонкого кишечника триглицериды образуют с белком эпителия кишечника аполипопротеином и холестеролом стабильные комплексы – хиломикроны. По причине сравнительно большого размера (100–5000 нм) хиломикроны из эпителиоцитов поступают не в кровь, а в лимфатическую систему кишечника, затем в грудной лимфатический проток животного. Из лимфатической системы хиломикроны поступают в кровь, печень и жировую ткань, где и гидролизуются.

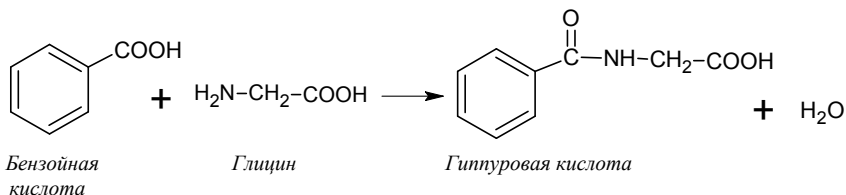
Хиломикроны распадаются под действием липопротеинлипазы на внутренней поверхности эндотелия капилляров жировой ткани,

скелетных и сердечной мышц, молочной железы с освобождением триглицеридов. В этих тканях жирные кислоты триглицеридов служат энергетическим субстратом или депонируются после повторной их этерификации в триглицериды. Кишечный сок толстого кишечника содержит малоактивные пептидазы, липазу, амилазу, щелочную фосфатазу. В толстом кишечнике жвачных имеет место активная микрофлора и преобладают различные процессы брожения избытка клетчатки и других углеводов. Поступающие сюда аминокислоты при участии ферментов микроорганизмов подвергаются процессу декарбоксилирования с образованием углекислого газа и аминов. Например, аминокислота лизин в результате декарбоксилирования превращается в кадаверин – трупный яд:



При гнилостном распаде циклических аминокислот образуются другие ядовитые продукты обмена. Так, триптофан трансформируется в скатол и индол, а при распаде тирозина – крезол и фенол. Все эти циклические продукты через воротную вену достигают печени, где соединяются с активной формой серной или глюкуроновой кислот, образуя нетоксические парные соединения, которые выводятся из организма через почки.

Фенилаланин в толстом кишечнике под влиянием бактериальных ферментов переходит в бензойную кислоту, которая в печени, взаимодействуя с глицином, образует гиппуровую кислоту. По уровню образования и выведения гиппуровой кислоты в моче после приема бензойной кислоты судят о функциональном состоянии печени.



Рассмотренные реакции свидетельствуют о наличии в организме животного защитных механизмов нейтрализации ядовитых продуктов, образующихся в толстом кишечнике. Процессы распада аминокислот в толстом кишечнике усиливаются при кормлении животных недоброкачественными кормами, при атониях преджелудков у жвачных, при инфекционных и инвазионных болезнях.

МЕТАБОЛИЗМ УГЛЕВОДОВ

Энергетически важными источниками глюкозы для жвачных животных являются клетчатка, крахмал, гликоген. Клетчатка и крахмал являются запасными формами глюкозы в растениях, а гликоген – запасная форма глюкозы в животных тканях. Экзогенными источниками глюкозы для животного являются корма, тогда как эндогенным источником глюкозы является гликоген, который запасается или синтезируется в тканях животного. Клетчатка и крахмал гидролизуются в пищеварительном тракте животного до свободной глюкозы, а запасы гликогена в тканях конвертируются в глюкозу или глюкозо-6-фосфат. Основное количество глюкозы кормов из пищеварительного тракта поступает в циркуляцию крови для последующего использования в различных тканях.

Когда содержание глюкозы в крови очень высоко, печень удаляет этот сахар из крови за счет глюкозо-потребляющих процессов – гликогенеза и гликолиза. Очень низкий уровень глюкозы в крови восполняется за счет глюкозо-производящих процессов – гликогенолиза и глюконеогенеза в печени. Печень является также первым органом, поставляющим в кровь из поджелудочной железы гормоны глюкагон и инсулин. Эти гормоны являются важными регуляторами уровня глюкозы в крови и их регуляторные эффекты зависят от ферментативных реакций в печени. Важнейшей функцией печени в углеводном обмене является поддержание должной концентрации глюкозы в кровяном русле животного.

Метаболизм углеводов начинается и заканчивается глюкозой. Глюкоза – основная форма углеводов, поступающая из пищеварительного тракта в различные ткани и органы животного. Глюкоза является в обычных условиях единственным источником энергии для отдельных специализированных тканей, в частности, для мозга. Поэтому функции отдельных тканей направлены на обеспечение специализированных тканей и мозга этим энергетическим субстратом.

Гликолиз – путь, в котором все клетки организма могут частично экстрагировать химическую энергию молекулы глюкозы. Этот путь также конвертирует глюкозу до стадии пирувата, обеспечивая таким образом последующее полное окисление молекулы глюкозы до CO_2 и H_2O . Поэтому анаэробный гликолиз является подготовительным путем для полного аэробного окисления глюкозы.

Гликолиз – древний процесс, характерный для всех клеток организма, когда глюкоза в анаэробных условиях распадается до молочной кислоты. Анаэробный гликолиз представляет запасной путь, способный дать две молекулы АТФ, основного соединения макроэнергетического метаболизма тканей, из молекулы глюкозы при отсутствии молекулярного кислорода. Это значит, что при дефиците кислорода в тканях уровень АТФ еще может поддерживаться, по крайней мере, на короткое время, за счет гликолиза. Так, при рождении животного во всех органах, за исключением

мозга, циркуляция крови снижается, и энергетика тканей обеспечивается лишь за счет гликолиза до восстановления нормальной циркуляции крови. Это состояние экономит глюкозу для мозга. Сохранение глюкозы для мозга иллюстрирует один из многих механизмов, обеспечивающих выживание мозга при стрессовых ситуациях.

В других тканях гликолиз является основным механизмом получения АТФ. В частности, эритроциты имеют мало митохондрий, а значит, они не способны активно превращать пируват в CO_2 и H_2O . Роговица, хрусталик глаза имеют недостаток циркуляции крови и малое число митохондрий, поэтому для них гликолиз важен как источник энергии. Мозговая доля почек, тестикулы, лейкоциты и белые мышечные волокна также имеют небольшое число митохондрий и почти полностью зависят от гликолиза, источника АТФ.

Запасов свободной глюкозы, а также гликогена в печени и мышцах коровы, как источников энергии, достаточно лишь в среднем на одни сутки. Количество гликогена, которое может быть депонировано в печени, ограничено и при нормальных условиях никогда не превышает 10% от общей массы печени. Из тонкого кишечника жвачного животного в кровь поступает лишь небольшое количество глюкозы. В этих условиях организм животного испытывает постоянный потенциальный дефицит глюкозы. Чтобы предупредить подобное состояние жвачные должны иметь развитую эффективную систему продукции и сохранения глюкозы. Такой системой и является альтернативный путь синтеза глюкозы – глюконеогенез.

Глюконеогенез – важный анаболический процесс для функционирования различных тканей организма. Даже в условиях, когда большая часть энергии обеспечивается за счет жиров, в организме есть определенная потребность в глюкозе. Например, глюкоза является единственным источником энергии для функционирования мышечной ткани в анаэробных условиях. Особенно глюконеогенез является важным в период интенсивной физической работы животного. Глюконеогенез дает возможность поддерживать должный уровень глюкозы в мозге и мышечной ткани даже после полного окисления глюкозы кормов. Молочная железа требует для синтеза лактозы молока наличия глюкозы; источником молекул глюкозы в данном случае является процесс глюконеогенеза. Глюконеогенез активно протекает в клетках печени и в меньшей мере в корковом веществе почек в состоянии хронического ацидоза.

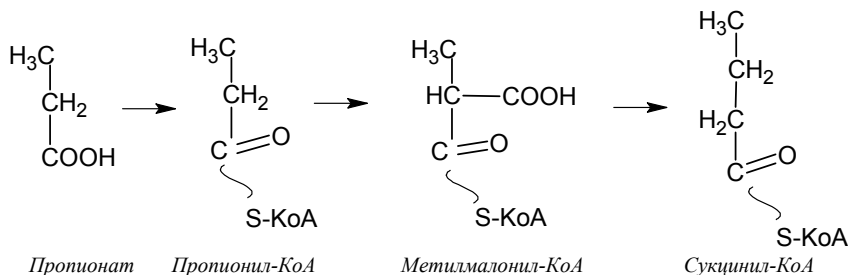
Глюконеогенез – это синтез глюкозы из различных промежуточных продуктов обмена углеводов, жиров, белков. Основными субстратами глюконеогенеза у жвачных являются пропионовая и молочная кислота, аминокислоты, глицерол. В противоположность гликолизу, который продуцирует АТФ, глюконеогенез требует АТФ, являясь, таким образом, энергозатратным процессом.

В гликолизе глюкоза конвертируется в пируват, тогда как в глюконеогенезе пируват превращается в глюкозу. Однако глюконео-

генез не является строго обратимым процессом гликолиза. Процесс глюконеогенеза требует отдельных специфических реакций. В частности, семь ферментативных реакций из десяти глюконеогенеза являются обратными реакциями гликолиза. Три реакции гликолиза являются необратимыми и не могут быть использованы в глюконеогенезе: конверсия глюкозы в глюкозо-6-фосфат гексокиназой, фосфорилирование фруктозо-6-фосфата во фруктозо-1,6-дифосфат фосфофруктокиназой-1, и конверсия фосфоенолпирииноградной кислоты в пируват ферментом пируваткиназой.

Количественно наиболее важным предшественником синтеза глюкозы у жвачных является летучая жирная кислота пропионат. В зависимости от интенсивности микробиологической ферментации, у овец до 62% глюкозы крови происходят из пропионовой кислоты.

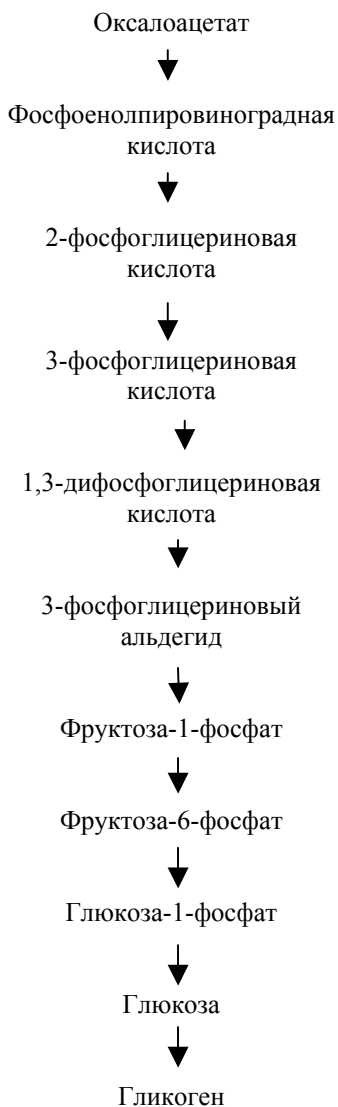
Пропионовая кислота у жвачных превращается в гликоген печени двумя метаболическими путями. Во-первых, около 20% продуцируемой пропионовой кислоты превращаются в молочную кислоту в эпителии рубца. Молочная кислота легко переходит в пирииноградную, которая в реакции карбоксилирования трансформируется в митохондриях в щавелевоуксусную. Последняя превращается в фосфоенолпирииноградную, проникающую в цитоплазму клетки, где и происходят дальнейшие реакции «обратного» гликолиза. Во-вторых, не менее важным представляется путь вхождения пропионата в реакции синтеза янтарной кислоты (сукцината) по следующей схеме:



Полученный метилмалонил-КоА под влиянием метилмалонил-КоА-мутазы (витамин В₁₂-зависимый фермент) подвергается внутримолекулярной перестройке для образования сукцинил-КоА. В свою очередь, сукцинил-КоА, как посредник реакций цикла Кребса, трансформируется в оксалоацетат, непосредственно поступающий в реакции синтеза глюкозы.

Отметим, что метилмалонил-КоА-мутаза (5-деоксиаденозил-кобаламин, или коэнзим В₁₂) в своей структуре содержит микроэлемент кобальт. Млекопитающие не могут синтезировать витамин В₁₂; он синтезируется в пищеварительном тракте исключительно отдельными анаэробными микроорганизмами. Недостаток кобальта для построения структуры

мутаз является причиной снижения синтеза эритроцитов с развитием пернициозной анемии. При этом размеры эритроцитов превышают нормальные на 25–50%. Крупный рогатый скот, особенно телята, чувствителен к дефициту кобальта. Однако жвачные не нуждаются в получении витамина В₁₂ с кормами, так как бактерии в рубце продуцируют значительные количества витамина при достаточном содержании кобальта в кормах.



Витамин В₁₂ абсорбируется из последней части тонкого кишечника в комплексе с внутренним фактором, гликопротеином, продуцируемым в желудке. В общем кровотоке витамин В₁₂ транспортируется белком транскобаламином и депонируется в печени. При отсутствии этого гликопротеина витамин В₁₂ не абсорбируется. Недостаток кобальта в кормах скота получил название а kobальтоза («сухотка») с симптомами выраженного исхудания животного.

Принимая во внимание тот факт, что ацетил-КоА не может быть превращен в тканях животного в пируват, а затем в оксалоацетат, такие важные источники энергии, как ацетат и бутират у жвачных не приводят к синтезу свободной глюкозы. Отметим, что ацетат активно участвует в синтезе жирных кислот в жировой ткани жвачных, являющихся важнейшим источником энергии.

Почти все количество пропионовой кислоты, абсорбирующейся из рубца, поступает в печень, где используется в глюконеогенезе. Установлено, что пропионат, лактат и глицерол в целом обеспечивают потребности жвачных в глюкозе на 50–75%. При наличии в кормах большого количества глюкозы активность глюконеогенеза снижается, не нарушая использование пропионовой кислоты.

При голодании животного запасы гликогена в мышцах уменьшаются, и происходит образование свободных аминокислот за счет распада белков тканей, и эти кислоты становятся важными предшественниками синтеза глюкозы. Значительная часть тканевых белков может быть мобилизована для продукции глюкозы. Таким образом, аминокислоты являются субстратом для глюконеогенеза. Экспериментально доказано, что 20–30% атомов углерода глюкозы происходят от аминокислот плазмы крови у овец. Эта величина достигает 50% у дойных коров, потребности которых в углеводах более высокие.

Все аминокислоты, исключая лейцин и лизин, могут использоваться для синтеза глюкозы посредством глюконеогенеза. Если катаболизм какой-либо аминокислоты приводит к образованию пировиноградной или шавелевоуксусной кислоты, то в этом случае эта аминокислота может вступить в процесс глюконеогенеза. Такие аминокислоты получили название глюкогенных. Структуры шести аминокислот (аланин, глицин, триптофан, серин, цистеин, треонин) способны частично или полностью трансформироваться в пируват. Пируват затем может быть конвертирован в ацетил-КоА или в шавелевоуксусную кислоту, предшественник для глюконеогенеза. Аланин переходит в пируват за счет прямой реакции трансаминирования с альфа-кетоглутаровой кислотой. Серин трансформируется в пируват в реакции с участием серин дегидратазы. Глицин вначале претерпевает окислительный распад с выходом СО₂ и NH₃ с участием тетрагидрофолата с получением серина, переходящего в пируват. Переход треонина в пируват происходит через глицин с участием треонин дегидрогеназы. Цистеин переходит в пируват за счет двух реакций

с потерей сульфгидрильной группы и аминогруппы. Триптофан, теряя свою циклическую группировку в четырех реакциях, трансформируется в аланин, а затем в пируват.

Семь аминокислот – лизин, лейцин, изолейцин, триптофан, фенилаланин, тирозин, треонин, способны переходить в ацетил-КоА и (или) ацетоацетил-КоА, переходящий затем в ацетил-КоА. Эти аминокислоты являются кетогенными. Аланин и глутамин, в частности, являются основными молекулами, которые транспортируют аминогруппы из периферических тканей в печень; это важные глюкогенные молекулы в организме млекопитающих. После удаления их аминогруппы в митохондриях печени, остающиеся углеродные скелеты (пируват и альфа-кетоглутаровая кислота, соответственно) способны активно вступать в реакции глюконеогенеза.

Следует указать, что образование молекулы глюкозы из пирувата является процессом сравнительно энергозатратным: необходимо затратить 4АТФ, 2ГТФ, 2НАДН.

У млекопитающих жирные кислоты не могут быть превращены в глюкозу. Из курса общей биохимии известно, что катаболизм большинства жирных кислот приводит к получению молекул ацетил-КоА. Животные не могут использовать эти молекулы, как предшественник для синтеза молекул глюкозы, так как пируват-дегидрогеназная реакция необратима и клетки не имеют других реакций для превращения ацетил-КоА в пируват.

В печени глюконеогенез активно осуществляется у скота, в частности, из молочной кислоты, поступающей из работающих мышц. Синтез глюкозы при этом идет за счет обращений реакций гликолиза, хотя три его реакции, названные выше, являются необратимыми. Как известно, гликолиз – это распад глюкозы до получения молочной кислоты в анаэробных условиях. В аэробных условиях молочная кислота переходит при участии ЛДГ в пировиноградную кислоту. Под влиянием пируваткарбоксилазы пировиноградная кислота при участии АТФ превращается в щавелевоуксусную кислоту. Щавелевоуксусная кислота является основой для синтеза глюкозы в обратимых реакциях гликолиза.

Лактат и пируват являются кислотами, легко проникающими сквозь мембраны клеток. Они проходят из активной мышечной ткани в кровь и поступают в печень. При этом благодаря высокому НАДН/НАД⁺ отношению в сокращающейся мышце в печень приходит значительно большее количество лактата. В печени лактат окисляется в пируват благодаря низкому НАДН/НАД⁺ отношению в цитозоле гепатоцитов. Пируват затем конвертируется в процессе глюконеогенеза в глюкозу. Глюкоза поступает из печени в скелетные мышцы. Таким образом, печень снабжает глюкозой сокращающиеся скелетные мышцы, в которых образуется АТФ за счет гликолитического превращения глюкозы в лактат. Эти реакции составляют цикл Кори (Нобелевская премия, 1947).

При должном наличии глюкозы в печени и мышцах активно протекает синтез гликогена (гликогенез). Гликоген – важнейший резервный полисахарид организма как источник энергии. Доля гликогена в печени составляет в норме 3–6% сырой массы органа и 0,5–2,0% мышечной ткани. В крови гликоген находится в основном в лейкоцитах.

Почему глюкоза запасается в организме в форме гликогена? Это объясняется тем, что, во-первых, жир в мышцах не может быть использован как источник энергии так быстро, как гликоген. Во-вторых, жир не может быть использован как источник энергии в анаэробных условиях. В-третьих, жир не может быть превращен в глюкозу каким-либо путем с целью поддержания уровня глюкозы для такой ткани, как мозг.

Почему глюкоза не запасается в клетках в свободном состоянии? Проблема состоит в том, что глюкоза осмотически активна. Для поступления ее в клетку нужно было бы затратить АТФ; при этом ее концентрация внутри клеточек печени возрасла бы до 400 мМ. Такая концентрация глюкозы явилась бы причиной значительного притока воды и осмотического лизиса клеток. В действительности, запасы гликогена в клетки составляют лишь 0,01 мкМ и не создают проблемы осмотического давления. Гликоген мышц и печени выполняют разную роль. Гликоген мышц служит резервом синтеза АТФ внутри клеток этой ткани, тогда как функция гликогена печени состоит в резерве глюкозы для поддержания ее концентрации в крови. Уровень гликогена в печени варьирует в зависимости от содержания углеводов в кормах рациона. Гликоген печени никогда полностью не распадается. Его структура постоянно укорачивается (за счет гликоген-фосфоорилазы) или удлиняется (за счет гликоген-синтазы).

Гликоген в скелетных мышцах используется этой тканью в случае необходимости как источник АТФ для мышечной активности без образования свободной глюкозы, как посредника, и лишь около 8% гликогена мышц превращается в свободную глюкозу внутри ткани. Небольшое количество этой свободной глюкозы поступает в кровяное русло, но большинство ее метаболизируется путем гликолиза. Клетки скелетных мышц имеют недостаток глюкозо-6-фосфатазы, а значит, большинство свободной глюкозы, образующейся за счет распада гликогена, катаболизируется. Поэтому «мышечный» гликоген не является количественно важным в поддержании уровня глюкозы в крови. Мышечный гликоген менее вариабелен, чем гликоген печени, в ответ на поступление углеводов в составе кормов.

Метаболические болезни жвачных имеют место в периоды, когда их система гемостаза глюкозы находится в состоянии стресса. Дойные коровы особенно уязвимы в период пика лактации, так как синтез лактозы, молочного сахара, требует затрат глюкозы. У высокопродуктивных коров почти вся синтезируемая глюкоза поступает на синтез лактозы, тогда как другие функции тканей обеспечиваются за счет

дополнительных источников энергии. Овцематки испытывают стресс синтеза глюкозы во вторую стадию беременности. В этот период энергия глюкозы необходима для роста и развития плода и плаценты. У овцематок, по сравнению с другими видами животных, высокое отношение массы плода к массе матери, что создает определенное напряжение гомеостаза глюкозы. Нарушения механизмов гомеостаза углеводного обмена отмечаются и при кетозах дойного стада.

Процессы глюконеогенеза и гликолиза взаимно согласованы; если один из них сравнительно не активен, то в этом случае другой будет проявлять высокую активность. Количество и активность определенных ферментов обоих процессов контролируется таким образом, что оба процесса не будут одновременно активными. Степень гликолиза так же детерминирована концентрацией глюкозы, а степень глюконеогенеза зависит от концентрации лактата и других предшественников глюкозы.

Взаимосвязь фруктозо-6-фосфата и фруктозо-1,6-дифосфата строго контролируется. Активность фосфофруктокиназы стимулируется АМФ и ингибируется АТФ и лимонной кислотой. Активность фруктозо-1,6-дифосфатазы, с другой стороны, ингибируется АМФ и активируется лимонной кислотой. Высокий уровень АМФ в клетке указывает, что величина энергии – низкая, и свидетельствует о необходимости синтеза АТФ. Напротив, высокий уровень АТФ и лимонной кислоты показывает на высокий уровень энергии и уровень посредников биосинтеза. В этих условиях активность гликолиза снижается и возрастает активность глюконеогенеза.

Взаимосвязь фосфоенолпирувата и пирувата так же строго регулируется. Напомним, что активность пируват киназы контролируется аллостерическими эффекторами и фосфорилированием. В печени активность фермента ингибируется высоким уровнем АТФ и аланина, свидетельствуя о высоком уровне энергии и посредников этого синтеза. С другой стороны, активность пируват карбоксилазы угнетается АДФ, когда уровень энергии в клетке низкий. Поэтому процесс глюконеогенеза будет активным при наличии в клетке посредников синтеза и количества АТФ. Пируват киназа, ключевой фермент гликолиза, снижает свою активность, когда есть острая необходимость в глюкозе для функций мозга и мышц.

Метаболизм глюкозы в крови происходит в основном по пути гликолиза в эритроцитах. Так как эритроциты имеют малое число митохондрий, то конечным продуктом гликолиза является молочная кислота, которая из клеток поступает обратно в плазму крови. В эритроцитах глюкоза используется по пентозофосфатному пути для продукции НАДФН+Н⁺, необходимого в этих клетках для поддержания восстановленной формы глутатиона. Восстановленный глутатион играет важную роль в разложении органических перекисей и перекиси водорода в реакции с участием глутатион-пероксидазы. НАДФН+Н⁺ абсолютно

необходим для восстановления окисленного глутатиона в восстановленную форму с участием глутатион-редуктазы. Перекиси вызывают необратимые окислительные нарушения мембран клеток, структур ДНК, различных других компонентов клеток, а поэтому должны быть разрушены.

Гликолиз в мозге приводит к получению пирувата, который затем полностью окисляется до CO_2 и H_2O . Пентозофосфатный путь также важен для данной ткани для поддержания глутатиона в восстановленной форме. Клетки скелетных мышц и сердечной мышцы используют глюкозу по пути гликолиза с образованием конечных продуктов – пирувата и лактата. Пируват с участием пируват-дегидрогеназного комплекса и цикла трикарбоновых кислот в митохондриях клеток является источником значительных количеств АТФ. Из курса общей биохимии известно, что окисление одной молекулы глюкозы в цикле реакций трикарбоновых кислот (цикл Кребса) дает образование 38 молекул АТФ.

Клетки скелетных мышц и сердечной мышцы в отличие от других клеток способны синтезировать значительные количества гликогена. Жировая ткань также аккумулирует глюкозу инсулин-зависимым механизмом. В адипоцитах пируват может быть генерирован по пути гликолиза и может быть окислен в пируват-дегидрогеназном комплексе до ацетил-КоА для получения АТФ. Однако часть ацетил-КоА в первую очередь используется на синтез новых молекул жирных кислот в этой ткани. Получение НАДФН+ H^+ в жировой ткани в пентозофосфатном пути очень важно для его участия в синтезе жирных кислот. Жировая ткань способна осуществлять гликогенез и гликогенолиз, но эти процессы ограничены в ней по сравнению с мышечной тканью.

Основная роль печени в углеводном обмене заключается в поддержании гомеостаза глюкозы в крови за счет регуляции синтеза и распада гликогена. Синтез гликогена происходит или из глюкозы, или путем глюконеогенеза – из молочной, пировиноградной и пропионовой кислот, из ряда аминокислот, глицерина. Если синтез гликогена из глюкозы может иметь место не только в печени, но и в мышечной ткани, то синтез этого полисахарида из молочной кислоты идет исключительно в печени.

Количество гликогена в печени животного является недостаточным, чтобы постоянно поддерживать уровень глюкозы в крови. Основным источником глюкозы в крови при голодании животного является процесс глюконеогенеза в печени, который стимулируется глюкагоном и адреналином. При длительном голодании животного процесс глюконеогенеза стимулируется глюкокортикоидами, а после приема корма угнетается инсулином.

Печень является основным органом, снабжающим весь организм свободной глюкозой, так как дефосфорилирующий фермент

глюкозо-6-фосфатаза, превращающий глюкозо-6-фосфат в глюкозу, содержится преимущественно в этом органе. Важнейшей функцией печени является обеспечение различных тканей организма энергией, источниками которой являются глюкоза, аминокислоты, кетонные тела.

При этом в процессе гликолиза и цикла трикарбоновых кислот окисляется не только глюкоза, но и другие моносахара. Так, по гликолитическому пути распадается фруктоза, которая в печени, в отличие от мышечной ткани, превращается не во фруктозо-6-фосфат, а во фруктозо-1-фосфат. Последний распадается на глицериновый альдегид и фосфодиацетон. Глицериновый альдегид затем фосфорилируется за счет АТФ, образуя фосфоглицериновый альдегид. Фосфодиацетон также трансформируется в другую молекулу фосфоглицеринового альдегида. Получаемые в этих реакциях две молекулы фосфоглицеринового альдегида затем претерпевают все последующие стадии гликолиза.

В печени до 15% глюкозы окисляются в реакциях пентозофосфатного пути для получения НАДФН+Н⁺, которые необходимы для восстановительных синтезов, поддержания глутатиона в восстановленной форме, и для различных реакций, катализируемых микросомальными ферментными системами. Количественно менее важным, но также необходимым, является получение в пентозофосфатном пути рибозо-фосфата, участника синтеза нуклеотидов, таких как АТФ и других в структуре ДНК и РНК.

Глюкоза используется также для синтеза гликогена, что является характерной особенностью клеток печени. Глюкоза может быть использована и в обмене глюкуроновой кислоты, важной в детоксикации лекарственных веществ, гормонов и билирубина. Глюкоза в организме жвачных животных, превращаясь в D-глюкуроновую кислоту, участвует так же в синтезе витамина С. Печень наделена значительной способностью для гликолиза; при этом получаемый пируват может быть использован в цикле трикарбоновых кислот для получения АТФ или может быть направлен на синтез новых жирных кислот. В отличие от других тканей печень уникальна в том, что она способна к превращению 3-карбоновых предшественников, таких как лактат, пируват, аланин в глюкозу в процессе глюконеогенеза.

Запасы энергии хранятся в печени и мышцах в форме гликогена. В ситуациях, требующих повышенного энергетического обеспечения (длительные перегоны животных, высокая продуктивность молочных коров, метаболические расстройства), сигнал о потребности в энергии реализуется через гормон глюкагон альфа-клеток поджелудочной железы и гормон адреналин, поступающий в кровь из хромаффинных клеток мозговой доли надпочечников. В ответ на низкий уровень глюкозы в крови глюкагон крови взаимодействует с рецепторами на плазматических мембранах клеток печени. Их комплекс активирует аденилатциклазу, что приводит к активации гликоген фосфорилазы и инактивации гликоген синтазы.

Глюкагон может также угнетать использование глюкозы за счет гликолиза на уровне фосфофруктокиназы и пируват-киназы. Эти эффекты глюкагона с участием вторичного мессенджера цАМФ приводят к быстрому повышению уровня глюкозы в крови. Гипергликемия при этом не наблюдается, так как повышение уровня глюкозы сопровождается последующим снижением уровня глюкагона в крови.

Инсулин – наиболее важный пептидный гормон, обеспечивающий контроль метаболизма глюкозы, аминокислот, липидов. Его концентрация в крови повышается после кормления животного, а затем снижается. Повышение концентрации глюкозы в крови вызывает повышение секреции инсулина.

Принимая во внимание, что инсулин является главенствующим гормональным регулятором, удаляющим глюкозу из крови, различные системы должны защищать организм против гипогликемии. При падении концентрации глюкозы в крови возрастает секреция глюкагона. Высокий уровень глюкозы в крови приводит к снижению секреции глюкагона и усилению секреции инсулина поджелудочной железой. Эффекты глюкагона являются противоположными эффектам инсулина. Стимулируя распад резервов организма – гликогена печени и липидов жировой ткани, и стимулируя глюконеогенез, глюкагон способствует поддержанию должной концентрации глюкозы в случаях отсутствия кишечной абсорбции. Действие глюкагона направлено в первую очередь на клетки печени, а не на мышечную ткань.

После приема корма пропионовая кислота и аминокислоты из пищеварительного тракта являются основными субстратами для глюконеогенеза у жвачных. При голодании животного продукция глюкозы снижается, тогда как мобилизуются белки и липиды. Постоянная необходимость глюконеогенеза у жвачных объясняется сравнительно низким и постоянным отношением инсулин/глюкагон.

Адреналин мозговой доли надпочечников мобилизует гликоген печени различными механизмами. Во-первых, адреналин может проявлять свой эффект через стимуляцию продукции глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы и угнетение секреции инсулина. Во-вторых, эффект адреналина на распад гликогена печени обусловлен альфа-адренэргическими рецепторами и включает цАМФ-независимый механизм, а также бета-адренэргические рецепторы, обеспечивающие продукцию цАМФ.

Взаимосвязь адреналина с альфа-рецепторами плазматических мембран клеток печени приводит к получению инозитол-трифосфата и диацилглицерола, вторичных мессенджеров процесса. Образование этих компонентов в ответ на связывание адреналина с альфа-адренэргическими рецепторами напоминает образование цАМФ при связывании адреналина с бета-адренэргическими рецепторами. Инозитол-трифосфат стимулирует реализацию Ca^{+} из внутриклеточных запасов.

Увеличение количества этого иона вызывает активацию фосфорил-киназы, которая в свою очередь повышает активность гликоген-фосфо-риказы.

Дополнительно, активация фосфорил-киназы посредством Ca^+ , кальмодулин-зависимой протеинкиназы, и протеинкиназы С так же, как активация протеинкиназы С за счет диацилглицерола, может быть важной для инактивации гликоген-синтазы.

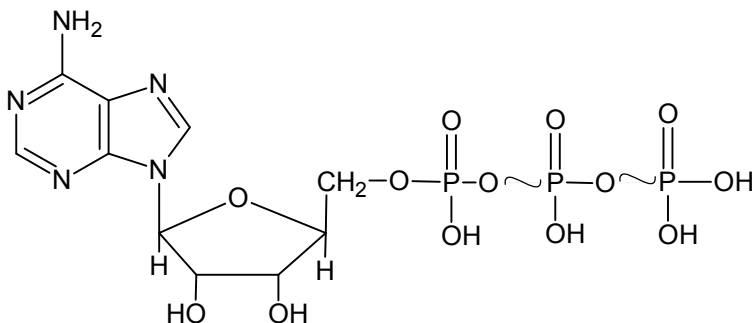
Адреналин способен так же стимулировать распад гликогена в скелетной мышце. Эта мышца имеет недостаток глюкагона, но имеет бета-адренэргические рецепторы. Циклический АМФ, продуцируемый в ответ на стимуляцию адреналином аденилатциклазы посредством бета-адренэргических рецепторов, приводит к конкурентной активации гликоген-фосфорил-киназы и инактивации гликогенсинтазы. Это не приводит, однако, к повышению уровня глюкозы в крови. В отличие от печени скелетная мышца имеет очень низкую активность глюкозо-6-фосфатазы, и поэтому в этой ткани цАМФ не угнетает гликолиз. Таким образом, роль адреналина в метаболизме гликогена в скелетной мышце – получение большего количества субстрата (глюкозо-6-фосфата) для гликолиза.

Различные стрессорные факторы (испуг, болезнь, голодание, снижение уровня глюкозы в крови) стимулируют реализацию кортико-стероидного гормона кортизола. Кортизол действует на мышечную и жировую ткани, печень, чтобы обеспечить организм энергией при стрессе. Кортизол – сравнительно медленно действующий гормон – стероид, который изменяет метаболизм путем влияния на биосинтез определенных ферментов в его клетках-мишенях. В жировой ткани кортизол усиливает распад запасных триглицеридов и использование жирных кислот. При этом жирные кислоты окисляются в различных тканях, а глицерин вступает в процесс глюконеогенеза в печени. Кортизол стимулирует распад мышечных белков. Как результат активности кортизола аминокислоты периферических тканей превращаются в кетокислоты, вступающие в реакции глюконеогенеза. В печени кортизол усиливает глюконеогенез. Глюкоза, синтезируемая в печени, запасается в виде гликогена в печени или поступает в различные ткани как источник энергии. Окончательный итог действия кортизола – обеспечение нормального уровня глюкозы в крови и повышение запасов гликогена в печени для борьбы со стрессом. Подобный эффект имеет глюкагон и противоположный – инсулин.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ, ЖИРОВ, БЕЛКОВ В ОРГАНИЗМЕ ЖВАЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

В учебных пособиях для более детального изложения вопросы обмена углеводов, жиров, белков обычно излагаются обособленно. В реальности основные обмены веществ в организме животного представляют собой единство биохимических процессов. При этом основная стратегия всего клеточного метаболизма организма жвачного животного состоит в получении энергии в виде макроэргических соединений, в первую очередь, из углеводов. Доля углеводов в суточном рационе жвачных животных достигает 80%. Окисление 1 г глюкозы до CO_2 и H_2O дает образование 4,2 ккал (17,6 кДж) энергии.

Носителями энергии являются углеводы, жиры, белки кормов. Независимо от их органического строения, получение заключенной в их химических связях энергии достигается только путем окислительно-восстановительного распада в ферментативных реакциях биологического окисления. При этом универсальным получаемым макроэргическим соединением – донором энергии является АТФ.



АТФ

Единство метаболизма углеводов, жиров, белков выражается в наличии одних и тех же метаболитов. Эта ситуация позволяет вовлекать продукты обмена углеводов в реакции обмена белков или жиров. Организм животного способен депонировать относительно небольшие количества углеводов в форме гликогена печени и мышц. Значительный избыток углеводов вызывает превращение углеводов в жиры с последующим их депонированием. Компоненты нейтральных жиров – жирные кислоты и глицерин – происходят из продуктов обмена углеводов. Избыток углеводов в организме может привести и к образованию дополнительных количеств холестерина, синтезирующегося из ацетил-коэнзима А.

Метаболические пути углеводов, белков, жиров претерпевают интеграцию. Так глюкозо-6-фосфат является перекрестком углеводного обмена в печени. Действительно, глюкозо-6-фосфат под влиянием

глюкозо-6-фосфатазы переходит в свободную глюкозу, которая повышает уровень сахара в крови. Глюкозо-6-фосфат может поступать в процесс синтеза гликогена в печени. В анаэробном гликолизе глюкозо-6-фосфат трансформируется в пируват, который в пируват-дегидрогеназной реакции переходит в ацетил-КоА, являющийся в цикле Кребса с реакциями окислительного фосфорилирования источником АТФ. Наконец, глюкозо-6-фосфат может вступать в пентозофосфатный путь, дающий восстанавливающие эквиваленты (НАДФН H^+), необходимые для биосинтеза холестерина и жирных кислот, а так же рибозо-5-фосфат, предшественник для биосинтеза нуклеотидов.

Интегрирующим посредником также является ацетил-КоА, образующийся из глюкозы, аланина или из жирной кислоты, который вовлекает все эти соединения в цикл трикарбоновых кислот. Отметим, что если в аэробных условиях окисление молекулы глюкозы приводит к получению 38 молекул АТФ, то в анаэробном гликолизе окисление молекулы глюкозы (до стадии получения молочной кислоты) приводит к получению лишь 2 молекул АТФ. Таким образом, при окислении глюкозы в аэробных условиях выход энергии в 19 раз выше, чем при окислении этой молекулы в анаэробных условиях.

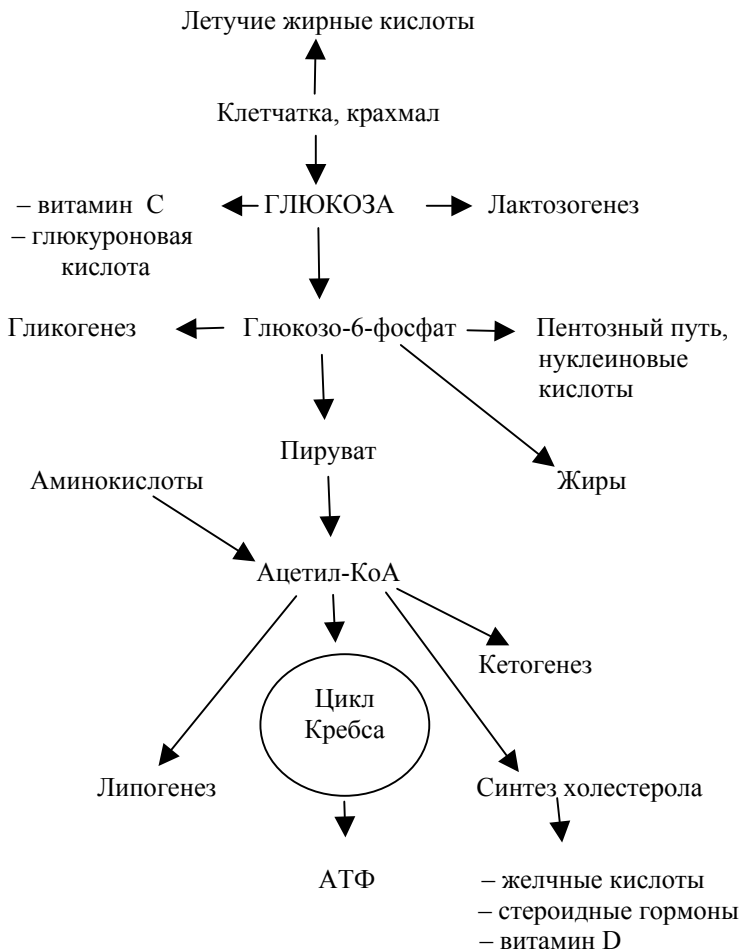
При голодании животного энергетические питательные вещества не поступают из кишечника в ткани, и в печени имеет место минимум гликогена. В этих условиях ткани, использующие глюкозу, являются полностью зависимыми от печеночного глюконеогенеза. Жировая ткань не может быть использована на синтез глюкозы, так как ацетил-КоА, полученный при окислении жирных кислот, не может быть конвертирован в метаболиты глюконеогенеза. Поэтому белки скелетных мышц будут являться энергетическим резервом организма, активными поставщиками углерода для синтеза глюкозы (окисление 1 г белка дает 4,2 ккал, 16,8 кДж).

Мышечные белки распадаются до свободных аминокислот, поступающих затем в печень, где углеродный скелет аминокислот трансформируется в ацетил-КоА, ацетоацетил-КоА, поступающие на синтез кетонových тел, жирных кислот.

Кетогенные аминокислоты при распаде образуют ацетоацетил-КоА, из которого происходит синтез кетонových тел, поэтому накопление их в организме возможно и при избытке белков в рационе жвачных.

Катаболизм многих аминокислот белков мышц приводит к получению пирувата и альфа-кетоглутарата, которые путем аминирования или переаминирования могут быть превращены в аланин и глутамин. Аланин, таким образом, является количественно важной глюкогенной аминокислотой в печени при голодании животного. Аминокислоты, поступающие в печень, имеют различное назначение. Они могут поступать на биосинтез белков, которые печень постоянно обновляет и которые поступают в кровяное русло.

Взаимосвязь обмена углеводов, белков, жиров



Из печени аминокислоты могут поступать в различные органы на синтез тканевых белков. Часть аминокислот является основой в синтезах нуклеотидов, гормонов, ферментов в печени и других тканях. При голодании определенные мышечные белки деградируют в аминокислоты.

Синтез нуклеопротеинов так же связан с обменом углеводов. За счет пентозофосфатного пути образуются пуриновые (аденин, гуанин) и пиримидиновые основания (урацил, цитозин, тимин) нуклеотидов.

Жирные кислоты запасаются в жировой ткани в форме триглицеридов (триацилглицеридов), которые являются идеальной формой

запаса энергии для животного организма. Окисление 1 г жира в организме приводит к получению 9,3 ккал (38,9 кДж) энергии. Молекулы триглицеридов представляют собой высоко восстановленные молекулы, так как содержат меньше кислорода по сравнению с количеством атомов углерода и водорода. Это означает, что они являются концентрированным источником энергии, превышающим в более чем в 2 раза количество энергии в расчете на 1 г массы углевода или аминокислоты. Дополнительно, жировая ткань содержит меньше эндогенной воды, по сравнению с белками или гликогеном, что позволяет получать из нее максимальное количество энергии при минимальной ее массе.

Жировая ткань также является метаболически важной при голодании животного как источник энергии. При этом снижается инсулин-глюкагоновое отношение с резким увеличением липолиза. Это приводит к подъему уровня жирных кислот в крови, которые могут рассматриваться как альтернативный источник энергии для многих тканей. Мозг не окисляет жирные кислоты, так как они не способны проходить через гематоэнцефалический барьер. Жирные кислоты играют важную роль в печени, обеспечивая за счет бета-окисления большие количества АТФ, необходимого для глюконеогенеза.

В этих условиях ацетил-КоА, образующийся за счет бета-окисления жирных кислот, трансформируется в митохондриях клеток печени в кетоновые тела, которые поступают в кровь, легко проникают через гематоэнцефалический барьер в мозг, являясь хорошим источником энергии для клеток мозга. При длительном голодании мозг на 60–70% удовлетворяет потребность в энергии за счет кетоновых тел. Однако кетоновые тела не могут полностью заменить глюкозу для функций центральной нервной системы.

Следует указать, что уровень глюкозы в крови животного поддерживается в узких границах, тогда как концентрация жирных кислот и кетоновых тел может варьировать в значительных пределах. Постоянный уровень глюкозы в крови связан с абсолютной потребностью в ней мозга. Если концентрация глюкозы в крови упадет ниже 1,5 мМ (1 мМ = 18 мг), то животное впадает в кому от недостатка энергии для мозга. С другой стороны, следует избегать гипергликемии как возможного риска развития гипергликемической комы.

Сердечная мышца использует различные субстраты для получения энергии, но 60–90% общей энергии образуются при окислении жирных кислот. Глюкоза, пируват используются сердечной мышцей в первую очередь после приема корма животным, когда еще уровень свободных жирных кислот в крови остается низким. Только при длительном голодании животного кетоновые тела (ацето-уксусная, бета-гидроксимасляная кислоты) будут являться более предпочтительным субстратом в качестве источника для сердечной мышцы.

Гормоны играют ключевую роль в интеграции метаболизма животного. Среди них инсулин и глюкагон играют определяющую роль в метаболическом гомеостазе глюкозы. Эти два гормона имеют противоположные биохимические эффекты. Инсулин является анаболическим гормоном, ускоряющим синтез гликогена, триглицеридов, белков. Глюкагон – катаболический гормон, который способствует распаду белков и жиров. Глюкагон стимулирует распад гликогена и угнетает синтез этого полисахарида посредством цАМФ. Глюкагон повышает уровень цАМФ в жировых клетках, который активизирует липазу для распада триглицеридов.

Отметим, что плод является также тканью, потребляющей питательные вещества матери. В качестве источника энергии в первую очередь плод использует глюкозу, но могут быть использованы также аминокислоты, молочная кислота, кетоновые тела. Жирные кислоты не проходят сквозь плаценту в плод, однако холестерол липопротеинов низкой плотности является важным предшественником плацентарных стероидов. На протяжении беременности коровы плацента секретирует гормональный полипептид, плацентарный лактоген и два стероидных гормона – эстрадиол и прогестерон. Плацентарный лактоген стимулирует липолиз в жировой ткани. Известно, что состояние голода у беременной коровы наступает более быстро, чем у небеременной. Это является результатом повышенного использования глюкозы и аминокислот растущим плодом. При этом уровень глюкозы, аминокислот и инсулина в крови быстро падает, а уровень глюкагона и плацентарного лактогена повышается, стимулируя липолиз и кетогенез. Потребление глюкозы и аминокислот плодом может быть причиной развития гипогликемии в организме матери.

Нужно помнить, что именно через биохимические показатели, отражающих течение метаболических реакций на молекулярном уровне, возможно своевременно диагностировать те или иные нарушения обмена веществ в организме, а следовательно, и принять необходимые меры к их устранению.

БИОХИМИЯ КРОВИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Биохимические показатели крови полностью отражают метаболизм белков, жиров, углеводов, витаминов, гормонов, водно-минеральные характеристики организма. Они позволяют интерпретировать рост и развитие организма, понимать патогенез того или иного патологического состояния животного, помогают выявить скрытые формы заболевания, и, в конечном счете, поставить объективный диагноз. Несомненно, особый интерес биохимические показатели крови представляют для прогнозирования племенных и продуктивных характеристик стада скота. В частности, подбор животных при скрещивании по биохимическим характеристикам крови позволяет корректировать продуктивность и качество продукции у потомков.

Использование комплекса биохимических характеристик крови часто используется и для совершенствования рационов и контроля обеспеченности потребностей животных в питательных веществах.

Следует помнить, что количественные характеристики биохимических показателей крови крупного рогатого скота имеют зависимость от различных факторов. В их числе:

- биохимические показатели крови высокопродуктивного скота значительно отличаются от показателей малопродуктивных животных; у высокопродуктивных коров концентрация общего белка и остаточного азота сыворотки крови выше, чем у менее продуктивных;
- биохимические показатели жвачных животных часто зависят от физиологического состояния: в конце беременности в сыворотке крови возрастает концентрация иммуноглобулинов;
- известна зависимость количественных биохимических показателей крови скота от факторов кормления и содержания. Так, при длительном одностороннем кормлении крупного рогатого скота концентратами значительно изменяется белковая картина крови;
- изменения количественных показателей крови скота отмечают в зависимости от возраста; у новорожденных телят в сыворотке крови минимальной является концентрация общего белка, иммуноглобулинов;
- отдельные биохимические показатели варьируют в зависимости от породы скота; в частности, джерсейская порода коров имеет более низкую концентрацию общего белка в сыворотке крови, по сравнению с черно-пестрой породой;
- количественно биохимическая картина крови скота изменяется в связи с сезоном года; в летний период года в крови коров выше концентрация каротина, витаминов, щелочного резерва, кальция, фосфора, по сравнению с зимним периодом.

Кровь, как жидкая ткань, обеспечивает постоянство внутренней среды организма и взаимосвязь обменных процессов, протекающих в различных органах и тканях, выполняет при этом различные функции: транспортную (перенос O_2 и CO_2 , источников энергии и строительных блоков, таких как углеводы, белки, липиды, а также конечных продуктов катаболизма, таких как мочевины), дыхательную, каталитическую, регуляторную, энергетическую, защитную и др. Гормоны, регулирующие различные клеточные процессы, также транспортируются кровью. В состоянии физиологического покоя в кровеносных сосудах находится около 75% всей крови. Остальная часть находится в кровяных депо. Кровяными депо организма являются – печень 20%, селезенка 16%, подкожная клетчатка 10%. Масса крови у жвачных составляет 8,0–8,2% массы тела, причем у молодняка относительный объем крови несколько выше.

Кровь состоит из внеклеточной жидкости (плазма) и форменных элементов – эритроциты, лейкоциты, тромбоциты. Объем форменных элементов составляет 40–45% (гематокрит), объем плазмы – 55–60%. Благодаря наличию в крови белков и эритроцитов ее вязкость в 4–6 раз выше вязкости воды. При стоянии крови в пробирке самопроизвольное осаждение форменных элементов крови получило название реакции осаждения эритроцитов (СОЭ). СОЭ крови крупного рогатого скота составляет 0,5–1,5 мм/ч. Здоровые животные имеют ускорение СОЭ по причине беременности, интенсивной физической работы.

Важным показателем физиологического состояния животного является рН. Величина рН крови крупного рогатого скота составляет 7,5. Осмотическое давление крови – это силы, вызывающие передвижение воды и растворенных в ней веществ через полупроницаемые мембраны клеток. Осмотическое давление плазмы определяется количеством растворимых в ней минеральных веществ ($NaCl$, $NaHCO_3$, фосфаты, глюкоза) и находится в пределах 7,2–7,6 атм. Растворы солей, имеющие осмотическое давление, равное таковому нормальной сыворотки крови, называются изотоническими растворами (например, 0,9% раствор $NaCl$).

Незначительная часть осмотического давления плазмы крови определяется белками и называется онкотическим давлением (0,02–0,04 атм). Роль онкотического давления важна для поддержания водного обмена организма: белки плазмы, удерживая воду в кровяном русле, предупреждают развитие тканевых отеков. Растворы с низким осмотическим давлением называются гипотоническими, а с высоким – гипертоническими. При введении в кровь животного они вызывают гемолиз или плазмолиз эритроцитов, соответственно.

На долю сухого (плотного) остатка сыворотки (плазмы) крови приходится менее 10%, а остальное – вода. На основании выполняемых функций в сыворотке крови можно выделить более 200 различных белков. Основную массу сухого вещества плазмы составляют простые

белки – альбумины и глобулины; общая их концентрация 60–80 г/л. Сумма этих белков и составляет общий белок сыворотки (плазмы) крови. Определение содержания общего белка в сыворотке крови коров имеет важнейшее диагностическое значение. В частности, при белковой недостаточности снижается рост, продуктивность, иммунологический статус животного. В организме коровы в течение суток синтезируются белки в количестве свыше 2 кг.

Таблица 1

**Биохимические показатели крови крупного рогатого скота
(органические и минеральные компоненты)**

Показатели	Единицы измерения	Уровень
ЦЕЛЬНАЯ КРОВЬ		
Эритроциты	млн/мкл	5,0–7,5
Лейкоциты	тыс./мкл	4,5–12,0
Тромбоциты	тыс./мкл	260–700
СОЭ	мм/ч	0,6–0,8
Вода	%	75–85
Сухой остаток	%	15–85
Гемоглобин	г/л	90–120
Глутатион	ммоль/л	1,1–1,5
СЫВОРОТКА КРОВИ		
Общий белок сыворотки	г/л	60–85
Альбумины	%	35–50
Альфа-глобулины	%	12–20
Бета-глобулины	%	10–16
Гамма-глобулины	%	25–40
Остаточный азот	ммоль/л	14–21
Мочевина	ммоль/л	3,3–3,6
Мочевая кислота	ммоль/л	0,2–0,3
Креатинин	мкмоль/л	88–177
Щелочной резерв	об% CO ₂	46–66
Глюкоза	ммоль/л	2,5–3,88
Кетоновые тела	г/л	0,03–0,05
Билирубин общий	мкмоль/л	1,71–8,0
Билирубин прямой	мкмоль/л	0,17–3,42
Холестерол общий	ммоль/л	2,06–4,00
Общие липиды	г/л	1,0–7,2
Фосфолипиды	г/л	2,2–4,0
Молочная кислота	ммоль/л	0,55–2,22
Пировиноградная кислота	ммоль/л	0,07–0,14
Лимонная кислота	ммоль/л	0,10–0,15
Каротин	мкмоль/л	0,46–1,77
Витамин А	мкмоль/л	0,35–1,05
Витамин С	мкмоль/л	1,14–8,51
АЛТ	нкат/л	450–700

Показатели	Единицы измерения	Уровень
АСТ	нкат/л	934–1417
Щелочная фосфатаза	ИЕ/л	0,5–2,0
Кальций общий	ммоль/л	2,50–3,11
Фосфор неорганический	ммоль/л	1,45–2,10
Магний	ммоль/л	0,5–1,5
Калий	ммоль/л	4,1–4,9
Натрий	ммоль/л	113–148
Железо	мкмоль/л	18,0–29,0
Медь	мкмоль/л	5,15–15,53

Синтез белков активно протекает во всех органах и тканях. Лишь зрелые эритроциты имеют недостаток ферментных систем для протеосинтеза и поэтому не способны пополнять уровень белков. Многие клетки, синтезирующие белки на «экспорт» (клетки печени, поджелудочной железы), содержат большое число рибосом, на поверхности которых идет процесс синтеза белка. Сущность синтеза белка представляет схема: ДНК–РНК–белок. Стадия ДНК–РНК определяет синтез молекулы иРНК, стадия РНК–белок представляет процесс синтеза белка, направляемый иРНК. Таким образом, биосинтез белка осуществляется с обязательным участием нуклеиновых кислот, которые сохраняют генетическую информацию, а также передают ее на места синтеза белка. Распад белков в тканях осуществляется с участием тканевых пептидаз или катепсинов.

Концентрация общего белка сыворотки крови животного находится в довольно постоянных пределах и часто зависит от поступления белков в составе рациона и от функционального состояния печени и почек.

При электрофорезе на бумаге, агаре обычно обнаруживаются альбумины, альфа-, бета- и гамма-глобулины. Альбумины сыворотки крови составляют 40–50% от общего белка. Они синтезируются в печени. Это сравнительно легкие белки с молекулярной массой 65 000. Альбумины создают коллоидно-осмотическое давление крови, удерживают воду в кровяном русле, предупреждая, таким образом, появление отеков. Альбумины способны связывать липофильные вещества, а поэтому являются хорошими транспортерами билирубина, высокомолекулярных жирных кислот, ряда стероидных гормонов и витаминов, минеральных и лекарственных веществ. Альбумины рассматриваются и как определенный резерв аминокислот для синтеза других специфических белков организма при дефиците белков в рационе. При нефритах в моче из плазмы крови в первую очередь проникают альбумины, как самые низкомолекулярные белки. При ряде других воспалительных процессах альбумины плазмы крови легко проникают в полость пищеварительного тракта.

Глобулины сыворотки крови представляют собой множество простых белков. Это самые тяжелые белки плазмы крови. На основе

электрофоретической подвижности они подразделяются на альфа-, бета-, гамма-глобулины. В то же время, используя метод иммуноэлектрофореза (электрофорез на полиакриламидном геле), в сыворотки крови животного выделяют до 30 белковых фракций. Если альфа- и бета-глобулины, синтезируемые в печени, являются активными переносчиками различных веществ крови и часто находятся в комплексах со стероидами, углеводами, фосфатами, то гамма-глобулины выполняют защитную роль, являясь иммуноглобулинами. Каждый тип иммуноглобулина способен специфически взаимодействовать лишь с одним определенным антигеном. В период интенсивного роста и развития животного в плазме крови отмечают относительное снижение уровня альбуминов и соответствующее повышение уровня альфа- и гамма-глобулинов.

Гамма-глобулины общего белка сыворотки являются наиболее тяжелой и наименее подвижной при электрофорезе фракцией из всех глобулинов, которая синтезируется происходящими из части стволовых клеток костного мозга В-лимфоцитами или образующимися из них плазматическими клетками.

Имуноглобулины (антитела) – IgG, IgM, IgA, IgE, IgD синтезируются различными органами лимфоидной системы (тимус, пейеровы бляшки тонкого кишечника, костный мозг, лимфатические узлы, селезенка, клетки крови). Основная функция иммуноглобулинов – специфическое связывание с чужеродными агентами (антигенами), которое приводит к инактивированию и удалению токсинов, микроорганизмов, паразитов и других частиц из организма.

Имуноглобулины класса G (IgG), мол. м. = 150 тыс., составляют около 80% всех иммуноглобулинов сыворотки крови коровы. IgG активно синтезируются в организме в ответ на повторную антигенную стимуляцию. IgG нейтрализуют вирусы, токсины, обладают опсонизирующим действием, усиливая фагоцитоз, образуют иммунные комплексы, фиксируют комплемент, участвуют в преципитации. Повышение уровня IgG наблюдают при яшуре, туберкулезе, лейкозе крупного рогатого скота. У коров IgG сыворотки крови через плаценту не попадают к эмбриону. Поэтому сыворотка крови новорожденных телят (как и ягнят, козлят) практически не содержит антител. Новорожденные животные не способны в первые дни жизни синтезировать антитела и нуждаются в пассивном иммунитете. Они появляются в организме только после поступления в пищеварительный тракт молозива, отличного источника антител в первые 24–38 ч жизни теленка. Молозиво содержит в 10–20 раз больше иммуноглобулинов, чем обычное молоко. Иммуноглобулины молозива способны активно проникать путем пиноцитоза через слизистую кишечника в кровь теленка в нативной форме, создавая так называемый молозивный, или колостральный (colostrum – молозиво), иммунитет. В этот период энтероциты, имея мембранные рецепторы для Fc-фрагмента, способны абсорбировать интактные макромолекулы иммуноглобулина. Многие

авторы полагают, что спустя 38 ч после рождения абсорбция иммуноглобулинов молозива будет прекращена. Самостоятельный синтез этих защитных белков в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах отмечается с 3–4-недельного возраста теленка.

Необходимость ранней выпойки молозива продиктована также и наличием в нем ингибитора трипсина и очень низкой активностью поджелудочной железы в первые сутки жизни телят, а также сравнительно высокой рН сычуга (6,0–7,0), блокирующая активность пепсина. Спустя 38 ч после рождения величина рН желудочного сока падает до 4,0–3,0 и пепсин становится активным, гидролизует белки молозива.

Иммуноглобулины М (IgM) составляют 3–5% всех иммуноглобулинов крови жвачных животных. В сыворотке крови IgM находятся в виде пентамеров с мол. массой 950 тыс. Они синтезируются у плода и новорожденных при первичном иммуногенном ответе на антиген. IgM обладают высокой бактерицидной активностью, вызывая феномен агглютинации бактерий, но имеют слабую нейтрализующую активность. Повышение концентрации IgM сыворотки крови отмечают при острых воспалениях (гепатит, пиелонефрит), паразитарных болезнях скота.

Иммуноглобулины А (IgA) составляют 10–15% всех иммуноглобулинов крови. Мол. м. = 360 тыс., преобладают в экстравакулярных секретах. Содержатся как в сыворотке крови, так и в секретах слизистых оболочек пищеварительной, дыхательной, мочеполовой систем, секрете молочных желез в виде секреторного IgA. Секреторный иммуноглобулин А не разрушается под действием протеаз пищеварительной системы животного. Повышение уровня IgA в сыворотке крови скота имеет место при хронических воспалениях, циррозах печени, болезнях дыхательной системы. Дефицит IgA в организме животного характеризуется снижением уровня этих глобулинов менее, чем 50 мкг/мл сыворотки крови, при нормальных уровнях IgM и IgG.

Около 1% иммуноглобулинов сыворотки крови жвачных животных составляют IgD. Они присутствуют на поверхности В-лимфоцитов как мембранные рецепторы, однако их функции изучены очень слабо.

IgE в сыворотке крови (0,005 мг%) содержат в своей структуре до 12% углеводов. Мол. м. IgE составляет 190 тыс. IgE фиксируются своими Fc-областями на тучных клетках и базофилах для участия в аллергических реакциях. Поэтому уровень IgE является важным показателем при диагностике различных аллергических состояний животного. Особенностью IgE является их способность проникать через плаценту, фиксировать комплекс.

Повышение концентрации общего белка плазмы обычно наблюдается при обезвоживании организма, белковом перекорме, острых гепатитах, дистрофии. Гиперпротеинемия имеет место у высокопродуктивных коров при кетозах, при отравлениях. Снижение концентрации общего белка плазмы может быть следствием самых разнообразных причин: низкое содержание белка в рационе, нарушения процесса всасывания

питательных веществ в пищеварительном тракте, болезни почек, при которых белок выделяется из организма с мочой. При циррозах печени, когда происходит замещение гепатоцитов соединительной тканью, отмечают снижение синтеза, как альбуминов, так и глобулинов, что приводит к гипопроотеинемии.

В период интенсивного роста телят в плазме крови отмечается относительное снижение уровня альбуминов и соответствующее повышение уровня альфа- и гамма-глобулинов. Концентрация гамма-глобулинов плазмы крови повышается при хронических инфекционных и паразитарных болезнях скота, беременности коров. Введение в организм коровы или теленка активных вакцин приводит к выраженному повышению уровня гамма-глобулинов, общего белка сыворотки крови. Иммунизация животных слабыми вакцинами изменений белкового спектра сыворотки крови животного не вызывает.

Целый ряд других, в количественном плане небольших белков крови, выполняют специфические функции. В их числе следует назвать трансферрин, гаптоглобин, лактоферрин, церулоплазмин, пропердин, белки системы комплемента, лизоцим, интерферон. Вместе эти белки определяют бактерицидные свойства плазмы крови животного.

Трансферрины являются белками, синтезируемыми в печени в форме гликопротеина. Их мол. масса составляет 90 тыс. Связывая два атома железа (Fe^{+3}) на молекулу белка, они транспортируют этот элемент в различные ткани, направляют на синтез гемопротеинов. По величине заряда белковой молекулы, аминокислотному составу различают 19 типов трансферринов, которые связаны с наследственностью. Трансферрины могут оказывать и прямой бактериостатический эффект. Концентрация трансферринов в сыворотке крови составляет около 2,9 г/л. Низкий уровень этого белка в сыворотке крови может быть вызван недостатком белков в рационе животного, при воспалительных процессах.

Гаптоглобин входит в состав альфа-2-глобулиновой фракции сыворотки крови. Он образует комплексы с гемоглобином при гемолизе эритроцитов, предупреждая таким образом удаление из организма железа с мочой через почки. Гаптоглобин участвует так же защитную функцию, участвуя в процессах детоксикации. Гемолитические анемии животного характеризуются низким уровнем гаптоглобина в крови.

Церулоплазмин – альфа-2-глобулин, синтезируется в печени, в своем составе имеет медь (0,3%). Транспортируя медь, церулоплазмин контролирует должный уровень элемента в тканях. На долю церулоплазмينا приходится 3% всего количества меди в организме. Церулоплазмин проявляет себя как фермент (ферроксидаза, КФ 1.16.3.1) и как оксидант. Важной характеристикой этого белка является его способность окислять железо в тканях до Fe^{+3} , депонируя его в таком виде. Церулоплазмин является оксидазой адреналина, аскорбиновой

кислоты. Уровень церулоплазмينا коррелирует с концентрацией меди в плазме крови (Р. Х. Кармолиев).

Лизоцим – низкомолекулярный белок (мол. м. 14400), выполняющий функцию фермента (мурамидаза КФ 3.2.1.17). Он отнесен к факторам неспецифической защиты организма. У грамположительных бактерий мукополисахарид составляет единственный слой клетки, поэтому лизоцим по отношению к ним самостоятельно проявляет бактерицидное действие. Грамотрицательные клетки лизоцим способен разрушать лишь в синергизме с комплементом, который, расширяя каналы в наружных полипептидных слоях мембран, обеспечивает доступ фермента к его субстрату. Основными продуцентами лизоцима являются нейтрофилы, макрофаги, моноциты.

Система комплемента – это комплекс сывороточных белков крови и тканевых жидкостей глобулиновой природы. Основная функция комплемента – литическая, разрушающая антигены. Синтез системы комплемента, насчитывающей до 25 разных белков, осуществляется преимущественно мононуклеарными фагоцитами, а также гистиоцитами. Эта сложная эффекторная система белков, участвующая в иммунном ответе, в плане фило- и онтогенеза возникла раньше иммунной системы. В составе системы комплемента детально изучены 11 компонентов.

Антиген + антитело = комплекс

Комплекс + комплемент = лизис клетки, фагоцитоз

Содержание системы комплемента в сыворотке крови представляет один из информативных показателей состояния неспецифической защиты организма животного.

Пропердин, а точнее, система пропердина, содержится в свежей сыворотке крови. Система пропердина включает: пропердин (глико-протеин типа гамма-глобулина с молекулярной массой около 184 тыс.), ионы магния и комплемент. Пропердин составляет 0,3% от общего количества белков сыворотки крови. Он обладает высокой термостабильностью и разрушается за 30 минут при 56°C. Вероятно, что в его синтезе принимает участие лимфоидная ткань. Пропердин проявляет в первую очередь бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий. Для проявления активности пропердина необходимо обязательное присутствие первых четырех компонентов комплемента и ионов магния. Выявлена связь между уровнем пропердиновой системы и степенью резистентности организма животного.

Бета-лизины – белки гипофизарно-гипоталамического происхождения. Основное депо бета-лизинов – тромбоциты, при разрушении которых начинает проявляться действие этих белков. В отличие от таких термоллабильных факторов, как комплемент, пропердин, бета-лизины являются термостабильными белками, способными выдерживать нагревание до 60°C без потери активности. Действие бета-

лизинов направлено в первую очередь против грамположительных микробов и спорообразующих бактерий. Цитоплазматическая мембрана, а не клеточная стенка, служит мишенью для бета-лизинов. Повышение активности этих белков в сыворотке крови животного служит сигналом о нарушениях регуляции гомеостаза.

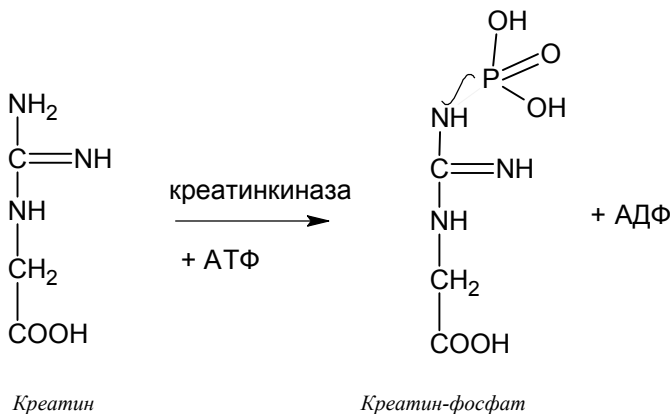
Интерферон – низкомолекулярный белок (молекулярная масса = 24–36 тыс.), синтезируется и экскретируется клетками тканей в ответ на проникновение в них вирусов. Из клеток интерферон легко проникает в кровяное русло, распределяясь по всем органам и тканям. Интерфероны связываются с плазматической мембраной других клеток организма и стимулируют их способность сопротивляться вирусной инфекции (L. Stryer, 1995). Интерферон не вступает в прямое взаимодействие с вирусом, а ингибирует синтез вирусных частиц на рибосомах клеток в период репликации вирусных нуклеиновых кислот. Интерферон активизирует в клетках синтез ингибиторов и ферментов, блокирующих трансляцию вирусной иРНК, и, следовательно, размножение вируса. Различают три разновидности интерферонов: альфа-интерферон (лейкоцитарный), обладающий противовирусным и антипролиферативным, противоопухолевым действием; бета-интерферон (фибробластный), обладающий в основном противоопухолевым и антивирусным действием; гамма-интерферон (лимфоцитарный или иммунный), обладающий преимущественно иммуномодулирующими свойствами.

Наряду с белками плазма (сыворотка) крови содержит различные азотсодержащие небелковые вещества, сумма которых получила название остаточного азота. Концентрация остаточного азота сыворотки крови коров составляет 40–65 мг%. В состав остаточного азота входит азот мочевины, мочевой кислоты, аминокислот, билирубина, креатина, креатинина, аллантаина, глутамина и других веществ. Основным компонентом остаточного азота в плазме крови крупного рогатого скота является мочевина ($\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$), которая составляет до 80% от общего уровня остаточного азота. У взрослого скота повышение в 2 раза концентрации общего азота в плазме крови свидетельствует об усилении распада белков тканей, что наблюдается так же и при высоком содержании белков в рационах, усиленной мышечной работе. Мочевина является конечным продуктом азотистого обмена у крупного рогатого скота. В организме коровы в сутки в результате дезаминирования, трансаминирования, других реакций подвергаются распаду свыше 100 г аминокислот, в результате которых освобождается значительное количество аммиака, являющегося высокотоксичным соединением, которое должно быть нейтрализовано. Следует указать, что значительные количества аммиака образуются и при распаде белков, аминокислот в желудочно-кишечном тракте скота. Мочевина – продукт нейтрализации аммиака в реакциях орнитинового цикла, протекающего в печени. На долю азота мочевины у скота приходится 80–90% от всего азота мочи.

В отличие от аммиака мочевины не токсична для тканей организма, хорошо растворима в воде, а поэтому легко проходит через почки в мочу. Суточное содержание мочевины в моче взрослого крупного рогатого скота достигает 60–100 г.

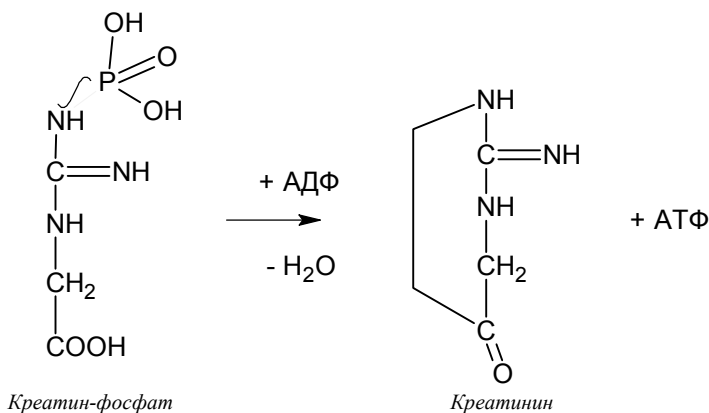
Пониженный уровень мочевины в плазме крови скота связан с длительным недостатком белка в рационе животного, кетозом или с нарушением функций печени с явлениями дистрофии, в частности у коров с дистрофией печени после переболевания их кетозом. Повышение концентрации мочевины в крови свидетельствует о нарушениях выделительной функции почек (нефриты, нефрозы), основного органа, удаляющего мочевины из организма, или о белковом перекорме, а также о процессах обезвоживания организма.

Важным азотсодержащим небелковым соединением крови представляется креатин. Синтез креатина имеет место в печени, почках из глицина, метионина и аргинина, откуда затем он поступает в мышечную ткань, где переходит в креатин-фосфат (фосфоген), как макроэргическое соединение, необходимое в процессе мышечного сокращения. Циклическая форма креатин-фосфата получила название креатинина. Все количество синтезируемого креатинина поступает в мочу. Усиленный распад белков при поражениях мышц сопровождается увеличением в крови креатина. При расходовании АТФ происходит его регенерация за счет креатин-фосфата:



Таким образом, креатин-фосфат является резервным запасом макроэрга, количества которого в покоящейся мышце в 6 раз превышают количества АТФ. В норме имеющиеся количества АТФ в мышечной ткани достаточны для выполнения сокращений лишь в течение долей секунды.

При сокращении мышцы креатин-фосфат дефосфорилируется, превращается в креатинин, который выводится через почки с мочой из организма:



Повышения концентрации креатинина в крови указывают на его усиленный синтез (активная мышечная работа, лихорадочные состояния, нарушения функций печени). При многих формах патологии скелетной мышечной ткани отмечают нарушение метаболизма креатина с усилением его выведения с мочой (креатинурия). Содержание креатинина в суточной моче коррелирует всегда с мышечной массой животного (15 мг/кг массы тела). Поэтому выведение креатинина с мочой за определенный период времени служит тестом функции почек.

Важнейшими участниками обменов веществ являются минеральные вещества организма животного. В их числе кальция в количественном отношении является главенствующим макроэлементом организма животного. В организме высокоудойной коровы содержание кальция может достигать 6–8 кг. В одном литре молока коровы содержится до 1,3 г кальция, с каловыми массами коровы в сутки выделяются до 12 г кальция, что указывает на высокую степень метаболизма этого элемента.

Кальций является основным элементом костной ткани, в которой примерно находится около 99% всего его количества в организме животного. Следует указать, что костная ткань состоит из органического матрикса (30–35%) и минеральных компонентов (65–70%). В составе костной ткани 40% воды, 30% золы, 20% белка, 10% липидов. Сочетание органического матрикса и минеральных веществ придает кости уникальные механические свойства. Показатели прочности и силы сжатия кости сходны с аналогичными показателями у бетона.

Основное вещество кости включает три типа клеток: остеобласты, остеокласты, остециты. Каждый тип клеток имеет свою специфическую направленность обмена веществ. Остеобласты являются специализированными клетками, формирующими внешнюю и внутреннюю поверхность кости. Они синтезируют и секретируют коллаген и протеогликаны органической части кости, секретируют фермент щелочную фосфатазу в межклеточную жидкость. Этот фермент повы-

шает концентрацию ионов фосфата за счет разрыва эфирных связей, связывающих фосфатные группы с различными органическими молекулами. Остеоциты характерны для зрелой костной ткани. Большая поверхность остеоцитов создает широкий контакт с минеральными кристаллами кости, обеспечивая тем самым их участие в транспорте кальция и фосфора из кости в межклеточную жидкость. Остеокласты являются крупными клетками, содержащими 5–50 ядер; они имеют ансамбли лизосомальных ферментов, которые участвуют в транспорте минеральных веществ, пептидов, аминокислот в кровь. Остеокласты формируются на поверхности кости и выполняют важную функцию адаптации кости к механическим стрессам.

Следует указать на роль лимонной кислоты в обмене кальция в костной ткани. Концентрация лимонной кислоты в кости превышает таковую в печени более, чем в 200 раз.

Костная ткань содержит в основном фосфат кальция в форме кристаллов гидроксиапатита – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Около 1% кальция организма животного присутствует в растворимой форме в межклеточной жидкости и внутри клеток. Ионы кальция (Ca^{2+}) легко связываются с белками. Средняя концентрация кальция в плазме крови составляет 2,5 ммоль/л. Из этого количества около 40% кальция связаны с белками – альбуминами и около 10% существуют в форме растворимых комплексов с отрицательно заряженными ионами, такими как бикарбонат и цитрат. Другие 50% кальция плазмы являются свободными (ионизированными). Концентрация связанного и свободного кальция в тканевой жидкости подобна таковой в плазме крови. Свободная фракция кальция необходима для осуществления нервной, мышечной и эндокринной функций.

В 100 г кости содержится 10 г кальция, по сравнению с 6 мг в 100 г мягких тканей и 10 мг в 100 мл крови. Таким образом, костная ткань служит резервуаром кальция, который постоянно пополняется или истощается. При участии остеокластов и остеоцитов кальций может покидать этот резервуар в случаях его низкого уровня в плазме крови. Однако резервуар кальция может быть восполнен эффектами остеобластов и остеоцитов.

Контроль уровня кальция в крови осуществляют: паратгормон, кальцитонин и витамин D.

Паращитовидный гормон (паратгормон) – основной регулятор уровня кальция и фосфора в крови. Эффект паратгормона на уровень кальция в межклеточной жидкости происходит по типу обратной связи; паратгормон секретируется постоянно на умеренном уровне в случае, если концентрация Ca^{2+} в межклеточной жидкости составляет норму (1,0–1,25 ммоль/л). При избытке кальция секреция паратгормона снижается до минимума.

Секреция кальцитонина регулируется концентрацией Ca^{2+} в плазме крови. При уровне Ca^{2+} ниже 0,9 ммоль/л (концентрация общего кальция в плазме крови 2,25 ммоль/л) эффекта кальцитонина не наблюдается, однако повышение уровня Ca^{2+} вызывает линейное повышение его секреции. Гормоны пищеварительного тракта, такие как гастрин, секретин, также стимулируют секрецию кальцитонина.

Клетками-мишенями для кальцитонина являются остеокласты, где гормон связывается G-рецепторами мембран. Кальцитонин снижает степень резорбции кости, уменьшая поверхность популяции активных остеокластов на поверхности кости. При этом снижается и концентрация фосфора за счет усиления его выведения.

Ионы кальция участвуют в регуляции различных клеточных процессов. Концентрация Ca^{2+} в цитозоле составляет 0,00001–0,001 ммоль/л. Обмен ионов кальция между внеклеточной жидкостью и цитозолем регулируется ионными каналами и транспортными белками мембран клеток. Внутри клеток кальций аккумулируется в гладком эндоплазматическом ретикулуме и в митохондриях. Мышечное сокращение начинается реализацией ионов кальция из этих внутриклеточных запасов, и при расслаблении мышцы концентрация ионов кальция в цитозоле оказывается низкой.

Кишечная абсорбция кальция осуществляется пассивным и активным транспортным процессом. Основным фактором активной абсорбции кальция является кальцитриол, или активный метаболит витамина D. Кальций покидает организм животного с мочой, каловыми массами, но при этом кишечная абсорбция кальция необходима для минерализации скелета у молодых животных и для продукции молока у взрослых самок.

Не менее важной представляется функция кальция в организме как регулятора активности гормонов, ферментов, как фактора свертывания крови. Ионизированный кальций повышает тонус симпатической нервной системы, благодаря чему усиливает фагоцитарную функцию лейкоцитов. Поступление кальция в клетки и мобилизация его играет центральную роль в активации и пролиферации лимфоцитов. Активность лимфоцитарных и фагоцитарных клеток связана с наличием в клетках специального Ca-связывающего белка – кальмодулина. Концентрация ионов кальция в цитозоле регулирует различные функции клетки, а поэтому ионы кальция, подобно цАМФ, играют регуляторную роль вторичного посредника химических реакций.

Обмен кальция в организме животного тесно связан с обменом фосфора. Фосфор – второй после кальция главнейший компонент костной ткани. До 90% фосфора организма связаны с кальцием в костной ткани. У животного массой тела 100 кг этот резервуар фосфора составляет 1000 г. Фосфор находится в организме в виде ионов фосфатов и в виде солей в костной ткани.

Плазма крови содержит фосфаты в растворе и в комплексах с белками. Неорганическая фракция (неорганический фосфор) обычно измеряется в плазме крови, в норме она составляет 0,7–1,5 ммоль/л. Фосфаты присутствуют в организме в основном в двух формах – H_2PO_4^- и HPO_4^{2-} . Фосфаты выполняют также и роль структурных компонентов или активаторов в молекулах белков, нуклеотидов, нуклеиновых кислот. Перенос фосфатных групп за счет реакций фосфорилирования и дефосфорилирования регулирует активность многих ферментов. В клетках и межклеточной жидкости фосфор находится в составе фосфатной буферной системы, поддерживает величину осмотического давления крови, участвует в синтезе макроэргических соединений (АТФ, креатин-фосфат). В виде цАМФ фосфор является активатором гормональной регуляции, участником обмена углеводов, белков, жиров, нуклеиновых кислот.

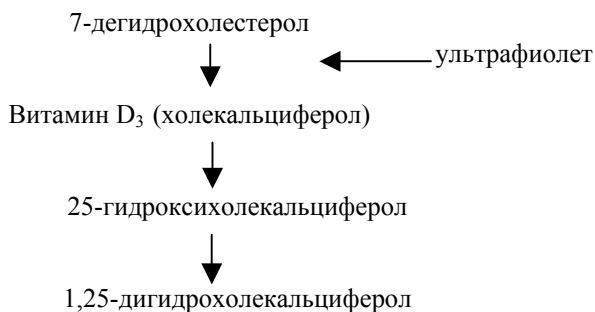
В почках более 85% фильтрующихся ионов фосфатов являются реабсорбированными из канальцев. Не реабсорбированные ионы фосфата являются важным буфером, который предупреждает мочу от избыточной кислотности. Реабсорбция фосфатов в проксимальных канальцах регулируется паратгормоном. Высокая концентрация паратгормона в плазме крови снижает реабсорбцию фосфата в проксимальных канальцах почек, приводя к увеличению экскреции фосфатов с мочой и снижению концентрации фосфатов в плазме.

Недостаток фосфора может быть при кормлении скота молодой зеленой травой. Кукурузный силос имеет очень низкий уровень фосфора. Однако люцерновый силос имеет очень высокий уровень кальция (17 г/кг сухого вещества) и фосфор на уровне 3 г/кг сухого вещества корма, а поэтому соотношение кальций:фосфор оказывается очень высоким (6:1), что не способствует абсорбции фосфора в кишечнике.

Снижение уровня кальция в плазме крови крупного рогатого скота отмечают при недостатке белков в рационе, недостатке этого элемента и витамина D в кормах, в случаях воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта, а также при нарушениях соотношения кальция и фосфора в рационах. Гипокальциемия у коров и телят компенсируется за счет высвобождения кальция из костной ткани, что приводит, в конечном счете, к развитию остеопороза или рахита, соответственно. Состояние выраженной гипокальциемии имеет место всегда при пастбищной тетании и родильном парезе у коров.

Витамин D находится в двух химических формах: витамин D₂, находящийся в растениях, и витамин D₃, который синтезируется в животном организме. Эпителиальные клетки кожи многих видов млекопитающих продуцируют 7-дегидрохолестерол, предшественник витамина D₃. В коже животного энергия ультрафиолетовых лучей при длине волны 300 нм абсорбируется 7-дегидрохолестеролом, в результате чего он трансформируется в витамин D₃ стероидной структуры, который

с витамином D-связывающим глобулином крови поступает в печень, где гидроксيليруется. Гидрокселирование в печени витамина D приводит к образованию 25-(ОН)-витамина D₃. Эта форма витамина рассматривается как запасная форма витамина D в организме и обычно используется при недостатке солнечных лучей. Наиболее активная форма витамина D (1,25-(ОН)₂-D₃), кальцитриол, формируется в почках путем гидрокселирования 25 (ОН)-D₃.



Эргокальциферол (витамин D₂), синтезируемый растениями, является основным источником витамина D у животных с густой шерстью. Обычно в сене, под открытым солнцем, стеролы растительных клеток формируют витамин D₂. Обе формы витамина D гидрокселируются и могут запасаться в печени.

Кальцитриол по механизму действия рассматривается как гормон. Его концентрация в плазме крови составляет 100 пмоль/л. Кальцитриол проявляет свой эффект связываясь с внутриклеточными рецепторами в клетках, которые транспортируют кальций в различных органах и тканях. Гормон-рецепторный комплекс изменяет клеточную продукцию специфических молекул мРНК. Таким образом, кальцитриол индуцирует образование Ca-связывающих белков в различных клетках, включая эпителиальные клетки тонкого кишечника, нервных клеток, клеток почечных канальцев, костных клеток. Кальцитриол необходим для нормального функционирования остеобластов и остеокластов. Кальцитриол имеет выраженный стимулирующий эффект на транспорт ионов кальция и фосфора из кишечника в кровь. При избытке кальцитриола он может вызывать гиперкальцемию и вторичное отложение фосфата кальция в мягких тканях.

Следовательно, две основных функции витамина D заключаются в повышении абсорбции кальция из кишечника в кровь и снижении потерь кальция с мочой. Общий эффект витамина D – сохранение кальция в организме животного. Низкий уровень кальция в крови индуцирует образование кальцитриола в почках. В случае недостатка кальция в кормах паратгормон стимулирует костную резорбцию кальция

для повышения его уровня в крови. Напротив, гиперкальциемия является сигналом для секреции кальцитонина, который подавляет выход кальция из костной ткани, нормализуя таким образом его уровень в крови и способствуя отложению фосфора в костной ткани.

Истинную потребность жвачного животного в кальции трудно установить, так как существует множество факторов, влияющих на его статус. В частности, избыток белка в рационе, высокая молочная продуктивность могут привести к более быстрой экскреции кальция из организма. Важным представляется и соотношение кальция и фосфора в кормах.

Соотношение кальция к фосфору в плазме крови крупного рогатого скота составляет в норме 2:1. В регуляции уровня фосфора в крови участвуют: витамин D, гормоны – кальцитонин, паратгормон, эстрогены. Гипофосфатемия является симптомом дефицита в организме в первую очередь, витамина D. Метаболический ацидоз может привести к значительным потерям фосфора с мочой. Абсорбция фосфатов из кишечника увеличивается при их низкой концентрации в крови и стимулируется кальцитриолом. Низкий уровень неорганического фосфора в крови отражает его недостаток в кормах, свидетельствует также о низкой абсорбции фосфора в кишечнике и о дефиците витамина D.

Высокий уровень Са и Р в сыворотке крови увеличивает минерализацию костной ткани животного. Кость служит резервуаром кальция и фосфора для поддержания гомеостаза сыворотки крови. Если в кормах витамин D и кальций находятся в адекватных количествах, то потери кальция в костной ткани не наблюдается. Однако в случае небольшого содержания кальция в кормах витамин D и паратгормон вызывают деминерализацию кости, чтобы поддержать должный уровень кальция в сыворотке крови. Дефицит витамина D также вызывает деминерализацию костной ткани под влиянием паратгормона. Длительный избыток кальция в сыворотке крови может быть причиной гиперкальциурии, которая предрасполагает к образованию почечных камней.

Большинство случаев дефицита витамина D в организме скота является результатом недостаточной абсорбции жира в кишечнике или патологии печени и почек. Всасывание кальция в кишечнике зависит от трех основных факторов: рН кишечника, соотношения Са и Р и количества витамина D. Кислая среда повышает абсорбцию Са за счет ионизации, тогда как щелочная среда способствует преципитации. Выяснение потребности организма жвачных в витамине D представляет значительные сложности, поскольку не существует объективной методики, позволяющей оценить состояние насыщенности организма витамином. Косвенно дефицит витамина D оценивают по концентрации кальция и фосфора, по повышению концентрации пировиноградной

кислоты и снижению уровня лимонной кислоты в сыворотке крови животного.

Хронический недостаток в организме животного витамина D и нарушение фосфорно-кальциевого обмена приводит к остеодистрофии (рахит у телят, остеомаляция у взрослых животных), хронически протекающей болезни, характеризующейся деформацией костной ткани. По клиническому проявлению нарушений фосфорно-кальциевого обмена различают три основные стадии болезни: первая стадия – субклиническая, когда отсутствуют симптомы поражения костной ткани; вторая стадия – появление хромоты, болезненность при ходьбе, искривления позвоночника, ярко выражена лизуха; третья стадия – выраженные изменения костяка (Г. Г. Щербаков, А. В. Коробов, 2003). У молодых высокоудойных коров возникают опухания крупных суставов конечностей, болезненность при пальпации суставов и ребер.

Предрасполагающими факторами возникновения остеодистрофии у жвачных животных являются: дефицит белка, каротина, кальция и фосфора в кормах, ультрафиолетовая недостаточность, что затрудняет превращение 7-дегидрохолестерина в активную форму витамина D₃ в почках. При этом у стельной коровы нарушается развитие плода, у которого обмен веществ протекает более интенсивно, чем у матери. Поэтому признаки рахита появляются уже у телят 1–2-недельного возраста. Нарушения роста и развития костной ткани у телят обычно сопровождаются выраженным повышением активности фермента щелочной фосфатазы. Часто концентратный тип кормления приводит к недостатку кальция и избытку фосфора в сыворотке крови животного.

Гипогликемия при остеодистрофиях является следствием нарушения фосфорного обмена в тканях, приводящего к угнетению образования многочисленных фосфорных эфиров в реакциях глюконеогенеза и гликогенеза в печени.

У молочных коров в первые дни после отела имеет место гипокальциемия или родильный парез. Почему это происходит? Корова имеет большой запас кальция в скелете (6 кг), поступление его с кормами в кишечник составляет около 100 г. В крови животного циркулируют лишь 10 г кальция. Для поддержания кальция на этом уровне из кишечника коровы должны поступать в кровь 25 г кальция в сутки. Хотя этого количества доступного кальция достаточно для потребностей плода – теленка в конце беременности (8 г/сутки), его недостаточно для повышенных потребностей на продукцию молока в ранний период лактации (45 г/сутки). Имеются так же и «обязательные» потери кальция с мочой и каловыми массами (12 г/сутки), а также появляются затраты кальция на синтез молозива (2 г/л против 1,3 г/л молока). Следует учитывать и огромные потери кальция в составе плодных жидкостей при рождении теленка.

Эта ситуация компенсируется повышением активности паратгормона и активности абсорбции кальция в кишечнике на 20% после рождения теленка. Поэтому лишь отдельные коровы будут иметь клинические признаки гипокальцемии. Механизм контроля поддержания уровня кальция в крови будет следующим. Корова получает витамин D из корма или путем синтеза его в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей. Вначале D₃ претерпевает первичную активацию в печени, превращаясь в 25-(ОН)-D₃. Падение уровня кальция в крови при этом вовлекает в процесс паратгормон. Паратгормон имеет ограниченную способность стимулировать мобилизацию кальция и фосфора из кости, но основной его эффект – превращение 25-(ОН)-D₃ в активную форму витамина – 1,25-(ОН)₂-D₃ в почках. Последний (кальцитриол), как гормон, вызывает увеличение абсорбции кальция из кости и особенно из кишечника.

Кишечник является основным источником кальция после отела. Кишечная мышца очень чувствительна к низкому уровню кальция и проявляет депрессию своей активности. Низкий уровень кальция приводит к снижению сокращений рубца, что затем приведет к снижению кишечной моторики и абсорбции кальция в кровь. Активность обоих гормонов стимулируется ионами магния. Эстрогены ингибируют механизмы мобилизации кальция и поскольку уровень эстрогенов повышается при родах, это может быть другой причиной развития молочной лихорадки. Коровы старшего возраста являются более чувствительными к молочной лихорадке, так как они имеют меньше мишеней-рецепторов в костной ткани и кишечнике, и, следовательно, их резервы кальция являются менее доступными.

Высокие дозы витамина D₃ (в 30–50 раз выше нормальной дозы) животному нежелательны, так как имеется риск отложения кальция в кровеносных сосудах, процесс, получивший название метастатическая кальцификация.

Магний является четвертым наиболее значимым катионом организма животного после Са, Na, К. Корова массой 450 кг содержит около 158 г магния в костной ткани, 67 г – в мягких тканях и 2,3 г – магния в межклеточной жидкости. Магний рассматривается как внутриклеточный элемент. Магний необходим для активности АТФ, играющего центральную роль в энергетическом обмене; в клетках основные количества АТФ находятся в комплексах с ионами магния. Роль магния связана с его участием в функционировании ферментных систем митохондрий. Магний является активатором свыше 60 химических реакций. В частности, реакция переноса фосфатной группировки АТФ на глюкозу, которая является основой гликолиза, протекает с участием гексокиназы; все киназы обязательно нуждаются для проявления своей активности в ионах магния. Аденилатциклаза, основной внутриклеточный фермент,

требует наличия магния как активатора. Ацетилхолинэстераза также является Mg-зависимым ферментом.

Магний необходим также для проведения нейромышечных импульсов; недостаток магния определяет аккумуляцию ацетилхолина в скелетных мышцах, поэтому основными признаками его дефицита в организме крупного рогатого скота являются: общая слабость, мышечная дрожь, сердечная аритмия, появление тонических и клонических судорог, саливация.

Всасывание магния у жвачных животных происходит в рубце и тонком кишечнике, но абсорбируются лишь 7–35% поступившего элемента. Молоко коровы содержит около 0,13 г магния в литре. Поэтому при удое в 30 л корова теряет ежедневно с молоком около 4 г магния. Однако, поедая корма с содержанием в сухом веществе 0,1% магния (18 кг сухого вещества в сутки), корова получает 18 г магния, из которых лишь 17% всасываются (3 г). Этого количества магния явно недостаточно для метаболизма коровы, что приводит к развитию гипомагниемии. У лактирующих коров случаи гипомагниемии, или «пастбищной тетании», возможны в весенне-летний период при переводе животных на пастбище. При этом отмечают резкое падение уровня магния в крови коров до 0,3–0,8 мг% при норме 2,0–3,5 мг%. Пастбищная тетания развивается, если содержание магния в сухом веществе рациона менее 0,2%. Недостаток магния в крови лактирующей коровы может наступить в результате трех факторов: низкое содержание магния в молодой зеленой траве и быстрый транзит ее через кишечник, понижение абсорбции магния в кишечнике, повышенная потребность в магнии в период лактации. Гипомагниемия может быть вызвана избытком поступления кальция, калия, азота в организм коровы; весной избыток в почвах азотного и калийного удобрения может явиться основной причиной развития пастбищной тетании у коров. Абсорбция магния в кишечнике коровы так же зависит от содержания натрия в кормах, поэтому, если корма содержат менее 0,3% натрия, то степень абсорбции магния снижается. Антагонизм кальция и магния в процессе мышечного сокращения приводит к возникновению повышенной нервной возбудимости и предрасположенности к тетаническим судорогам.

Регуляция уровня магния осуществляется балансом таких гормонов, как паратгормон, альдостерон, тироксин, витамин D. Магний не депонируется в организме животного, а поэтому необходим его ежедневный контроль, особенно в период скармливания сочной травы (май – июнь или сентябрь).

К азотсодержащим небелковым веществам плазмы крови относится и билирубин. При распаде молекулы гемоглобина его белковая часть – глобин – претерпевает обычные изменения, характерные для протеинов. В свою очередь, гем трансформируется в билирубин

в основном в селезенке, тогда как печень активно участвует в экскреции этого желчного пигмента. Образующийся в селезенке билирубин (желчный пигмент) назван непрямой, свободный, несвязанный. Его концентрация в плазме крови составляет 0,5 мг%. Он транспортируется кровью в печень, которая обеспечивает его связывание (97%) с глюкуроновой или серной кислотой (конъюгация). У жвачных билирубин в составе желчи секретируется в тонкий кишечник преимущественно в виде билирубин-диглюкуронида.

Конъюгированный билирубин растворим в воде, что облегчает его экскрецию в желчь. Он способен непосредственно реагировать с диазореактивом, а поэтому называется прямым. В физиологических условиях плазма не содержит прямой билирубин. Он появляется в плазме, когда экскреция желчи затруднена по причине закупорки желчевыводящих протоков печени (камни, опухоли). При этом он выходит в мочу, придавая ей характерную желто-коричневую окраску.

Как видно, уробилиноген и стеркобилиноген, образующиеся в кишечнике животного, частично абсорбируются слизистой и поступают в печень, которая их экскретирует в желчь. Таким образом, в организме существует кишечно-печеночный цикл желчных пигментов.

Билирубин является конечным продуктом распада гемоглобина. Определение количества билирубина плазмы крови используется для оценки функции печени или интенсивности гемолитических процессов в организме. Коцентрация билирубина может быть повышена в плазме крови при поражении печени, и, в частности, за счет его прямой фракции, образующейся в гепатоцитах и выходящей из них вследствие повышения проницаемости клеточных мембран при патологических состояниях. При гемолитических процессах, например, в случаях гемоспоридиозов (бабезиоз, пироплазмоз, тейлериоз) крупного рогатого скота, происходит повышение концентрации общего билирубина плазмы без повышения уровня фракции прямого билирубина, так как вследствие усиленного гемолиза печень оказывается неспособной образовывать большие количества билирубин-глюкуронидов. Накапливаясь в крови, билирубин проникает в ткани, окрашивая их в желтый цвет (желтуха).

При паренхиматозных желтухах происходит разрушение гепатоцитов, нарушается экскреция прямого билирубина в желчные капилляры и он поступает непосредственно в кровь. Увеличение концентрации прямого билирубина в сыворотке крови животного свыше 0,8 мг% свидетельствует о высокой степени желтухи. Поэтому дифференциальная диагностика различных видов желтух может быть основана и на определении прямого и непрямого билирубина в крови животного. Отметим, что прямой билирубин в отличие от непрямого, в норме поступает в мочу, реакция на желчные пигменты в которой становится положительной.

Катаболизм гемоглобина можно схематизировать:



Повышение концентрации билирубина может также наблюдаться и при поступлении в организм токсических агентов, избирательно воздействующих на печень (алкалоиды люпина, медь). При этом поражение печени и усиление гемолиза повышает концентрацию билирубина в крови с развитием сильной желтушности конъюнктивы глаз, слизистой рта, брюшины, серозных оболочек и паренхиматозных органов. Усиленный гемолиз вызывает также появление гемоглобина в моче (гемоглобинурия).

Следует отметить, что билирубин является продуктом распада не только эритроцитов, но и других гем-содержащих белков, таких как цитохромы, в частности.

Прямой билирубин, поступивший в двенадцатиперстную кишку вместе с желчью, под влиянием ферментов микрофлоры теряет глюкуроновую кислоту и восстанавливается до уробилиногена. Часть уробилиногена всасывается в тонком кишечнике в кровь и поступает в печень, где разрушается. Основное количество уробилиногена поступает в толстый кишечник, и при участии редуктаз микрофлоры претерпевает дальнейшее восстановление до стеркобилиногена, выделяющегося из организма с каловыми массами. На воздухе стеркобилиноген окисляется в стеркобилин – пигмент кала. Небольшая часть стеркобилиногена из толстого кишечника поступает в кровь и выделяется с мочой.

Безазотистые вещества крови включают метаболиты углеводного, белкового, жирового и минерального обменов (глюкоза, холестерол, кетоновые тела, минеральные элементы).

В зависимости от типа кормления крупного рогатого скота концентрация глюкозы в крови обычно варьирует в пределах физиологической нормы. Норма концентрации глюкозы крови у крупного рогатого скота (2,5–3,88 ммоль/л) является результатом баланса функций регулирующих ее гормонов. Единственный гормон в организме – инсулин – понижает концентрацию глюкозы в крови животного, тогда как все другие известные гормоны повышают уровень глюкозы в крови животного. Глюкоза – химически активное органическое соединение, которое быстро разрушается *in vitro*, в течение суток на 40%, а поэтому это следует учитывать в диагностической работе.

В крови жвачных всегда присутствуют основные метаболиты глюкозы – уксусная, пропионовая и молочная кислоты. Уксусная кислота используется как на энергетические цели, так и на синтез различных органических веществ; в частности, более 50% уксусной кислоты поступает в молочную железу для синтеза жирных кислот молока. В то же время пропионовая и молочная кислоты являются хорошо известными предшественниками глюкозы в процессе глюконеогенеза в печени жвачных животных. Теоретически, 1 г пропионовой кислоты может дать 1,23 г глюкозы.

К безазотистым веществам плазмы крови относится и холестерол. Холестерол является наиболее значимым стеринном в животных тканях. Растения не содержат холестерола, в них присутствуют другие подобные стероидные структуры (стигмастанол, стигмастерол, кампестерол и др.), имеющие слабую степень абсорбции в кишечнике, но при этом блокирующие абсорбцию холестерола.

Холестерол – главнейший компонент мембран клеток животных тканей; в меньших количествах он находится в мембранах внутриклеточных органелл. Холестерол является также компонентом липопротеинов крови и составной частью бляшек, которые присутствуют в стенках артерий при атеросклерозе. Однако данная патология для крупного рогатого скота по причине избыточного количества холестерола в организме не является беспокойством для ветеринарных специалистов. Более 90% всего количества холестерола в организме животного поступает на синтез желчных кислот. В то же время холестерол является предшественником для синтеза витамина D и стероидных гормонов. У жвачных стероидогенез активен в семенниках (андрогены), яичниках (андрогены, эстрогены, прогестерон), надпочечниках (кортизол, альдостерон, андрогены), отдельные клетки нервной системы (прегненолон, прогестерон).



Различают экзогенный холестерол, поступающий в организм животного с кормами, и эндогенный холестерол, активный синтез которого имеет место в печени, стенке тонкого кишечника. Если в кормах холестерол присутствует в малых количествах, то в этом случае организм усиливает его синтез, чтобы удовлетворить в нем свои потребности. Таким образом, активность синтеза холестерола в организме животного зависит от его наличия в кормах.

В организме животного синтез холестерола происходит в цитоплазме всех клетках, которые не утратили ядро. У жвачных около 90% холестерола синтезируется в клетках печени. Установлено, что все атомы углерода молекулы холестерола происходят из активной формы уксусной кислоты (ацетил-КоА).

Холестерол, находящийся в печени, представлен:

- холестеролом, абсорбированным из кишечника;
- холестеролом, доставленным в печень из периферических тканей в составе липопротеинов высокой плотности;
- холестеролом печени, в которой этот спирт претерпел этерификацию.

При небольшом поступлении экзогенного холестерола в печени взрослого крупного рогатого скота синтез этого спирта будет превышать 1,0 г в сутки, возмещая желчные кислоты и потерю в энтеропеченочном цикле. Холестерол является соединением с очень низкой степенью растворимости в воде. Однако хорошая растворимость холестерола в крови животного объясняется присутствием липопротеинов плазмы, которые обладают способностью связывать и таким образом растворять большие количества этого стерина. Около 70% холестерола в плазме крови находятся в форме его эфиров. Как холестерол, так и эфиры холестерола транспортируются в крови в форме липопротеиновых комплексов.

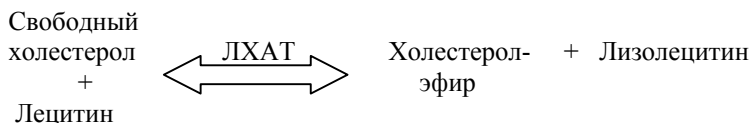
В специализированных тканях, таких как надпочечники и яичники, холестерол в составе липопротеинов низкой плотности служит предшественником стероидных гормонов в этих органах, соответственно, таких как кортизол и эстрадиол. В печени холестерол в составе липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности трансформируется в соли желчных кислот, необходимых для переваривания жиров в тонком кишечнике.

Принято классифицировать липопротеины согласно их плотности. Плотность липопротеина зависит от отношения количества липида

и белка в комплексе. Различают липопротеины высокой плотности (ЛПВП, плотность 1,063–1,210 г/мл), липопротеины низкой плотности (ЛПНП, плотность 1,019–1,063 г/мл), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, плотность 0,95–1,006 г/мл), хиломикроны (плотность менее 0,95 г/мл). ЛПВП имеют наибольшее содержание белка в своем составе и поэтому их размеры наименьшие. Хиломикроны в своем составе имеют наименьшее содержание белка, это самые крупные комплексы.

Основные количества ЛПВП и ЛПОНП находят в печени, а хиломикроны формируются в стенке кишечника, задача которых – транспорт триглицеридов. Хиломикроны переносят триглицериды и эфиры холестерина из кишечника в различные ткани, а ЛПОНП транспортируют липиды из печени. В различных тканях-мишенях, в частности, в капиллярах и жировых клетках, эти комплексы распадаются при участии липопротеин-липазы. Действие этой липазы приводит к превращению частиц ЛПОНП в ЛПНП, которые или возвращаются в печень, или переходят в надпочечники. Каждые 24 ч половина ЛПНП выходит из этой циркуляции; ЛПВП сохраняются в организме более длительный период (5–6 суток). Функция ЛПВП состоит в возвращении холестерина и его эфиров в печень, единственный орган, способный метаболизировать и эстерифицировать холестерол. ЛПВП, имея самый малый размер среди других липопротеинов, легко распадаются и удаляются из стенок кровеносных сосудов, тем самым, предупреждая развитие атеросклеротических явлений. Этот процесс, очевидно, объясняет корреляцию между высоким уровнем ЛПВП и снижением риска сердечно-сосудистой болезни. С другой стороны, повышение концентрации общего холестерина плазмы крови и высокий уровень ЛПНП имеет зависимость с увеличением риска этой патологии. Отметим, что атеросклероз – сложный, хронический процесс, включающий аккумуляцию липидов, коллагена, протеогликанов в стенках артериол.

В транспорте и удалении холестерина из организма важнейшую роль играют ЛПВП и фермент лецитин-холестерол ацилтрансфераза (ЛХАТ). Данный фермент плазмы продуцируется в основном в печени и катализирует обратимую реакцию с участием свободного холестерина и лецитина. Субстратом для ЛХАТ является холестерол, содержащийся в составе ЛПВП:



Система ЛПВП–ЛХАТ выполняет функцию защиты клеток и особенно их плазматических мембран от негативного влияния избыточных количеств холестерина. Получаемый в данной реакции

этерифицированный холестерол проникает внутрь частицы ЛПВП, и в таком виде транспортируется из тканей и плазмы в печень. Печень является единственным органом, который метаболизирует и экскретирует холестерол. Таким образом, ЛХАТ, действуя на ЛПВП, обеспечивает транспорт холестерола из периферических тканей в печень.

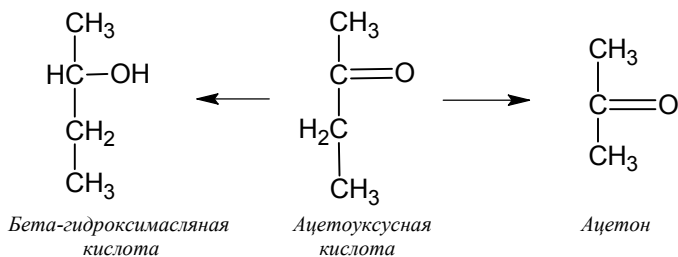
В печени конечными продуктами метаболизма холестерола являются желчные кислоты. Концентрация холестерола в желче составляет 390 мг% (Т. М. Devlin, 1986). Избыток холестерола выводится из организма в составе желчи и каловых масс.

В результате длительных научных поисков препаратов, снижающих уровень холестерола в организме, был изолирован из штамма *Aspergillus terreus* ловастатин (мевинолин). Ловастатин оказался ингибитором фермента редуктазы, восстанавливающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-S-КоА в мевалонат в синтезе холестерола. Его оральное введение в дозе 20–80 мг в день оказывало выраженное снижение уровня холестерола в сыворотке крови человека (R. H. Garrett et al., 2005).

Важное диагностическое значение имеет определение в плазме крови концентрации кетоновых (ацетоновых) тел. В норме их уровень в крови не превышает 5 мг%, тогда как в мышечной ткани они составляют 25–30 мг%. В венозной крови их концентрация ниже, чем в артериальной, что свидетельствует об их использовании в энергетике мышечной ткани.

В клетках печени жирные кислоты лишь в ограниченных количествах окисляются до CO_2 и H_2O . Поступление в митохондрии гепатоцитов жирных кислот в большом количестве приводит к образованию больших количеств молекул ацетил-КоА, которые в определенной мере минуют цикл трикарбоновых кислот и идут на синтез кетоновых тел: ацетоуксусной, бета-гидроксимасяной кислоты и ацетона. Все кетоновые тела являются производными ацетоуксусной кислоты.

Кетоновые тела, как водорастворимые вещества, покидают печень и служат альтернативным источником энергии для клеток тканей, которые способны превращать их в молекулы ацетил-КоА для дальнейшего окисления в цикле трикарбоновых кислот. При избытке кетоновых тел в крови они появляются в моче, молоке, в выдыхаемом воздухе.



Избыточная продукция ацетоуксусной и бета-гидроксиасляной кислот приводит к состоянию метаболического ацидоза (кетоацидоза). У жвачных животных концентрация бета-гидроксиасляной кислоты в 10 раз выше, чем концентрация ацетоуксусной кислоты.

У жвачных животных синтез кетоновых тел имеет место в слизистой оболочке преджелудков из масляной и уксусной кислот, откуда они поступают в различные органы и ткани, в частности, в сердечную и скелетные мышцы, где используются в качестве источника энергии, особенно при дефиците глюкозы.

Мозг жвачных содержит все необходимые ферменты, которые позволяют нервной ткани использовать кетоновые тела как источник энергии при снижении уровня глюкозы в крови. Мозг использует как глюкозу, так и кетоновые тела, для продукции АТФ. Это очень важно при голодании животного, так как использование белков в этих целях требует большего времени. У жвачных мозг неспособен ограничивать использование глюкозы, даже при длительном голодании и кетоновые тела таким образом не являются альтернативным источником энергии для мозга.

На ранних стадиях голодания использование кетоновых тел сердечной и скелетными мышцами сохраняет глюкозу для поддержания функций нервной системы. При более длительном голодании повышение в крови уровня ацетоуксусной и бета-гидроксиасляной кислоты обеспечивает их эффективное использование мозгом для получения энергии, который имеет низкую способность окисления высокомолекулярных жирных кислот. Высокий уровень бета-гидроксиасляной кислоты в крови указывает на дефицит энергии кормов рациона.

Состояние избыточной концентрации кетоновых тел в крови животного носит название кетонемии (ацетонемии). При этом концентрация кетоновых тел может достигать 100 мг%. В таком случае кетоновые тела обнаруживаются в моче (кетонурия, ацетонурия), в выдыхаемом воздухе коров. Все это свидетельствует о развитии кетоза (повышенного образования кетоновых тел). При кетозе параллельно с повышением концентрации кетоновых тел в крови происходит и повышение их содержания в молоке (кетолактация). Если в норме это содержание не превышает 5 мг%, то в случае кетоза их концентрация увеличивается в 3–5 раз, что позволяет использовать реактив Лестраде, порог чувствительности которого составляет 10 мг% кетоновых тел, в диагностических целях.

Однако при хронических кетозах уровень кетоновых тел в крови, молоке и моче может лишь незначительно превышать норму. Концентрация кетоновых тел в крови наивысшая в случаях необходимости больших затрат энергии, например, у высокоудойных коров, но в то же время при недостаточности энергии кормов рациона. При таких обстоятельствах секреция инсулина снижается и липолитические гормоны – адреналин, гормон роста – могут оказывать свой липолити-

ческий эффект, вызывая образование больших количеств свободных жирных кислот, превышающих потребность цикла трикарбоновых кислот.

Таким образом, непосредственной причиной кетоза у жвачных животных являются нарушения баланса и функций гипофизо-надпочечниковой системы, что приводит к блокированию использования углеводов организма при переходе от грубых кормов к концентратам, при отелах, после отела, при лактации. В этих случаях снижается активность цикла трикарбоновых кислот в тканях и молекулы ацетил-КоА, не успевая «сгорать» в цикле реакций, идут на избыточное образование кетоновых тел.

Чтобы вызвать кетоз у молочных коров, необходимо иметь одновременно фактор мобилизации липидов и дефицит глюкозы и глюкозообразователей (пропионовая кислота, глицерин, аланин и др.). Такая ситуация часто наблюдается при использовании рационов с низким содержанием углеводов. Кетоз не развивается у коровы до тех пор, пока не происходит увеличение свободных жирных кислот в крови в результате липолиза триглицеридов в жировой ткани. В этом случае образуется значительное количество молекул ацетил-КоА, тогда как концентрация щавелевоуксусной кислоты понижается при дефиците углеводов. Щавелевоуксусная кислота синтезируется из пировиноградной кислоты, продукта гликолиза. При длительном голодании щавелевоуксусная кислота расходуется на образование глюкозы путем глюконеогенеза, а следовательно, она недоступна для реакции с ацетил-КоА. Таким образом, без должного уровня щавелевоуксусной кислоты цикл трикарбоновых кислот не способен полностью окислять повышенное количество молекул ацетил-КоА, а поэтому они используются на синтез кетоновых тел.

Кетозы имеют место у высокоудойных коров, и первым клиническим признаком является частичный или полный отказ поедания концентратов, хотя животные продолжают поедать сено, силос. Затем коровы становятся вялыми, апатичными, руминация прекращается и резко снижается удой молока. В выдыхаемом воздухе наличие запаха ацетона.

Кетозы могут наблюдаться у молочных коров как высокой, так и низкой упитанности. Клинические кетозы характеризуются гипогликемией, повышением уровня кетоновых тел, свободных жирных кислот и бета-гидроксипутирата в крови. Гликемия может достигать 30 мг% (1,65 ммоль/л), поэтому при кетозах рекомендуются внутривенные введения растворов глюкозы (100–200 г в виде 10–20% раствора 1–2 раза в сутки), а также оральное введение животному пропионовой кислоты совместно с пропиленгликолем в течение 2–5 дней. В этом случае пропионовая кислота более быстро нормализует уровень сахара в крови, тогда как пропиленгликоль оказывает пролонгированное действие.

Использование при кетозах пропионовой кислоты объясняется следующим образом. При кетозах нарушен углеводный обмен, а значит, нарушен синтез щавелевоуксусной кислоты – ключевой участник цикла Кребса. При этом распад жиров приводит к появлению больших количеств молекул ацетил-КоА, которые не могут быть окислены до CO_2 и H_2O в реакциях цикла Кребса. В этой ситуации катаболизм пропионовой кислоты, вводимой в организм животного, приводит к повышению уровня щавелевоуксусной кислоты и к усилению активности реакций цикла Кребса. В результате, «излишки» молекул ацетил-КоА не поступают в реакции синтеза кетоновых тел.

Поскольку кетозы – это нарушения энергетики организма животного, связанные с повышенной продукцией молока, поэтому профилактика и контроль болезни основывается на должной диете. Особенно опасными являются для коров рационы, содержащие избыток силоса с масляной ферментацией, высоким уровнем азота, или корма с большим избытком белков.

Следует указать на изменение величины рН крови при кетозах в кислую сторону вследствие накопления ацетоуксусной и бета-гидроксимасляной кислот (ацидоз). Эти сдвиги, выявляемые на основании определения резервной щелочности крови, неизбежно сказываются на активности ферментов, так как каждый фермент имеет свой определенный оптимум рН. Нарушения активности ферментов неизбежно находят отражение в обменах веществ в целом, что и является причиной выраженного снижения молочной продуктивности животных.

При одновременном повышении в крови коров концентрации свободных жирных кислот, билирубина, трансаминазной активности при снижении концентрации глюкозы, альбумина, холестерина, инсулина возможно развитие субклинического ожирения печени (жировая дистрофия, жировой гепатоз). Эта патология имеет место у высокопродуктивных коров с высоким уровнем обмена веществ как результат несбалансированности рационов по уровню энергии в период стельности. У коров с высокой упитанностью низкий запас гликогена и мобилизация жиров из жировых депо организма после отела приводят к накоплению ацетил-КоА в печени. Избыточные количества ацетата в печени приводят к нарушению нормальных функций этой железы с признаками жировой дистрофии. Синтез альбумина в печени угнетается, что находит отражение в низком уровне этого белка в плазме крови. Свидетельством поражения печени является так же очень высокое отношение АЛТ/АСТ в пробах крови этих животных. При этом частые нарушения функций суставов, остеоидистрофии, кетозы являются явным свидетельством развития у таких животных состояния метаболического стресса.

Отдельные коровы продолжают сохранять аппетит, другие находятся в состоянии депрессии, их движения становятся не координированными. С целью контроля ожирения печени у коров следует избегать

избытка концентратов в рационе в первые дни лактации, что может привести к ацидозу, атонии рубца.

Ацидоз рубца имеет место как у высокопродуктивных коров с высоким уровнем обмена веществ в период стельности, так и у скота на откорме, как результат несбалансированности рационов по уровню энергии и как нарушение системы кормления стада.

По данным И. И. Калюжного (1996), ацидоз рубца нередко поражает 25–75% поголовья крупного рогатого скота. Ацидоз можно рассматривать как метаболическое расстройство или как простое нарушение порядка кормления животных. Жвачные имеют в рубце $pH = 6,0-6,5$. Кормление животных концентратами, содержащими высоко ферментативные углеводы (пшеница, ячмень, кукуруза), при участии определенных видов бактерий приводит к значительному образованию молочной кислоты и к снижению pH в рубце. Если кислотность достигает $pH = 5,5$, происходит снижение руминации с потерей аппетита животного после приема концентратов. Накопление молочной кислоты в рубце угнетает рост гликолитических бактерий и простейших. Резко снижается концентрация летучих жирных кислот, нарушается кислотно-щелочной баланс организма животного. Молочная кислота абсорбируется из рубца в кровь, вызывая метаболический ацидоз. При $pH = 4,5-4,0$ наступает смерть животного.

Коровы очень чувствительны к ацидозу в период беременности. В период отела у коров снижена руминация и функция рубца восстанавливается до нормы после отела. При этом важное значение имеют скармливаемые корма. Грубые корма (сено) способствуют хорошей руминации.

Таблица 2

Индикаторные показатели при подозрении на поражения отдельных органов организма животного (по В. М. Холод, А. П. Курдеко, 2005)

Показатели плазмы	Общее обследование при невыясненной локализации процесса	Сердце	Эндокринная система	Печень	Поджелудочная железа	Почки
Общий белок	+	+		+		+
Альбумины	+	+		+		+
Билирубин	+			+		
Глюкоза	+	+	+		+	
Холестерол	+	+	+			
Креатинин		+				+
Мочевина	+	+	+		+	+
Кальций	+		+		+	

Показатели плазмы	Общее обследование при невыясненной локализации процесса	Сердце	Эндокринная система	Печень	Поджелудочная железа	Почки
Магний			+		+	+
Фосфор	+		+		+	+
ЛДГ		+				
АЛТ	+	+				
АСТ		+				
Щелочная фосфатаза	+		+	+	+	
Амилаза			+		+	
Липаза			+		+	
Креатинкиназа	+	+			+	

Избыток кислотности в рубце коровы нейтрализуется бикарбонатами и фосфатами слюны. Слюна продуцируется, когда животное жуёт жвачку. При отсутствии жвачки продукция слюны снижена и содержимое рубца становится ещё более кислым. В свою очередь повышение кислотности в рубце ингибирует сократимость рубца. Нормальное функционирование рубца является свидетельством здоровья животного.

Биохимия клеток крови

Основную часть плотного осадка крови составляют эритроциты, синтез которых осуществляется у взрослого животного в красном костном мозге (кости черепа, ребра, грудина, позвонки, тазовые кости). У плода эритроциты формируются в печени, селезенке. В крови крупного рогатого скота число эритроцитов составляет 5,0–7,5 млн/мкл, у овец 7–12 млн/мкл, что обеспечивает большую поверхность процессов дыхания клеток. Диаметр эритроцита составляет 4–8 мкм (0,004–0,008 мм).

Средняя продолжительность жизни эритроцита крови скота – 120 дней. Диаметр кровеносного сосуда селезенки составляет 3–5 мкм, тогда как диаметр старого эритроцита (старше 120 дней) равен 7–8 мкм, поэтому старые эритроциты выявляются и разрушаются в селезенке («кладбище» эритроцитов). В норме в течение суток разрушается 1–2% эритроцитов от общего числа этих клеток крови животного. В одну секунду в организме животного разрушаются около 3-х млн эритроцитов. В эритроцитах содержание воды составляет 60–68%, основная масса белков представлена гемоглобином. В одном эритроците содержится до 340 млн молекул гемоглобина.

Гемоглобин – гемопrotein, который представляет структурно-функциональный комплекс: четвертичная структура, протетическая

группа (гем) и аллостерическая регуляция. Гем является простетической группой гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы, пероксидаз, монооксид – азот синтетазы. Синтез гема происходит во всех клетках организма, за исключением эритроцитов. Этот синтез очень активен в костном мозге (85% всего количества гема в организме) и печени. Синтез гема распределен между митохондриями и цитоплазмой. Его предшественниками являются глицин и сукцинил-КоА.

Важнейшая функция гемоглобина эритроцитов состоит в транспорте кислорода от легких в ткани и конечных продуктов клеточного дыхания H^+ и CO_2 из тканей в легкие и почки. CO_2 образуется в реакциях биологического окисления в митохондриях клеток. Гемоглобин транспортирует около 40% всего H^+ и 15–20% CO_2 тканей в легкие и почки. Оставшиеся ионы H^+ абсорбируются бикарбонатами плазмы крови.

Гемоглобин способен связывать в 87 раз больше кислорода, чем плазма крови. Молекулярная масса гемоглобина равна 68 тыс. Молекула гемоглобина является тетрамером, включающим 2 альфа- и 2 бета-субъединицы с молекулярными массами около 16 тыс. Каждая субъединица имеет структуру гема с ионом двухвалентного железа (Fe^{+2}) в центре. Поэтому одна молекула гемоглобина, имея в своей структуре четыре гема, одновременно присоединяет 4 молекулы кислорода. Атомы азота гема, имеющие электрон-дающие свойства, помогают предупредить конверсию железа гема в состояние Fe^{+3} . Связывание молекулы кислорода с атомом железа не изменяет степень окисления атома железа, которая остается Fe^{+2} . Связывание H^+ осуществляется определенными остатками аминокислот глобина молекулы гемоглобина.

Гемоглобин составляет 95% всех белков эритроцита и 35% его массы. Гемоглобин придает крови красный цвет. Цвет крови зависит от числа молекул кислорода, связанных с каждой молекулой гемоглобина. Цвет крови розовый при полном насыщении молекул гемоглобина кислородом, что имеет место в случае артериальной крови. Венозная кровь имеет всегда меньше связанного кислорода, она темного цвета.

Активный синтез гема осуществляется в красном костном мозге (85%) и в печени (синтез гема цитохромов). Жвачные животные имеют три типа гемоглобина: эмбриональный, плодный и взрослый. Эмбриональный и плодный гемоглобины связывают кислород лучше, чем гемоглобин взрослый, так как они должны осуществлять перенос кислорода из системы кровообращения матери. Это важно, так как давление кислорода в плаценте, в органе дыхания плода, низкое. Связь гемоглобина с кислородом контролируется 2,3-дифосфоглицератом, присутствующим в сравнительно высокой концентрации в эритроцитах. При повышении концентрации 2,3-дифосфоглицерата сродство гемоглобина к кислороду понижается. После рождения телят плодный гемоглобин замещается взрослым гемоглобином. Концентрация гемоглобина у жвачных животных в норме составляет 90–130 г/л. Концентрация гемоглобина в крови очень

зависит от возраста животного. Нормальный синтез гемоглобина невозможен без должного уровня в рационе белков, железа, меди, витаминов – В₂, В₆, В₁₂, В_с. При дефиците одного из этих факторов в рационе содержание гемоглобина в крови животного будет снижено.

Около 70% всего железа организма животного связано с гемоглобином. Оставшиеся 30% железа запасаются в виде комплекса с белком (ферритин) в макрофагах, печени, селезенке, в костном мозге. Все клетки организма также содержат небольшие количества железа в составе сложных ферментов. В крови железо транспортируется в виде белкового комплекса – трансферрина. При распаде старых эритроцитов железо переходит в структуру трансферрина и с кровью поступает в печень для депонирования или в костный мозг, где вновь используется для синтеза гемоглобина. Небольшие количества железа теряются с мочой.

Зрелые эритроциты жвачных не имеют ядер и неспособны к клеточному синтезу, а поэтому новые эритроциты могут появляться только делением стволовых клеток. На стадии плода эритроциты продуцируются в печени и селезенке, а в конце этой стадии формирование клеток крови осуществляется в красном костном мозге. Стволовые клетки продуцируют как эритроциты, так и лейкоциты. Стволовые клетки не содержат гемоглобин. После нескольких делений этих клеток часть их (проэритро-бласты) трансформируются в эритроциты, которые наполняются гемоглобином, теряют ядра. Безъядерные, еще незрелые эритроциты содержат рибосомы и другие органеллы. Эти клетки получили название ретикулоцитов.

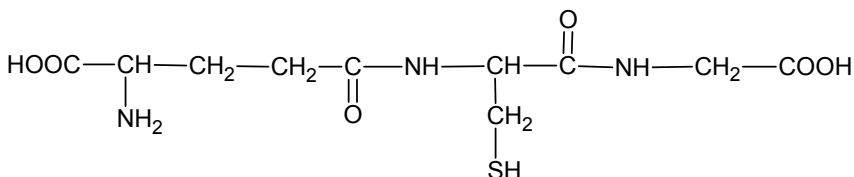
Ретикулоциты еще имеют несколько РНК и продолжают синтез гемоглобина. Спустя 2–3 дня ретикулоциты становятся зрелыми эритроцитами. Как ретикулоциты, так и зрелые эритроциты покидают костный мозг и сквозь эпителиальные клетки капилляров поступают в кровь. Ретикулоциты имеют все ферменты гликолиза, цикла Кребса, пентозофосфатного пути, окислительного фосфорилирования, синтеза гемоглобина, холестерина, фосфолипидов, пуриновых нуклеотидов. Ретикулоциты имеют большую степень поглощения глюкозы, чем зрелые эритроциты. Ретикулоциты имеют также фермент глицеролкиназу и могут активно использовать глицерин для получения энергии.

Во время созревания эритроциты млекопитающих теряют внутриклеточные органеллы и ядро, а также утрачивают способность к делению. Эритроциты имеют эластичную мембрану, поэтому они легко проходят через капилляры. Объем и специфическая форма эритроцитов сохраняются за счет постоянного расхода энергии АТФ. АТФ обеспечивает транспорт из эритроцитов ионов натрия и сохранение уровня калия (K⁺-Na⁺-насос). При старении эритроцитов они теряют эластичность своих клеточных мембран, которые становятся хрупкими, и подвергаются распаду – гемолизу при прохождении сквозь узкие

капилляры селезенки. «Старые» эритроциты фагоцитируются лейкоцитами и макрофагами селезенки.

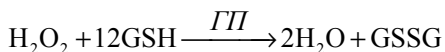
Зрелые эритроциты скота не имеют митохондрий, что исключает функционирование реакций цикла Кребса, но в них активно протекают реакции пентозофосфатного пути, анаэробного гликолиза и поэтому мало содержат CO_2 . Образующийся при анаэробном гликолизе АТФ необходим как субстрат $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФ-азы}$, поддерживающей мембранный потенциал эритроцитов.

Одна из важнейших функций пентозофосфатного пути внутри эритроцитов – генерация за счет окисления молекул глюкозы НАДФН (H^+), который превращает окисленный глутатион (GSSG) в восстановленный (GSH), с участием глутатионредуктазы. Глутатион – трипептид, включающий глутаминовую кислоту, цистеин, глицин. Он находится во всех клетках в сравнительно высокой концентрации. Восстановленный глутатион является важнейшим антиоксидантом внутри эритроцитов.



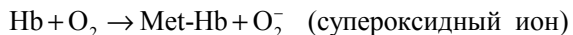
Глутатион

Глутатион с участием Se-содержащего фермента глутатионпероксидазы (ГП), подобно ферменту каталазе, способен разрушать перекись водорода – токсичную реактивную субстанцию, образующуюся во всех клетках:



Глутатион также нейтрализует гидроперекиси, образующиеся в реакциях свободных радикалов кислорода с ненасыщенными жирными кислотами мембран эритроцитов.

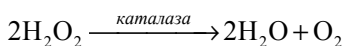
Для своих собственных нужд эритроцит использует очень мало кислорода, который идет в основном на превращение гемоглобина в метгемоглобин. В норме 0,5% всего гемоглобина организма превращается в метгемоглобин:



Супероксидный ион, или свободный радикал кислорода с неспаренным (одиночным) электроном на внешней электронной оболочке, находится в возбужденном состоянии и является очень токсичным для клетки. В реакции его нейтрализации используется СОД:



В случае избытка в эритроците перекиси водорода она нейтрализуется ферментом каталазой:



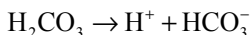
Карбоангидраза осуществляет синтез угольной кислоты в капиллярах тканей, а в альвеолах легких обеспечивает распад этой кислоты на двуокись углерода и воду. Ацетилхолинэстераза участвует в регуляции проницаемости эритроцитов; выявлена зависимость между скоростью гемолиза эритроцитов и активностью в них этого фермента.

Мембраны эритроцитов проницаемы для воды, мочевины, Cl^- , OH^- , H^+ . Содержание фосфора в эритроцитах в 50–100 раз выше, чем в плазме, и часто он представлен в форме органических соединений (гексозо-фосфат, АТФ и др.). Концентрация калия в эритроцитах в 20 раз выше его концентрации в плазме (400 и 20 мг%, соответственно). Концентрация магния в эритроците в 2 раза выше, чем в плазме. Цинк эритроцита находится в составе карбоангидразы, которая отсутствует в плазме.

При уменьшении концентрации гемоглобина в единице объема крови или наличии различных патологических процессов, или болезней измененных форм эритроцитов, и при уменьшении числа циркулирующих эритроцитов, наступает состояние анемии. Анемия является симптомом определенного патологического процесса или болезни. Анемия часто сопровождается эритропенией – снижением числа эритроцитов в единице объема крови. Состояние анемии может наблюдаться при гиповитаминозе B_6 , B_{12} , C у разных видов млекопитающих, но не у крупного рогатого скота. В практике скотоводства эти гиповитаминозы не регистрируются. Анемии скота могут иметь место при гипомикроэлементозах (Fe , Cu , Co). Следует отметить, что все заболевания животных, сопровождающиеся укорочением срока жизни эритроцитов, принято называть гемолитическими анемиями.

В легких при парциальном давлении кислорода около 100 мм рт. ст. гемоглобин, соединяясь с кислородом, переходит в оксигемоглобин, который легко распадается при снижении парциального давления кислорода в среде до 40–55 мм рт. ст. Именно такое давление имеет место в тканях. На прочность связи между гемоглобином и кислородом в оксигемоглобине влияют температура и концентрация ионов водорода в среде. Повышение температуры и концентрации водородных ионов ослабляет связь, и кислород начинает освобождаться при более высоком парциальном давлении. Такие условия создаются в интенсивно работающем органе, где лактат, CO_2 и другие кислые конечные продукты метаболизма понижают рН крови, что позволяет ему получать большее количество кислорода. Снижение рН может снизить и максимальную способность гемоглобина связывать кислород за счет понижения сродства гемоглобина к кислороду.

При поступлении оксигемоглобина в ткани, CO_2 переходит из тканей внутрь эритроцитов. Мембрана эритроцита, как и другие биологические мембраны, легко пропускает сквозь себя CO_2 . Внутри эритроцита большая часть CO_2 при участии активной Zn-зависимой карбоангидразы трансформируется в угольную кислоту. Около 85% образующейся угольной кислоты претерпевает быструю спонтанную ионизацию с образованием протона H^+ и бикарбонатного иона HCO_3^- :

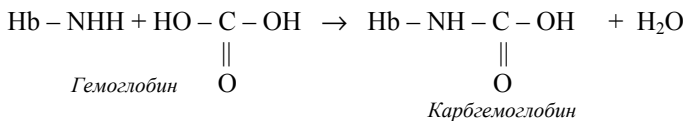


В результате концентрация бикарбонатных ионов в эритроците становится выше, чем в плазме, и часть их сквозь мембрану эритроцита переходит в плазму. Между концентрацией бикарбонатных ионов в плазме и эритроцитом наступает равновесие.

Водородный ион угольной кислоты взаимодействует с основной формой оксигемоглобина HbO_2^- с образованием HHbO_2 , который диссоциирует на HHb и свободный кислород:



При этом кислород из эритроцита диффундирует в ткани организма. Образующаяся в тканях угольная кислота поступает в плазму крови и в ней растворяется для переноса в легкие. Транспорт угольной кислоты из тканей в легкие происходит несколькими путями. На долю растворимой формы угольной кислоты в общем транспорте приходится около 10%. Так как количество поступающей из тканей в кровь H_2CO_3 значительно превышает возможности физического растворения, то ее избыток из венозной крови поступает внутрь эритроцита, где и соединяется с гемоглобином карбамидными связями по месту свободных аминогрупп глобина, образуя очень нестойкое соединение – карбгемоглобин. На долю карбгемоглобина приходится около 5% общего количества транспортируемой углекислоты.



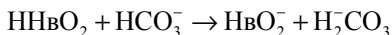
Однако основное количество углекислоты транспортируется в легкие в форме гидрокарбонатов калия и натрия.

В капиллярах легких венозная кровь испытывает меньшее парциальное давление углекислоты, поэтому в силу разности давлений в венозной крови и воздухе происходит удаление из крови физически растворенной углекислоты и углекислоты в составе карбгемоглобина. В эритроцитах легочных капилляров (толщина альвеолярной стенки

составляет 0,004 мм) кислород взаимодействует с Hb, образуя оксигемоглобин – HbO₂:



Оксигемоглобин по своим кислотным свойствам является более сильной кислотой, чем угольная кислота, а поэтому взаимодействует с бикарбонатным ионом, образуя слабую угольную кислоту:



Под действием карбоангидразы угольная кислота распадается на воду и CO₂, поступающий из эритроцитов в плазму крови. Низкое парциальное давление в просвете альвеол способствует диффузии CO₂ из плазмы в легкие.

Таким образом, гемоглобин обеспечивает не только транспорт кислорода, но и защиту тканей от постоянного поступления H⁺ за счет ионизации угольной кислоты.

Следует также указать и на участие эритроцитов в иммунном процессе. Эритроциты несут на своей поверхности такие структуры, как рецепторы для отдельных компонентов комплемента и Fc-фрагмента IgG, пассивно адсорбируют большое количество странствующих антигенов, таких как бактериальные полисахариды, пенициллин. Это в известной мере предупреждает массивное поступление антигенов в органы иммуногенеза. Поэтому эритроциты выполняют роль своеобразной буферной системы, ответственной за интенсивность иммунного ответа (В. Н. Шабалин и др., 1988 г.).

Степень продукции эритроцитов контролируется гормоном эритропоэтином, образующимся в почках. Продукция этого гормона регулируется по типу обратной связи: обычно концентрация эритропоэтина низкая, но является достаточной для поддержания продукции эритроцитов в норме. При снижении транспорта кислорода в почки продукция эритропоэтина возрастает, и он транспортируется в костный мозг, где усиливает деление клеток, созревание предшественников эритроцитов. В результате нормализуется транспорт кислорода в почки.

В молекуле гемоглобина связывание кислорода не вызывает изменение валентности железа. Присоединение молекулы кислорода – это процесс оксигенации, а не окисление. Истинное окисление кислорода, когда железо гемоглобина переходит из двухвалентного состояния (Fe²⁺) в трехвалентное (Fe³⁺), что приводит к образованию метгемоглобина и потере способности гемоглобина присоединять кислород. Небольшое количество метгемоглобина (1–2%) постоянно образуется в эритроцитах. Поскольку эритроциты содержат фермент

гемоглобин-редуктазу, который восстанавливает железо в двухвалентное состояние, то аккумуляции метгемоглобина в крови не происходит.

Многие вещества могут быть причиной отравления животных метгемоглобином. У крупного рогатого скота наиболее опасными являются нитриты и хлораты, которые выступают как ингибиторы метгемоглобин-редуктазы. Например, при пастьбе скота на пастбищах, удобренных аммиачно-селитровыми удобрениями, спустя 1–5 ч после попадания яда в пищеварительный тракт, нитраты кормов в большом количестве могут переходить в рубце в нитриты, которые и вызывают образование больших количеств метгемоглобина в крови. У крупного рогатого скота признаки отравления наблюдаются в случае, если на долю метгемоглобина приходится 50–60% от общей концентрации гемоглобина крови. Уже при содержании метгемоглобина около 30% по отношению к гемоглобину кровь будет иметь слабый кофейный оттенок.

Яды – метгемоглобинообразователи (нитроглицерин, новокаин, сульфаниламиды, барбитураты, аспирин) блокируют кислородную функцию гемоглобина, тем самым вызывают гипоксию. В данном случае свойствами антидотов обладает глюкоза (сильный восстановитель в организме) и ее метаболит – глюкуроновая кислота.

Недостаточное снабжение тканей кислородом может наблюдаться так же и в присутствии окиси углерода (CO). Сродство гемоглобина к окиси углерода и прочность связи между ними примерно в 300 раз выше, чем у гемоглобина к кислороду. В этом случае кислород вытесняется из связи с гемоглобином, а вместо оксигемоглобина образуется карбоксигемоглобин (Hb – CO).

Если одна линия клеток из стволовых клеток костного мозга приводит через многие клеточные деления к образованию зрелых эритроцитов, то другая линия клеток через ряд клеточных делений приводит к формированию лейкоцитов. Одна линия лейкоцитов приводит к получению полиморфоядерных гранулоцитов (базофилы, нейтрофилы, эозинофилы) и моноцитов. Другая линия клеток стволовой клетки дает рождение лимфоцитам. Цитокины, продуцируемые лейкоцитами или другими клетками в инфицированных тканях, участвуют в регуляции продукции незрелых лейкоцитов из стволовых клеток.

Гранулоциты и моноциты формируются только в костном мозге. Большинство незрелых лимфоцитов покидает костный мозг в конечной стадии развития плода и мигрирует в лимфоидную ткань лимфатических узлов, селезенки, тимуса, кишечника и других органов, где происходит их созревание через стадии митоза.

Лейкоциты крупного рогатого скота в норме составляют 4,5–12,0 тыс./мкл крови. Время созревания лейкоцитов 8–10 суток. Количество лейкоцитов в крови животного составляет лишь 1/500–1/1000

от количества эритроцитов. Преобладание лейкоцитов в костном мозге объясняется следующими факторами:

- костный мозг в норме запасает в 10 раз больше лейкоцитов, чем их количество в крови. Зрелые эритроциты обычно сразу же переходят из мозга в кровь;
- продолжительность жизни лейкоцита много короче, чем эритроцита;
- зрелые эритроциты присутствуют только в крови, тогда как зрелые лейкоциты покидают кровь и находятся в тканях разные периоды времени.

Когда животное подвергается атаке патогенов, количество лейкоцитов быстро возрастает в крови.

Лейкоциты крови различают по наличию или отсутствию зернистости в цитоплазме (гранулоциты и агранулоциты), по отношению к кислым или основным красителям (базофилы, эозинофилы, нейтрофилы), по форме ядра (сегментированные или палочковидные), по размерам (малые, средние, большие). Различные виды лейкоцитов имеют свои особенности обмена веществ. В частности, если активно фагоцитирующие клетки (нейтрофилы) имеют выраженные окислительные и гидролитические процессы, то для лимфоцитов характерен активный синтез белка, что свидетельствует о связи их с синтезом иммуноглобулинов (В-лимфоциты). У крупного рогатого скота лимфоцитарный тип лейкограммы.

Таблица 3

**Лейкограмма крови крупного рогатого скота, %
(С. П. Ковалев, 2004)**

Б	Э	Нейтрофилы				Л	Мон
		М	Ю	П	С		
0–2	3–8	0	0–1	2–5	20–35	40–65	2–7

Все типы лейкоцитов имеют ядра, обычные клеточные органеллы и цитоплазматические мембранные пузырьки. Эти пузырьки являются лизосомами, которые реализуют их содержимое путем экзоцитоза. Лейкоциты получили название белых кровяных клеток, так как они не имеют пигментированных молекул, чтобы различить различные типы лейкоцитов под микроскопом. Размеры лейкоцитов значительно превосходят размеры эритроцитов.

Лейкоциты обладают всеми ферментами гликолиза, цикла Кребса, цепи реакций окислительного фосфорилирования, пентозофосфатного пути. В лейкоцитах сравнительно большая концентрация гликогена, который является источником энергии для фагоцитоза. Характерной особенностью морфологии лейкоцитов является также их насыщенность гидролитическими ферментами, сосредоточенными в субклеточных структурах – лизосомах. В лейкоцитах уровень цинка в 25 раз превышает таковой в эритроцитах.

Если количество эритроцитов в крови здорового животного является величиной постоянной, то количество лейкоцитов значительно варьирует, даже при нормальных условиях. Значительное увеличение количества лейкоцитов в крови – лейкоцитоз, а пониженное количество лейкоцитов в крови – лейкопения. Лейкопения может быть результатом использования определенных медикаментов, или воздействия радиации, которые снижают активность костного мозга.

Лейкоциты крови активно участвуют в иммунологической ответной реакции организма. Попадание в организм животного инфекционного агента или парентеральное введение вакцины приводит к развитию местного воспаления. Воспаление – активный защитный процесс, направленный на локализацию патогена. При этом отмечают гибель большого числа клеток в очаге воспаления, что приводит к развитию лейкоцитоза с количественным преобладанием в крови нейтрофилов. В основе лейкоцитоза имеет место усиление гранулоцитоза и ускорение выхода лейкоцитов в кровь. Поэтому подсчет количества лейкоцитов и определение лейкограммы позволяют судить об активности или длительности воспалительного процесса.

Основная функция тромбоцитов (кровяных пластинок) – участие в процессе свертывания крови; на их поверхности адсорбируются многие факторы свертывания крови. Тромбоциты способны образовывать в поврежденных сосудах первичную «тромбоцитарную пробку», которая, в случае небольшого повреждения сосуда, может остановить кровотечение.

Тромбоциты не имеют ядер и неспособны к митозу. Они формируются в костном мозге из гигантских клеток – мегакариоцитов. Каждый мегакариоцит может дать рождение до 6000 тромбоцитов. Число тромбоцитов в крови в 20–40 раз больше, чем общее число лейкоцитов. У крупного рогатого скота объем каждого тромбоцита составляет 1/10 объема эритроцита. В отличие от лейкоцитов тромбоциты никогда не покидают кровяное русло. Сосуды селезенки содержат большие запасы тромбоцитов. Средняя продолжительность тромбоцитов составляет 10 дней, а затем они разрушаются макрофагами в селезенке и печени.

Тромбоциты содержат различные клеточные органеллы и ферменты. Цитоплазматические ферменты митохондрий обеспечивают активный синтез АТФ. Поэтому содержание АТФ в тромбоцитах в 100–150 раз больше, чем в эритроцитах. Клеточная мембрана тромбоцитов имеет много инвагинаций, формирующих систему каналов. При нарушении целостности кровяного сосуда тромбоциты фиксируются в этом месте, принимая участие в образовании тромбцитарного тромба, в ретракции кровяного сгустка. Система каналов увеличивает поверхность для экзоцитоза. Тромбоциты богаты актином и миозином, которые обеспечивают их сокращение. Образование тромбоцитов стимулируется пептидным гормоном тромбопоэтином. Этот гормон стимулирует дифференциацию стволовых клеток в мегакариоциты. Содержание тромбоцитов в крови скота варьирует в пределах 200–700 Г/л. Их количество возрастает после приема корма, мышечной нагрузки.

ФЕРМЕНТЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ

В животном организме изучено около трех тысяч химических реакций, подавляющее большинство которых требует участия специальных катализаторов – ферментов. Почти все они являются белками.

Ферменты являются высокоэффективными катализаторами, изменяя степень химической реакции от 10^5 до 10^{17} . Фермент – катализируемые реакции характеризуются образованием комплекса между субстратом и ферментом. Связывание субстрата происходит на активном центре фермента.

Значительная часть энергии, используемая для ферментативной реакции, осуществляется за счет слабых взаимосвязей (водородные, гидрофобные и ионные связи) между субстратом и ферментом. Необходимость для множества этих взаимосвязей является объяснением большого размера молекул ферментов.

Каждая химическая реакция характеризуется определенной энергией активации. Механизм действия ферментов заключается в снижении энергии активации системы. Энергия активации – это величина энергии, которую необходимо внести в систему для того, чтобы все молекулы реагирующих веществ были способны к активному соучастию. Иначе говоря, энергия активации – это энергетический барьер, снижая который ферменты вовлекают часть молекул, пассивных в обычных условиях, преодолеть этот более низкий барьер и принять участие в химической реакции. Очевидно, что чем меньше «высота» этого барьера или энергия активации, тем активнее протекает химическая реакция. Благодаря участию фермента химическая реакция из одноэтапной (при отсутствии фермента) превращается в двухэтапную, причем сумма энергии активации этих двух этапов оказывается меньше энергии активации в реакции без фермента.

Международный биохимический съезд (1961 г.) утвердил 6 классов ферментов на основе типа химической реакции, которую они катализируют:

1. Оксидоредуктазы (дегидрогеназы).
2. Трансферазы.
3. Гидролазы.
4. Лиазы.
5. Изомеразы.
6. Лигазы (синтетазы).

Эта классификация ферментов широко используется при проведении научно-исследовательской работы в области ферментологии. Согласно этой классификации, каждый фермент имеет шифр из четырех цифр. Первая цифра обозначает класс фермента, вторая цифра – подкласс, третья цифра – подподкласс, четвертая цифра – порядковый номер в подподклассе. Например, фермент спиртового брожения – алкоголь-

дегидрогеназа зашифрован как КФ 1.1.1.1. Шифр указывает, что это оксидоредуктаза (первая цифра 1), при этом ее эффект направлен на гидроксильную группу (вторая цифра 1) с использованием НАД как акцептора водорода (третья цифра 1). Четвертая цифра обозначает порядковый номер данного фермента в подподклассе.

Ферменты обладают всеми свойствами, присущими катализаторам: специфичность действия, зависимость от pH и температуры среды, активность в чрезвычайно малых концентрациях. Существует последовательность в деятельности ферментов; белки, жиры, углеводы кормов под влиянием гидролаз пищеварительной системы распадаются до простых веществ, которые затем подвергаются дальнейшим превращениям с участием других классов ферментов. Поэтому отсутствие одного из ферментов влечет последующее нарушение обмена веществ в целом.

Активность ферментов может изменяться за счет повышения или снижения их синтезов или деградации. Активность ферментов также может быть изменена ковалентной модификацией. Например, с ферментом ковалентно связывается фосфорильная группа к остатку серина в обмене гликогена. Активность фермента может быть изменена аллостерическими механизмами. Например, в цикле Кребса изоцитрат дегидрогеназа активируется за счет АДФ, который взаимодействует с аллостерическим, а не с каталитическим центром белка. В случае снижения концентрации АТФ концентрация АДФ увеличивается и служит сигналом для повышения синтеза АТФ. В конечном счете, повышается активность всего цикла Кребса.

В основе многих явных и скрытых патологических состояний организма лежат нарушения функционирования ферментных систем. Многие ферменты локализуются внутри клеток, а поэтому в сыворотке (плазме) крови их активность низка или вообще отсутствует. Следовательно, анализируя сыворотку (плазму) крови, по активности определенных ферментов можно выявить изменения, происходящие внутри клеток различных органов и тканей. Другие ферменты постоянно содержатся в крови в известных количествах и выполняют определенные функции (ферменты системы свертывания крови).

Ферменты – белки, которые присутствуют в тканях в очень низких концентрациях. Активность фермента измеряется количеством превращаемого субстрата или полученного продукта в единицу времени при определенных стандартных, оптимальных для данного фермента условиях. Поэтому судить о количестве фермента принято по скорости реакции, которую они катализируют в определенных условиях измерения. Определение активности фермента – это косвенное определение его количества, так как скорость ферментативной реакции пропорциональна концентрации фермента.

Согласно международной системе мер (1972 г.), в ферментологии введена новая международная единица активности фермента – катал. Катал соответствует количеству фермента, способному вызвать превращение 1 моль субстрата в продукт в 1 с (1 моль/с). В практической работе катал часто оказывается слишком большой величиной, поэтому каталитическую активность фермента выражают в микрокаталах (мккат), нанокаталах (нкат), пикокаталах (пкат). Комиссией по ферментам Международного биохимического союза была рекомендована стандартная международная единица 1 МЕ (U), которая показывает, что за одну минуту фермент катализирует реакцию с субстратом в количестве 1 мкмоль. В клинической лабораторной практике оказалось удобнее использовать единицу измерения активности фермента 1 МЕ/л (U/l). Методы определения ферментативной активности базируются на различиях в физико-химических свойствах субстратов и продуктов реакции.

Для определения активности ферментов используются спектрофотометрические, колориметрические, флюорометрические, газометрические, хроматографические, поляриметрические методы.

Активность ферментов в сыворотке крови отражает сбалансированность скорости синтеза ферментов внутри клеток и выхода их из клеток. Увеличение активности ферментов крови может быть результатом ускорения процессов синтеза, понижения скорости выведения, повышения проницаемости клеточных мембран, действия активаторов, некроза клеток. Уменьшение активности ферментов вызывается повышением скорости выведения фермента, действием ингибиторов, угнетением синтеза. Повышение активности в крови того или иного фермента является весьма ранним диагностическим тестом. Дополнительное определение изоферментного спектра позволяет уточнить локализацию патологического процесса, так как каждый орган имеет свой определенный изоферментный спектр.

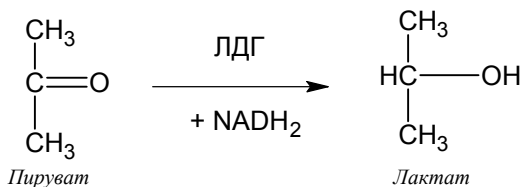
Недостатком использования определения активности ферментов в диагностической работе является отсутствие строгой специфичности по отношению к конкретной ткани или органу. Один и тот же фермент присутствуют в разных органах, поэтому повышение его активности в сыворотке крови может быть следствием патологического процесса в любом из этих органов. Однако, проблема разрешима двумя путями. Во-первых, следует знать, что в различных органах два разных фермента могут присутствовать в разных соотношениях; например, в печени содержание аланинаминотрансферазы выше, чем аспартатаминотрансферазы, по сравнению с уровнем этого фермента в клетках сердца. Во-вторых, следует определять также и изоферментный спектр, который часто является специфической характеристикой определенной ткани.

В ветеринарной практике часто используют определение активности аминотрансфераз и лактатдегидрогеназы. Однако обнаружение повышенной активности этих ферментов в крови указывает на наличие патологического процесса, но не позволяет точно указать его локализацию в организме животного.

Нормальное функционирование органов и тканей животного является результатом координированного действия всех ферментных систем организма. Понятно, что изменение активности одного фермента или ее отсутствие вызывает трудности метаболизма всего организма. Поэтому при любой этиологии болезни, инфекционной или неинфекционной, возникают выраженные изменения активности ферментных систем, и в этом смысле все болезни есть болезни метаболические.

В ветеринарной клинической биохимии часто определяют активность **аспартатаминотрансферазы** (КФ 2.6.1.1) и **аланинаминотрансферазы** (КФ 2.6.1.2), участников обмена белков. Они имеют одинаковую простетическую группу в форме пиридоксаль-фосфата. Они обеспечивают обратимые реакции переноса аминокрупп между аминокислотами и кетокислотами. Реакции трансаминирования обеспечивают объединение аминокрупп многих различных аминокислот в форму глутаминовой кислоты. Глутаминовая кислота функционирует как донор аминокрупп для биосинтезов или для путей экскреции, которые приводят к элиминации продуктов азотистого обмена. Оба фермента присутствуют в различных тканях, причем концентрация аспартатаминотрансферазы во всех тканях ниже, за исключением печени. В крови животных активность обоих ферментов очень мала, по сравнению с их активностью в других тканях. Однако при патологиях, сопровождающихся деструкцией клеток, трансаминазы выходят через мембраны клеток в кровь, где их активность значительно увеличивается по сравнению с нормой. Несмотря на отсутствие строгой органной специфичности этих ферментов, повышение их активности наблюдают при гепатитах, мышечных дистрофиях, травмах. Поэтому основное использование показателей активности данных трансаминаз имеет место при диагностике и лечении заболеваний печени, когда повышение активности свидетельствует о повреждении гепатоцитов. При вирусном гепатите активность АСТ плазмы крови увеличивается в 25 раз, по сравнению с нормой. При поражении сердечной мышцы характерно выраженное повышение в плазме крови уровня активности АсТ, а при заболеваниях печени – АЛТ.

Лактатдегидрогеназа. ЛДГ (КФ 1.1.1.27) присутствует во всех тканях организма крупного рогатого скота. Наибольшая активность фермента обнаружена в почках, сердечной и скелетной мышцах, в печени. Это гликолитический фермент, катализирующий обратимую реакцию восстановления пировиноградной кислоты в молочную.

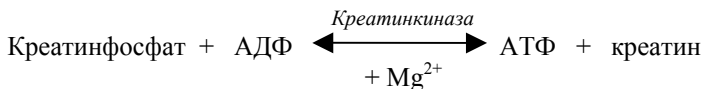


Повышение активности этого фермента в крови отмечают при острых гепатитах, поражениях почек, мышц, а также при гемолитических анемиях, когда происходит усиленный распад эритроцитов.

ЛДГ – сложный фермент, состоит из четырех субъединиц, которые образуют пять изоферментов. Изоферменты – это множественные формы белков-ферментов, катализирующие одну и ту же реакцию, но отличающиеся между собой физико-химическими свойствами (электрофоретической подвижностью, молекулярной массой и др.). В порядке снижения электрофоретической активности изоферменты ЛДГ обозначают: ЛДГ₁, ЛДГ₂, ЛДГ₃, ЛДГ₄, ЛДГ₅.

В скелетной мышце преобладает изофермент ЛДГ₅, в сердечной мышце – ЛДГ₁ и ЛДГ₂. При остром инфаркте миокарда в сыворотке крови пациента повышается активность изоферментов ЛДГ₁ и ЛДГ₂. При паренхиматозном гепатите в сыворотке крови значительно возрастает активность изофермента ЛДГ₄ и ЛДГ₅, тогда как активность ЛДГ₁ и ЛДГ₂ снижается. ЛДГ₃ преобладает в почках, поджелудочной железе, селезенке, надпочечниках, матке, лейкоцитах. Следует помнить, что активность ЛДГ в цельной крови животного существенно выше активности фермента в плазме крови. Поэтому даже минимальный гемолиз крови значительно изменяет активность фермента в плазме, что следует учитывать в диагностической работе.

Креатинкиназа. КК (КФ 2.7.3.2) играет важную роль в энергетическом обмене. Этот фермент необходим для осуществления обратной реакции синтеза АТФ из креатинфосфата:



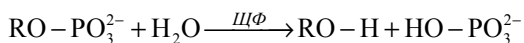
Фермент необходим для обеспечения энергией мышечного сокращения, транспорта ионов через мембраны. В ситуациях быстрого снижения энергии АТФ креатинфосфат используется для восполнения АТФ гораздо быстрее, чем биосинтез АТФ путем окислительного фосфорилирования. При низкой потребности в энергии АТФ, полученный в окислительном фосфорилировании, используется для восполнения резерва креатинфосфата в креатинфосфатной реакции.

Сравнительно много фермента в скелетной мускулатуре (30 мМ), в сердечной мышце, мозге (5–10 мМ). КК состоит из двух

субъединиц – М и В, образующих три изофермента: ММ (мышечный тип), МВ (сердечный тип), ВВ (мозговой тип). КК в плазме обычно присутствует в виде ММ-изофермента. Скелетные мышцы содержат преимущественно ММ-изофермент, сердечная мышца – до 30% МВ-изофермент. Повышение активности изофермента МВ в плазме крови животного свидетельствует о поражении сердечной мышцы.

В ветеринарной практике определение активности КК имеет место при диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, при повреждениях мышечной и нервной тканей, Е- и К-авитаминозе, нарушениях щитовидной железы, интоксикации у различных видов животных. Определение изоферментов КК является лучшим методом диагностики недостатка селена у крупного рогатого скота.

Щелочная фосфатаза. ЩФ (КФ 3.1.3.1) – гидролитический фермент, синтезируемый в основном в печени, – выделяется из организма в составе желчи. Оптимум его активности находится при рН = 8–9. Это неспецифический фермент, катализирующий гидролиз многих фосфорных эфиров и присутствующий в плазме в форме изоферментов.



Основная роль ЩФ, вероятно, связана с отложением фосфатов кальция в костной ткани. Источник ЩФ у молодых растущих телят – костная ткань (остеобласты), печень. Активность ЩФ сыворотки крови у коров значительно повышается при болезнях печени, костей, при нарушениях обменов веществ, и, в частности, при остеомалиции. При рахите для восполнения уровня неорганического фосфора в кровяном русле телят используются фосфаты костной ткани. При этом вовлекается в процесс щелочная фосфатаза, активность которой резко повышается. Активность ЩФ косвенно отражает и D-витаминную обеспеченность организма животного, поэтому определение активности данного фермента в сыворотке крови используют для выявления субклинических форм рахита у телят. Снижение активности ЩФ до нормы свидетельствует о выздоровлении животного.

Холинэстераза – фермент, участвующий в процессе передачи нервного импульса, гидролизует ацетилхолин на ацетат и холин. Холинэстераза сыворотки крови включает два вида холинэстераз, основной субстрат которых – ацетилхолин. Ацетилхолинэстераза, гидролизующая ацетилхолин в синапсах, называется истинной (КФ 3.1.1.7). Она присутствует в печени, эритроцитах и лишь малое ее количество локализовано в плазме. Холинэстераза плазмы крови является псевдохолинэстеразой (КФ 3.1.1.8), она гидролизует бутирилхолин в 4 раза быстрее, чем ацетилхолин. Этот фермент находится также в печени, поджелудочной железе, слизистой оболочке кишечника. Синтез холин-

эстеразы происходит в печени и низкая активность фермента в плазме крови свидетельствует о хронической дисфункции печени.

Необратимыми ингибиторами ацетилхолинэстеразы являются токсические фосфорорганические соединения (ФОС). В частности, ФОС-инсектициды (хлорофос, дихлофос, фосфамид, карбофос и др.) избирательно связывают активные центры молекулы ацетилхолинэстеразы и тем самым блокируют ее активность. Поэтому остро возникающее снижение активности холинэстеразы сыворотки крови может указывать на отравление животного фосфорорганическими ядами. Вследствие высокой липотропности ФОС способны проникать в организм животного через неповрежденную кожу и слизистые оболочки. Это следует учитывать при проведении обработок крупного рогатого скота против различных паразитов.

Амилаза (КФ 3.2.1.1) продуцируется слюнными железами и в больших количествах – поджелудочной железой. Амилаза обладает специфическим действием на альфа-1,4-глюкозидные связи крахмала и гликогена. Значительное повышение активности амилазы сыворотки крови (в 5–10 раз) животного свидетельствует о развитии острого панкреатита. Умеренное повышение активности фермента отмечается при воспалении слюнных желез животного. Активность амилазы сыворотки крови часто повышена при гломерулонефритах, нефрозах. Однако следует указать, что более специфичным тестом при диагностике острого панкреатита является определение активности липазы в плазме крови.

Аргиназа (КФ 3.5.3.1) – марганецсодержащий металлофермент, катализирует гидролиз аргинина в орнитин в орнотиновом цикле. У млекопитающих идентифицированы два изофермента: аргиназа 1, преимущественно в гепатоцитах и аргиназа 2, локализуемая в митохондриальном матриксе почек и других тканей. Оба изофермента отличаются между собой каталитическими и иммунологическими свойствами, молекулярными массами. Важность аргиназы может проявляться в продукции орнитина, необходимого для синтезов полиаминов – путресцина, спермидина, спермина, участников нормальной клеточной пролиферации и дифференциации. Полиамины выполняют также медиаторную роль в активности андрогенов. Интересно, что активность аргиназы выявлена в молочной железе скота, где синтез мочевины отсутствует.

КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЙ БАЛАНС

В любой клетке животного организма молекулы воды составляют около 99% всех молекул. Поэтому можно признать, что целый ряд биологических наук изучает только 1% всех молекул, входящих в состав данной клетки. Следовательно, вода является приоритетным компонентом организма животного.

Содержание воды в организме взрослого крупного рогатого скота составляет 65% живой массы тела, у новорожденных – 70–80%. Вода является средой, в которой осуществляется транспорт питательных веществ, ферментативные каталитические реакции, образование химической энергии. Поэтому все структурные элементы любой клетки живого организма должны быть адаптированы в отношении физико-химических свойств воды. Различные органы животного для нормальной функции должны избегать резких изменений в количестве воды.

Органы и ткани организма по содержанию в них воды имеют большие различия. Жировая и костная ткани, имеющие низкий метаболический статус, характеризуются низким содержанием воды. Примерно 65% воды в организме животного находится внутриклеточно.

У жвачных содержание воды в пищеварительном тракте может быть равным количеству внутриклеточной воды. В течение суток в желудочно-кишечном тракте коровы содержание воды достигает 120 л, которое в своем большинстве вновь всасывается через стенку кишечника в кровь, откуда она переходит в межклеточные пространства тканей. Вода пищеварительного тракта жвачных выполняет функцию депо, которое может быть мобилизовано для стабилизации физико-химического состава крови.

Различные виды животных в процессе эволюции по-разному адаптировались к сохранению воды в организме. Так, ежедневное снижение массы тела у верблюда, овцы и коровы в условиях пустыни при температуре 40°C без доступа к кормам и воде составляет 2, 4 и 8%, соответственно. Следует указать, что если верблюд может без ущерба для здоровья терять количество воды равное 25% массы тела, то для коровы такой же массы тела, этот показатель достигает лишь 10% (O. V. Sjaastad et al., 2003).

Таблица 4

Суточный баланс воды у коровы в сухостойный период и в период лактации

Параметры	Сухостойный период	Период лактации
Приход воды, %		
Питьевая вода	57,5	84,0
Вода кормов	37,5	11,0
Метаболическая вода	5,0	5,0
Всего:	100,0	100,0

Параметры	Сухостойный период	Период лактации
Расход, %		
Моча	52,5	23,0
Фекалии	27,5	28,0
Испарение кожи	20,0	18,0
Молоко	–	31,0
Всего	100,0	100,0

В норме потеря воды у жвачных животных происходит с каловыми массами, мочой, выдыхаемым воздухом, при лактации с молоком, при испарении с поверхности тела. Корова имеет значительно больший объем массы тела по сравнению с овцой, а поэтому она более быстро теряет тепло тела, чем овца.

Различают два источника поступления воды в организм животного:

- питьевая вода и вода в составе кормов, экзогенная вода;
- метаболическая вода, или эндогенная.

Метаболическая вода продуцируется за счет окисления различных веществ в клетках, и ее количество обычно составляет 8–10% общего количества воды в организме. В частности, при окислении 1 г углеводов в организме животного образуется 0,55 г эндогенной воды, 1 г белков – 0,41 г воды и при окислении 1 г жира – 1,07 г воды.

Роль воды в организме животного заключается в обеспечении жидкой среды для осуществления жизненно важных физико-химических процессов. Можно утверждать, что вода – самый важный компонент живого организма.

Обычно органические соединения в животном организме существуют в ионизированном виде – в виде ионов. В зависимости от знака заряда различают анионы (отрицательно заряженные ионы) и катионы (положительно заряженные ионы). Процесс образования ионов носит название диссоциации (ионизации). Наличие веществ в виде ионов определяется концентрацией ионов водорода (H^+), которая выражается как величина pH. 95% жидкостей организма являются ионизированными.

В крови млекопитающих вода составляет около 10% массы тела. Вода является прекрасным растворителем для диссоциирующих веществ. Обмен воды в организме животного тесно связан с минеральными веществами. Значение минеральных веществ состоит в том, что они определяют многочисленные физико-химические процессы, проницаемость мембран, осмотическое давление крови, лимфы, обеспечивают кислотно-щелочное равновесие в организме. В межклеточных жидкостях Na^+ является главенствующим катионом вместе с анионами Cl^- и HCO_3^- . Во внутриклеточных жидкостях K^+ является

важнейшим катионом вместе с анионами, такими как фосфаты, анионы белков.

Катионы Na^+ при участии гормона коры надпочечников альдостерона способствуют гидратации тканей. Гормон нейрогипофиза вазопрессин (антидиуретический гормон) усиливает сорбцию воды из первичной мочи. Поэтому недостаточный уровень вазопрессина в организме приводит к диурезу, появлению несахарного диабета.

Молекулы воды обладают очень небольшой способностью к обратимой ионизации, в результате чего они распадаются на ионы водорода (H^+) и ионы гидроксила (OH^-). При этом между молекулами воды и свободными ионами возникает равновесие:



Однако в воде свободных ионов водорода в действительности не существует. Все они мгновенно принимают гидратированную форму (H_3O) или форму иона гидрония (ион гидроксония). Поэтому в любой данный момент при 25°C из десяти миллионов молекул чистой воды только одна молекула будет находиться в ионизированном состоянии.

Кровь характеризуется относительным постоянством концентрации ионов гидрония, или просто ионов водорода (H^+). Необходимость такого постоянства очевидна, учитывая их определяющую роль и возможные изменения качеств и количеств жидкостей в организме. Следует учитывать и невозможность жизненных процессов без ферментных систем организма, активность которых находится в прямой зависимости от pH среды.

В организм животного с кормами поступают соединения кислого и щелочного характера. Дополнительно в организме в результате эндогенных химических реакций постоянно образуются как органические, так и минеральные кислоты, а также щелочнореагирующие соединения (аммиак, креатин, отдельные аминокислоты). Следовательно, в норме метаболические процессы в организме сопровождаются образованием больших количеств ионов H^+ , к избытку которых очень чувствительными являются нервная и кровеносная системы.

Однако эти ситуации не изменяют pH крови благодаря наличию в организме регуляторных систем. Такими регуляторными системами являются буферные системы крови и других тканей, легких, почек. Буферные системы компенсируют кратковременные нарушения кислотно-щелочного баланса. Длительное равновесие pH поддерживается путем образования и удаления H^+ . При нарушениях кислотно-щелочного равновесия, например, по причине болезни почек или легких, величина pH плазмы выходит за пределы нормы. В частности, снижение $\text{pH} = 7,40$ более чем 0,03 единицы, носит название ацидоза, а повышение – алкалоза.

Важнейшими буферными системами организма являются: бикарбонатная, фосфатная, система гемоглобин–оксигемоглобин, белки плазмы крови. Обычно буферная система представлена слабой кислотой и солью этой кислоты. Буферная емкость (сила буферной системы) крови очень велика. Действительно, для смещения рН крови к ней необходимо добавить в 320 раз больше кислоты, чем к такому же количеству чистой воды. Следовательно, буферная система – это смесь растворов, сопряженных кислоты и основания, способная стойко удерживать свою величину рН при добавлении к ней небольшого количества другой кислоты или основания. Примером активной буферной системы в животном организме является кровь, которая поддерживается в узких пределах (рН крови 7,35–7,40) за счет наличия всех вышеуказанных буферных систем.

Защитные, или буферные, системы являются первой линией защиты организма против изменений концентрации H^+ . В частности, бикарбонатная буферная система реагирует в данном случае немедленно. Второй линией защиты против изменений концентрации H^+ являются легкие. Усиление дыхания приводит к падению рН крови, что вызывает активное выведение CO_2 через легкие из организма. При этом большее число H^+ будет реагировать с HCO_3^- и покидать организм в виде CO_2 . Эта ситуация реализуется в течение нескольких минут и предупреждает большие изменения рН крови.

Почки составляют третью линию защиты, поддерживая кислотно-щелочной баланс. Почки имеют наибольшую способность в регуляции рН, хотя для этого требуются несколько часов времени. Экскреция почками H^+ сопряжена с реабсорбцией ионов Na^+ .

У млекопитающих рН внеклеточной жидкости находится в пределах между 7,35 и 7,45. Однако рН в секретах, в содержимом пищеварительного тракта и просвете почечных канальцев может значительно варьировать. Так, рН желудочного сока составляет в норме 2–3, тогда как в моче этот показатель в зависимости от состава рациона составляет 4,5–8,5.

Источником ионов водорода в организме являются:

- угольная кислота (H_2CO_3), образующаяся из CO_2 ;
- аминокислоты, в первую очередь, серосодержащие;
- минеральные кислоты.

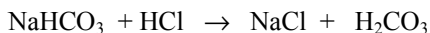
Важнейший потенциал кислотообразователя в организме животного представляет диоксид углерода, большие количества которого формируются в процессе клеточного метаболизма. Из тканей CO_2 проникает в капилляры и затем в силу градиента концентрации в эритроциты, где реагирует с водой и образует H_2CO_3 . В эритроцитах активный фермент угольная ангидраза катализирует реакцию между CO_2 и H_2O . Затем полученная угольная кислота диссоциирует с выходом иона H^+ :



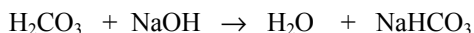
В легких эта реакция является обратимой. Парциальное давление CO_2 в альвеолах ниже, чем в венозной крови и CO_2 поступает из эритроцитов в альвеолярный воздух. Указанные реакции могут протекать в обоих направлениях. Уменьшение количества одного из компонентов уравнения, согласно закону действия масс, направляет ход реакции в сторону этого компонента. Когда CO_2 выходит из эритроцитов в альвеолы, реакция пойдет влево с образованием угольной кислоты, удаляя таким образом ионы H^+ . Поэтому в организме не происходит аккумуляции ионов H^+ в артериальной крови здоровых животных, так как CO_2 эффективно удаляется через легкие. Если вентиляция легких животного слабая, например, при болезнях, то парциальное давление CO_2 в альвеолярном воздухе, а значит и в других тканях, увеличивается, вызывая повышение концентрации H^+ . Напротив, если ситуация не связана с увеличением CO_2 , то концентрация H^+ в организме будет падать.

Следует отметить, что концентрация свободных ионов водорода (H^+) в организме животного сравнительно низкая. Например, концентрация Na^+ в организме в миллион раз выше концентрации H^+ .

Буферные системы находятся как внутри клеток, так и во внеклеточной жидкости. Бикарбонатная буферная система плазмы крови, как и межклеточной жидкости, представлена слабой угольной кислотой (H_2CO_3) и бикарбонатом натрия (NaHCO_3) в отношении 1:20. При поступлении в кровь более сильной кислоты, например, HCl , часть бикарбоната буфера расходуется на нейтрализацию этой кислоты:



При этом дополнительное количество угольной кислоты распадается на H_2O и CO_2 . CO_2 возбуждает дыхательный центр головного мозга, усиливая вентиляцию легких и выведение CO_2 из организма. NaCl выделяется из тканей с мочой. В результате pH среды остается неизменной. При поступлении в кровь основных соединений они нейтрализуются за счет реакции с угольной кислотой:



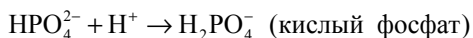
Полученный бикарбонат идет на пополнение буферной системы. В клетках почечных канальцев H^+ и HCO_3^- образуются из диоксида и воды. Ионы водорода используются на получение кислого фосфата, а бикарбонат поступает во внеклеточную жидкость. Поэтому в клетках почечных канальцев ионы водорода и бикарбоната образуются всегда в эквимоллярных количествах: это необходимо для реабсорбции бикарбоната. Удаление одного иона бикарбоната из организма имеет эффект добавления в организм иона H^+ .

Главенствующим буфером в клубочковом фильтрате является бикарбонатная буферная система. При прохождении мочи сквозь почечные

канальцы большинство ионов бикарбоната реабсорбируется и в кислой моче практически нет бикарбоната. Однако в моче есть две важные буферные системы, которые могут связать ион H^+ , генерируя при этом новый ион бикарбоната:

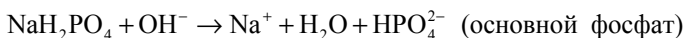
- фосфатный буфер ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 / \text{Na}_2\text{HPO}_4$);
- аммонийный ($\text{NH}_4\text{Cl} / \text{NH}_4\text{OH}$).

Фосфатная буферная система представлена двумя солями фосфорной кислоты с различной степенью выраженности кислотных свойств (NaH_2PO_4 и Na_2HPO_4) в отношении 1:4. Фосфатный буфер является основной защитной системой почек. Фосфаты присутствуют в почечном фильтрате на 80% в виде двухвалентного аниона HPO_4^{2-} . Этот анион реагирует с поступающими в почки H^+ , образуя H_2PO_4^- :



При сильно выраженной кислой среде практически весь фосфат находится в виде полученного кислого фосфата. За счет этой реакции в тканях может быть нейтрализовано большое количество ионов H^+ , поступающих в межклеточную жидкость без расхода ионов Na^+ или бикарбоната (HCO_3^-).

Со щелочными поступающими соединениями в почках реагирует однозамещенный фосфат буфера – NaH_2PO_4 :



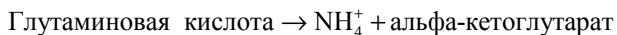
Получаемые таким образом как кислые, так и основные фосфаты не накапливаются в тканях и удаляются с мочой. Фосфатная буферная система на основе солей фосфорной кислоты имеет меньшее значение для крови, так как концентрация необходимых фосфатов в крови недостаточна для компенсации количества образующихся ионов H^+ .

Мочевая экскреция H^+ в форме слабой кислоты зависит от двух факторов:

- pH мочи;
- количество фосфатного буфера в почечных канальцах.

При падении pH межклеточной жидкости больше H^+ секретируется почечными эпителиальными клетками, чем необходимо для реабсорбции HCO_3^- . Это повышение концентрации H^+ приводит к ускорению реакции между H^+ и HPO_4^{2-} и образованию H_2PO_4^- . Концентрация фосфатного буфера в почечных канальцах постоянно низкая, а поэтому только ограниченные количества ионов H^+ могут быть экскретированы в мочу в виде фосфатов. Для удаления больших количеств ионов H^+ почки наделены функцией образования аммиака.

Аммонийный буфер – это отношение слабого основания (NH_4OH) и соли этого основания (NH_4Cl). Сравнительно большое количество NH_4^+ образуется в эпителиальных клетках канальцев в результате дезаминирования глутаминовой кислоты и переходом ее в альфа-кетоглутарат:



Ион аммония переходит в просвет канальца, где вытесняет Na^+ из Na_2SO_4 , и в виде $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ в составе мочи выводится из организма. Свободный ион Na^+ возвращается в эпителий почечных канальцев. За счет этих превращений предохраняется выход Na^+ из организма.

Таким образом, каждый ион H^+ , экскретируемый в виде NH_4^+ , восполняет в крови один ион HCO_3^- . Основное количество диоксида углерода в крови животного находится в виде бикарбоната.

При нормальной внутриклеточной величине рН только около 1% NH_3 находится в свободном виде. Аммиак быстро проходит сквозь мембраны клеток и поступает в просвет канальцев (в мочу), где реагирует с ионами H^+ , образуя NH_4^+ . В форме аммония аммиак не способен реабсорбироваться мембранами клеток почечных трубочек и поэтому выводится из организма в составе мочи. В сутки из организма животного выводится более 50 ммоль аммиака.

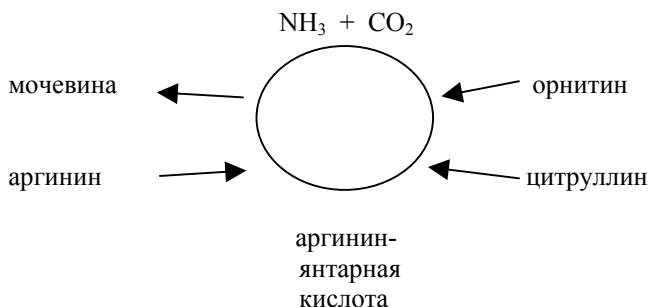
При ацидозах усиливается диффузия аммиака в просвет канальцев и за счет притока ионов H^+ рН в жидкости канальцев падает. В этой ситуации NH_3 переходит в NH_4^+ . Экскреция аммония с мочой незначительна в случае повышения рН мочи более 6,0. При ацидозах образование NH_4^+ может быть повышено в 10 раз. Однако при выраженных ацидозах образование NH_4^+ не может полностью возместить выход в мочу таких катионов, как Na^+ , создавая их дефицит в организме.

Аммиак очень токсичен для органов и тканей животного. Однако постоянное обезвреживание аммиака обеспечивает его незначительную концентрацию в организме (циркулирующая кровь содержит лишь следы аммиака в форме NH_4^+ , 1–2 мг на литр). Следовательно, в тканях имеется активный акцептор и донор аминогрупп или аммиака. Такими веществами являются глутаминовая кислота и глутамин. Во всех тканях (мозг, мышцы, почки, печень) аммиак способен связываться с глутаминовой кислотой, образуя глутамин. Глутамин является механизмом временного связывания аммиака и основной формой его транспорта в печень.

Концентрация глутамина в крови составляет 6–10 мг%, что и определяет важность этого амида для организма. Глутамин не токсичен, не ионизирует и поэтому участвует в регуляции рН мочи. В печени

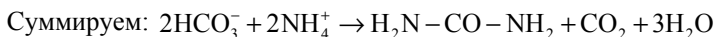
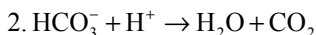
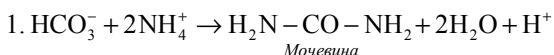
глутамин за счет гидролиза под влиянием глутаминазы распадается на свободную глутаминовую кислоту и аммиак. Дополнительно глутамин используется почками как резервный источник аммиака для нейтрализации кислых продуктов при ацидозах. Защищая организм от потери с мочой ионов натрия, глутамин участвует также в синтезах пуриновых нуклеотидов.

Синтез мочевины (орнитиновый цикл)



В печени осуществляется основной механизм обезвреживания поступившего из периферических тканей аммиака – синтез мочевины, или орнитиновый цикл.

Образовавшаяся мочевина из печени поступает в кровь и как хорошо растворимое вещество свободно выделяется из организма с мочой. В синтезе мочевины происходит нейтрализация как аммиака, так и CO_2 , что имеет важное значение в поддержании pH. Действительно, цикл мочевины также обеспечивает механизм для экскреции избытка HCO_3^- , в частности, появляющихся при декарбоксилировании аминокислот:



Таким образом, две молекулы углекислоты элиминируют при синтезе каждой молекулы мочевины – одна в структуре мочевины, а вторая распадается на CO_2 и H_2O , которые легко экскретируются из организма.

Как видно, организм животного довольно надежно защищен от изменений концентрации водородных ионов. Однако при длительных поступлениях больших количеств кислых или щелочных продуктов защитные системы истощаются, и организм переходит к некомпенсированным сдвигам, характеризующимся изменением величины pH,

представляя тем самым существенную угрозу животному. Такие сдвиги получили название ацидозов и алкалозов.

Метаболический ацидоз является общей формой нарушений кислотно-щелочного баланса. Метаболический ацидоз обычно развивается в результате повышенного образования кислот (молочной кислоты, кетозы, длительное голодание, ацидоз рубца), повышенной потери HCO_3^- , или нарушения почечной экскреции H^+ . Снижение почечной экскреции H^+ может быть при гломерулонефритах, а потери HCO_3^- обычно имеют место при диареях.

Метаболический алкалоз у жвачных может быть при задержке сока с высокой концентрацией H^+ в сычуге (смещение сычуга, закупорка первой части тонкого кишечника). Обычно корма растительного происхождения подщелачивают организм, а животные корма его подкисляют.

Для выяснения состояния кислотно-щелочного равновесия организма в ветеринарной клинической практике принято определять резервную щелочность крови (метод Ван-Слайка). Резервная щелочность (РЩ) – это способность крови связывать CO_2 . РЩ – это количество мл углекислоты, которое может связаться в форме бикарбоната 100 мл плазмы (сыворотки). В норме величина РЩ плазмы крови крупного рогатого скота 46–66 об% CO_2 . Снижение этого показателя (часто в зимне-весенний период года) у скота характерно для ацидозов.

БИОХИМИЯ СИСТЕМЫ МОЧЕВЫВЕДЕНИЯ

Нормальное функционирование организма животного возможно лишь при условии постоянства его внутренней среды. Это постоянство, или гомеостаз, формируется осмотическим давлением, величиной рН, соотношением растворенных веществ в органах, крови, межклеточных и внутриклеточных жидкостях. Важнейшим органом, обеспечивающим гомеостаз организма, являются почки.

Состав межклеточной и внутриклеточной жидкости постоянно должен оставаться в определенных границах, избегая больших внезапных изменений объема жидкости. Поэтому механизмы гомеостаза поддерживают постоянный состав и объем плазмы крови.

Многие органы участвуют в регуляции состава и объема крови и таким образом способствуют стабилизации межклеточной жидкости. Пищеварительная система абсорбирует вещества – источники энергии, печень трансформирует различные органические соединения, а дыхательная система удаляет CO_2 и обеспечивает использование кислорода. При этом почки в первую очередь стабилизируют объем и концентрацию ионов межклеточной жидкости. При потреблении животным большого количества воды или солей их избыток экскретируется через почки. В случае недостаточного потребления воды или солей экскреция будет снижена до минимума.

Другой важнейшей функцией почек является экскреция чужеродных веществ и конечных продуктов метаболизма. В то же время почки сохраняют соединения, такие как глюкоза, аминокислоты, белки, предупреждая их потерю в составе мочи.

Важными функциями почек, связанными с экскрецией мочи, являются:

- стабилизация осмотических свойств и объема межклеточной жидкости;
- регуляция концентрации ионов в межклеточной жидкости;
- удаление конечных продуктов метаболизма из крови;
- удаление чужеродных веществ из крови;
- поддержание кислотно-щелочного равновесия путем изменения экскреции ионов водорода и ионов бикарбоната (HCO_3^-);
- синтез глюкозы в процессе глюконеогенеза, что позволяет поддерживать должный уровень глюкозы при длительном голодании;
- синтез гормона эритропоэтина, который стимулирует образование и созревание эритроцитов в костном мозге;
- трансформация витамина D в активную форму – кальцитриол, что обеспечивает регуляцию метаболизма кальция и фосфора, продукция ренина, фермента, регулирующего образование гормона ангиотензина II, который предупреждает снижение объема внеклеточной жидкости и артериального давления крови.

С учетом этих функций для обеспечения гомеостаза организма необходима взаимосвязь между почками и другими системами органов и, в первую очередь, с кровеносной системой, системой дыхания.

Масса почек составляет всего лишь 0,5% от общей массы тела животного. В нормальных условиях почки потребляют около 10% поглощаемого организмом кислорода. В корковом слое почек процессы тканевого дыхания более активны. До 10% крови, протекающей через почки, используются для снабжения их питательными веществами, а остальные 90% обеспечивают выделительную функцию.

Почки содержат большое количество нефронов, обеспечивающих продукцию мочи. Крупный рогатый скот имеет около 4 млн нефронов в каждой почке. Образование мочи в почках является результатом трех последовательных процессов в каждом нефроне:

- фильтрация через капилляры клубочков воды и всех водорастворимых низкомолекулярных соединений крови;
- реабсорбция воды и некоторых низкомолекулярных соединений крови в проксимальных канальцах нефрона;
- секреция в просвет дистальных канальцев вторичной мочи.

В сосудистых клубочках из плазмы крови в процессе ультрафильтрации образуется первичная моча. Кровь отделена от содержимого канальцев трехслойной мембраной, которая образует своеобразный фильтр с порами ультрамикроскопических размеров (средний диаметр – 2,9 нм). Через этот фильтр проходит вода и все низкомолекулярные компоненты плазмы крови с молекулярной массой до 5 кДа. Большинство белков плазмы крови имеют молекулярную массу свыше 54 кДа с отрицательным зарядом и поэтому не проходят сквозь гломерулярную мембрану и отсутствуют в ультрафильтрате. При патологических состояниях фильтр может пропускать в канальцы некоторые белки (в первую очередь – альбумины). Наличие белка в моче может быть связано как с повреждением клубочков, так и с нарушением структуры и функции канальцев.

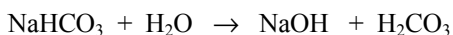
Основное количество фильтрата подвергается обратному всасыванию (реабсорбции) в канальцах, что связано с активным энергетическим снабжением. За счет обратной фильтрации воды первичная моча концентрируется примерно в 100 раз по сравнению с исходным объемом. В проксимальном сегменте канальца происходит реабсорбция примерно 90% воды и 80% ионов натрия и хлора. Здесь же почти полностью реабсорбируется глюкоза, аминокислоты, пептиды, фосфаты, бикарбонаты. При этом всасывание воды происходит пассивно, всасывание натрия идет активно против градиента концентраций (в содержимом канальца концентрация натрия ниже его концентрации в крови). Обратное всасывание кальция и фосфатов регулируется паратгормоном, а витамин D оказывает обратный эффект.

Мочевина плохо всасывается в канальцах и поэтому значительная ее часть из фильтрата переходит во вторичную мочу. Если содержание мочевины в крови коров составляет 0,03%, то в моче она составляет 2–3%. В сутки с мочой корова выделяет до 100 г мочевины. Конечные продукты метаболизма углеводов, белков, жиров реабсорбируются в кровь только в небольших количествах и животные освобождаются от них путем экскреции мочи. За счет реабсорбции в организм возвращаются около 99% объема ультрафильтрата.

На третьем этапе образования мочи за счет активного транспорта происходит секреция клетками почечных канальцев продуктов метаболизма во вторичную мочу.

Количество суточной мочи у жвачных зависит от характера кормления, количества выпиваемой воды, физической нагрузки. Количество мочи в сутки у коров составляет 6–20 л, у овец – 1–2 л. При многих болезнях скота количество выделяемой мочи значительно уменьшается и это состояние называется олигоурией. Плотность мочи у коров – 1,025–1,050. Цвет мочи крупного рогатого скота от светло-желтого до темно-коричневого, что объясняется разным составом рационов. Запах мочи у коров может иметь запах ацетона, например при кетонемии.

Корма травоядных включают катионы солей органических кислот (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+) в относительном избытке, которые в значительном количестве удаляются из организма в составе угольной кислоты. Поэтому в моче крупного рогатого скота они появляются в виде солей угольной кислоты: NaHCO_3 , CaCO_3 , KHCO_3 , $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$. Растворы этих солей имеют щелочную реакцию. Действительно:



Поэтому при нормальном метаболизме моча травоядных имеет щелочную реакцию.

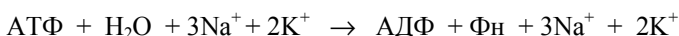
Почечный клиренс (почечное очищение) – это показатель, по которому определяют скорость почечной экскреции отдельных веществ из крови. Почечный клиренс – это объем плазмы крови, который в единицу времени (мл/мин) может быть очищен от определенного конкретного вещества. Например, для мочевины величина клиренса составляет 70; это значит, что в течение минуты 70 мл плазмы крови, из взятых 125 мл, полностью освобождаются от мочевины.

Для обеспечения процессов концентрирования и селективного транспорта почки должны иметь источники энергии. Основной расход энергии в форме АТФ в почках связан с процессом реабсорбции NaCl почечными клубочками в межклеточную жидкость.

Почки жвачных животных могут использовать в качестве субстратов для получения АТФ жирные высокомолекулярные карбоно-

вые кислоты, моносахариды, кетонные тела. Для коры почек важнейшим источником энергии являются жирные кислоты. Основным источником АТФ в почках является аэробный путь окисления субстратов, тогда как анаэробный гликолиз дает всего несколько процентов от всей получаемой АТФ. За счет глюконеогенеза под контролем адреналина и глюкагона кора почек способна синтезировать глюкозу быстрее, чем печень, но почки не поставляют значительных количеств глюкозы в кровяное русло. Субстратом для глюконеогенеза в почках в основном является глутамин. Глюкоза, синтезируемая в коре почек, служит важным источником энергии и для мозгового слоя.

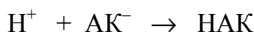
Почки имеют активный фермент Na^+, K^+ -АТФ-азу, который гидролизует молекулу АТФ в присутствии натрия и калия с использованием высвобождающейся энергии на активный перенос натрия в ткани:



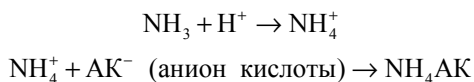
Гидролиз одной молекулы АТФ обеспечивает перенос трех ионов натрия и двух ионов калия.

Роль почек видна в поддержании постоянства кислотно-щелочного равновесия организма. Выведение многих кислых продуктов метаболизма только в форме катионов (Na^+ , K^+) привело бы к значительному снижению содержания последних в организме. Однако почки располагают несколькими механизмами, позволяющими, с одной стороны, обеспечить выведение кислот, а с другой – сохранить необходимые для организма катионы.

Одним из таких механизмов является возможность выведения слабых кислот как таковых. Находящиеся в фильтрате анионы кислот (AK^-) соединяются с ионом водорода, образующимся при диссоциации угольной кислоты ($\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$) с образованием слабодиссоциирующих карбоновых кислот по схеме:



Однако сильные кислоты выделяться с мочой не могут как таковые. В этом случае для экономии натрия используется другой, менее важный катион – ион аммония (NH_4^+). Источником этого иона является процесс дезаминирования аминокислот, и прежде всего – глутамина. В результате этого типа реакции образуется свободный аммиак, который соединяется с протоном, образуя ион аммония:



Таким образом, участвуя в удалении из организма кислых продуктов метаболизма, почки при этом выполняют и сберегающую

натрий функцию. Экономия натрия достигается и за счет превращения Na_2HPO_4 в NaH_2PO_4 . В плазме крови, и следовательно, в первичной моче, преобладает двухосновной фосфат, который переходит за счет иона водорода в одноосновной фосфат, тогда как другой ион натрия из просвета почечного канальца поступает обратно в кровь. Таким образом, в основе этих превращений лежит секреция ионов водорода и реабсорбция ионов натрия и бикарбоната.

Внутрисекреторная функция почек связана с синтезом белка ренина (340 аминокислот), фермента аспартил-протеиназы (КФ 3.4.23.15), обладающего протеолитическим действием. Субстратом в реакции с участием ренина является белок ангиотензиноген, поступающий из печени в кровь. В составе его молекулы свыше 400 аминокислот. Ренин катализирует гидролиз ангиотензиногена плазмы крови, образуя ангиотензин I, состоящий из 10 аминокислот. Ангиотензин конвертирующий фермент катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II (8 аминокислот). Ангиотензин II быстро распадается под действием ангиотенгиназы, присутствующей в многих тканях. Период полураспада его составляет одну минуту. Ангиотензин II оказывает влияние на кору надпочечников, стимулируя выделение альдостерона. Альдостерон повышает реабсорбцию натрия и воды в канальцах, что приводит к изменению кровяного давления. Вероятно, повышение уровня ренина является важной причиной развития гипертонии. Таким образом, система ренин–ангиотензина играет определяющую роль в повышении кровяного давления и уменьшении выведения из организма натрия и воды.

Почки также стимулируют эритропоэз. Пролиферативная активность эритропоэза контролируется эритропоэтином (цитокином) почек. Синтезируемый в печени профактор (бета-глобулин) переходит в почки, где превращается в активный эритропоэтин. Эритропоэтин – полипептидный гормон (мол. м. = 51 000), синтезируемый в почках; он контролирует дифференцировку стволовых клеток костного мозга. В условиях недостатка кислорода в организме эритропоэтин в течение нескольких часов трансформирует недифференцированные клетки костного мозга в эритроциты. При должном уровне эритропоэтина в почках синтез гемоглобина в костном мозге протекает активно. Хронические болезни почек приводят к прогрессивным потерям эритропоэтин-синтезирующих клеток, что является причиной снижения синтеза эритропоэтина и развития анемии. В настоящее время эритропоэтин получают методом генной инженерии.

В моче животного содержится свыше 200 различных органических и неорганических компонентов. Состав мочи формируется из компонентов крови, однако отличия их по составу весьма значительны. В частности, моча не содержит в норме таких компонентов плазмы крови, как белки, полипептиды, глюкоза. Экскреторная функция почек находится под контролем центральной нервной системы, гормонов

гипофиза и надпочечников. Поэтому болевые ощущения и стрессовые ситуации могут рефлекторно вызвать анурию (прекращение образования мочи), а болезни ЦНС, гипофиза, надпочечников могут привести к полиурии (повышенное выделение мочи).

Органические компоненты мочи представлены в основном азотсодержащими веществами – продуктами обмена белков. Одним из таких веществ мочи крупного рогатого скота является мочеви́на. На ее долю приходится более 80% от общего азота мочи. Количество выделяемой мочи увеличивается при скармливании рационов, богатых белками. В моче жвачных содержится небольшое количество мочевой кислоты, образующейся при катаболизме пуриновых оснований.

В моче содержится креатин и креатинин – ангидрид креатина. Креатин играет важнейшую роль в метаболизме макроэргических фосфатов. Количество креатинина в моче зависит от функциональной активности мышечной ткани животного, где креатинфосфат обеспечивает энергией мышечное сокращение. Креатин находится в моче в очень небольших количествах, тогда как содержание креатинина составляет у крупного рогатого скота 0,09%. Увеличение креатина в моче при диабете, миозитах, мышечных дистрофиях при недостаточности витамина Е приводит к развитию креатинурии.

Моча жвачных в значительном количестве содержит гиппуровую кислоту (комплекс бензойной кислоты и глицина).

В сутки с мочой коровы выделяется до 150 г этой кислоты. В моче жвачных содержится небольшое количество индоксилсерной кислоты (индикан). Увеличение ее количества в моче свидетельствует о скорости гниения белков в толстом кишечнике, о функциональном состоянии печени, преджелудков. Из безазотистых компонентов в моче постоянно присутствуют органические кислоты, такие как щавелевая, молочная, лимонная, масляная, ацетоуксусная, глюконовая, фенолы.

На долю минеральных соединений мочи приходится около 40% ее плотного осадка. Анионы мочи представлены хлором, остатками фосфорной и серной кислот. Постоянными катионами мочи являются: натрий, калий, кальций, магний и аммонийный ион. Выделение с мочой натрия и калия превышает выделение кальция и магния, так как щелочно-земельные элементы в значительной степени выделяются из организма желудочно-кишечным трактом. Значительное увеличение уровня аммонийных ионов (аммиака мочи) наблюдается при ацидозах.

Признаком патологии может быть обнаружение в моче компонентов, которых в норме нет. В моче здоровых животных отсутствует белок. То небольшое количество полипептидов, которое может выделяться, не обнаруживается обычными качественными реакциями, используемыми в практической работе. Наиболее простым способом обнаружения являются реакции, основанные на осаждении белка концентрированными кислотами (азотная, сульфосалициловая).

Обнаружение белка в моче (протеинурия), главным образом альбумина, всегда указывает на поражение почек или мочевыводящих путей. При выраженном поражении клубочковых мембран в моче могут находиться белки сравнительно высокой молекулярной массы, такие как бета- и гамма-глобулины. Однако возможна алиментарная протеинурия, которая имеет место при высоком содержании белков в рационе. Она рассматривается как физиологическая, так как в этом случае не наблюдаются морфологических поражений почек. Ничтожное количество глюкозы, выделяемое с мочой здоровым организмом (10–20 мг на 100 мл), не обнаруживается обычными методами лабораторного анализа. Выделение глюкозы с мочой (глюкозурия) может быть алиментарного характера при кормлении животных кормами, богатыми углеводами. Более частой причиной глюкозурии является сахарный диабет, вызванный недостаточным уровнем инсулина в крови. Отличить почечную глюкозурию от глюкозурии при сахарном диабете можно путем определения концентрации глюкозы в крови: при диабете концентрация глюкозы в крови повышена, а при почечных болезнях она остается нормальной.

Кетонурия (ацетонурия) имеет место при повышенном содержании в моче кетоновых тел (ацетон, ацетоуксусная и бета-гидроксимасляная кислота). Кетоновые тела – нормальный компонент крови и в норме в моче они не обнаруживаются. Кетонурия наблюдается при кетозах коров. При этом животные получают рационы, богатые жиром и белками. При кетонурии ацетон выводится из организма не только с мочой, но и с молоком и выдыхаемым воздухом. Наличие кетоновых тел в моче легко можно определить, используя реактив Лестраде: нитропруссид натрия – 1,5 г, сернокислый аммоний – 50,0 г, углекислый натрий – 25,0 г. Розово-фиолетовая окраска мочи, наблюдаемая при внесении в нее данного реактива, свидетельствует о кетонурии.

Билирубинурия – повышенное выведение с мочой билирубина. Через почечные мембраны может проходить только прямой билирубин, образующийся в печени. Патология паренхимы печени сопровождается распадом части печеночных клеток, повышением проницаемости клеточных мембран этого органа. В результате прямой билирубин из печени поступает в кровь, а затем в почки, где путем фильтрации попадает в первичную, а затем во вторичную мочу. Превращение билирубина в уробилиноген происходит в тонком кишечнике. Большая часть уробилиногена выделяется с каловыми массами, а 10–20% его реабсорбируется из кишечника в печень, где разрушается. В норме этот реабсорбированный уробилиноген из печени поступает в кишечник. Однако при патологии печени часть его вследствие повышения проницаемости мембран клеток поступает в кровь и далее в мочу. Таким образом, уровень уробилиногена и уробилина в моче зависит от многих факторов, в частности, от количества билирубина, поступающего с желчью в кишечник, от способности кишечной микрофлоры превращать билирубин

в уробилиноген, от способности печени поглощать его из крови после всасывания в кишечнике, от функционального состояния почек.

К патологическим образованиям следует отнести и мочевые камни, выпадающие в почках вследствие нарушения состава рационов, понижения растворимости солей по причине изменения концентрации ионов H^+ в моче. Обычно камни принято делить на образованные солями мочевой, щавелевой или фосфорной кислоты. В кислой моче могут иметь место натриевые и калиевые мочекислые соли (ураты). Наличие кирпично-красного окрашивания осадка мочи при ее стоянии указывает на наличие уратов. Однако большая часть мочевых камней обычно представлена в виде оксалата кальция или из смеси различных молей. В норме оксалат кальция в кислой или щелочной моче находится в растворенном состоянии по причине присутствия в ней кислого фосфорнокислого натрия.

Желтую окраску моче придают урохромы, производные желчных пигментов, появляющиеся в результате распада гемоглобина. При хранении мочи урохромы окисляются и моча темнеет.

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Эндокринная система представляет собой совокупность желез внутренней секреции, которые функционально связаны с нервной системой и совместно с ней осуществляют регуляцию обмена веществ в организме. Эндокринные органы выделяют в кровь особые вещества – гормоны, которые передают информацию на клетки-мишени, где они вызывают ответную реакцию в виде изменения биохимических процессов. Помимо гормонов существуют и другие биологически активные вещества, вырабатываемые вне клеток эндокринной системы. Выделяемые сигнальные вещества могут оказывать действие непосредственно в тех клетках, где они синтезируются (аутокринное действие), а также на близлежащие клетки (паракринное действие). Среди них выделяют гистамин, ацетилхолин, простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, цитокины. Существуют некоторые биологически активные вещества, которые могут действовать как медиаторы в синапсах и как, собственно, гормоны дистантного действия (например, окситоцин, адреналин). В связи с этим довольно трудно создать жесткую классификацию биологически активных веществ. В рамках данного пособия объектом изучения является классическая эндокринная система, включающая в себя центральные и периферические эндокринные железы. Можно выделить ряд общих свойств, характерных для гормонов:

1. Гормоны обладают дистантным действием – с током крови переносятся от места их синтеза к клеткам мишеням.
2. Гормоны обладают строгой специфичностью действия.
3. Гормоны изменяют скорость обычных биохимических реакций в клетке (но не инициируют новые).
4. Гормоны оказывают свое действие в чрезвычайно малых концентрациях.
5. Для гормонов характерна генерализованность – распространенность по всему организму.
6. Для гормонов характерен довольно короткий период жизни.

Гормоны, выделяясь в кровь, связываются с белками-транспортёрами, и лишь незначительная их часть находится в свободном (биологически активном) состоянии. У гормонов есть свои транспортные белки, которые выполняют следующие функции:

- предохранение от действия плазменных протеаз белковых и пептидных гормонов;
- создание гормонального депо в кровяном русле;
- возможность циркуляции в крови стероидных и тиреоидных гормонов в достаточно высоких концентрациях;
- предохранение мелких молекул гидрофильных гормонов от почечной фильтрации.

Существуют специфические и неспецифические транспортные белки:

- кортизол-связывающий глобулин (транспорт кортизола);
- тироксин-связывающий глобулин (транспорт тиреоидных гормонов);
- секс-стероид-связывающий глобулин (транспорт половых гормонов);
- альбумин и преальбумин (транспорт стероидных и тиреоидных гормонов).

Ряд гормонов (катехоламины, некоторые пептидные гормоны) циркулируют в свободном состоянии (O. V. Sjaastad et al., 2003). Это можно объяснить следующим образом: те пептидные гормоны, которые выделяются гипофизом, могут транспортироваться к клеткам-мишеням, минуя печень, так как анатомически сосуды, выносящие кровь от головы через переднюю полую вену, впадают сразу в правое предсердие. Что касается гормонов мозгового вещества надпочечников, то следует уточнить, что, во-первых, местом приложения их действия является печень: в этом органе адреналин активирует гликогенолиз, а во-вторых, катехоламины выделяются не только надпочечниками, но и нервными клетками. Гормоны подвергаются деградации в клетках-мишенях с помощью ферментов, а также с участием ферментных и транспортных систем печени и почек.

Железы внутренней секреции довольно быстро реагируют на изменение внешних и внутренних условий (режим содержания, характер кормления, температура окружающей среды, наличие инфекционного заболевания и т. д.), изменяя секрецию гормонов и сохраняя гомеостаз. Регуляция синтеза и секреции гормонов осуществляется целым комплексом механизмов и факторов, которые в здоровом организме работают как хорошо настроенный инструмент. Известно, что гормоны синтезируются у всех видов животных (в том числе у человека, птиц, рыб, насекомых), за исключением простейших и микроорганизмов.

Сфера влияния гормонов довольно широка, и охватывает следующие процессы:

- рост и развитие организма;
- пищеварение;
- использование клетками нутриентов (метаболизм);
- водно-электролитный баланс;
- репродукция.

Механизм действия гормонов

Для всех гормонов начальный этап действия заключается в связывании со специфическим клеточным рецептором, которое запускает каскад реакций, приводящих к изменению количества или активности ряда ферментов, что и формирует метаболический ответ клетки. Все гормональные рецепторы представляют собой белки (в основном глико- или фосфопротеины), нековалентно связывающие гормоны. Считается, что в

основе аффинности связи гормона с рецептором лежит комплиментарность распределения электрических зарядов и водородных связей, а также конформативной структуры белка. Это означает, что гормон и рецептор подходят друг другу не только как ключ к замку, но и соответствующие поляризованные полюсы и участки, способные к образованию водородных связей, так же идеально совмещаются. Некоторые ионные каналы клеточных мембран, а также помпы и транспортеры имеют участки для связывания гормонов. Однако следует подчеркнуть, что имеется возможность взаимодействия рецепторов с иными веществами, в результате чего блокируется действие гормона. Степень гормонального воздействия на клетку зависит не только от количества гормона, но и от числа специфических рецепторов к нему.

Все изученные гормоны по механизму действия разделены на две группы:

- Стероидные и тиреоидные гормоны.
- Гормоны-белки, полипептиды и аминокислоты.

Механизм действия стероидных и тиреоидных гормонов

Гормон проникает в клетку и связывается со специфическим белком-рецептором. Гормон-рецепторный комплекс проникает в ядро и вступает во взаимодействие с определенными участками ядерной ДНК, а именно, с регуляторными участками генов, которые носят название гормон-респонсивные элементы. Эти короткие симметричные фрагменты ДНК выполняют функции усилителей транскрипции. Результатом этого взаимодействия является образование особой матричной РНК, которая выходит из ядра и способствует синтезу на рибосомах белка или белка-фермента. Таким образом, стероидные и тиреоидные гормоны проявляют свое действие на уровне генов, изменяя интенсивность синтеза белка.

Механизм действия гормонов-белков и полипептидов

Большинство гидрофильных гормонов не способно проходить через липофильную клеточную мембрану. Поэтому передачу гормонального сигнала в клетку осуществляют мембранные рецепторы. Рецепторы – это интегральные мембранные белки, которые связывают гормоны на внешней стороне мембраны. Связывание гормона с рецептором на поверхности клетки приводит к конформационным изменениям и активации белкового рецептора. Существуют рецепторы трех типов, действие которых несколько различается. Таким образом, связывание гормона с одним из трех мембранных рецепторов влечет за собой один из вариантов внутриклеточного ответа, результатом которого является активация внутриклеточной протеинкиназы, изменение концентрации ионов или синтез вторичных мессенджеров (посредников). Ко вторичным мессенджерам относятся цАМФ, Ca^{++} , инозитолтрифосфат, диацилглицерол, цГМФ. Эти мессенджеры способны прямо

или косвенно воздействовать на ход биохимических реакций в клетке за счет увеличения в клетке концентрации Ca^{++} или активирования ферментов протеинкиназ. Протеинкиназы в свою очередь фосфорилируют другие ферменты с помощью АТФ, увеличивая, таким образом, их активность.

Таблица 5

Функциональная классификация гормонов

Орган секреции гормона	Гормон	Химическая природа гормона
Гипоталамус	Рилизинг-факторы	Полипептиды
Гипофиз (передняя доля)	Адренокортикотропный гормон Соматотропный гормон Пролактин Липотропный гормон Тиреотропный гормон Фолликулостимулирующий гормон Лютеинизирующий гормон	Полипептид Белок Белок Белок Гликопротеид Гликопротеид Гликопротеид
Средняя доля гипофиза	Меланоцитостимулирующий гормон	Полипептид
Нейрогипофиз	Вазопрессин Окситоцин	Полипептид Полипептид
Щитовидная железа	Тироксин Трийодтиронин Тиреокальцитонин	Производное тирозина Производное тирозина Полипептид
Паращитовидные железы	Паратгормон	Белок
Поджелудочная железа	Инсулин Глюкагон Соматостатин Панкреатический полипептид	Белок Полипептид Белок Полипептид
Надпочечники (корковое вещество)	Альдостерон, кортизол, кортикостерон, андрогены, эстрогены, прогестерон	Производные холестерина
Надпочечники (мозговое вещество)	Адреналин, норадреналин	Производные тирозина (катехоламины)
Яичники	Эстрадиол, прогестерон	Производные холестерина
Семенники	Тестостерон, эстрогены	Производные холестерина
Почки	Ренин Эритропоэтин 1,25-дигидроксихолекальциферол	Белок Гликопротеид Производное холестерина
Сердце	Предсердный натрий-уретический пептид	Полипептид
Шишковидная железа	Мелатонин	Производное триптофана

Необходимо отметить, что итогом влияния гормонов любой природы на клеточный метаболизм является изменение скорости и интенсивности биохимических реакций. Гормоны реализуют свое действие с помощью ферментов, изменяя скорость их синтеза или активность. В качестве примера можно привести действие кортизола на организм, точнее только одну из сторон метаболизма этого гормона. Известно, что под влиянием кортизола повышается концентрация глюкозы в крови. Как это происходит? На самом деле гормон увеличивает синтез в клетках ряда ферментов. Тканевые протеазы катализируют гидролиз мышечных белков и высвобождение аминокислот. Печеночные трансаминазы (АЛТ, АСТ) способствуют переаминированию глюкогенных аминокислот и высвобождению кетокилот для глюконеогенеза (например, важнейший поставщик пировиноградной кислоты – аланин подвергается воздействию аланинаминотрансферазы). И, наконец, ферменты, активирующие сам глюконеогенез, способствуют синтезу молекул глюкозы. Вышеописанное можно представить в виде схемы:

Белок → аланин → пировиноградная кислота → глюкоза

Но все этапы перехода от одного вещества к другому катализируют ферменты. Таким образом, кортизол изменяет активность ферментов, участвующих в этой цепи. Мы видим только конечный результат – увеличение концентрации глюкозы, но становится понятным, какой сложный, многоступенчатый процесс регулируется одним гормоном.

Гипоталамус

Гипоталамус осуществляет связь между центральной нервной системой и железами внутренней секреции. Здесь локализируются высшие центры симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, регулирующие артериальное давление, проницаемость сосудов, теплопродукцию, теплоотдачу, аппетит и ряд других обменных процессов. Гипоталамус осуществляет регуляцию деятельности желез внутренней секреции как через гипофиз (трансгипофизарно), так и минуя его (парагипофизарно). В свою очередь деятельность гипоталамических центров находится под контролем других отделов ЦНС и особенно коры головного мозга (В. В. Потемкин, 1999). Регуляция секреции тропных гормонов гипофиза осуществляется рилизинг-факторами (рилизинг-гормонами) гипоталамуса. Рилизинг-факторы подразделяются на статины и либерины, которые воздействуют на соответствующие клетки передней доли гипофиза, побуждая или наоборот, запрещая выработку тех или иных тропных гормонов.

Классификация релизинг-факторов гипоталамуса

Название гипоталамического релизинг-фактора	Влияние на гипофиз
Кортикотропин-релизинг гормон (КРГ) – котиколиберин	Стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) и липотропина
Тиреотропин-релизинг гормон (ТРГ) – тиреолиберин	Стимулирует секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина
Пролактин-релизинг гормон (ПРГ) – пролактолиберин	Стимулирует секрецию пролактина
Соматотропин-релизинг гормон (СТРГ) – соматолиберин	Стимулирует секрецию соматотропного гормона (СТГ)
Гонадотропин-релизинг гормон (ГРГ) – гонадолиберин	Стимулирует секрецию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов
Пролактин-релизинг-ингибирующий гормон (ПРИГ) – пролактостатин	Подавляет секрецию пролактина
Соматотропин-релизинг-ингибирующий гормон (СРИГ) – соматостатин	Подавляет секрецию соматотропного (СТГ) и тиреотропного (ТТГ) гормонов
Кортикотропин-релизинг-ингибирующий гормон (КРИГ) – кортикостатин	Подавляет секрецию адренокортикотропного (АКТГ) гормона

Регуляторами секреции релизинг-факторов и поступления их в кровь служат моноамины (дофамин, норадреналин, серотонин). Последние продуцируются нервными клетками, расположенными в медиобазальной части гипоталамуса. Таким образом, выделение релизинг-гормонов находится под контролем центральной нервной системы. В супраоптических ядрах переднего гипоталамуса вырабатывается преимущественно вазопрессин (антидиуретический гормон), а в паравентрикулярных ядрах – окситоцин, которые затем накапливаются в задней доле гипофиза, представляющую собой не железу, а секреторную гранулу, депонирующую данные гормоны.

Гипофиз

Гипофиз – одна из важнейших желез внутренней секреции. Вместе с гипоталамусом образует единую морфофизиологическую систему, регулирующую различные стороны обмена веществ. Гипофиз состоит из трех долей – передней, средней и задней. В передней доле выделяются как пусковые (ТТГ, АКТГ, ФСГ, ЛГ, соматотропный

гормон), так и гормоны-исполнители (пролактин и липотропный гормон). В целом функции гормонов аденогипофиза оказывают тропное воздействие на периферические железы-мишени и структуры головного мозга. Тропный эффект заключается в стимуляции пролиферации и регенерации, а также в активации процессинга, синтеза и выделения веществ.

Тиреотропный гормон

Гормон стимулирует развитие и деятельность щитовидной железы. По химической структуре является сложным белком – гликопротеином с молекулярной массой 23 000–32 000. Молекула гормона состоит из α - и β -субъединиц. α -субъединица имеет одинаковое строение у разных видов животных и человека, а также с лактотропным гормоном. Специфическая биологическая активность гормона определяется свойством и β -субъединицы. Синтез тиреотропина контролируется центральной нервной системой и гормоном гипоталамуса тиреолиберинем. При увеличении в крови концентрации гормонов щитовидной железы синтез тиреотропина тормозится по принципу отрицательной обратной связи за счет снижения секреции тиреолиберина. Если уменьшается в крови концентрация гормонов щитовидной железы, то стимулируется секреция тиреолиберина, который способствует выделению гипофизом тиреотропного гормона. Последний стимулирует гормонопоз тироксина и трийодтиронина и выделение их в кровь. Тиреотропный гормон оказывает пролиферирующее действие на клетки фолликул щитовидной железы – основной мишени гормона. Митогенный эффект ТТГ дополняется увеличением объема эпителиальных клеток, что приводит к увеличению секреции коллоида в полость фолликул. Синтез тиреоглобулина и активация йодной помпы в базальной мембране тиреоцита приводит к усилению синтеза йодсодержащих гормонов.

Адренокортикотропный гормон

Адренокортикотропный гормон по химической структуре является неразветвленным полипептидом, состоящим из 39 аминокислотных остатков с молекулярной массой 4500. Биосинтез гормона находится под контролем кортиколиберина. Многие гормоны, выделяемые при стрессе, активируют секрецию АКТГ. Так, синтез гормона в гипоталамо-гипофизарной системе активируется катехоламинами (адреналином, норадреналином) через β -адренорецепторы. Существует и еще ряд факторов, влияющих на выработку АКТГ. Обнаружено, что вазопрессин, окситоцин, ангиотензин II, интерлейкины (IL-1, IL-6) стимулируют высвобождение АКТГ, а кортикостатин, гамма-интерферон, тиреолиберин, гонадолиберин, наоборот, подавляют его секрецию. Кортикотропин, в первую очередь, выполняет роль пускового гормона, действуя на корковое вещество надпочечников. Наибольшее количество

рецепторов к АКТГ в коре надпочечников имеется в пучковом слое, в котором преимущественно синтезируются глюкокортикоиды. В меньшей степени стимулируется выделение андрогенов и альдостерона. Более детально этот процесс протекает следующим образом: кортикотропин запускает процесс фосфорилирования холестерина плазмолеммы с последующим поступлением его в клетку. Дополнительно происходит синтез цитохрома P450, который способствует транспорту в митохондрии молекулы холестерина, где осуществляется его превращение в прегненолон – предшественник стероидных гормонов. Кортикотропин способствует также поддержанию массы надпочечников за счет процессов клеточной пролиферации. Кроме того, этот гормон оказывает и венадпочечниковое действие, которое заключается в усилении мобилизации жира из депо, стимуляции поглощения аминокислот и глюкозы мышечной тканью, а также влиянии на процессы пигментации и секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Последняя функция иллюстрирует синергические взаимоотношения гипофизарно-адреналовой системы с поджелудочной железой в условиях стресса. Поскольку инсулин активирует трансмембранный перенос глюкозы и подавляет аппетит, очевидно, что антистрессовое влияние этого гормона проявляется в улучшении снабжения клеток (особенно нервных) глюкозой. Адренокортикотропный гормон участвует в регуляции еще одного смежного со стероидогенезом процесса: он активирует пентозофосфатный путь окисления глюкозы. Восстановленные в результате молекулы НАДФН₂ необходимы для синтеза холестерина, а также в гидроксировании стероидов и образовании глюкокортикоидов. Интересно влияние АКТГ на гонады: с одной стороны, гормон неспецифически способствует синтезу тестостерона в клетках Лейдига, а с другой стороны, он ингибирует его выделение. Этим объясняется феномен подавления секреции андрогенов у самцов в условиях нейрогенного стресса.

Гонадотропные гормоны

К гонадотропным гормонам относят фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеонизирующий (ЛГ) гормоны. Молекулы ФСГ и ЛГ представляют собой двухцепочечные гликопротеины, у которых α -субъединица является общей для каждого гликопротеина и имеет одинаковую последовательность аминокислот, β -субъединица отличается среди гликопротеинов по последовательности расположения входящих в нее аминокислот. Именно β -субъединица отвечает за гормональную специфичность. Обе субъединицы по отдельности биологически неактивны. Образование гетеродимеров является обязательным условием для проявления биологической активности.

ФСГ оказывает пролиферативное воздействие на фолликулярный эпителий и интерстициальные клетки Лейдига. Совместно с

эстрадиолом ФСГ может индуцировать синтез рецепторов к ФСГ и ЛГ. В яичниках под влиянием этого гормона стимулируется рост и созревание фолликулов, усиливается синтез эстрадиола. В семенниках ФСГ способствует усилению сперматогенеза. Кроме того, фолликулостимулирующий гормон регулирует и половое поведение: брачные игры, выбор самки и т. д. Регуляторами выработки ФСГ, согласно современным представлениям, помимо гипоталамических либеринов являются ингибин и активин, которые продуцируются гранулезными и лютеиновыми клетками яичников, а также клетками цитотрофобласта (Норко Ireland et al., 1994). Влияние на синтез и выделение ФСГ оказывает также и фоллистатин, выделяемый из фолликулярной жидкости. Фоллистатин уменьшает высвобождение ФСГ в культуре гонадотропных клеток гипофиза.

Коровы с гипофункцией яичников, вызванной недостаточной секрецией гонадотропных гормонов, имеют слабовыраженную течку, могут не приходить в охоту и не осеменяться. В таких случаях показано применение препаратов, содержащих ФСГ (сыворотка жеребых кобыл (СЖК), фоллигон).

Лютеинизирующий гормон – это гликопротеин с молекулярной массой порядка 32–40 тысяч. Функции ЛГ связаны главным образом с завершающим этапом морфофункциональной организации гонад и гаметогенеза. Лютеинизирующий гормон влияет на синтез предшественника стероидных гормонов – прогестерона в яичниках и семенниках, где еще и стимулирует метаболизм прогестерона в тестостерон. ЛГ является основным регулятором синтеза стероидов в яичниках. Рецепторы к ЛГ локализуются на клетках желтого тела, где гормонорецепторные комплексы опосредуют активацию ферментов, участвующих в биосинтезе прогестерона. Под влиянием гормона в яичниках увеличивается количество холестерина, необходимого для стероидогенеза. Мощным стимулом для выброса ЛГ является высокая концентрация эстрадиола в крови перед овуляцией. Считается, что именно лютеинизирующий гормон является ключевым фактором, вызывающим разрыв граафова пузырька и выход яйцеклетки из яичника. Поэтому препараты на основе ЛГ используются для стимуляции овуляции у коров (хорулон). Кроме того, данные препараты эффективны при лечении фолликулярных кист яичников, образованию которых предшествует ановуляторный половой цикл, понижение секреции лютеинизирующего гормона гипофиза.

Соматотропный гормон

Соматотропный гормон (СТГ), или гормон роста, имеет молекулярную массу 22 тыс., синтезируется в соматотрофах – клетках гипофиза. Его секреция в количественном плане превышает в 100–1000 раз секрецию других гормонов передней доли железы.

Основное действие гормона состоит в стимуляции синтеза белков и нуклеиновых кислот в различных тканях. Контроль за синтезом соматотропина осуществляется гипоталамусом путем балансируемого выделения соматолиберина и соматостатина. Ростовые эффекты СТГ могут быть прямыми и опосредованными.

Пролиферацию эпителиальных тканей объясняют, главным образом, прямыми воздействиями соматотропина. В роли посредников анаболического влияния СТГ выступают биологически активные пептиды – соматомедины. Они образуются в печени и почках под влиянием СТГ и обладают свойством резко стимулировать хрящевой рост, а также оказывать инсулиноподобное действие. По сути соматомедины выполняют роль гормонов-исполнителей, а СТГ – роль пускового гормона.

Гормон регулирует практически все виды обмена веществ. Так, на белковый обмен он влияет путем повышения усвоения и транспорта аминокислот, усиления синтеза белков. На углеводный обмен СТГ оказывает влияние путем стимуляции секреции глюкагона, усиления активности ферментов глюконеогенеза, снижения поглощения глюкозы периферическими тканями. Действуя на печень, СТГ повышает содержание в ней гликогена за счет усиления его синтеза. В то же время гормон оказывает контринсулярный эффект, снижая периферическую утилизацию глюкозы. Однако соматотропин стимулирует липолиз, что позволяет использовать энергию окисления жирных кислот для синтетических процессов, роста и развития тканей.

Дефицит СТГ вызывает отставание в росте, карликовость. Животных с недостаточной секрецией гормона выбраковывают. Однако имеются данные о положительном влиянии соматотропина на продуктивность дойных коров. Сегодня СТГ получают генно-инженерными методами и используют в исследованиях для стимуляции роста животных и секреции молока у коров.

Пролактин

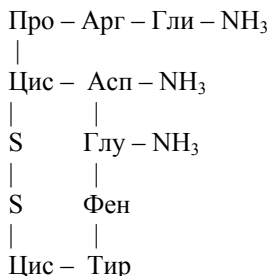
Пролактин – белок с молекулярной массой 23–25 тыс. Основная биологическая роль пролактина – рост молочных желез и регуляция лактации. Это осуществляется путем стимуляции синтеза белка – лактальбумина, жиров и углеводов молока. Пролактин регулирует также образование желтого тела и выработку им прогестерона, влияет на водно-солевой обмен, задерживая воду и натрий в организме, усиливает эффекты альдостерона и вазопрессина, повышает образование жира из углеводов. Пролактин угнетает продукцию гонадотропных гормонов. Уровень этого гормона в крови коров повышается в конце беременности, во время лактации.

Гормонами задней доли гипофиза являются октапептиды окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон). Однако в задней доле гипофиза эти гормоны не образуются, а лишь накапливаются в

гранулах с нейрофизинами, транспортируются по аксонам и собираются в терминальных отделах аксонов, где они хранятся до соответствующих импульсов, которые вызывают их выброс.

Вазопрессин

Вазопрессин относится к циклическим пептидам, состоит из девяти аминокислотных остатков:



Вазопрессин осуществляет контроль над процессом реабсорбции осмотически свободной воды в дистальных почечных канальцах. Гормон воздействует на специальные каналы, называемые аквапорами, усиливая транспорт молекул воды из просвета канальцев в кровяное русло. Таким образом, под влиянием антидиуретического гормона снижается объем и увеличивается плотность мочи. Поэтому вазопрессин известен как антидиуретический гормон.

Вазопрессин является одним из важнейших факторов поддержания осмолярности внеклеточной жидкости. При увеличении осмолярности крови, клетки находятся под угрозой сморщивания (плазмолиза), так как основным осмотически активным веществом является натрий. В таких условиях через плазматическую мембрану, которая не пропускает натрий, молекулы воды свободно устремляются в межклеточную жидкость. Гипоталамические осморорецепторы в такой ситуации дают сигнал, побуждая нейросекреторные клетки усилить выработку гормона, под влиянием которого в организме сберегается вода. Снижение объема циркулирующей крови также является фактором, побуждающим выделение вазопрессина. В этом случае передаточным звеном являются сосудистые барорецепторы, которые улавливают снижение кровяного давления.

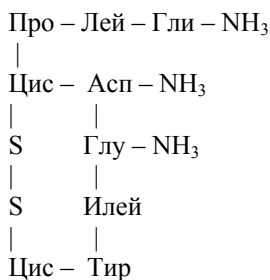
Вазопрессин препятствует обезвоживанию организма, что особенно важно при таких патологических состояниях, как диарея, рвота, кровопотеря. Кроме того, гормон сберегает клетки от плазмолиза при увеличении концентрации растворенных в плазме веществ, особенно хлорида натрия. В условиях стресса секрецию вазопрессина активируют норадреналин и ангиотензин II. Также установлено влияние гормона на поддержание объема спинномозговой жидкости и внутричерепного

давления. Исследования последних лет показали стимулирующее влияние вазопрессина на такие процессы, как транспорт глюкозы в нейроны, гликолиз и глюконеогенез в печени.

Синтезированы аналоги вазопрессина, антидиуретический эффект которых превосходит в 30 раз активность нативного гормона.

Окситоцин

Молекула окситоцина по структуре аналогична вазопрессину, но отличается двумя аминокислотными остатками:



Окситоцин воздействует в первую очередь на мускулатуру матки и гладкую мускулатуру альвеол и цистерн молочных желез. Гормон оказывает сильное действие на маточную мускулатуру при родах, а в период лактации способствует эвакуации молока по молочным цистернам. В организме самца гормон усиливает сокращение миоэпителиальных клеток семенников. На сегодняшний день известно, что роль окситоцина гораздо шире, чем участие в родах и лактации у самок и в процессе эякуляции у самцов. Гормон начинает выделяться уже в процессе эмбриогенеза, оказывая многообразные эффекты на закладку и дифференцировку клеток надпочечников, половых желез. Влияние окситоцина распространяется и на центральную нервную систему. Так, гормон оказывает на возбудимость ЦНС тормозящее действие, ингибирует питьевое и пищевое поведение животных. Установлено, что выделение окситоцина подвержено суточным колебаниям. Стимулом для синтеза окситоцина является также нервный импульс при раздражении сосков.

Окситоцин выпускается для применения в ветеринарной медицине в виде раствора для инъекций. Используется для родовспоможения, а также при атонии матки, задержании последа.

Меланоцитостимулирующий гормон

В клетках средней доли гипофиза вырабатывается меланоцитостимулирующий гормон (МСГ), на основе которого синтезируются гормоны семейства проопиомеланокортинов. Этот гормон вырабатывается у всех позвоночных. Особенно большую роль МСГ играет у рыб, рептилий и земноводных, как фактор цветомаскировки к условиям окружающей среды. Клетки-мишени к этому гормону – пигментные

клетки меланоциты, расположенные на коже и в сетчатке глаза (иридофоры). Собственно МСГ по химической структуре является полипептидом, состоящим из 13–22 аминокислотных остатков с молекулярной массой 2 тыс. Различают α - и β -меланотропин, последний обладает видовой специфичностью.

Эффекты МСГ связаны с пигментацией кожи, глаз, шерсти животного. МСГ активирует превращение аминокислоты тирозина в пигмент меланин при участии фермента тирозингидроксилазы. При генетически обусловленной задержке синтеза этого фермента в меланоцитах уровень меланина снижается, что приводит к альбинизму.

Щитовидная железа

Щитовидная железа – один из важнейших органов внутренней секреции. У крупного рогатого скота ее размеры достигают 6–7 см, масса – 15–42 г. Продуктами внутрисекреторной деятельности щитовидной железы являются йодированные гормоны трийодтиронин (T_3) и тироксин (T_4) и нейодированный гормон тиреокальцитонин. Биосинтез йодированных гормонов происходит внутри тироцита, а кальцитонина – в парафолликулярных клетках (К-клетки).

Для образования йодсодержащих гормонов щитовидной железы необходима аминокислота тирозин. Различают четыре этапа биосинтеза тиреоидных гормонов:

- включение йода в щитовидную железу;
- органификация йода;
- процесс конденсации;
- высвобождение гормонов щитовидной железы.

Гормоны щитовидной железы синтезируются из предшественников белков тироглобулинов (мол. м. 660 тыс). Свыше 20 остатков тирозина в молекуле тироглобулина в щитовидной железе ферментативно связываются с йодом, а затем два остатка йодтирозина вступают в конденсацию для превращения предшественника в тироксин. При необходимости тироксин реализуется за счет протеолиза.

Конденсация моноидтирозина с дийодтирозином приводит к получению T_3 , который переходит в активную форму также за счет протеолиза.

Около 70% йода в тироглобулине находится в составе неактивного моно- и дийодтиронина, которые являются химическими предшественниками тиреоидных гормонов.

Тиреоидные гормоны циркулируют в кровотоке в обратимой связи со специфическими белками – тироксинсвязывающим глобулином. Связь тироксинсвязывающего глобулина с тироксином в 4–5 раз крепче, чем с трийодтирозином. Только ничтожное количество тироксина (0,03%) и трийодтиронина (0,3%) находится в крови в свободном

состоянии и является метаболически активной фракцией, способной к диффузии через клеточную мембрану.

При контакте с клетками-мишенями белки плазмы, с которыми связаны гормоны, расщепляются и гормоны выделяются в межклеточную жидкость. Места для связывания гормонов находятся на клеточной мембране, в цитоплазме, митохондриях и ядре. Все клетки организма животного, за исключением мозга и семенников, являются клетками-мишенями для гормонов T_3 и T_4 .

T_3 и T_4 оказывают активное влияние на метаболизм углеводов, белков, липидов, электролитов. Тиреоидные гормоны усиливают кишечную абсорбцию глюкозы. В обмене белков гормоны проявляют катаболическую активность в случае гипертиреоидного состояния организма. Под влиянием тиреоидных гормонов усиливается использование липидов. Гипотиреоидное состояние вызывает задержку воды и электролитов в организме. Эти гормоны стимулируют функцию коры надпочечников, нормализуют функции половых желез.

Эпителиальные клетки щитовидной железы активно извлекают из крови неорганические иодиды, поступающие в организм с кормами и водой. Этот механизм связан с процессом активного транспорта и активностью Na^+-K^+-ATP -азы. Большая часть энергии, используемой клеткой, тратится на Na^+-K^+-ATP -азный насос. Каждая клетка реагирует на гормоны щитовидной железы усилением потребления АТФ за счет окислительного фосфорилирования, что приводит к необходимости усиления поглощения клетками кислорода. Поэтому, вероятно, в этом и заключается основная метаболическая функция этих гормонов щитовидной железы.

Тиомочевина, нитраты снижают биосинтез T_3 и T_4 за счет блокирования реакций окисления йода пероксидазой, что приводит к гипофункции железы с признаками кретинизма (карликовый рост, задержка умственного развития). В этих случаях введение йода в форме иодистого калия приводит к положительным профилактическим результатам.

Нормальная функция щитовидной железы у самок важна для поддержания цикличности воспроизводства. Считают, что при гипофункции щитовидной железы коровы не всегда приходят в охоту, а также рожают мертвых или нежизнеспособных телят. Снижение уровня гормонов щитовидной железы может быть обусловлено дефицитом йода в почве, протеиновой или энергетической недостаточностью рациона. Недостаток селена в рационе, по мнению С. В. Шабунина с соавт. (2007), вызывает снижение функциональной активности щитовидной железы. Низкое содержание йода в почвах служит причиной возникновения эндемического зоба у животных и человека. Заболевание возникает в местностях, где в 25-сантиметровом пахотном слое сухой почвы содержится менее 100 мкг/кг йода.

При гипофункции железа молодняк крупного рогатого скота рождается с низкой массой тела и нарушенным шерстным покровом (И. П. Кондрахин, 2007). При этом щитовидная железа у телят увеличена в объеме и отчетливо выступает на шее. По данным В. Н. Бочкарева с соавт. (2001), на синтез тиреоидных гормонов оказывают ингибирующее влияние соли тяжелых металлов. Эти авторы приводят данные содержания трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови здоровых коров – $4,87 \pm 0,17$ нмоль/л и $97,2 \pm 7,4$ нмоль/л, соответственно.

Таблица 7

Динамика концентрации тиреоидных гормонов в период глубокой стельности и в новотельный период у коров (n = 8) $M \pm m$

Сроки исследования крови	Концентрация трийодтиронина общего, нмоль/л	Концентрация тироксина общего, нмоль/л	Концентрация тироксина свободного, пмоль/л
30 дней до отела	$3,78 \pm 0,03$	$100,51 \pm 1,49$	$18,22 \pm 0,52$
25 дней до отела	$4,42 \pm 0,07$	$99,47 \pm 2,28$	$12,38 \pm 0,32$
20 дней до отела	$3,36 \pm 0,03$	$87,55 \pm 1,05$	$15,69 \pm 0,14$
15 дней до отела	$3,74 \pm 0,1$	$122,87 \pm 2,09$	$17,74 \pm 0,43$
10 дней до отела	$4,24 \pm 0,02$	$78,18 \pm 1,48$	$16,99 \pm 0,39$
5 дней до отела	$4,35 \pm 0,14$	$107,83 \pm 2,26$	$16,29 \pm 0,66$
2 дня до отела	$3,39 \pm 0,09$	$43,51 \pm 1,02$	$8,42 \pm 0,18$
5 дней после отела	$3,03 \pm 0,13$	$85,17 \pm 0,86$	$11,23 \pm 0,37$
10 дней после отела	$3,76 \pm 0,12$	$84,25 \pm 2,23$	$15,47 \pm 0,47$
15 дней после отела	$3,08 \pm 0,03$	$70,78 \pm 1,74$	$14,49 \pm 0,18$
20 дней после отела	$3,82 \pm 0,06$	$73,96 \pm 1,26$	$16,72 \pm 0,27$
25 дней после отела	$3,29 \pm 0,05$	$82,45 \pm 1,76$	$14,57 \pm 0,46$
30 дней после отела	$3,26 \pm 0,01$	$71,95 \pm 0,89$	$16,97 \pm 0,17$
60 дней после отела	$3,71 \pm 0,03$	$79,88 \pm 0,34$	$12,49 \pm 0,11$

При изучении динамики концентрации гормонов у коров в связи с родами установлено, что уровень тироксина значительно снижается за 24 ч до отела (Б. М. Куртяк, 2006). В таблицах 7 и 8 показаны результаты наших исследований концентрации гормонов щитовидной железы у коров черно-пестрой породы в возрасте 2–5 лет в связи с длительностью лактации и со сроками отела.

Данные, приведенные в таблице 7, иллюстрируют функциональное состояние щитовидной железы в период, сопряженный с

резкими метаболическими изменениями в организме коровы. Однако содержание трийодтиронина не подвержено существенным изменениям, тогда как снижение концентрации общего и свободного тироксина четко выявляются непосредственно перед отелом и в первые дни послеродового периода. Так как именно T_3 является наиболее активным тиреоидным гормоном, то поддержание его постоянной концентрации является приоритетной задачей для регуляторных систем организма животного.

Таблица 8

Динамика концентрации гормонов щитовидной железы у коров в связи со сроком лактации (n = 12), М ± m

Месяцы лактации	Концентрация трийодтиронина общего, нмоль/л	Концентрация тироксина общего, нмоль/л	Концентрация тироксина свободного, пмоль/л
1	3,73±0,03	82,83±1,68	12,82±0,12
2	2,81±0,06	108,8±1,34	14,17±0,23
3	3,15±0,03	111,01±1,67	15,47±0,16
4	3,25±0,11	71,46±1,69	11,14±0,66
5	4,45±0,07	88,57±1,37	12,93±0,07
6	3,04±0,07	86,93±1,2	16,94±0,55
7	4,13±0,12	81,1±2,25	14,23±0,76
8	4,75±0,11	99,57±1,02	14,03±0,3
9	3,16±0,14	80,31±2,43	11,65±0,34
10 и более	4,28±0,04	92,19±1,21	14,96±0,12

Анализируя результаты, представленные в таблице 8, можно отметить, что на протяжении лактации практически не наблюдается выраженных колебаний трийодтиронина в сыворотке крови коров; наименьшее значение концентрации T_3 на втором месяце лактации соответствует подъему уровня общего и свободного тироксина. С пятого месяца после отела содержание общего T_4 не подвергается изменениям. Довольно вариабельный характер изменения концентрации свободного тироксина может объясняться тем, что данная форма гормона является обменным пулом для образования более активного трийодтиронина. Таким образом, снижение концентрации свободного тироксина может свидетельствовать о повышенной потребности в трийодтиронине для организма животного.

В клетках интерфолликулярных островков щитовидной железы (К-клетках) синтезируется еще один гормон – кальцитонин. Он имеет

отличную от тиреоидных гормонов структуру, является полипептидом, состоящим из 32 остатков аминокислот (мол. м. 4,5 тыс.). Основное действие этого гормона заключается в том, что он способствует переходу кальция из крови в костную ткань. Гормон снижает и уровень фосфатов путем их переноса из плазмы крови в мягкие ткани и кости. Секретия кальцитонина регулируется уровнем ионизированного кальция плазмы крови. Так, при повышении концентрации кальция в крови выделение гормона увеличивается и наоборот. Таким образом, происходит регуляция по типу положительной обратной связи.

Действие кальцитонина опосредовано цАМФ. Кальцитонин угнетает остеолиз, блокирует выход кальция из костной ткани, стимулируя при этом почечную элиминацию элемента. Клинические признаки недостаточности кальцитонина у коров не выявлены.

Паращитовидные железы

Паращитовидные железы – небольшие эпителиальные образования, расположенные в виде двух пар на поверхности щитовидной железы. У крупного рогатого скота их размер порядка 8–12 мм. Вырабатывают гормон, который является одним из основных регуляторов обмена кальция и фосфора в организме, – паратгормон (ПТГ).

Паратгормон является полипептидом, состоит из 75–80 аминокислотных остатков с молекулярной массой в среднем 8,5 тыс., период полураспада составляет несколько минут. ПТГ синтезируется в рибосомах главных клеток паращитовидной железы, как предшественник. Перед секретией в кровь отщепляется активная форма гормона. Биосинтез и секретия паратиреоидина контролируется в основном уровнем общего и ионизированного кальция в крови по механизму отрицательной обратной связи; в меньшей степени – уровнем магния.

ПТГ регулирует уровень кальция в сыворотке крови посредством прямого воздействия на определенные клетки организма, которые локализируются главным образом в костях и почках. Гормон блокирует реабсорбцию фосфата и, наоборот, повышает обратное всасывание кальция почечными канальцами.

Регуляция минерального обмена включает в себя взаимодействие ПТГ, кальцитонина и витамина D. Воздействуя на почечные клетки, паратгормон повышает в них окисление 25-гидрокси-холекальциферола в 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол), который является активированным метаболитом витамина D. В свою очередь кальцитриол проявляет гормональную активность, заключающуюся в усилении абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте.

В остеокластах костной ткани ПТГ блокирует цикл Кребса на стадии образования лимонной кислоты. Сдвиг pH вследствие этого в

кислую сторону активирует фосфатазы, разрушающие фосфат кальция. Освободившийся Ca^{2+} образует водорастворимые цитраты, которые вымываются с кровью из костной ткани, способствуя резорбции остеокластов. Кроме того, ПТГ усиливает транспорт ионов кальция в плаценту и молоко, а также увеличивает абсорбцию кальция в тонком кишечнике совместно с 1,25-дигидроксиголекальциферолом.

Прямым эффектом паратгормона является и остеолиз. При снижении уровня кальция в крови усиливается секреция паратгормона, что приводит к выходу кальция и фосфора из костной ткани в кровь. Напротив, увеличение концентрации кальция в крови блокирует выделение паратгормона.

Поджелудочная железа

Поджелудочная железа у крупного рогатого скота находится у брыжейке вдоль двенадцатиперстной кишки, ее масса порядка 350–500 г. Железа осуществляет внешнюю и внутреннюю секрецию. Большая ее часть (около 95%) выполняет экзокринную функцию, которая заключается в образовании и выделении в просвет кишечника различных пищеварительных ферментов. Внутрисекреторная часть железы представлена островками Лангерганса, в которых существует несколько типов клеток. α -клетки продуцируют глюкагон, β -клетки – инсулин, δ -клетки – соматостатин, G-клетки – гастрин, F-клетки – панкреатический полипептид. Имеются данные, что эндокринное действие в поджелудочной железе осуществляют около 2,5 тыс. клеток (O. V. Sjaastad et al., 2003). По данным этих авторов, наибольшим числом из них представлены β -клетки (порядка 60–70%), на втором месте по численности α -клетки (20–25%). На долю δ -клеток приходится около 10% клеточной массы островков Лангерганса.

Инсулин является одним из важнейших регуляторов обмена веществ. Гормон в первую очередь отождествляют с углеводным обменом ввиду его гипогликемического действия. На самом деле его влияние распространяется также на белковый и жировой обмен, проявляющееся в усилении анаболических процессов.

В молекулу инсулина входит 51 аминокислотный остаток. Для сохранения биологической активности аминокислоты в молекуле инсулина соединяются между собой в виде пептидов, составляющих две полипептидные цепи – короткую цепь А (21 аминокислотный остаток) и длинную цепь В (30 аминокислотных остатков). Полипептидные цепи А и В соединены между собой двумя дисульфидными мостиками.

Инсулин синтезируется в β -клетках островков Лангерганса. Гормон вырабатывается в виде проинсулина (84 аминокислотных остатка), из которого в аппарате Гольджи образуется инсулин и С-пеп-

тид. Из аппарата Гольджи инсулин, С-пептид и частично проинсулин поступают в везикулы, где инсулин связывается с цинком и депонируется в кристаллическом состоянии в секреторных гранулах β -клеток. Под влиянием различных стимулов инсулин освобождается от цинка и поступает в прекапиллярное пространство. С кровью воротной вены инсулин поступает в печень, где некоторое его количество инактивируется под воздействием инсулиназы. Часть инсулина, не разрушенного в печени, связывается с белками, а часть остается в свободном состоянии. Из печени гормон поступает в кровь и переносится к органам и клеткам-мишеням.

Установлено, что свободный инсулин оказывает биологическое действие на все инсулин-чувствительные клетки, а связанный – только на жировую ткань, так как в ней имеются пептидазы, высвобождающие гормон из связанного состояния (В. В. Потемкин, 1999). Гормон имеет довольно короткий период полужизни – около 5–8 минут.

Главным биологическим стимулятором продукции инсулина является глюкоза, вступающая во взаимодействие с рецепторами плазматической мембраны β -клеток. Под влиянием притока к поджелудочной железе большого количества глюкозы синтез инсулина повышается, а с уменьшением ее количества понижается. Стимуляторами освобождения секреции инсулина являются также АКТГ, СТГ, глюкокортикоиды, глюкагон, аминокислоты и другие биологически активные вещества. Соматостатин, вырабатываемый в гипоталамусе и в δ -клетках поджелудочной железы, является ингибитором выделения инсулина. Кроме того, в регуляции секреции инсулина принимают участие парасимпатическая (стимулирует) и симпатическая (подавляет) нервная система. Важную роль в регуляции высвобождения гормона играет блуждающий нерв.

Влияние инсулина на концентрацию глюкозы в крови осуществляется по-разному:

- путем повышения проницаемости клеток тканей для глюкозы;
- за счет стимуляции синтеза гликогена (усиление синтеза гликогенсинтазы) и угнетения его катаболизма;
- повышением потребления глюкозы на продукцию АТФ;
- в результате угнетения глюконеогенеза (подавление синтеза основных ферментов этого процесса).

Инсулин оказывает влияние на обмен липидов. Запасы липидов в организме увеличиваются за счет стимуляции транспорта глюкозы в клетки жировых депо, где глюкоза используется для синтеза триглицерофосфатов и глицеридов. Инсулин ингибирует гормон-чувствительную липазу, которая обеспечивает гидролиз триглицеридов, депонированных в жировых клетках. В результате выход свободных жирных кислот в кровь будет замедлен.

После приема животным корма инсулин усиливает синтез жирных кислот:

- путем активации аэробного гликолиза и образования ацетил-КоА митохондрий, что повышает концентрацию в цитозоле цитрата и ацетил-КоА;
- за счет прямой активации ацетил-КоА карбоксилазы, начального фермента синтеза жирных кислот;
- за счет усиления образования НАДФН₂ в пентозофосфатном пути и синтеза АТФ в аэробном гликолизе.

Инсулин также стимулирует транспорт аминокислот внутрь клеток, а следовательно, усиливает синтез белков. Поэтому повышение концентрации инсулина в крови после приема кормов животным противостоит большому увеличению в крови концентрации аминокислот, как и глюкозы. Таким образом, инсулин повышает анаболические процессы в организме, в частности, депонирование жиров и углеводов и синтез белков. Недостаточное выделение инсулина поджелудочной железой приводит к развитию сахарного диабета. Болезнь довольно широко распространена среди людей, встречается у собак и кошек. Однако у полигастричных животных сахарный диабет практически не регистрируется. Тем не менее встречаются сведения о признаках сахарного диабета у коров и бычков при воспалительной инфильтрации клеток Лангерганса (И. П. Кондрахин, 2007).

Препараты инсулина получают из поджелудочных желез крупного рогатого скота и свиней. По продолжительности действия инсулины подразделяются на инсулин короткого (6–8 ч), промежуточного (10–12 ч) и длительного (18–22 ч) действия. Наиболее частые осложнения, вызываемые введением инсулина, – гипогликемия, аллергические реакции.

Соматостатин секретируется в δ -клетках, которые локализованы по периферии островков между α - и β -клетками. Впервые гормон был выделен из гипоталамуса. Молекула гормона представляет циклический пептид из 14 аминокислот.

Механизм действия гормона сегодня не достаточно ясен. Вероятно, его эффекты связаны с блокированием поступления в клетки ионов кальция, необходимого для секреции других гормонов поджелудочной железы. Известно, что соматостатин осуществляет паракринное действие, ингибируя выделение инсулина, глюкагона и гормонов пищеварительной системы (мотилина, гастрина). Результатом действия гормона является снижение секреции пепсина в желудке, подавление экзокринной панкреатической секреции и подавление желчеотделения. Считается, что эффекты соматостатина проявляются не в подавлении синтеза гормонов, а в торможении их выделения в кровь.

Глюкагон – полипептидный гормон, состоящий из 29 остатков 16 аминокислот, молекулярная масса 5,8 тыс. Синтезируется в α -клетках островковой ткани поджелудочной железы. Высвобождение гормона в кровяное русло происходит при снижении концентрации глюкозы в крови. Метаболический эффект гормона проявляется в активации распада гликогена печени и высвобождении молекул глюкозы. Кроме того, глюкагон усиливает липолиз, стимулирует глюконеогенез. Гормон играет очень важную роль в регуляции углеводного обмена у крупного рогатого скота, который имеет существенные отличия от такового у животных с однокамерным желудком.

Несмотря на то что глюкагон является антагонистом инсулина, в то же время он оказывает инсулиноподобный эффект. Таким образом, опосредуется логически обоснованное чередование секреции этих двух гормонов в перерыве между кормлением животных. Биологический смысл заключается в том, что высвободившаяся под влиянием глюкагона глюкоза должна утилизироваться клетками. Трансмембранный ее перенос в большинстве тканей требует обязательного участия инсулина.

Панкреатический полипептид секретируется F-клетками поджелудочной железы. Состоит из 36 аминокислот, имеет молекулярную массу 4200. Гормон активировывает пищеварительные ферменты, вырабатываемые в поджелудочной железе. Проявляет гормональную активность в отношении клеток пищеварительного тракта. На сегодняшний день метаболические процессы, контролируемые панкреатическим полипептидом, изучены недостаточно.

Надпочечники

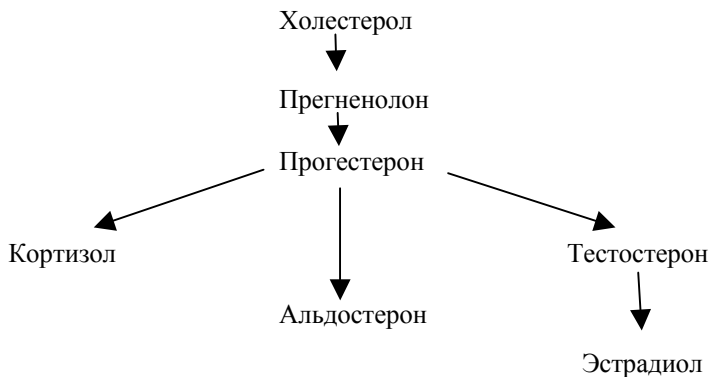
Надпочечники состоят из двух самостоятельных в морфологическом и функциональном отношении структур – коркового слоя и мозгового вещества.

Кора надпочечника является местом синтеза более 50 стероидных структур (кортикостероидов), из которых только несколько имеют важное биологическое значение. Все они являются производными холестерина, который может синтезироваться в самих надпочечниках из ацетата, но большая его часть поступает в железу в виде ЛПНП или ЛПВП, синтезируемых в печени.

Около 25% всего количества холестерина, синтезируемого в организме ежедневно, поступает для синтеза стероидных гормонов в коре надпочечников и половых желез.

Первый этап стероидогенеза – превращение холестерина в прегненолон, являющийся прямым источником всех стероидных гормонов, у позвоночных активируется АКТГ. Стероидные гормоны практически нерастворимы в воде, они быстро используются после

синтеза и не запасаются в клетках. Период полураспада стероидов в плазме составляет 30–90 мин. Печень является основным органом катаболизма стероидных гормонов. Их метаболиты конъюгируют с серной или глюкуроновой кислотами и поступают в кровь, а почки быстро экскретируют их в мочу.



Для стероидных структур коры надпочечников, обладающих биологической активностью, общим признаком является наличие в молекуле 21 углеродного атома и гидроксила при C₁₁.

В коре надпочечников различают три группы гормонов: глюкокортикоиды, минералокортикоиды, андрогены.

Минералокортикоиды

Наиболее значимые представители – альдостерон, дезоксикортикостерон. Основной функцией этих гормонов является регуляция ионного гомеостаза. Органами-мишенями минералокортикоидов являются почки, кишечник, слюнные железы. Биологическая роль альдостерона заключается в регуляции распределения ионов калия, натрия и водорода, а также транспорте этих ионов через клеточные мембраны. Так, минералокортикоиды увеличивают канальцевую реабсорбцию ионов натрия, что сопровождается возрастанием объема циркулирующей крови и уровня артериального давления, а также повышают секрецию ионов калия и водорода в проксимальных почечных канальцах и других эффекторных органах. Таким образом, гормоны с минералокортикоидной активностью являются регуляторами объема внеклеточной жидкости.

По влиянию на минеральный обмен альдостерон в 50–100 раз активнее кортикостерона и почти в 300 раз – кортизола. В продукции альдостерона участвует система ренин-ангиотензин, АКТГ, K⁺. Альдостерон не связан в крови с белком, а поэтому быстро удаляется через почки из организма.

Глюкокортикоиды

Наиболее активными являются кортизол, кортизон и кортикостерон. В системном кровотоке гормоны циркулируют в связанном состоянии с белками плазмы – транскортином и альбумином, лишь десятая часть гормонов находится в свободном состоянии. Эти гормоны активируют катаболические процессы в организме, участвуя в углеводном, липидном и белковом обмене. Они способствуют повышению содержания глюкозы в крови. Это обусловлено, с одной стороны, активацией глюконеогенеза в печени, а с другой – снижением поглощения и утилизации глюкозы на периферии (в основном, жировой и лимфоидной тканями). Однако под влиянием глюкокортикоидов уровень сахара в крови редко выходит за пределы нормативных значений, так как эти гормоны активируют синтез гликогена в печени.

Глюкокортикоиды стимулируют синтез белка в печени, но вместе с тем тормозят синтез и ускоряют распад белка в мышечной, жировой и лимфоидной тканях, а также в коже и фибробластах. Это приводит к высвобождению аминокислот, которые являются основным источником для глюконеогенеза. Кроме того, глюкокортикоиды снижают аффинность рецепторов инсулина и подавляют его секрецию. Эти гормоны стимулируют липолиз, что объясняется понижением ими поглощения и утилизации глюкозы на периферии, однако, в некоторых тканях они, наоборот, усиливают липогенез. Это обусловлено различной чувствительностью рецепторного аппарата в разных клетках.

Основной глюкокортикоид коры надпочечников кортизол (80%). Метаболическое действие кортизола и его аналогов направлено на повышение уровня глюкозы в крови и обеспечение глюкозой нервных клеток в условиях стресса или дефицита в организме углеводов, а также усиление синтеза гликогена в печени. Небольшая часть кортизола в печени превращается в кортизон. Сегодня в клинической практике используются аналоги кортизола в качестве противовоспалительных средств при местном применении.

В целом, эффекты глюкокортикоидов связаны не только с регуляцией различных видов обмена веществ, но и с контролем пролиферативных процессов и активности иммунной системы. Так, под влиянием этих гормонов происходит торможение высвобождения цитокинов (интерлейкинов-1 и -2 и гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов, а также угнетение высвобождения эозинофилами медиаторов воспаления и снижение метаболизма арахидоновой кислоты (В. В. Потемкин, 1999).

Одним из характерных свойств глюкокортикоидов является их иммунодепрессивная активность. Последняя является суммарным

результатом подавления разных этапов иммуногенеза, а именно, миграции стволовых клеток, В-лимфоцитов. Глюкокортикоиды увеличивают скорость клубочковой фильтрации и уменьшают реабсорбцию воды, повышая диурез. Полагают, что это обусловлено угнетением образования вазопрессина.

Уровень кортизола в крови коров может подвергаться изменениям под влиянием ряда факторов – характера кормления, физиологической фазы продуктивности, наличия стрессов, болезней и т. д. В. Н. Бочкарев с соавт. (2001) приводят результаты исследования содержания кортизола у здоровых коров ($47,3 \pm 3,5$ нмоль/л) и сообщает о снижении секреции гормона у коров в аутоиммунном состоянии и последующем ее повышении до $155,7 \pm 12,95$ нмоль/л на 30 день наблюдения. Результаты наших исследований концентрации кортизола в сыворотке крови лактирующих коров, а также сухостойных и новотельных коров черно-пестрой породы приведены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9

Динамика концентрации кортизола в период глубокой стельности и в новотельный период у коров (n = 8), М ± m

Сроки исследования крови	Концентрация кортизола, нмоль/л, М ± m
30 дней до отела	70,89±2,21
25 дней до отела	54,8±1,92
20 дней до отела	39,28±0,81
15 дней до отела	45,95±0,69
10 дней до отела	47,87±0,94
5 дней до отела	45,59±0,53
2 дня до отела	71,23±1,59
5 дней после отела	31,96±1,39
10 дней после отела	25,11±0,39
15 дней после отела	24,94±0,48
20 дней после отела	33,01±0,96
25 дней после отела	31,24±0,47
30 дней после отела	33,14±0,68
60 дней после отела	44,17±1,44

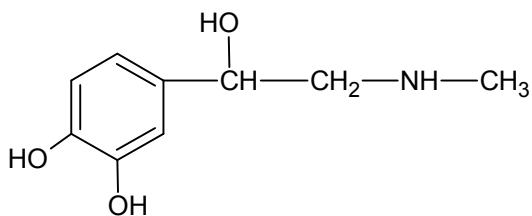
Динамика концентрации кортизола у коров в связи со сроком лактации (n = 12), М ± m

Месяцы лактации	Концентрация кортизола, нмоль/л
1	47,01±1,59
2	82,38±2,24
3	64,04±2,07
4	34,31±0,98
5	44,29±0,85
6	68,5±1,84
7	47,9±1,19
8	34,56±1,25
9	24,47±1,34
10 и более	45,44±0,55

Результаты исследования показывают зависимость секреции кортизола от срока отела. Так, в течение месяца перед родами уровень гормона постепенно падает, однако за 2 дня до отела отмечается активация синтеза кортизола. В дальнейшем, в течение первого месяца лактации уровень кортизола стабилизируется, но становится ниже, чем в последний месяц стельности. При наблюдении динамики концентрации кортизола в продуктивный период у лактирующих коров можно выделить на втором месяце его увеличение, соответствующее пику лактации.

Катехоламины

Мозговой слой надпочечников является продолжением симпатической нервной системы. В хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников и адренергических симпатических волокнах постганглионарных нейронов образуются из тирозина гормоны – адреналин, норадреналин и дофамин, содержащие в своей структуре 3,4-дифенольное (катехоловое) кольцо, а поэтому названные катехоламинами. На долю адреналина приходится порядка 80% всех катехоламинов.



Адреналин

Образующиеся под действием цитозольных ферментов норадреналин и адреналин в окончаниях симпатических нервов и мозговом слое надпочечников поступают в секреторные гранулы, что предохраняет их от действия ферментов деградации. В хромоаффинных гранулах мозгового слоя надпочечников катехоламины прочно связаны с АТФ и специфическими белками – хромогранинами, что предотвращает диффузию гормонов из гранул в цитоплазму.

Адреналин и норадреналин синтезируются также клетками симпатической нервной системы и поэтому рассматриваются как симпатомиметические нейромедиаторы. В норме содержание катехоламинов в крови животного низкое, но при эмоциональных возбуждениях, физических нагрузках их уровень резко возрастает, особенно в мышцах, обеспечивая таким образом защитные реакции организма.

Катехоламины проявляют свои эффекты через посредство адренэргических рецепторов. Их мишенями являются клетки скелетных и сердечной мышц, печени, жировой ткани. Адреналин влияет на углеводный обмен за счет повышения уровня глюкозы в крови в результате ускорения распада гликогена в мышцах и печени.

Эффект адреналина ярко проявляется в ускорении гликолиза в скелетной мышце с накоплением лактата до 500 мг%, который поступает частично в печень, где превращается в гликоген. Адреналин мобилизует гликоген печени, по крайней мере, тремя различными механизмами. Во-первых, через стимуляцию глюкагона. Во-вторых, адреналин связывается на поверхности клеток печени с рецепторами, что приводит на мембране к активации фермента аденилатциклазы с увеличением внутриклеточного уровня цАМФ. В свою очередь, это вызывает два взаимосвязанных эффекта – увеличение скорости гликолиза и понижение скорости гликогенеза. В-третьих, образование инозитолтрифосфата под влиянием адреналина стимулирует реализацию Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума клеток с последующей активацией различных фосфорилз, прежде всего, фосфоорилазы гликогена. Все эти механизмы приводят к повышению уровня глюкозо-6-фосфата, необходимого для гликолиза и получения АТФ в мышцах.

Однако адреналин активирует процессы утилизации глюкозы и через стимуляцию выхода инсулина и тироксина, что имеет важное

значение для мобилизации защитных механизмов в неблагоприятных условиях для организма. В жировой ткани адреналин усиливает липолиз с выходом свободных жирных кислот и глицерина. В скелетных мышцах под влиянием адреналина активируется гликолиз с выходом пирувата и лактата, в то же время подавляется протеолиз и уменьшается выход аланина и глутамина. Также известно, что адреналин усиливает выделение вазопрессина и ренина, что приводит к сохранению воды в организме. Адреналин усиливает и учащает сердечные сокращения, повышает артериальное давление, расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, кишечника, расширяет сосуды мышц и сердца, суживает сосуды кожи, слизистых оболочек и органов брюшной полости.

Норадреналин практически не оказывает влияния на углеводный обмен. Он повышает давление в основном за счет диастолического, вызывая сужение артериол мышц. Кроме того, через α -рецепторы гормон опосредует ряд физиологических проявлений в различных органах: сокращение артериол кожи, слизистых оболочек и органов брюшной полости, сокращение сфинктеров, расширение зрачка. Кроме того, именно норадреналин стимулирует секрецию АКГГ в передней доле гипофиза.

Распад катехоламинов происходит в печени за счет реакций метилирования, окислительного дезаминирования, синтеза парных соединений, выводимых из организма с мочой.

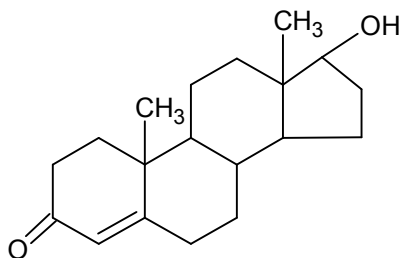
Половые гормоны

Основная функция половых гормонов – обеспечение развития, роста, регуляция репродуктивной системы. Андрогены – мужские половые гормоны, их молекулярная структура включает 19 атомов углерода. Эстрогены – женские половые гормоны, включающие 18 атомов углерода и одно ароматическое ядро, а также прогестерон, представляющий собой структуру C_{21} -стероид.

Андрогены

Андрогены продуцируются в основном в клетках Лейдига семенников, в небольшом количестве – в яичниках и коре надпочечников животных обоих полов. Андрогены влияют на развитие, поддержание и функции мужских репродуктивных органов, на развитие вторичных половых признаков. Они оказывают выраженный анаболический эффект, приводящий к усвоению азота, увеличению мышечной и костной ткани. Влияя на нервную систему, андрогены определяют характерное половое поведение. Рецепторы для андрогенов выявлены в мозге, мышцах и в других тканях-мишенях.

Основной мужской половой гормон – тестостерон (от *лат.* *testis* – семенник), а из мочи самцов выделяют андростерон, являющийся продуктом распада тестостерона.



Тестостерон

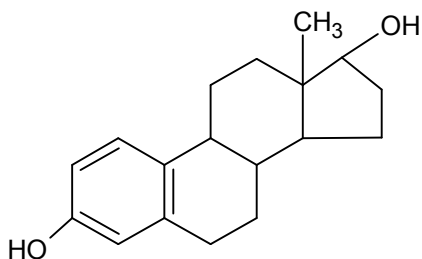
Синтез и выделение андрогенов железами происходит непрерывно. Можно рассматривать тестостерон как прогормон, поскольку в различных тканях вне семенников он трансформируется в 5- α -дигидротестостерон. В клетках-мишенях тестостерон связывается с белками-рецепторами в ядре, вызывая изменения экспрессии генов и метаболизма. Недостаток тестостерона приводит к снижению синтеза белков тканей, ожирению, утрачивается волосяной покров. Функции семенников находятся под контролем ЛГ и ФСГ передней доли гипофиза.

Получил распространение в практике лечения низкой активности мужских половых желез препарат метилтестостерон. Тестостерон-пропионат, эфир тестостерона, обладает более длительным биологическим эффектом, чем нативный гормон, так как медленнее рассасывается в тканях. Печень является основным органом катаболизма тестостерона. Период полураспада его составляет около 20 минут. Продукты распада конъюгируют и выделяются через почки в виде сульфатов и глюконоидов.

Женские половые гормоны

Женские половые гормоны – эстрогены и прогестерон, синтезируются в яичниках, плаценте, надпочечниках в возрастающих количествах во второй стадии беременности и носят циклический характер. Наиболее активные эстрогены (от *греч.* oistros – страстное влечение) – эстрадиол и эстрон, синтезируются в яичниках, тогда как плацента синтезирует как эти стероиды, так и эстриол. Основная функция гормонов яичников – подготовка женской половой системы к размножению: созревание примордиальных зародышевых клеток, подготовка тканей для имплантации бластоцисты, контроль времени овуляции, обеспечение регуляции родов и лактации. Тканями-мишенями для эстрогенов являются матка, влагалище, молочная железа. Образование эстрогенов находится под контролем гипоталамуса, ФСГ и ЛГ передней доли гипофиза. Эстрогены оказывают эффекты на основные обмены веществ самки, включая усиление липогенеза в жировой ткани, синтез ряда белков в печени, включая трансферрин, церулоплазмин. Подобно

андрогенам, эстрогены оказывают влияние на формирование костной ткани, на сердечно-сосудистую систему, процесс свертывания крови.



Эстрадиол

Яичниковый стероидогенез проходит в клетках эпителия, выстилающих полость фолликула, в клетках внутренней теки и значительно меньше в строме. Биологически наиболее активен эстрадиол, большая часть которого образуется в фолликуле, в меньшей степени гормон синтезируется желтым телом. Уровень этого гормона в крови является показателем созревания фолликула. В наших исследованиях концентрации эстрадиола у коров, приходящих в охоту, составляли $2346,8 \pm 31,2$ пмоль/л, тогда как содержание гормона в лютеальную фазу оказалось на уровне $346,4 \pm 12,4$ пмоль/л. Эстрон образуется путем периферической ароматизации эстрадиола. Основным источником эстриола является гидроксирование эстрадиола и эстрона в печени. Секретируемые в кровь эстрогены конъюгируются секс-стероид-связывающим глобулином и в меньшей степени альбуминами крови.

Прогестерон секретируется желтым телом, а также корой надпочечников, плацентой, где используется как предшественник для биосинтеза стероидных гормонов. Продукция прогестерона находится под контролем только ЛГ. Прогестерон необходим для фиксации оплодотворенного яйца к слизистой матки и для развития эмбриона в первой половине беременности. Стимулирует развитие ткани молочной железы.

Во время беременности у коров проявляется гестагенный профиль крови за счет активного функционирования желтого тела. Прогестерон является одним из ключевых гормонов, поддерживающих беременность. Корова считается беременной, если концентрация прогестерона составляет 1–2 нг/мл крови (С. Ю. Зайцев, Ю. В. Конопатов, 2005). Плацента также становится эндокринной железой и секретирует ряд гормонов, в том числе и гонадотропные (главным образом, лютеинизирующий гормон), а также эстрогены. Мы провели

исследование содержания прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови коров на различных сроках стельности (табл. 11).

Таблица 11

Динамика концентрации прогестерона и эстрадиола у коров в связи со сроком стельности (n = 12), M ± m

Месяцы стельности	Концентрация эстрадиола, пмоль/л	Концентрация прогестерона, нмоль/л
1	714,6±19,1	16,73±0,7
2	519,12±13,2	17,71±0,38
3	798,4±24,6	16,07±0,24
4	999,21±36,3	30,66±0,57
5	1063,7±48,6	22,85±0,66
6	1288,4±41,9	24,89±0,79
7	699,18±32,3	28,71±0,42
8	1320,1±45,6	29,15±0,39
9	739,88±23,6	27,93±0,48
10 дней до отела	990,6±8,25	8,91±0,22

Как показывают результаты, приведенные в таблице, в течение всего срока стельности наблюдается довольно высокое содержание прогестерона, причем с 4 по 9 месяцы стельности его уровень довольно стабилен. И лишь перед отелом прослеживается тенденция к регрессу желтого тела, о чем свидетельствует выраженное снижение концентрации гормона в крови. Также заметно и увеличение выработки эстрадиола с 4 месяца стельности. По-видимому, в этот период активизируется плацентарный гормонопоэз. В отличие от прогестерона, уровень которого на протяжении беременности колеблется незначительно, эстрадиол подвержен пульсирующему выделению (флуктуации), на что указывал достаточно большой разброс показателей в процессе исследования.

Перед самым отелом уровень прогестерона падает до минимальных значений. Сразу же после родов значительно снижается и концентрация эстрадиола в крови. Результаты наших исследований содержания в сыворотке крови коров прогестерона и эстрадиола в течение 35 дней после отела приведены в таблице 12.

**Динамика концентрации прогестерона и эстрадиола у коров
в течение первого месяца после отела (n = 8), M ± m**

Дни после отела	Концентрация эстрадиола, пмоль/л	Концентрация прогестерона, нмоль/л
2	185,23±6,5	0,99±0,01
5	232,46±10,6	1,52±0,02
10	918,59±23,4	1,67±0,02
15	404,88±8,3	2,04±0,03
20	1364,2±34,6	1,82±0,02
25	356,82±7,1	2,83±0,3
30	1742,4±16,5	4,39±0,07
35	897,65±7,1	11,38±0,1

Очевидно, что уже на 10 день после родов яичники коровы начинают вырабатывать повышенное количество эстрадиола, но на таком сроке еще не стабилизируется вертикальная регуляторная ось, включающая гипоталамо-гипофизарную систему. Поэтому полноценное созревание фолликулов в течение первого месяца после отела, как правило, не происходит. И даже более мощный выброс эстрогенов на 20 день не приводит к овуляции и формированию желтого тела полового цикла, так как не наблюдается параллельного роста прогестерона. И только на 35 день после отела обнаруживается активация секреции прогестерона на фоне выброса эстрадиола, что может свидетельствовать об овуляции, по крайней мере, у части из исследованных коров и последующем лютеогенезе.

Гормоны желудочно-кишечного тракта

Особенностью гормональной системы желудочно-кишечного тракта является отсутствие, как таковых, желез внутренней секреции, в которых были бы сконцентрированы гормонопродуцирующие клетки. Огромное количество этих клеток «разбросаны» на всем протяжении пищеварительного тракта.

Гастрин представляет собой мелкий полипептид, состоящий из 17 или 34 аминокислот. Причем наиболее активным фрагментом молекулы гормона является последовательность из 5 аминокислот (пентагастрин). Синтез гастрина осуществляется в клетках слизистой оболочки пилорической части желудка. Действие гормона направлено на

выработку соляной кислоты и пепсина в обкладочных клетках желудка. Механизм действия гормона включает активацию фермента гистидин-карбоксилазы, а следовательно, выработку гистамина. Последний активирует аденилатциклазу с образованием цАМФ и активацией протеинкиназы. Фосфорилирование карбоангидразы приводит в конечном счете к образованию соляной кислоты. Кроме того, известно, что гастрин влияет на секрецию глюкагона, инсулина, кальцитонина. Гастрин является медиатором физиологических реакций начальной стадии пищеварения корма в ответ на нервные и химические стимулы.

Соматостатин является фактором, подавляющим секрецию гастрина. Этот гормон вырабатывается гипоталамусом, поджелудочной железой, а также клетками желудочно-кишечного тракта.

Холецистокинин – гормон, выделяемый клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Стимулирует выработку сока, богатого ферментами, способствует сокращению желчного пузыря, выделению инсулина и глюкагона, а также усиливает перистальтику кишечника. Гормонопозз стимулирует поступление в просвет двенадцатиперстной кишки липидов, полипептидов и аминокислот.

Секретин также вырабатывается дуоденальными слизистыми клетками. Гормон регулирует секрецию бикарбонатов в соке поджелудочной железы. Эвакуация в двенадцатиперстную кишку кислого содержимого из сычуга приводит к усиленному выделению секретина. Синергично с секретинном действуют соматостатин и холецистокинин.

Гормоноиды или сигнальные вещества

Границы между гормонами и другими сигнальными веществами, такими как медиаторы, нейромедиаторы, эйкозаноиды, цитокины и ростовые факторы, довольно условные. Часто эти сигнальные вещества имеют общие закономерности биосинтеза, метаболизма и механизма действия. В отличие от классических гормонов, тканевые гормоны действуют только на ткани, находящиеся в тесном контакте с секреторными клетками. Тканевые гормоны достигают клеток-мишеней не за счет кровотока, а с помощью обычной диффузии в межклеточном матриксе. Они присутствуют главным образом в пищеварительном тракте, где регулируют процессы переваривания кормов.

Медиаторами называют сигнальные вещества, синтезирующиеся не специализированными клетками желез внутренней секреции, а различными другими типами клеток. После секреции медиаторы оказывают гормоноподобное действие на окружающие ткани. Медиаторы могут иметь различную химическую природу, их можно разделить на аминокислоты (глицин, аспарагиновая кислота), биогенные амины (гамма-аминомасляная кислота, дофамин, серотонин, гистамин, адрена-

лин, норадреналин), производные пурина (АТФ, АДФ, АМФ), пептиды (ангиотензин II, бета-эндорфин), производные арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны) и ацетил-холин.

Нейрогормонами и нейромедиаторами называются сигнальные вещества, продуцируемые и секретируемые клетками центральной нервной системы. **Нейромедиаторы** – короткоживущие вещества локального действия; они продуцируются нейронами, выделяются в синаптическую щель и передают сигнал соседним клеткам. Для осуществления своего действия они связываются со специфическим рецептором на постсинаптической мембране другого нейрона или мышечной клетки, стимулируя эти клетки к выполнению своих функций.

Нейрогормоны – долгоживущие вещества дальнего действия, поступающие в кровь. Однако большинство медиаторов одновременно действуют подобно гормонам.

Гормоны тимуса

Тимус (вилочковая железа) – эпителиально-лимфоидный орган, состоящий из трех слоев: наружный субкапсулярный, корковый и мозговой. Большинство незрелых клеток (timoцитов) находится в корковом слое, тогда как большинство зрелых тимоцитов выявляется в мозговом слое. При этом претерпевая множество митозов, свыше 95% кортикальных малых тимоцитов погибает (А. К. Abbas et al., 1994).

Для созревания тимоцитам необходимо микроокружение или физический контакт с различными нелимфоидными клетками тимуса, в частности, с эпителиальными клетками-кормилицами, которые обнаруживаются как в корковом, так и в мозговом слое. Именно эпителиальные клетки тимуса совместно с дендритными служат источником сигналов, обеспечивающих селекцию клонов тимоцитов (А. А. Ярилин и др., 2000). Наличие корковых макрофагов свидетельствует о том, что они, вероятно, участвуют в фагоцитозе погибающих лимфоцитов. Окончательно сформировавшиеся тимоциты способны узнавать антиген, иметь рецепторы, необходимые для межклеточных коопераций, и выполнять основные функции Т-лимфоцитов.

Таким образом, тимус принимает пре-Т-лимфоциты из стволовых клеток костного мозга, обеспечивает их созревание, отбор антиген-специфических Т-клеток (timoцитов) и избирательное поступление в периферические лимфоидные ткани. Стромальные клетки тимуса, включая эпителиальные, секретируют гормоны и цитокины тимуса, которые обеспечивают созревание Т-лимфоцитов. Эти гормоны – белки (тимозин, тимопозитин, тимулин, тимусный гуморальный фактор), но их физиологическая роль не совсем ясна.

Гормоны тимуса влияют на скорость развития и созревания лимфоидных клеток. Так, тимозин участвует в превращении стволовых

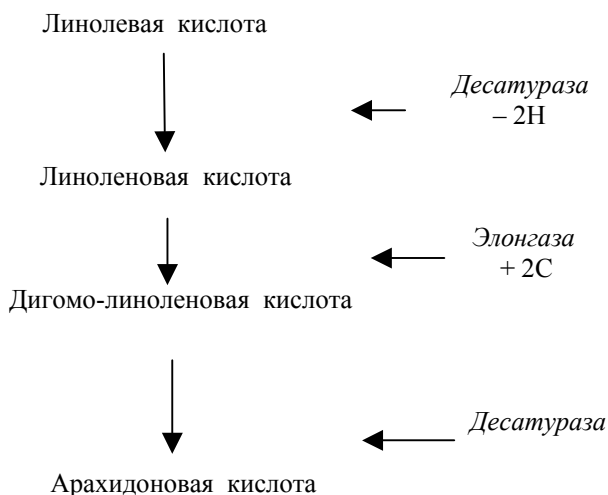
лимфоидных клеток в иммунологически компетентные Т-лимфоциты. Тимопоэтин индуцирует дифференциацию Т-клеток, способствует их созреванию в тимусе, усиливает активность лимфоцитов на различные митогены. Стромальные клетки тимуса могут также секретировать IL-7, цитокин, стимулирующий пролиферацию и созревание Т-клеток тимуса.

Следует учитывать, что лимфоидная ткань является мишенью не только для гормонов тимуса, но и для гормонов ряда других желез. Поэтому при удалении тимуса нарушения иммунологической реактивности наблюдаются лишь через значительный промежуток времени. В настоящее время ряд биологически активных препаратов, полученных из тимуса (тималин), или их синтетические аналоги (тимоген) находят успешное применение в ветеринарной практике для коррекции иммунодефицитных состояний телят.

Эйкозаноиды

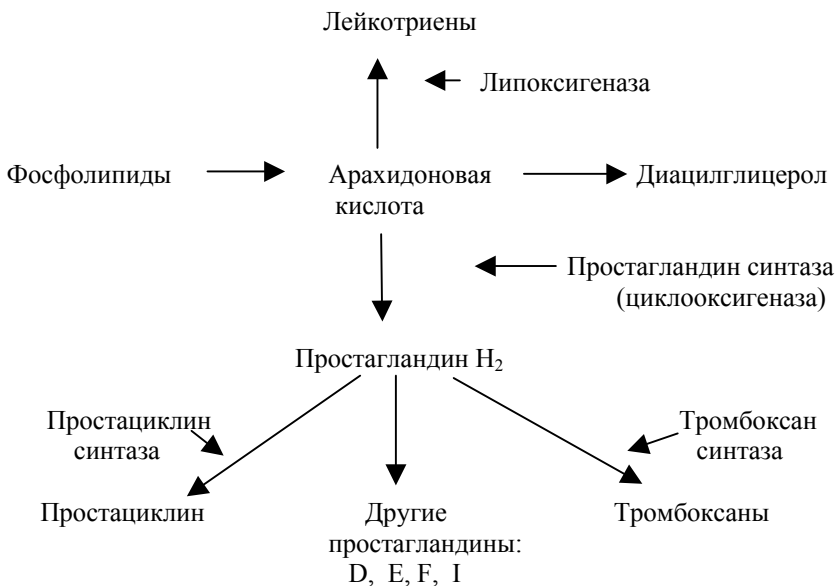
Эйкозаноиды – это местные клеточные гормоны, которые за исключением эритроцитов, синтезируются в мембранах всех клеток и тканей млекопитающих, но в очень малых количествах (10^{-9} г). Они не связаны со специализированными клетками, как например, инсулин с поджелудочной железой. В отличие от истинных гормонов эйкозаноиды не запасаются в клетках, очень быстро синтезируются и распадаются.

Эйкозаноиды включают четыре класса сигнальных молекул – простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены. Все они содержат 20 атомов углерода (от *греч.* eikosi – двадцать). Важнейшим кормовым предшественником эйкозаноидов является линолевая кислота (18:2), ненасыщенная, незаменимая жирная кислота.



Большинство млекопитающих способны превращать линолевую кислоту в арахидоновую (20:4). Десатуразы являются активными ферментами в клетках многих тканей, включая печень, слизистую кишечника, головной мозг. Продукты животного происхождения (мясо, печень, желток яйца) являются хорошими источниками арахидоновой кислоты. У взрослого человека ежедневный прием линолевой кислоты составляет 10 г, но лишь очень небольшая ее часть трансформируется в печени в арахидоновую кислоту. Дневная экскреция эйкозаноидов и их метаболитов составляет около 1 г. Поэтому метаболизм эйкозаноидов полностью зависит от регулярности поступления в организм линолевой кислоты (G. Hennen, 2006).

Арахидоновая кислота происходит из фосфолипидов мембран клеток. Ионы Ca^{+2} цитозоля стимулируют фосфолипазу A_2 для гидролиза эфиров фосфолипидов мембран. Свободная арахидоновая кислота в цитозоле используется для синтеза различных типов простагландинов. Будучи амфифильными, простагландины проходят через бислои липидов в межклеточную жидкость и связываются с поверхностью соответствующих рецепторов клетки. Эфиры холестерина, включающие арахидоновую кислоту, также могут являться источником этой кислоты. Клетки тканей способны модифицировать арахидоновую кислоту в процессах циклизации и окисгениации, приводя к синтезу эйкозаноидов, которые проявляют свои эффекты при очень низкой концентрации и в местах своего синтеза.



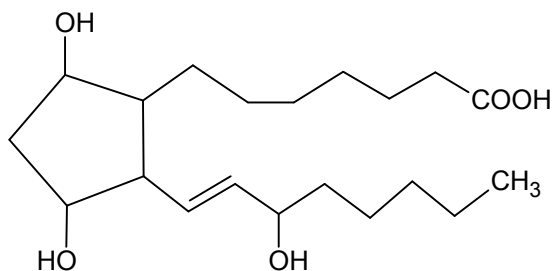
Все простагландины представляют собой циклопентановую кислоту, производную арахидоновой кислоты, имеющую четыре двойные связи. Фермент простагландин синтаза (циклооксигеназа) катализирует окисление и циклизацию арахидоновой кислоты. За счет присоединения двух молекул кислорода к первому производному арахидоновой кислоты и при участии гидропероксидазы формируется ключевой простагландин H_2 (ПГ- H_2). Очень нестабильный ПГ- H_2 быстро трансформируется в другие простагландины, простаглицлин и тромбоксаны.

Реализация арахидоновой кислоты и синтез или превращения эйкозаноидов может быть инициировано различными стимулами, включая гистамин, гормоны (адреналин), протеазы (тромбин), альбумин сыворотки крови. Эйкозаноиды могут модулировать эффекты связи пептидных гормонов с их рецепторами. Важным механизмом реализации синтеза эйкозаноидов являются воспаления и повреждения тканей. Эти анаболические пути являются мишенями для большого количества медикаментов. В частности, аспирин (ацетилсалицилат), индометацин и другие анальгетики инактивируют циклооксигеназу и тем самым тормозят синтез простагландинов. Если простагландины усиливают воспалительный процесс, то аспирин подавляет его. Другая группа противовоспалительных препаратов, таких как стероидные гормоны (гидрокортизон), вероятно блокирует активность фосфолипазы A_2 , и тем самым снижает выход свободной арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембран.

Эйкозаноиды имеют широкий круг биологической активности, включая сокращение гладкой мускулатуры, оседание тромбоцитов, участие в болевом и воспалительном процессах.

Впервые простагландины были выделены в 1930 г. из предстательной железы человека. Однако основы механизмов действия простагландинов еще не изучены. Они изменяют активность клеток, в которых они синтезируются. Характер действия простагландинов может варьировать в зависимости от типа клеток и этим они отличаются от обычных гормонов. Установлено, что они усиливают течение воспалительных процессов, регулируют приток крови к определенному органу, контролируют транспорт ионов сквозь мембраны, модулируют синаптическую передачу, вызывают сон (L. Stryer, 1995). В крови животного концентрация ПГ составляет около 1–2 нг/мл.

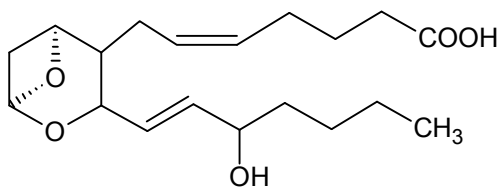
Образование простагландинов и тромбоксанов связано с действием различных специфических ферментов, присутствие которых варьирует в зависимости от типа клеток и ткани. Так, в почках и селезенке в основном синтезируются ПГ- E_2 и ПГ- F_2 , тогда как кровеносные сосуды в основном продуцируют ПГ- I_2 . В сердечной мышце в равной мере идет синтез ПГ- E_2 , ПГ- F_2 , ПГ- I_2 .



Простагландин F_{2α}

Часто воспалительные реакции вовлекают суставы животных (ревматоидный артрит); при этом для лечения используют кортикостероиды, угнетающие синтез простагландинов, что приводит к снижению степени воспаления. Определенные простагландины, которые продуцируются в больших количествах в матке для сокращения гладкой мускулатуры, широко используются как фармакологические средства для прерывания беременности. Синтетические простагландины оказались очень эффективными для угнетения кислой секреции желудка у пациентов с язвами желудка. В практической ветеринарии сегодня используются препараты, основанные на простагландине F_{2α}, применяющиеся в гинекологической практике – для родовспоможения, при задержании последа, а также для подавления персистентного желтого тела.

Термин тромбоксаны происходит от факта, что эти соединения обладают тромбоформирующим потенциалом. Микросомальный фермент тромбоксан А синтетаза в легких и тромбоцитах катализирует конверсию ПГН₂ в тромбоксан А₂ (ТА₂). Период полураспада ТА₂ в водной среде составляет одну минуту, а затем он переходит в неактивный ТВ₂.

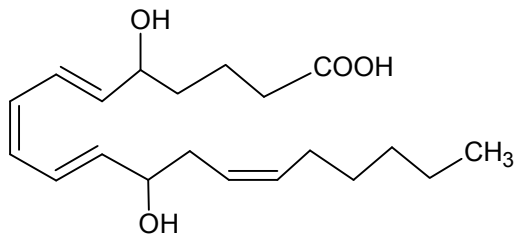


Тромбоксан А₂

Отдельные простагландины (ПГJ₂) угнетают осаждение тромбоцитов, тогда как ПГЕ₂ и ТА₂ способствуют процессу образования тромба. ТА₂ продуцируется тромбоцитами особенно в период их контактов с чужеродными агентами. Следует указать, что развитие сердечных приступов и инсультов обусловлено аномальным образованием тромбов.

Помимо фермента циклооксигеназы, направляющего ненасыщенные жирные кислоты на синтез простагландинов, в клетках имеет место и другой фермент – липоксигеназа. Липоксигеназа катализирует превращение арахидоновой кислоты в лейкотриены. Активный синтез лейкотриенов выявлен в ретикулоцитах, эозинофилах, Т-лимфоцитах.

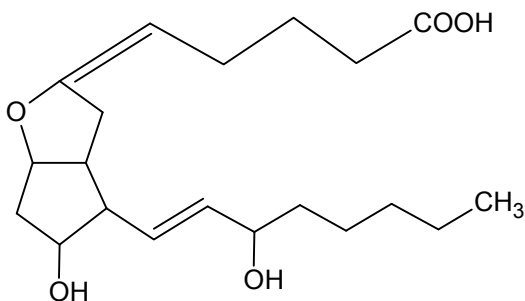
Синтез лейкотриенов начинается с участия липоксигеназ, катализирующих внедрение молекул кислорода в структуру арахидоновой кислоты. Эти ферменты, помимо лейкоцитов, находят в сердце, мозге, легких, селезенке. Линейная структура лейкотриенов не ингибируется аспирином.



Лейкотриен B₄

Лейкотриены существуют в организме до 4 ч, но механизмы их распада не выяснены. ЛТВ₄ вовлекается в основном в регуляцию функций нейтрофилов и эозинофилов: способствуют хемотаксису, стимулируют аденилат циклазу, лизосомальные гидролитические ферменты. Напротив, ЛТС₄ и ЛТД₄ инициируют сокращение гладких мышц, сжатие легочных путей, трахеи, кишечника и проницаемость капилляров.

ЛТС₄, ЛТД₄ и ЛТЕ₄ являются более активными в сокращении гладких мышц бронхов и кишечника.



Простациклин I₂

Свой эффект простациклин проявляет на уровне эндотелия кровеносных сосудов в ответ на адгезию тромбоцитов в места поврежденной тканей, откуда он переходит в почки.

ИММУННАЯ СИСТЕМА

Иммунная система – это совокупность всех лимфоидных органов, тканей, клеток и механизмов, обеспечивающих защиту организма против чужеродных агентов – антигенов, например, бактерий, вирусов, грибов, опухолевых клеток. Антиген может быть определен как любая субстанция, способная специфически связываться молекулами антител, вызывая иммунный ответ.

Иммунная система не является изолированной системой в организме животного. Она морфологически и функционально интегрирована с нервной, эндокринной, дыхательной, пищеварительной, системой кровообращения и другими системами.

Иммунная система разрушает и уничтожает все, что является чужеродным для организма. Таким образом, иммунитет – это самозащита организма животного. Напомним, что сам термин «иммунитет» (от *лат.* – освобождение от податей) предполагает защиту организма от чуждых веществ и был использован в конце XIX в. как понятие об избавлении от болезней, невосприимчивости к ним.

Клеточные лимфоидные элементы организма крупного рогатого скота организованы в тканевые и органы структуры. Масса всех лимфоидных тканей составляет около 1% массы тела животного. Клетки иммунной системы не обособлены в отдельный частный орган, они присутствуют в центральных (костный мозг, тимус) и периферических (лимфатические узлы, селезенка, пейеровы бляшки тонкого кишечника, миндалины, клетки крови) органах, проникая во все отдаленные ткани организма для осуществления основной функции обнаружения и уничтожения чужеродных веществ.

Главенствующими компонентами структуры иммунной системы являются Т- и В-лимфоциты, происходящие из одного источника – из стволовых клеток костного мозга. Лимфоциты постоянно находятся в сосудах кровеносной и лимфатической системы, осуществляя контакт с другими клетками крови и тканей, с антигенами. Т-лимфоциты кооперируются с В-лимфоцитами в синтезе иммуноглобулинов.

Однако для синтеза иммуноглобулинов крови необходима и третья популяция клеток – макрофаги. Они выступают как первичные факторы неспецифической защиты благодаря способности захватывать и переваривать микроорганизмы, антигены, иммунные комплексы, передавать первичную информацию о них Т- и В-лимфоцитам. Макрофаги – фагоциты – выступают в роли посредников между всеми участниками иммунологического процесса с помощью вырабатываемых медиаторов – цитокинов.

Цитокины – низкомолекулярные белки, которые секретируются в течение эффекторной фазы врожденного и специфического иммунитета и служат посредниками и регуляторами иммунного и воспалительного ответов. Они стимулируют клетку-предшественник за счет связывания

с поверхностными рецепторами. Все известные цитокины можно разделить на четыре группы:

- медиаторы врожденного иммунитета, продуцируемые мононуклеарными фагоцитами (IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли, интерферон, тип 1);
- регуляторы активации, роста и дифференциации лимфоцитов, продуцируемые Т-лимфоцитами и тучными клетками (IL-2, IL-4);
- регуляторы иммуно-опосредованного воспаления, продуцируемые Т-лимфоцитами и макрофагами (гамма-интерферон, лимфотоксин, IL-5, IL-10, IL-12);
- стимуляторы роста и дифференцировки лейкоцитов, продуцируемые Т-лимфоцитами и макрофагами (IL-3, IL-7, моноцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор).

Цитокины не запасаются как другие молекулы и их синтез инициируется транскрипцией нового гена, которая обычно краткосрочная и мРНК, кодирующая цитокины, нестабильна. Отдельные цитокины часто влияют на синтез других цитокинов.

Для многих клеток-мишеней цитокины действуют как регуляторы клеточного деления, или факторы роста.

Основные функции иммунной системы:

- защита организма против потенциального, вызывающего болезнь интервента. Интервенты включают микроорганизмы – бактерии, вирусы, грибы, одноклеточные (протозоа), а также многоклеточные паразиты. Иммунная система реагирует также и на немикробные молекулы, которые являются чужеродными для организма;
- удаление разрушенных клеток и тканей;
- атака и удаление опухолевых клеток.

Иммунная система может быть подразделена на два компонента:

- врожденный, или наследственный, иммунитет, неспецифическая иммунная система. Наследственный иммунитет – это устойчивость организма к определенным патогенам, передаваемая по наследству и свойственная конкретному виду животных;
- приобретенный иммунитет, специфическая иммунная система.

Неспецифическая иммунная система является врожденной и осуществляет свои функции даже при раннее отсутствующем контакте организма с патогеном, который должен быть выведен из организма. Неспецифическая иммунная система включает две линии защиты. Во-первых, кожа, слизистые мембраны дыхательной, пищеварительной, экскреторной и репродуктивной системы вместе формируют барьер против внешней среды. Во-вторых, в случае нарушений этого барьера распространение внедряющегося патогена в организм будет прекращено

клетками, которые выявляют, разрушают и переваривают микроорганизмы и другие субстанции путем фагоцитоза.

Кожа животного, как первый барьер защиты, обладает способностью уничтожать микроорганизмы, попавшие на ее покровы, в ее структуры. Кожа способна к самоочищению, к стерилизующему, бактерицидному действию в отношении многих микроорганизмов: кишечная палочка, попавшая на кожу, погибает в течение 10 минут. Каковы же условия бактерицидного действия кожи? Большая часть микроорганизмов просто не находит здесь условий для выживания. В частности, роговой слой кожи и микробы имеют одинаковый отрицательный заряд, что вызывает своего рода взаимное отталкивание. Препятствием для микроорганизмов является так же кислая рН поверхности кожи (рН кожи = 4,5–6,0). Чем ниже рН, тем выше степень бактерицидного действия.

Бактерицидное действие кожи существенно зависит и от других компонентов неспецифической защиты: молочная кислота, лизоцим, система комплемента, альфа- и бета-лизины являются важнейшими компонентами кожи. В коже имеют место макрофагоподобные клетки Лангерганса (дендритные клетки), которые составляют 2–3% общего числа клеток эпидермиса, обладающие способностью захватывать, обрабатывать и представлять Т-лимфоцитам антигены, внедрившиеся в кожу, и таким образом индуцировать иммунную реакцию. Однако в коже нет условий для дальнейших этапов иммунного ответа, и клетки, связавшие антиген, перемещаются в ближайшие лимфоузлы, где продолжается процесс иммуногенеза. Антигены поступают в лимфатические узлы по приносящим лимфатическим протокам, впадающим в субкапсулярные синусы. В ответ на антиген в лимфатических узлах происходит цепь процессов активации и деления лимфоцитов. В результате формируются клетки памяти, которые при повторном поступлении антигена индуцируют выраженную реакцию с повреждением кожи, как это наблюдается при кожных пробах с туберкулином на крупном рогатом скоте.

Другим мощным барьером крови на пути антигенов является селезенка, которая выполняет следующие функции:

а) фагоцитоз, главным образом эритроцитов, в котором принимают участие макрофаги красной пульпы;

б) поглощение антигенов и образование антител лимфоидными клетками красной и белой пульпы;

в) лимфоцитоз за счет активности белой пульпы. Поэтому в селезенке имеются как малые В- и Т-лимфоциты, так и крупные клетки – иммунобласты и плазматические клетки.

В случае проникновения бактерий через кожу они сразу же атакуются макрофагами – «мусорщиками» организма. Макрофаги являются «стационарными», но продуцируемые ими цитокины делают их

активными и способными атаковать внедрившиеся микроорганизмы. При этом расширение артериол и пор между эпителиальными клетками приводит к значительному притоку белков плазмы, таких как комплемент, белки острой фазы. Это в свою очередь приводит к повышению интерстициального осмотического давления и увеличению гидростатического давления в капиллярах под влиянием гистамина, свидетельствуя о развитии воспаления.

Макрофаги имеются повсеместно в мезенхимальных тканях, их много в лимфатических узлах, в селезенке, в легочных альвеолах, в полости брюшины. Макрофаги различной локализации связаны общностью происхождения от кроветворной стволовой клетки костного мозга. Она дает начало различным росткам кроветворной ткани, в том числе и моноцитам, которые периодически через 24–36 ч поступают из костного мозга в кровь (1–6% от общего числа клеток крови), а затем локализуются в различных тканях организма. В норме кровь и костный мозг содержат в небольшом числе моноциты, которые активно накапливаются в тканях.

Находясь в тканях, зрелые моноциты получили название тканевых макрофагов. В зависимости от места локализации они получили различные названия: купферовские клетки в печени, в соединительной ткани – гистиоциты, в легких – альвеолярные макрофаги, в селезенке – макрофаги, в серозных полостях – плевральные и перитонеальные макрофаги, в центральной нервной системе – микроглия, в костной ткани – остеокласты. Необходимы многие часы для трансформации моноцитов в зрелые макрофаги, представляющие собой клеточную линию защиты.

На поверхности макрофагов имеется два вида рецепторов. Это так называемые Fc-рецепторы, связывающие иммуноглобулины и рецепторы, а также комплемент – C3-рецепторы. В начале иммунного ответа опсонизация обеспечивает за счет C3 компонента комплемента и Fc-рецепторов иммуноглобулина на поверхности макрофага связывание молекулы антигена. Присоединение к макрофагу молекулы антигена способствует захвату фагоцитируемой клетки (частицы).

Макрофаги уничтожают большее число бактерий, чем нейтрофилы. Макрофаги в отличие от нейтрофилов способны фагоцитировать частицы большего размера, такие как эритроциты, бактерии, вирусы. При активном фагоцитозе макрофаги и нейтрофилы секретируют цитокины, которые активируют специфическую иммунную систему. Небольшой воспалительный процесс часто завершается нейтрофилами, тогда как в завершении длительно протекающего процесса доминируют макрофаги и лимфоциты. Однако возможны ситуации, когда микроорганизмы поглощаются фагоцитами, но не гибнут и не разрушаются, а иногда даже размножаются внутри фагоцитов. Примером является *Listeria monocytogenes*. Это случаи незавершенного иммунитета.

Для моноцитов характерен аэробный путь получения АТФ. В макрофагах активно протекает синтез белков – ферментов, фосфолипидов, холестерина.

Основная функция макрофагов – фагоцитоз, мишенью которого будут являться бактерии, вирусы, различные частицы. Макрофаги обладают способностью секретировать производные кислорода, которые, наряду с независимыми от кислорода реакциями, обеспечивают активность фагоцитоза. Макрофаги фагоцитируют самые различные чужеродные частицы – бактерии, продукты распада собственных тканей, отживших клеток, старые эритроциты и другие вещества. Фагоцитируемые субстанции распадаются внутри макрофагов лизосомальными ферментами. Эти клетки играют существенную роль в развитии воспаления – этой не только патологической, но и приспособительной защитной реакции организма. Макрофаги играют существенную роль в секреции гуморальных факторов неспецифической защиты – интерферона, лизоцима, эластазы, коллагеназы, других биологически активных веществ.

Макрофаги продуцируют цитокины, которые вовлекают другие клетки воспаления, особенно нейтрофилы. Таким образом, мононуклеарные фагоциты (моноциты и макрофаги) выполняют свои функции защиты организма еще до развития специфического иммунитета. Мононуклеарные фагоциты одновременно дополнительными и эффекторными клетками в иммунном процессе.

Спустя один час после начала воспаления большое число лейкоцитов, и, в основном, нейтрофилов, поступает в пораженную область как результат увеличения притока крови.

Гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) имеют короткую продолжительность жизни. Гранулоциты содержат множество цитоплазматических гранул, участвуют в эффекторной фазе специфического иммунного ответа. Поступая из костного мозга, они мигрируют в кровь, где циркулируют 5–10 ч. Затем они покидают кровяное русло и живут 3–4 дня в периферических тканях. Если организм подвергается инфицированию, то их продолжительность жизни становится еще короче. Эти лейкоциты относят к «воспалительным» клеткам, так как они играют важную роль в воспалении и врожденном иммунитете; их функция связана с удалением микроорганизмов и мертвых тканей.

Большинство лейкоцитов, запасаемых в костном мозге, являются нейтрофилами. Нейтрофилы (юные, палочкоядерные, сегментоядерные) – основные клетки крови, которые защищают организм животного от инфекционно-токсических воздействий. Они активно участвуют в фагоцитозе и переваривают бактериальные клетки, так как обладают множеством ферментов типа протеиназ. Нейтрофилы имеют гранулы, содержащие миелопероксидазу, лизоцим, катионные белки, лактоферрин, гидролазы, которые обеспечивают активность фагоцитоза.

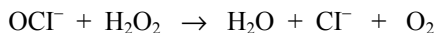
Процесс фагоцитоза включает стадию миграции к объекту фагоцитоза (хемотаксис), распознавание, поглощение, дегрануляцию и внутриклеточное уничтожение чужеродного материала. В этом процессе нейтрофилы разрушаются. Нейтрофилы не синтезируют антитела, но они способны доставлять на своей поверхности иммуноглобулины в очаг воспаления. Их высокая активность в очаге воспаления при недостатке кислорода объясняется большими запасами гликогена для ресинтеза АТФ, затраченного на фагоцитоз. Нейтрофилия – увеличение числа нейтрофилов крови – отмечается при хронических инфекциях скота (туберкулез), протозойных болезнях (бабезиоз), эндокардитах, гнойных ранах. Нейтропению, или снижение процента нейтрофилов в лейкограмме, отмечают при выздоровлении животного после инфекционных, вирусных болезней, протекающих с лимфоцитозом.

Нейтрофилы проникают сквозь стенку капилляра и захватывают бактерии путем хемотаксиса. В течение нескольких часов число нейтрофилов в пораженной области может увеличиваться в 5 раз. Увеличение числа различных цитокинов в процессе воспаления стимулирует увеличение продукции нейтрофилов и моноцитов в костном мозге. Таким образом, нейтрофилы осуществляют вторую клеточную линию защиты организма. Основным процессом получения энергии (АТФ) нейтрофилов является анаэробный гликолиз, субстратом которого является D-глюкоза.

В процессе фагоцитоза значительно повышается активность гликолиза и пентозофосфатного пути. Потребление нейтрофилами кислорода увеличивается в 2–4 раза, как и продукция H_2O_2 и O_2^- . Вокруг поглощенной бактериальной клетки локально создается высокая концентрация супероксидных ионов и перекиси водорода, оказывающих бактерицидное действие. Одновременно лейкоциты имеют и защитную систему от супероксидного иона – ферменты СОД, каталазу, миелопероксидазу (МПО). МПО – гемсодержащий гликопротеин, который активно катализирует окисление ионов хлора в ионы гипохлорита:



В результате этой реакции около 30% поглощенного лейкоцитами кислорода превращаются в производные активного хлора. В свою очередь, гипохлорит взаимодействует с перекисью водорода, образуя синглетный кислород – O_2^- :



Гипохлорит деформирует структуру мембраны клетки – патогена – и тем самым вызывает его разрушение.

Наличие указанных биохимических превращений позволяет лейкоцитам эффективно защищать клетки своего организма и нейтралить

зовать чужеродные агенты, иммунные комплексы. Контролируемое равновесие процессов образования свободных радикалов кислорода и их инактивация обеспечивает нормальную жизнедеятельность клетки, тогда как их дисбаланс ведет к накоплению продуктов свободнорадикального окисления (H_2O_2 , OH^- , O_2^-) и к гибели клетки.

Эозинофилы характеризуются множественной специфической грануляцией по всей поверхности. Их синтез в костном мозге длится от двух до шести дней. Дифференцировка эозинофилов происходит под влиянием трех цитокинов: гранулоцит – макрофаг – колониестимулирующий фактор, IL-3, IL-5, которые секретируются Т-лимфоцитами. Как и другие гранулоциты, эозинофилы имеют на своей поверхности рецепторы для IgG и IgA. Однако эозинофилы являются единственными гранулоцитами, имеющими рецепторы для IgE. Они являются эффективными в разрушении агентов, которые стимулируют продукцию IgE, таких как гельминты. Гельминты могут быть сравнительно устойчивыми к лизосомальным ферментам нейтрофилов и макрофагов, но часто нейтрализуются специализированными белками гранул эозинофилов. Число эозинофилов в крови животного мало отражает число этих клеток в организме, так как они локализуются в основном в тканях. Эозинофилы являются клетками, специализирующимися в защите против клеточных паразитов, размер которых не способствует фагоцитозу. Поэтому число эозинофилов в крови увеличивается при аллергических реакциях в ответ на паразит-патоген.

Эозинофилы менее активны в фагоцитозе: эта функция не является основной для них. Они участвуют в метаболизме гистамина, адсорбируют его на поверхности и разрушают. Эозинофилы способны адсорбировать антигены и доставлять их в органы, богатые ретикулярными и плазматическими клетками. Увеличение числа эозинофилов в лейкограмме встречается при заболеваниях скота, сопровождающихся аллергическими состояниями (бронхиальная астма). Эозинофилия наблюдается при инвазионных болезнях скота (фасциолез, финноз), при антибактериальной терапии (использование антибиотиков, сульфаниламидов, тканевых препаратов), при переходе остро протекающих процессов в хронические.

Базофилы, подобно тучным клеткам, продуцируются стволовыми клетками костного мозга и содержат гранулы, связывающие основные краски. В отличие от тучных клеток базофилы созревают в костном мозге, а затем циркулируют в крови. Базофилы поступают в ткани только в случае их участия в воспалительном процессе.

Базофилы составляют лишь 0,5% всех лейкоцитов крови животного. Их процент в лейкограмме крови мало изменяется даже при инфекционных болезнях животных, если процесс не сопровождается аллергией. Они являются активными участниками синтеза гистамина,

гепарина, серотонина, которые оказывают губительное действие на патогены организма. Базофилы подобны тучным клеткам, которые находятся в тканях, фиксируются на капиллярах. Базофилы важны в аллергических реакциях. IgE, образующийся во время аллергических реакций, имеет тенденцию фиксации на поверхности базофилов и тучных клеток. Базофилия, или увеличение числа базофилов в крови, наблюдается при гельминтозах, голодании, аллергических состояниях скота.

Моноциты – самые крупные клетки крови (10–15 мкм в диаметре), содержащие большое количество лизосом с набором множества гидролитических ферментов, обеспечивающих переваривание различных органических веществ. Для моноцитов характерен аэробный путь получения АТФ. Как и другие гранулоциты, они пребывают в кровяном русле только несколько часов, а затем мигрируют в ткани. В крови моноциты еще не являются зрелыми клетками, тогда как в тканях они созревают и изменяют свои свойства. Однако некоторые макрофаги не являются мобильными и сохраняются в течение нескольких лет. Моноциты фагоцитируют продукты распада клеток и тканей, но не бактерии. В очаге воспаления моноциты способны трансформироваться в тканевые макрофаги, число которых в 25 раз больше, чем циркулирующих (купферовские клетки печени, клетки Лангерганса кожи).

Дыхательная система также является общим путем внедрения микроорганизмов, поэтому макрофаги в стенках альвеол и внутри альвеол являются главенствующими в защите организма животного. Моноцитоз, или увеличение процента моноцитов в лейкограмме, отмечают в период выздоровления животного после инфекционного процесса, что свидетельствует о благоприятном исходе болезни. Моноцитопения – уменьшение процента моноцитов в лейкограмме, имеет место при выраженных нейтрофилиях при септических процессах. Полное отсутствие моноцитов в крови указывает на неблагоприятный прогноз.

Тучные клетки (мастоциты) происходят из стволовых клеток костного мозга. В норме их не находят в кровяном русле. В виде оседлых клеток мастоциты имеют место в основном в рыхлой соединительной ткани, в частности, в коже, легких, пищеварительном тракте, где они способны быстро реагировать на чужеродный агент. Зрелые тучные клетки преимущественно локализуются вблизи кровеносных сосудов и нервов. При микроскопии они могут быть круглыми, овальными с круглым ядром.

Тучные клетки являются основными продуцентами гистамина, образующегося из аминокислоты гистидина. Кроме гистамина тучные клетки в своих цитоплазматических гранулах содержат гепарин, АТФ, протеолитические ферменты, протеогликан, амины, супероксид, перекись водорода, что свидетельствует о их биологической активности. Тучные

клетки, обнаруживаемые в слизистой пищеварительного тракта, имеют хондроитин-сульфат как основной протеогликан гранул. Эти клетки содержат немного гистамина. Другой фенотип тучных клеток выявлен в легких. Эти клетки содержат гепарин как основной протеогликан гранул и вырабатывают большие количества гистамина.

Следует отметить, что значительная часть микроорганизмов вследствие повреждений кожного и слизистого барьера проникает в кровь, в межтканевую жидкость, в клетки, где в реакции вступают гуморальные и клеточные факторы неспецифической защиты.

Неспецифическим компонентом иммунной системы организма является лизоцим. Молекула лизоцима представлена одной полипептидной цепью из 129 аминокислотных остатков. Лизоцим (КФ 3.2.1.17) относится к ферментам группы гликозидаз. Он катализирует разрыв бета-гликозидной связи мураминовой кислоты и ацетилглюкозамина полиаминсахаридов клеточной стенки бактерии, что приводит к нарушению осмотического равновесия и последующему разрушению клетки. Отсюда его другое название – мурамидаза.

Лизоцим обнаруживается во всех органах и тканях животного. Его важнейшая функция – защита слизистых оболочек, а поэтому он содержится в слюне, слезах, носовом секрете. В больших количествах он присутствует в макрофагах и лейкоцитах. В сыворотке крови концентрация лизоцима составляет 3–5 мкг/мл. Продуцируясь в основном макрофагами, лизоцим характеризует как клеточную, так и гуморальную неспецифическую защиту организма. К лизоциму чувствительны туберкулезные бактерии, стафилококки, стрептококки, энтерококки, сальмонеллы. Предложенная А. Флемингом в прошлом веке простая методика определения лизоцима в сыворотке крови по избирательному действию на лизирующий микрорганизм (*M. lysodeikticus*) применяется и до настоящего времени.

Составной частью неспецифической иммунной системы является также система комплемента. Система комплемента включает около 20 сывороточных белков глобулиновой природы, которые обычно находятся в крови в виде проэнзимов; их активация при попадании патогена в организм, приводит к цитолизу этого агента.

Синтез белков системы комплемента осуществляется преимущественно мононуклеарными фагоцитами, а так же гистиоцитами. Предпосылкой для активации комплемента служат конформационные изменения молекул, которые происходят в ходе реакции антиген–антитело. Комплекс антиген–антитело активирует белки комплемента по классическому пути с участием ионов натрия и магния. Компоненты – фракции системы комплемента принято обозначать порядковыми символами: C1, C2 и т. д. до C9. Фактически таких белков не 9, а 11, так как первый компонент состоит из C1q, C1r, C1s. К иммунному комплексу присоединяется вначале компонент C1, а затем последовательно C4, C2,

C3, C6, C7, C8, C9. Активация первого компонента вызывает активацию последующего, и таким образом активация комплемента в целом носит каскадный характер. Разрушение чужеродной клетки наступает только после активации компонента C9. Активированные компоненты комплемента при нарушении целостности фосфолипидного слоя мембран бактерий, опухолевых клеток, старых эритроцитов образуют поры (каналы) в диаметре 110 Å, что способствует потоку воды и ионов натрия в эти клетки, нарушению осмотического давления и их разрушению.

Имеется и другой – альтернативный путь активации комплемента через особый белок пропердин, в присутствии ионов Mg^{2+} и фракцию C3 комплемента в обход ранних компонентов.

Пропердин – гликопротеин с молекулярной массой 220 кД, включает в своем составе четыре идентичные субъединицы. Этот белок связывает и стабилизирует C3-конвертазу альтернативного пути активации комплемента и тем самым усиливает его цитолитический эффект. Таким образом, активация комплемента на поверхности микробной клетки обеспечивает связь микроба с фагоцитом, что приводит к разрушению этого агента. C3b-зависимый фагоцитоз микроорганизмов, вероятно, является важным механизмом защиты против бактерий и грибов. На стадии C3 оба пути (классический и альтернативный) сходятся. Для альтернативного пути нет необходимости в иммунных комплексах. Поэтому активация комплемента по альтернативному пути наблюдается и в здоровом организме, при постоянном попадании в него чужеродного агента.

Значительные количества белков комплемента синтезируются в печени, тогда как мононуклеарные фагоциты синтезируют эти белки в местах воспалений. Отметим, что гамма-интерферон индуцирует синтез ряда белков комплемента альтернативного пути в макрофагах и в эндотелии кровеносных сосудов. Многие белки комплемента являются «белками острой фазы», которые синтезируются в ответ на циркулирующие цитокины, такие как IL-1, IL-6.

Отдельные компоненты комплемента повышают проницаемость капилляров, а так же действуют, как хемотаксические агенты, направляя нейтрофилы и макрофаги в места воспаления. При развитии инфекционного процесса в тканях организма резко возрастает уровень иммунных комплексов, что приводит к потреблению больших количеств комплемента. В этом случае возрастает его продукция. Однако резервные возможности комплемента не беспредельны, а поэтому может наступить относительный дефицит этих белков с угнетением их синтеза. Это способствует замедлению элиминации иммунных комплексов из организма. Белки комплемента составляют примерно 10% глобулинов сыворотки крови животного. Снижение уровня комплемента указывает либо на усиленное его потребление, либо на прямое снижение его продукции. В обоих случаях это неблагоприятный признак.

Особое место среди гуморальных факторов резистентности занимает система интерферонов (семейство гликопротеинов). Интерфероны являются белками, продуцируемыми клетками, инфицированными вирусом. В этих клетках интерфероны не вступают в прямое взаимодействие с вирусом; они подавляют репликацию вирусных нуклеиновых кислот в клеточных рибосомах.

Напомним, что только при внедрении вируса в живую клетку, он обретает способность к размножению. Вирус – это комплект бездействующих генов, пока не найдет себе клетки-мишени. При нахождении таковых вирусы путем фагоцитоза проникают в них, в результате чего в клетках появляются свободные нуклеиновые кислоты вируса. Эти нуклеиновые кислоты вызывают два процесса: синтез вирусосодержащих белков и репликацию самой вирусной нуклеиновой кислоты, что приводит к появлению и размножению зрелых вирионов. Этот процесс обычно приводит к гибели клетки хозяина, тогда как вновь сформировавшиеся вирусы поступают в новые клетки хозяина. Интерфероны фиксируются на нормальных клетках хозяина и индуцируют продукцию ферментов, которые ингибируют вирусную репликацию, если эти клетки позднее становятся инфицированными.

Не все клетки способны продуцировать интерферон, но интерферон защищает все клетки от вирусной репликации. Различают два типа интерлейкинов. Первый тип включает два вида – альфа- и бета-интерферон. Альфа-интерферон включает около 20 структурно родственных белков массой 18 кД. Основными клетками для продукции альфа-интерферона (лейкоцитарный интерферон) являются мононуклеарные фагоциты. Альфа-интерферон обладает выраженным противовирусным действием. Второй тип – бета-интерферон – является единственным гликопротеином с массой в 20 кД, который продуцируется фибробластами и наибольшую активность проявляет в отношении пролиферирующих опухолевых клеток. Однако многие клетки способны продуцировать оба вида интерферонов. Оба вида интерферона секретируются в течение иммунного ответа на антиген. В этом случае антиген-активированные Т-лимфоциты стимулируют мононуклеарные фагоциты синтезировать интерферон.

Ко второму типу интерферонов относят гамма-интерферон (иммунный) с массой 21–24 кД, который продуцируется Т-лимфоцитами и лимфобластами. Гамма-интерферон обладает противовирусным действием, но в наибольшей степени он проявляет иммуномодулирующие свойства. В частности, гамма-интерферон является потенциальным активатором мононуклеарных фагоцитов. Он действует прямо на Т- и В-лимфоциты, усиливая их дифференциацию, активирует нейтрофилы.

В ходе развития воспалительного процесса в плазме крови повышается уровень ряда белков, получивших название «белки острой

фазы». К ним относятся: С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный А-белок, альфа-1-антитрипсин, альфа-2-макроглобулин, фибриноген, церулоплазмин. СРБ синтезируется в печени как бета-глобулин, его уровень при воспалении повышается более чем в 100 раз. Связываясь при этом с фосфорилхолином в структуре мембран многих микроорганизмов, СРБ в таком комплексе активирует систему комплемента. В результате происходит опсонизация и комплемент-зависимый цитолиз клетки. СРБ служит хорошим индикатором наличия и выраженности воспалительной реакции в организме.

Специфические иммунологические реакции – это процессы, инициируемые антигенными воздействиями, вызываемыми в конечном счете образованием специфических антител или сенсibilизированных лимфоцитов к данному антигену. Именно лимфоидная система несет ответственность за безвредность клеточных и субклеточных высокомолекулярных соединений. Осуществляя антигенный гомеостаз внутренней среды организма, все микроорганизмы и вещества с молекулярной массой более 10–12 кД обезвреживаются благодаря функционированию лимфоидной ткани.

Специфический иммунный ответ является одним из компонентов интегральной системы защиты животного, в которой различные клетки и молекулы функционируют кооперативно. Специфическая иммунная система сохраняет многие механизмы врожденного иммунитета, которые необходимы для удаления чужеродных агентов, добавляя к ним важные свойства:

- во-первых, специфическая иммунная система помнит каждую встречу с чужеродным антигеном, которая значительно повышает эффективность механизмов защиты;
- во-вторых, специфический иммунный ответ усиливает защитные механизмы врожденного иммунитета, направляя или фокусируя эти механизмы в места вхождения антигена, делая их более способными для элиминации антигена.

Специфическая иммунная защита может быть разделена на клеточную и гуморальную защиту. Лимфоциты – центральные клетки специфической иммунной системы. Они организуют защиту организма против всех видов микроорганизмов и опухолевых клеток. В то время как отдельные нейтрофилы и макрофаги могут атаковать определенный тип бактерии или вируса, лимфоцит способен атаковать только мишени, на которые он запрограммирован. Эта ситуация формирует основу специфической иммунной защиты организма. В организме лимфоциты могут жить несколько лет.

Малые лимфоциты, 8–10 мкм в диаметре, имеют большое ядро с плотным хроматином. Тонкий слой цитоплазмы содержит малое количество митохондрий, рибосомы, лизосомы.

До антигенной или поликлональной стимуляции малые лимфоциты находятся в стадии отдыха. Если отдыхающие лимфоциты не сталкиваются с антигеном, они вероятно погибают в течение нескольких дней или недель, и их популяция поддерживается развитием новых клеток из предшественников костного мозга. В ответ на антигенную или поликлональную стимуляцию отдыхающие малые лимфоциты становятся большими и называются большими лимфоцитами, или лимфобластами. Их размер составляет 10–12 мкм в диаметре, большой круг цитоплазмы, больше органелл и цитоплазматической РНК.

Будучи производными стволовых клеток костного мозга, лимфоциты транспортируются лимфой в кровяное русло, где остаются на несколько часов, а затем мигрируют в ткани и обратно в лимфатические сосуды. Лимфоциты обладают амeboидной подвижностью, они быстро перемещаются, накапливаясь в лимфоидной ткани, где осуществляется иммунологическая реакция. Таким образом, лимфоциты обеспечивают постоянное патрулирование тканей.

Функции лимфоцитов связаны в первую очередь с синтезом антител (большие и средние лимфоциты). Антитело-продуцируемые В-лимфоциты часто трансформируются в плазматические клетки. Плазматические клетки находятся только в лимфоидных органах (селезенка, лимфатические узлы, костный мозг) и обычно не циркулируют в крови или лимфе. Продолжительность их жизни составляет несколько дней. При электронной микроскопии цитоплазма содержит плотный эндотелиальный ретикулум, в котором происходит синтез антител. Плазматические клетки, вероятно, это окончательно дифференцированные клетки с небольшой способностью митоза, и по существу являются фабриками синтеза и секреции молекул антител. Один грамм лимфоидной ткани продуцирует около 10 мг иммуноглобулинов.

Основой формирования специфической иммунной системы организма является стволовая клетка костного мозга, которая дает начало всем кровяным элементам, в том числе и лимфоидным стволовым клеткам. Для того чтобы быть способными к защите организма, лимфоциты вначале должны пройти процесс созревания. Созревание лимфоцитов происходит в костном мозге и тимусе, которые являются первичными лимфоидными органами.

Лимфоциты, прошедшие созревание в тимусе, носят название Т-лимфоцитов. Они выполняют центральную роль в распознавании иммуногенов и активации антигенспецифических В-лимфоцитов. При этом Т-лимфоциты, секретируя цитокины, усиливают функции фагоцитов. У млекопитающих лимфоциты, прошедшие созревание в костном мозге, получили название В-лимфоцитов. В-лимфоциты являются единственными клетками, способными продуцировать антитела.

После созревания в первичных лимфоидных органах лимфоциты на своих клеточных мембранах приобретают антигенные рецепторы

и таким образом, они становятся антиген-чувствительными. Антигенные рецепторы лимфоцитов являются мембраносвязанными формами антител. Взаимосвязь антигенов с этими молекулами мембранных антител инициирует последующую активацию В-клеток, что в конечном счете приводит к развитию эффекторных клеток, которые активно секретируют молекулы антител. Число антигенных рецепторов на каждом В-лимфоците составляет 50–150 тыс., тогда как на одном Т-лимфоците их только 100–200. На поверхности лимфоцитов формируются и рецепторные структуры к антигенным регуляторам их активности – гормонам, цитокинам, антигенам главного комплекса тканевой гистосовместимости. Созревшие В-лимфоциты циркулируют в организме 5–7 суток, а Т-лимфоциты – 14–21 сутки, а затем состарившиеся клетки удаляются, заменяясь новыми созревшими клетками. Если в организме животного появился тот или иной антиген, то лимфоциты, обладающие рецепторами для него, начинают вторую жизнь, для которой они и предназначены.

Зрелые лимфоциты постепенно мигрируют из костного мозга и тимуса во вторичные лимфоидные органы, такие как лимфатические узлы, селезенка, миндалины, лимфоидная ткань пищеварительного тракта (пейеровы бляшки), мочевой системы, дыхательной системы. В этих местах лимфоциты продолжают делиться. Дочерние лимфоциты всегда будут иметь тот тип рецептора, и таким образом, принадлежать к тому клону, что и родительские клетки. Каждый организм имеет миллионы подгрупп или клонов Т-лимфоцитов. Каждый клон через процесс созревания «изучает» на какие структуры он должен реагировать и какие он должен игнорировать. Созревшие лимфоциты таким образом являются высоко специализированными. При этом они приобретают иммунологическую память. Специфическая иммунная система, в отличие от неспецифической иммунной защиты, организуется более быстро и активно в случае повторного попадания патогена.

Образование и созревание лимфоцитов и последующая миграция зрелых лимфоцитов во вторичные лимфоидные органы происходит на протяжении всей жизни животного. Лимфоциты постоянно мигрируют между кровеносными сосудами, межклеточной жидкости, лимфой и лимфатическими узлами. Это дает лимфоцитам много возможностей встреч антигенов.

Т-клетки являются поставщиками в кровь и лимфоидные органы трех самостоятельных разновидностей Т-лимфоцитов: Т-лимфоцитов-хелперов (от *англ.* help – помогать), Т-лимфоцитов-супрессоров (от *англ.* suppress – подавлять) и Т-лимфоцитов-эффекторов. Последние в ответ на введение антигена формируют популяцию Т-лимфоцитов-киллеров (от *англ.* kill – убивать). Это и есть сенсibilизированные лимфоциты. Т-лимфоциты-киллеры уничтожают любое чужеродное, даже если оно и полезно для самого организма. Именно они в

значительной степени ответственны за отторжение трансплантатов почек, сердца, кожи. Общая продолжительность Т-лимфоцитов может достигать 80 дней. С возрастом животного продукция Т-лимфоцитов в организме снижается, что вероятно является причиной, почему старые животные являются более чувствительными к внедрению патогенов, развитию опухолей.

Предшественники В-клеток развиваются в костном мозге в стадию пред-В-клеток, способных к синтезу белков – иммуноглобулинов М, но не имеющих рецепторов такой природы на своей поверхности. Эти клетки в том же костном мозге превращаются в костномозговые В-лимфоциты, уже имеющие особые поверхностные рецепторы иммуноглобулиновой природы. Они относятся к классу иммуноглобулинов М. Эти же клетки являются поставщиками В-лимфоцитов периферической крови, снабженных не только иммуноглобулиновыми М-рецепторами, но и рецепторами других классов – G и A. В результате в крови циркулируют В-лимфоциты, способные обеспечивать образование плазматических клеток трех классов – иммуноглобулины М, G, A. Зрелые лимфоциты помимо соответствующих иммуноглобулиновых рецепторов несут на поверхности еще один рецептор, относящийся к иммуноглобулину D.

Таким образом, В-лимфоциты отличаются от Т-лимфоцитов наличием на своей поверхности большого числа иммуноглобулиновых рецепторов, которые впоследствии секретируются в кровь в виде соответствующих антител. Эти рецепторы имеют очень малый размер и в простом микроскопе В-лимфоциты практически ничем не отличаются от Т-лимфоцитов. И лишь в электронном микроскопе, обеспечивающим увеличение в несколько десятков тысяч раз, можно отличить сплошь покрытый иммуноглобулиновыми рецепторами В-лимфоцит от бедного рецепторами Т-лимфоцита. Иммуноглобулины, находящиеся на поверхности В-лимфоцита, обычно принадлежат к одному классу. Зрелые плазматические клетки синтезируют и секретируют около 2 тыс. молекул антител в час на протяжении их короткой жизни в несколько дней. Общая продолжительность развития В-лимфоцита из стволовой клетки составляет 20–30 дней. В периферической крови животного из общего числа лимфоцитов на Т-лимфоциты приходится около 70%, на долю В-лимфоцитов – 20%.

Третий важный класс лимфоцитов крови (до 15% от общего числа лимфоцитов крови), лимфоидной ткани и особенно селезенки, не имеет маркеров ни Т-, ни В-клеток, а поэтому вначале получил название нулевых клеток. Сегодня очевидно, что большинство нулевых клеток является большими лимфоцитами с многочисленными цитоплазматическими гранулами, способными лизировать отдельные опухолевые клетки и вирус-инфицированные клетки без антигенной стимуляции для своей функции. Поэтому они названы натуральными, естественными

клетками – киллерами. Однако истинная роль этих лимфоцитов в иммунитете не совсем ясна.

Лимфоцитоз, или увеличение процента лимфоцитов в лейкограмме, имеет место при хронических бактериальных и вирусных инфекциях крупного рогатого скота (бруцеллез, туберкулез). Лимфоцитопения – снижение количества лимфоцитов в крови, отмечают при сепсисе (тяжело протекающих гнойных процессах в организме животного).

Иммунной системе животного вначале необходимо время для анализа структуры патогенного агента (антигена) и определить специфический иммунный ответ против него. При повторном внедрении патогена иммунная система животного «вспоминает» его и реагирует более активно. Путем вакцинаций иммунная система «изучает» патогенный агент, прежде чем встретиться с ним в естественной среде обитания. Быстрота ответа при вторичном контакте с определенными антигенами объясняется существованием иммунной памяти, заложенной в биологическом цикле Т-лимфоцитов. Таким образом, Т-лимфоциты представляются главенствующими клетками в иммунной стратегии.

Антитела представляют собой иммуноглобулины, высокомолекулярные белки, осаждающиеся из растворов при 50% насыщении серноокислым аммонием. Эти белки составляют около 1% массы крови животного, т. е. в одном литре крови содержится около 10 г иммуноглобулинов.

Принято различать антитела гуморальные, находящиеся в сыворотке крови, и антитела клеточные (в структурах эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи) на поверхности В-лимфоцитов, синтезирующих молекулы антител. Антитела могут присутствовать и на поверхности определенных эффекторных иммунных клеток, таких как фагоциты, естественные клетки – киллеры и тучные клетки, которые не синтезируют антитела, но имеют специфические рецепторы для связывания молекул антител.

Антитела в целом выполняют две различные функции в иммунном ответе:

- молекулы антител, которые функционируют как рецепторы на поверхности В-клеток, являются ответственными за идентификацию антигенов;
- молекулы антител, которые циркулируют в организме, связываются с антигенами, обеспечивая дальнейшее их уничтожение.

Все молекулы иммуноглобулинов у жвачных, как и у других видов животных, включают четыре полипептидные цепи, связанные между собой дисульфидными связями. Полипептидные цепи представлены двумя типами: тяжелыми (м. м. 55–5 кД) и легкими (м. м. 25 кД).

Различают пять классов иммуноглобулинов у млекопитающих – М, А, D, Е, G. Определение количества иммуноглобулинов в сыворотке крови животного позволяет оценить состояние иммунной

защиты. По данным Ю. Н. Федорова и др. (2007), в сыворотке крови коров черно-пестрой породы после отела содержание Ig составляло: IgG – 22,6±1,8; IgM – 2,62±0,29; IgA – 1,10±0,5 мг/мл.

У новорожденных телят первые собственные иммуноглобулины сыворотки крови относятся к IgM. Молекулярная масса IgM составляет 950 тыс. В начале в ответ на антиген в крови появляются IgM, а через несколько дней начинается синтез IgG, образующих с антигеном прочный комплекс. IgM составляют около 10% общего количества иммуноглобулинов крови. IgM обладают способностью склеивать бактерии, при разрушении которых осаждаются их компоненты, а также растворять клетки крови и способствовать фагоцитозу. Основной функцией IgM является выраженная антибактериальная защита, которая совместно с комплементом заканчивается лизисом бактерий.

IgG составляют около 75% общего количества всех иммуноглобулинов крови. Их молекулярная масса составляет 160 тыс. Они прочно фиксируются на микроорганизмах, образуя с ними прочные комплексы. IgG нейтрализуют токсины, обезвреживают бактерии, проникая во все ткани и межклеточные пространства, во много раз усиливают фагоцитоз. IgG отличаются от других иммуноглобулинов интенсивным синтезом и медленным катаболизмом.

IgA составляют около 15% всех иммуноглобулинов сыворотки крови животного. IgA содержатся не только в крови, но и в различных секретах организма животного. Поэтому различают секреторные и сывороточные IgA. Плазматические клетки подслизистой оболочки являются главными продуцентами секреторного IgAВ наибольшей концентрации секреторный IgA содержатся в желчи, слюне, слезах, в носовой слизи, в молозиве и молоке коров. Наряду с факторами неспецифической защиты, секреторный IgA образует первую линию защиты против чужеродных агентов органов пищеварения, верхних дыхательных путей и легких, мочеполовых органов, слизистых глаз и играет важную роль в создании местного иммунитета.

Плазматические клетки красного костного мозга, лимфоузлов, селезенки секретируют сывороточный IgA, который поступает в кровь и лимфу. Сывороточный IgA образует иммунные комплексы, усиливает цитотоксичность лимфоцитов.

IgD составляют менее 1% всех иммуноглобулинов крови. Вместе с IgM они являются основным мембранным рецептором В-лимфоцитов, принимают участие в дифференцировке этих клеток.

IgE содержатся в крови в ничтожных количествах (менее 1 мкг/мл). В составе молекул IgE 12% составляют углеводы. IgE относятся к группе особых антител – реагинов. В случае гельминтозных инфекций IgE быстро исчезают из крови и фиксируются в тканях, куда устремляется и антиген. При этом уровень IgE возрастает до 1000 мкг/мл. В результате образования комплекса IgE-антиген запускаются аллерги-

ческие реакции, реакции немедленного типа. Быстрое развитие этих реакций приводит к продукции целого ряда медиаторов типа гистамина, гепарина, серотонина, что и определяет симптоматику аллергических реакций.

После рождения животные, выращиваемые в полном отсутствии контакта с каким-либо чужеродным агентом, не имеют иммуноглобулинов в сыворотке крови. Однако, как только они попадают в естественную среду обитания, их уровень антител возрастает до 10–20 мг/мл (около 6×10^{15} молекул/мл). Это является свидетельством, что антитела продуцируются только как результат стимуляции лимфоидных систем организма антигенами.

Получая молозиво в первые часы после рождения, теленок приобретает пассивный колостральный иммунитет до созревания собственной иммунной системы. В этот период молозиво является единственным источником иммуноглобулинов для новорожденного. Биосинтез собственных иммуноглобулинов (IgM, IgG) в организме телят происходит в В-лимфоцитах и плазматических клетках лимфоидной ткани на 8–16 сутки после рождения. Поэтому у новорожденных телят физиологическая зрелость иммунной системы наступает в возрасте трех недель. Кишечная абсорбция материнских иммуноглобулинов молозива играет важную роль у новорожденных телят. Эта способность абсорбировать натуральные белки ограничена в первые 24–48 ч жизни. В этот период многие макромолекулы белков молозива способны абсорбироваться эпителиоцитами тонкого кишечника путем пиноцитоза.

Проницаемость кишечного эпителия для иммуноглобулинов молозива наивысшая после рождения теленка, но в первые 6 ч она снижается на 50%, так как клетки кишечника, абсорбирующие иммуноглобулины, замещаются более зрелой клеточной популяцией. Спустя 38 ч после рождения теленка абсорбция иммуноглобулинов молозива в кишечнике прекращается.

Абсорбция антител молозива является очень важной для теленка не только в первые дни жизни, но и в последующие недели. Телята, не получавшие молозиво, имеют большую степень падежа, особенно по причине диспепсии, воспалений суставов, пневмоний, даже в возрасте нескольких месяцев.

У жвачных животных в период внутриутробного развития плод полностью защищен от антигенной стимуляции. Поэтому у них трансплацентарная передача иммуноглобулинов отсутствует, и возможно развитие физиологической агаммаглобулинемии новорожденных. Однако это состояние проходит при выпойке новорожденным молозива.

Сегодня в животноводческих хозяйствах любой формы собственности имеют место иммунодефициты скота, в первую очередь, телят. Иммунодефициты – иммунологическая недостаточность, обусловлены выпадением одного или нескольких специфических компонентов

иммунного ответа или взаимодействующих с ним неспецифических факторов защиты. Поэтому функции иммунной системы животного на антиген не осуществляются в полном объеме.

Различают первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные) иммунодефициты. Первичные иммунодефициты – это морфологические и функциональные расстройства клеточного или гуморального иммунитета (дефекты кроветворных стволовых клеток, популяций Т- и В-лимфоцитов). Первичные иммунодефициты – относительно редкие нарушения.

Вторичные иммунодефициты – это нарушения иммунной системы и неспецифических факторов защиты в постнатальный период животного. Это наиболее частые иммунные дефициты. Они появляются при голодании животных, при отсутствии в рационах должного уровня белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов.

Переболевания телят инфекционными или паразитарными болезнями, а также вакцинации, также могут сопровождаться довольно длительными иммунодефицитными состояниями. Это происходит в результате прямого поражения клеток иммунной системы возбудителем, или возникают повреждения клеток токсинами и другими продуктами инфекционного процесса (туберкулез, фасциоз) (М. Я. Левин и др., 1995).

Способность организма синтезировать новые белки – необходимое условие для становления и поддержания клеточного и гуморального иммунитета. Аминокислоты не депонируются в организме животного, а поэтому они должны поступать в оптимальном соотношении в составе кормов, особенно незаменимые.

Дефицит аминокислот или белков в рационе в отношении клеточного иммунитета приводит к угнетению синтеза структурных белков лимфоидных органов, появлению незрелых Т-лимфоцитов, тогда как торможение образования антител может быть обусловлено изменениями конформационных структур иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов на поверхности самой клетки.

Длительный дефицит незаменимых аминокислот и белков приводит к атрофии тимуса и элементов лимфоидной ткани в других органах. По данным С. И. Лютинского и др. (1998), у гипотрофичных телят недостаточность тимуса проявлялась в виде снижения числа Т-лимфоцитов в крови на 57%, тогда как количество «нулевых» лимфоцитов на 15% превышало данный показатель у нормотрофиков. Эти деструктивные процессы характеризуют органный уровень дисфункции иммунной системы, что не может не сказаться в дальнейшем и на организменном уровне.

Все эти факторы в конечном счете приводят к метаболическим расстройствам организма животного. Отсюда – снижение резистентности, роста, развития и продуктивности животного.

Находясь на пастбище или в животноводческом помещении, животные соприкасаются со многими потенциально опасными частицами и газами – поллютантами (аммиак, оксиды азота). В частности, при транспортировке или при скученном содержании животных воздух может содержать органические компоненты – частицы растительного или животного происхождения, бактерии, вирусы, аллергены. Сами животные являются источниками пыли – эпителий кожи, шерсть, сухие каловые массы. Слюна животных, пораженных респираторными болезнями, способствует дисперсии инфекционных капель внутри помещений.

Поэтому сегодня важнейшими проблемами современного молочного животноводства являются болезни крупного рогатого скота – вирусная диарея, инфекционный ринотрахеит, парагрипп-3, респираторно-синцитиальная инфекция.

Факторами, способствующими появлению этих болезней, являются: высокая концентрация животных в крупных животноводческих комплексах, иммунодефицитные состояния новорожденных, невозможность проведения санаций помещений в условиях поточных технологий. Слабый воздухообмен приводит к огромной микробной загрязненности воздуха, который становится основным источником распространения бактериальных и вирусных агентов – патогенов. При этом происходит накопление в животноводческих помещениях условно патогенной микрофлоры, повышение ее агрессивности.

Органы системы дыхания скота имеют разнообразные механизмы неспецифической и специфической защиты против различных субстанций. Специфическая защита включает иммунную систему, которая прямо направлена против чужеродных агентов, таких как бактерии, вирусы. Неспецифические факторы защиты – это филогенетически древние, постоянно действующие механизмы, которые не специализированы в отношении конкретных агентов, не зависят от природы стрессора.

Субстанции, попавшие на эпителиальную поверхность дыхательных путей, увлажняются, набухают в глотке. Поверхность эпителиоцитов покрыта слоем золя и геля муцина. Слой слизи муцина способствует захватыванию внедрившихся частиц и передвижению их на бронхотрахеальный уровень или в носовую полость. Муцин является одним из наиболее изученных гликопротеинов подчелюстных желез жвачных животных. Его углеводная часть представляет дисахарид N-ацетил-нейраминовой кислоты и N-ацетил-галактозид-амин. Устойчивость муцина к действию ферментов связана с наличием данных дисахаридов. Физиологические функции муцина тесно связаны с его высокой вязкостью.

Частицы пыли диаметром свыше 15 микрон остаются в носовой полости животного и только частицы менее пяти микрон достигают альвеол. Относительная влажность ниже 60% в сочетании с низкой

температурой окружающей среды способствует повышению числа частиц в воздухе. Пыль и аэрозоли часто являются носителями различных микроорганизмов, включая патогенные. Термин «аэрозоль» применим к суспензии в воздухе с жидкими частицами размером от 0,01 до 10 микрон.

В бронхах бронхиальные железы подслизистого слоя продуцируют серозный и слизистый секреты. Эта секреция находится под автономной регуляцией. Трансэпителиальные передвижения воды и ионов могут изменять состав слизистого слоя. Слизь содержит секреторный иммуноглобулин А, лизоцим, разрушающий пептидогликаны мембран бактерий, лактоферрин, связывающий железо, делая его недоступным для бактерий. Обмен жидкости и ионов осуществляется микроворсинками на поверхности эпителиальных клеток. Рефлекс кашля является защитным механизмом в ответ на раздражения субэпителиальных рецепторов, находящихся в большом количестве в бронхах. В случаях нарушений функций ресничек эпителиоцитов кашель остается единственным механизмом удаления вдыхаемых частиц пыли.

Альвеолярные макрофаги составляют большинство клеток альвеолярной жидкости, они обеспечивают стерильность альвеол легких. Макрофаги формируются в костном мозге как моноциты и дифференцируются при поступлении из крови в альвеолы в течение одной недели. Отдельные макрофаги поступают в слизисто-ворсинчатую область эпителия прямо из альвеол, тогда как другие проходят альвеолярную стенку и поступают в лимфоидную ткань, где выступают как антигенпредставляющие клетки, играя основную роль в иммунных реакциях легких.

Как микрофаги, так и макрофаги («профессиональные фагоциты») способны фагоцитировать микроорганизмы и их продукты, используя при этом подобные механизмы, такие как хемотаксис, опсонизацию, поверхностный контакт, поглощение и переваривание.

Внутрисосудистые макрофаги легких в больших количествах тесно связаны с эндотелием капилляров. Это крупные клетки от 20 до 40 микрон в диаметре. Они содержат множество фагосом, лизосом, рибосом, митохондрий. Находясь внутри капилляров, макрофаги пребывают в постоянном контакте с клетками крови, что позволяет им играть важную роль в удалении старых эритроцитов, тромбоцитов, фибрина, остатков клеток. Внутрисосудистые макрофаги легких способны фагоцитировать до 75% бактерий крови.

Альвеолярные макрофаги являются первой линией защиты. При вдыхании больших количеств частиц (клеток) другие фагоциты (нейтрофилы) вовлекаются в защитные механизмы.

Включаясь в фагоцитоз, нейтрофилы погибают, освобождая при этом свои гидролитические ферменты, что приводит к развитию воспалительного процесса. Нейтрофилы, в отличие от макрофагов, не

передают антигенную информацию лимфоцитам, и, таким образом, они не принимают прямого участия в индукции иммунного ответа.

Макрофаги легких адаптированы к высокому уровню кислорода альвеол и их роль как фагоцитов ингибируется в состоянии гипоксии. Функция макрофагов также угнетается эндогенными глюкокортикоидами надпочечников при стрессах и синтетическими глюкокортикоидами, используемых при воспалениях. Вирусные инфекции телят также угнетают функции макрофагов, что способствует развитию вторичных бактериальных инфекций.

Наличие бактерий в легких вызывает реализацию фактора некроза опухолей, который активизирует моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, повышает их миграционную и адгезивную активность, тем самым способствуя развитию воспаления. При этом интерлейкин-8 пролонгирует воспалительный процесс; другие цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13) вовлекаются в аллергические реакции.

Альвеолярный эпителий менее проницаем, чем эндотелий капилляров и поэтому жидкость не просачивается в альвеолы. Жидкость, которая постоянно фильтруется из капилляров, движется сквозь интерстиций навстречу периваскулярной и перибронхиальной тканям, где локализуются лимфатические сосуды.

Движение жидкости между капиллярами и интерстицием варьирует с изменением васкулярной проницаемости, гидростатического и онкотического давления. Увеличение фильтрации жидкости может быть результатом уменьшения онкотического давления плазмы крови по причине гипопротейемии при голодании животного. Увеличение васкулярной проницаемости имеет место при воспалениях легких животного. Богатая белком жидкость поступает в интерстиций, повышая онкотическое давление интерстициальной жидкости и вызывая осмотический приток воды из сосудистого русла в интерстиций.

Легочные капилляры с их обширной эндотелиальной поверхностью являются идеальной областью для освобождения крови от веществ, продуцируемых в других тканях животного. Например, серотонин полностью захватывается эндотелиальными клетками сосудов легких и распадается под влиянием моноамин-оксидазы; пептиды – брадикинин и ангиотензин – претерпевают трансформацию под влиянием системы ферментов на эндотелиальной поверхности. Лейкотриены распадаются под действием многочисленных нейтрофилов в циркуляции легких.

Аммиак – раздражающий газ, образующийся в животноводческом помещении в результате разложения мочевины каловых масс животных. Аммиак рассматривается как первичный этиологический фактор, действующий непосредственно на дыхательный аппарат животного, или как фактор, предрасполагающий в болезням дыхательных

путей со специфическими клиническими или субклиническими признаками.

Раздражающее действие аммиака проявляется с первой недели повышением секреции слизи дыхательных путей и ее вязкости. Отмечается агглютинация ворсинок, их исчезновение, которое зависит от времени и уровня аммиака в воздухе. Эти признаки свидетельствуют о снижении механизма естественной защиты аппарата дыхания, что в свою очередь способствует внедрению и размножению чужеродных агентов.

В крови животного обнаруживают лишь следы аммиака (в форме иона NH_4^+). Некоторое количество аммиака, образующееся во внепеченочных тканях, используется в различных биосинтетических реакциях. Основное количество аммиака тканей реагирует с глутаминовой кислотой при участии фермента глутамин-синтетазы, образуя амид глутамин. Из крови глутамин поступает в митохондрии клеток печени. Таким образом, глутамин является основной формой транспорта аммиака в печень. Глутамин нетоксичен, слабо диссоциирует и поэтому является фактором регуляции pH мочи. В клетках печени глутамин под действием активной глутаминазы распадается на свободную глутаминовую кислоту и аммиак. Аммиак, доставленный в печень, у жвачных поступает в реакции орнитинового цикла с превращением в молекулы мочевины.

Углекислый газ (CO_2) является нормальным компонентом атмосферного воздуха в концентрации 0,03%. При повышении его концентрации в помещении он вызывает негативное влияние на аппарат дыхания животного, повышая чувствительность к инфекционным агентам.

БИОХИМИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КОРОВЫ

Способность млекопитающих кормить своих новорожденных молоком – секретом молочной железы – в постнатальный период обеспечивает этим животным определенные преимущества для выживания. Действительно, использование в кормлении новорожденных секрета молочной железы является более эффективным, по сравнению с яйцекладущими классами животных (рыбы, амфибии, рептилии); полноценность кормления последних в большей степени зависит от факторов внешней среды.

Молочная железа по происхождению относится к кожным железам. Эмбриональная эктодерма является основой молочных желез. Масса молочной железы у дойной коровы может составлять от 10 до 30 кг в зависимости от породы и стадии лактации. Молочная железа коровы может депонировать до 60 л молока.

Молоко – секретирующие клетки, или паренхима молочной железы, развиваются путем пролиферации эпителиальных клеток, которые в дальнейшем формируют циркулярные структуры – альвеолы. Альвеолы являются фундаментальными молоко-секретирующими единицами молочных желез. Размеры альвеол варьируют от 0,1 до 0,3 мм в диаметре и содержат примерно 0,01 мл молока, когда наполнены. Поэтому для 10 л молока, вероятно, необходимо иметь 1 млн альвеол. Секреторные альвеолярные клетки, которые выстилают мелкие молочные ходы, также продуцируют молоко. Внешняя поверхность альвеол и молочных ходов имеет миоэпителиальные клетки. Сокращения миоэпителиальных клеток повышает гидростатическое давление внутри альвеол, что обеспечивает выход молока из альвеол в молочные ходы. Система молочных ходов (протоков) обеспечивает связь альвеол и специализированных вентральных областей железы – молочных цистерн, которые депонируют секретируемое молоко в больших количествах.

Соединительная ткань окружает группы альвеол и формирует дольки, которые насчитывают у коров 150–200 альвеол. В свою очередь группы долек объединены в макроскопически видимые доли. В соединительной ткани располагаются артерии, которые распределяют кровь по капиллярам, окружающим альвеолы, и лимфатические сосуды, собирающие лимфу из различных участков железистой ткани.

Молочные железы развиваются как типично парные структуры. Число таких пар у домашних животных различно; у овец, коз, например, одна, у коров – две. Пары молочных желез тесно взаимосвязаны. У коров, в частности, две пары желез – четыре доли составляют вымя. В отличие от других видов животных у жвачных каждый сосок связан лишь с одной долей вымени. Вымя коровы способно выдерживать большие количества молока за счет наличия медианной поддерживающей связки между парами молочных желез, представленной эластичной соединительной тканью.

Начало секреции молока – лактогенез. Рост и развитие секреторного эпителия молочных желез должен предшествовать лактогенезу. Начало интенсивного развития молочных желез обычно связывают с половым созреванием животного и последующими циклическими изменениями гормонов яичников, эстрогена и прогестерона. Эстроген, в частности, обеспечивает течение каждой течки, тогда как прогестерон совместно с эстрогеном необходим для роста и анатомического развития секреторных альвеол. Секреция гормона роста и глюкокортикоидов также необходима для комплексного развития молочной железы. Однако, стимулируя анатомическое развитие, прогестерон угнетает функциональное развитие секреторного эпителия. Прогестерон также угнетает продукцию внутриклеточных ферментов, необходимых для нормальной секреции молока. Ингибирующий эффект прогестерона прекращается перед родами, что является условием обеспечения лактогенеза.

Уровень пролактина в крови по мере срока беременности животного увеличивается с резким увеличением при родах. Пролактин обеспечивает анатомическое и функциональное развитие секреторного эпителия молочной железы, чтобы обеспечить секрецию молока, а поэтому резкое повышение уровня пролактина в крови при родах необходимо для лактогенеза. У жвачных плацента продуцирует плацентарный лактоген (соматомаммотропин), который связывается с рецепторами пролактина и стимулирует рост и развитие эпителиальных клеток вымени подобно пролактину. Изменение гормонального статуса приводит к значительному росту железистой ткани, тогда как количество жировой ткани снижается. Обычно вымя коровы бывает развитым к середине беременности.

Во второй половине беременности коровы молочные эпителиальные клетки дифференцируются в активные секреторные клетки. При этом в процесс лактогенеза вовлекается кортизол. Концентрация кортизола значительно повышается в крови в предродовой период. Кортизол индуцирует рост и дифференциацию эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, необходимых компонентов синтезирующего и секреторного аппарата молочных эпителиальных клеток. В конце беременности альвеолярные клетки способны активно синтезировать и секретировать молоко.

Образование молока – сложный процесс, который определяется генетическим статусом организма и внешней средой при главенствующем значении кормления животного. Это интенсивный процесс, включающий распад веществ экзогенной природы, поступивших с кормами, и синтез эндогенных веществ с затратой значительного количества энергии. На образование молока и его секрецию затрачивается около 10% энергии питательных веществ, поступающих в молочную железу из крови.

Образование 1 л молока у коровы требует транзита через вымя 500 л крови. При лактации молочная железа использует до 50% кислорода и 20–35% глюкозы крови. При этом лимфатические сосуды удаляют 1–2 л лимфы от молочной железы на каждый литр получаемого молока. У коров лимфатические сосуды железы переносят лимфу в два больших лимфатических узла (надвымянные), реакция которых проявляется в случае мастита.

В составе молока коровы определяют свыше 300 органических и неорганических компонентов. Химический состав молока коровы варьирует от многих внешних причин, например, от фактора кормления, от физиологического статуса животного, в частности от беременности. Свойства молока изменяются, начиная с первого момента дойки, вплоть до сухостойного периода коровы.

Биологические свойства молока – это способность ингибировать развитие микрофлоры в течение определенного времени или бактерицидной фазы. При 37°C молока бактерицидная фаза составляет 2 ч, при 5°C – 36 ч.

Молоко, секретлируемое перед родами и в первые 5 суток после родов, получило название молозива. Молозиво имеет солоноватый вкус и специфический запах, высокую кислотность (40–50°Т), вязкую консистенцию. Его продукция представляет секреторный процесс, в котором лактогенез имеет место при отсутствии молока. Отметим, что молозиво не используется в промышленной переработке, так как имеет вязкую консистенцию, слишком высокий процент белков – 20% (альбуминов и глобулинов), а поэтому свертывается при нагревании, малый процент жира, молочного сахара и повышенные числа каталазы.

Большая часть белков молозива представлена иммуноглобулинами, или антителами крови матери. Молозиво содержит в 10–20 раз больше иммуноглобулинов, чем обычное молоко. Поэтому очень важно напоить новорожденного теленка в первый час после отела молозивом, антитела которого без расщепления путем пиноцитоза абсорбируются эпителиальными клетками тонкого кишечника и создают пассивный, так называемый молозивный, или колостральный, иммунитет.

Спустя 6 ч абсорбция макромолекул эпителиоцитами кишечника снижается на 50%. Абсорбция нативных иммуноглобулинов молозива в кишечнике ограничена первыми 36 часами от рождения теленка. В этот период энтероциты, имея мембранные рецепторы для Fc-фрагмента, способны передавать интактные молекулы иммуноглобулинов. В более поздние часы после рождения теленка клетки тонкого кишечника замещаются более зрелой клеточной популяцией, неспособной абсорбировать макромолекулы путем пиноцитоза.

Необходимость ранней выпойки молозива продиктована наличием в нем ингибитора трипсина, который предотвращает распад белков, очень низкой секрецией поджелудочной железы в первые сутки

жизни телят, сравнительно высокой рН = 6,0–7,0, предупреждающей активность пепсина сычуга. В течение первых 36 часов после рождения величина рН падает до 4,0–3,0 и пепсин становится активным, гидролизует белки молозива. Хотя недостаток НСІ в желудке благоприятствует эффекту молозива, однако это делает теленка более чувствительным к инфекции в первые 48 ч их жизни, так как кислота обычно убивает многие микроорганизмы в составе кормов.

Поэтому новорожденные телята, не получающие должного количества молозива, как правило, растут более медленно с признаками энтерита, чем телята, получающие молозиво в первые часы после рождения. Собственный биосинтез иммуноглобулинов М, G имеет место в организме телят через 2–3 недели после рождения.

Абсорбция антител молозива является очень важной для теленка не только в первые часы и дни жизни, но и в последующие недели. Телята, не получающие молозиво, растут более медленно, имеют большую степень падежа, особенно по причине диспепсии, септицемии, пневмоний, даже в возрасте 2–3 месяцев.

Молозиво содержит не только высокое содержание иммуноглобулинов, но и ряд других белковых факторов неспецифической защиты организма, такие как лизоцим, пропердин, система комплемента. Для молозива характерно также высокое содержание клеток – фагоцитов, таких как нейтрофилы, эозинофилы, тканевых макрофагов.

Молозиво коровы богато каротином, содержание которого в 50–100 раз выше, чем в молоке. Молозиво содержит в 3–5 раз больше водо- и жирорастворимых витаминов, по сравнению с молоком. При этом молозиво имеет сравнительно низкий уровень лактозы, поэтому источниками энергии в составе молозива являются белки и жиры. На 5-е сутки состав молозива приближается к составу нормального молока и отличается несколько повышенной кислотностью за счет повышенного содержания кислых солей и белков. Молозиво сохраняет свои питательные и защитные свойства при замораживании.

Молоко представляет дисперсную систему, включающую молочный сахар (лактозу) и минеральные вещества, полностью растворенные в среде, белки и органические соли в коллоидном состоянии и жиры в грубодисперсном состоянии, в виде жировых капель размером 2–3 микрона. Жировые капли в эмульгированном состоянии сравнительно легко отстаиваются, образуя слой сливок. Плотность свежего молока составляет 1,028–1,033, рН = 6,5–6,8. Свежее молоко коровы имеет общую (титруемую) кислотность 16–18° Тернера. При размножении в молоке молочно-кислых бактерий и распадом лактозы происходит накопление молочной кислоты и кислотность молока повышается. Отметим, что общую кислотность молока выражают в градусах Тернера (это количество 0,1 N раствора NaOH, необходимое для нейтрализации кислот, содержа-

щихся в 100,0 мл продукта). Кислотность молока обусловлена содержанием кислых солей, казеина, CO_2 .

Молоко коровы имеет белый или желтоватый цвет. Белый цвет молока обусловлен эмульсией жиров и присутствием кальциевой соли казеина, основного белка молока. Желтоватый оттенок молока зависит от наличия в нем каротиноидов. Свежее молоко обладает бактерицидными свойствами, так как содержит иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, лактопероксидазы.

Содержание воды в молоке коровы колеблется в пределах 87–89%; для сравнения, молоко важенки (самки северного оленя) имеет около 68% воды и существенно большее содержание белков – 11,0% и жиров – 17,0%.

Козье молоко по вкусу – сладковатое, белого цвета по причине низкого содержания в нем каротина и часто имеет специфический козий запах. На пастбище корова поедает до 30 различных видов травы, тогда как коза при свободном выпасе активно использует разнотравье из 80 видов.

Таблица 13

Химический состав молока жвачных животных, %

Вид животного	Вода	Жиры	Белки	Углеводы	Минеральные вещества
Корова	87,5	3,6	3,3	5,0	0,4
Коза	87,2	4,1	3,7	4,2	0,8
Овца	82,3	7,0	5,0	4,8	0,9
Важенка	63,3	22,0	10,3	2,5	1,4

Несомненно важнейшая роль белков молока для роста и развития новорожденных. Белки молока можно разделить на основной белок – казеин и сывороточные белки, которые остаются после осаждения казеина. На долю казеина приходится около 80% всех белков молока коровы. Казеин обладает высокой биологической ценностью, так как в своем составе имеет полный набор аминокислот.

Казеин – фосфопротеин, является однородным белком, число его фракций зависит от метода фракционирования. Фракции казеина отличаются друг от друга, помимо аминокислотного состава, также электрофоретической подвижностью и содержанием фосфора. Преобладающими фракциями являются альфа-казеин (50–60%) и бета-казеин (25–35%) от общего количества белка. Содержание фосфора в альфа-казеине около 1%, в бета-казеине – 0,1%. Примерно 65% кальция и 50% фосфора молока коровы находятся в составе казеина. В казеине большое количество фосфо-сериновых остатков, активно связывающих ионы Ca^{2+} и фосфора, которые вместе с двадцатью аминокислотами определяют высокие питательные качества казеина и молока в целом для растущего организма. Связывание молекул казеина с ионами кальция в аппарате

Гольджи приводит к полимеризации около 100 000 молекул казеина, образуя мицеллы глобулярной формы. Отметим, что в составе одного литра молока коровы содержится 1,3 г кальция.

В молекуле казеина отсутствует определенная третичная структура, что способствует быстрому расщеплению данного белка под влиянием ферментных систем пищеварительного тракта животного. Под действием пепсина и сычужного фермента (химозина) в сычуге новорожденных телят казеин трансформируется в параказеин, образующий с кальцием объемный рыхлый сгусток казеината кальция, который затем претерпевает полное переваривание.

При подкислении молока до $\text{pH} = 4,7$ (изоэлектрическая точка) казеин выпадает в осадок – молоко свертывается. Такое же свертывание происходит и при скисании молока с образованием простокваши. Это объясняется тем, что из внешней среды в молоко попадают молочно-кислые бактерии, под влиянием которых лактоза подвергается брожению с образованием молочной кислоты, смещающей pH молока в кислую сторону. Отметим, что молочная кислота в пищеварительном тракте не только подавляет развитие гнилостной микрофлоры, но также стимулирует секреторную и моторную функцию желудка, кишечника.

Простокваша при хранении «сжимается», выдавливая кислую сыворотку; при этом образуется творог. Творог под влиянием особых бактерий может превращаться в сыр, качество которого будет определяться прежде всего видом используемых бактерий. Сыры содержат от 26 до 36% белков.

После осаждения казеина остается сыворотка молока, содержащая растворимые белки. Сывороточные белки молока коровы представлены сывороточным альбумином (по молекулярной массе и электрофоретической подвижности близок к альбумину сыворотки крови), бета-лактоглобулином, альфа-лактоальбумином и группой иммунных гамма-глобулинов. Иммунные гамма-глобулины представлены всеми классами иммуноглобулинов с преобладанием IgG.

Несколько меньшей подвижностью обладает фракция бета-лактоглобулина. За этой фракцией в белковом спектре следует альфа-лактоальбумин. Синтез бета-лактоглобулина происходит в молочной железе из аминокислот поступающей крови. Бета-лактоглобулин представляет основную часть белков сыворотки молока коровы. Бета-лактоглобулин характеризуется высоким содержанием SH-групп, которые при нагревании молока до 70°C и выше отрываются в виде H_2S , придавая молоку специфический запах. При пастеризации молока бета-лактоглобулин денатурируется. В денатурированном состоянии бета-лактоглобулин адсорбируется на мицеллах казеина, предохраняя молоко от свертывания при его сгущении.

Альфа-лактоальбумин имеет молекулярную массу 16500 с изоэлектрической точкой при $\text{pH} = 5,1$. Этот белок составляет 2–5% всех

белков молока коровы. Он является субъединицей лактозосинтазы в процессе синтеза лактозы, выполняя таким образом регуляторную функцию.

Нормальное молоко имеет низкую концентрацию IgG, по сравнению с молозивом. IgG активно транспортируются из крови в молозиво эндоцитозом. IgA и IgM продуцируются плазматическими клетками соединительной ткани между альвеолами. IgA важны для защиты местных слизистых мембран клеток молочной железы.

Молоко содержит и различные белки-ферменты, которые могут влиять на состав молока при его хранении. В молоке коровы выявлено свыше 60 различных ферментов. Ферменты молока деляют на: ферменты, синтез которых имеет место в молочной железе (лизоцим, щелочная фосфатаза, ксантинооксидаза, каталаза, пероксидаза); ферменты плазмы крови (альдолаза, каталаза, трансферазы, протеиназы); бактериальные ферменты (лактаза, редуктаза).

Активность ферментов молока зависит от периода лактации. По активности отдельных ферментов судят о санитарно-гигиеническом состоянии нативного молока и эффективности его пастеризации. Ферментативная активность молока повышается при заболеваниях коровы, в частности маститом. Это связано с выходом ферментов из поврежденных клеток железы в молоко.

По данным А. В. Суркова (2000), активность таких ферментов в молоке коров, как АсАТ, АлАТ, ЛДГ, всегда значительно ниже, чем в крови, что свидетельствует о транзите этих белков из крови в молоко.

Молоко содержит ряд ферментов класса гидролаз, в их числе:

- липазы (истинные и бактериальные), обеспечивающие гидролиз эфиров жиров с получением низкомолекулярных жирных кислот, вызывающих прогоркание молока. Истинные липазы разрушаются при температуре 74–80°C, бактериальные – при 85–90°C;
- фосфатазы (щелочная фосфатаза, АТФ-аза), которые обеспечивают гидролиз эфиров фосфорной кислоты. Щелочная фосфатаза инактивируется при температуре 72–74°C, что является основой контроля метода эффективности пастеризации молока и сливок;
- лизоцим – фермент, который вызывает гидролиз полисахаридов клеточных стенок как грамположительных, так и грамотрицательных видов бактерий, обеспечивая бактерицидные свойства молока;
- лактаза – фермент молочнокислой микрофлоры и кишечной палочки, катализирует распад лактозы на глюкозу и галактозу;
- протеиназы – ферменты плазмы крови и микроорганизмов молока. Молочнокислые бактерии вырабатывают кислые протеиназы, важные в производстве сыров, тогда как протеиназы гнилостных бактерий вызывают пороки вкуса молока и молочных продуктов;

- оксидоредуктазы: каталаза, пероксидаза, редуктаза, оксидаза. В молозиве и в молоке больных животных активность каталазы резко повышается, по сравнению с активностью фермента в молоке здоровых коров. Поэтому определение активности каталазы используют как метод выявления молока от больных животных. Пероксидаза синтезируется клетками молочной железы. Инактивируется в молоке при температуре около 80°C, что используют в качестве контроля эффективности пастеризации молока.

Эпителиальные клетки молочной железы синтезируют специфический белок лактоферрин, который вместе с трансферрином из крови способствует сохранению железа в молоке в связанной форме. Железо в составе лактоферрина сравнительно недоступно для железозависимых бактерий, которые могут размножаться в молоке и вызывать маститы, но доступно для новорожденного теленка.

Молочный жир представляет собой микроскопические капли триглицеридов, окруженные мембранами. Основная фракция жира молока представлена триглицеридами, которые составляют 98–99% всех жиров молока. Оставшаяся часть жиров представлена фосфолипидами (0,05%) и холестерином (0,03%), гликолипидами в составе мембран жировых капель. У жвачных животных 40–50% жирных кислот, используемых молочной железой для синтеза жира, продуцируются в молочных эпителиальных клетках из ацетата. Другая часть жирных кислот поступает из плазмы крови.

Триглицериды, транспортируемые в крови в форме ЛНП и хиломикрон, распадаются с участием липопротеинлипазы на глицерол, жирные кислоты, моно- и диглицериды и в таком виде поступают в молочные эпителиальные клетки. Глицерол может быть синтезирован в эпителиальных клетках железы из глюкозы или поступить из крови в эпителиальные клетки.

У жвачных более 90% триглицеридов и других групп жиров растительных кормов подвергаются гидролизу в рубце, что приводит к получению насыщенных (стеариновая кислота) и ненасыщенных жирных кислот (линолевая, линоленовая, олеиновая). Ненасыщенные жирные кислоты могут быть в форме цис- и транс-изомеров, которые из кишечника поступают в молочную железу для синтеза триглицеридов и в жировую ткань.

В начале лактации продукция молока у коровы высокая и энергия кормов рациона бывает недостаточной для энергетического баланса организма. В этой ситуации интенсивно используются жирные кислоты жировых депо организма для синтеза триглицеридов молока.

Среди жирных кислот в составе триглицеридов преобладают олеиновая (C₁₇H₃₃COOH), миристиновая (C₁₃H₂₇COOH), пальмитиновая (C₁₅H₃₁COOH), стеариновая (C₁₇H₃₅COOH) кислоты. В отличие от состава жиров других органов молочный жир содержит и около 10% коротко-

цепных жирных кислот. В жире молока коровы содержатся 71 жирная кислота, включая 33 изомера (Т. Б. Макарова, 2004), с числом атомов углерода от C_4 до C_{26} , многие из них относятся к моно- и полиненасыщенным. Поэтому температура плавления молочного жира составляет лишь 27–36°C.

Фосфолипиды молока представлены лецитином, кефалином, сфингомиелином, общее количество которых составляет около 0,06%. Основным стеридом молока является холестерин: в 100 мл коровьего молока содержится 13 мг холестерина, тогда как в 100 г молочного жира количество холестерина составляет 230 мг. В молоке жиры находятся в виде жировых капель 2–4 мкм в диаметре, окруженных лецитино-белковой оболочкой. В парном молоке жиры находятся в виде эмульсии, а в охлажденном – в виде суспензии. Коэффициент преломления молочного жира – 1,453–1,455.

Углеводы молока представлены в основном дисахаридом лактозой (4,5–4,7%), которая придает молоку сладковатый вкус, и незначительным количеством глюкозы (0,02%). Молоко содержит и различные минеральные вещества. Существует зависимость содержания минеральных веществ в молоке от их содержания в кормах. Характерно, что содержание макроэлементов в молоке значительно выше, чем в плазме крови. Минеральные вещества в молоке составляют от 0,3 до 1,0%. Таким образом, в молочной железе идет как фильтрование, так и резорбционные процессы. Натрий (20,0 ммоль/л), калий (40,0 ммоль/л) и хлор присутствуют в молоке в виде свободных ионов. Базолатеральные клеточные мембраны эпителиальных клеток молочной железы содержат Na^+ - K^+ -насос, который поддерживает высокую внутриклеточную концентрацию K^+ и низкую концентрацию Na^+ . Апикальные клеточные мембраны в контакте с молоком являются проницаемыми для этих ионов, что обеспечивает их диффузию между молоком и цитозолем. Мембраны аппарата Гольджи обеспечивают поступление моновалентных ионов в секреторные пузырьки и далее в альвеолы вместе с лактозой и белками. Эпителиальные клетки молочной железы имеют отрицательный заряд мембран по отношению к молоку, а поэтому ионы Cl^- поступают из цитозоля в молоко. Лактоза и эти ионы представляют наиболее важные осмотические компоненты молока и играют ведущую роль в определении объема продукции молока.

Наряду с ионами хлора, количественно значимыми анионами молока коровы являются цитрат (10 ммоль/л) и фосфаты (12 ммоль/л). Общая концентрация органического и неорганического фосфора в молоке составляет свыше 25 ммоль/л. Концентрация кальция и магния в молоке значительно выше, чем в плазме крови. В частности, концентрация свободного и связанного кальция в молоке равна 30 ммоль/л, тогда как общая концентрация кальция в крови около 2,5 ммоль/л.

**Элементарный состав молока клинически здоровых коров, %, мг/кг
сухого вещества (В. Н. Смирнова, 1999)**

Элемент	Содержание
Хлор, %	0,72±0,11
Калий, %	0,72±0,14
Кальций, %	1,04±0,12
Фосфор, %	0,38±0,10
Натрий, %	0,58±0,01
Магний, %	0,16±0,03
Сера, %	0,28±0,04
Свинец	1,00±0,15
Марганец	19,0±2,76
Селен	0,09±0,02
Железо	23,9±4,25
Кобальт	0,1±0,01
Медь	2,62±0,32
Цинк	36,6±3,30
Йод	0,2±0,04
Никель	1,38±0,21
Бром	13,0±1,32
Молибден	0,38±0,05

В составе молока коровы находятся различные небелковые азотистые вещества, витамины. В количественном плане в первую очередь следует назвать витамины А, С, В₂. Однако, в молоке овцематок низкое содержание витамина Е, а поэтому новорожденные ягнята получают с молоком матери недостаточно этого витамина, что может привести к появлению у них миокардиодистрофии, или так называемой «беломышечной болезни». При этом в скелетной и сердечной мышцах нарушается обмен хромопротеинов со снижением уровня миоглобина и потерей мышцами своей естественной окраски.

Все витамины молока – это витамины кормов, поедаемых животным. Витамины – низкомолекулярные органические соединения, которые легко распадаются в процессе хранения кормов. Поэтому корма (сено, сенаж, силос), сохраняющиеся долгое время, являются менее ценными в витаминном отношении; молоко, получаемое в зимний период года, беднее витаминами.

Молоко всегда содержит лейкоциты и разрушенные эпителиальные клетки молочной железы. Эти клетки получили название соматических клеток для отличия от бактериальных клеток и других

микроорганизмов, которые могут быть в большом количестве при инфицировании молочной железы. У здоровых коров соматические клетки насчитывают 30 000–3 000 000 клеток/мл. Половина этого числа обычно приходится на нейтрофилы. При воспалительных процессах плотность соматических клеток в молоке возрастает в 10–100 раз. Количество соматических клеток является параметром качества молока и индикатором физиологического статуса молочной железы. Умеренное увеличение числа соматических клеток в молоке может объясняться не соответствующей техникой доения, а также указывать на наличие хронического инфекционного процесса в молочной железе.

Биохимические аспекты молокообразования

Синтез молока эпителиальными клетками альвеол является удивительным физиологическим процессом. Биосинтез компонентов молока, как и любой другой биосинтез, требует затраты энергии. Установлено, что лактирующая молочная железа потребляет 5,8 кал/мин на каждые 100 г ткани. Основным источником энергии для работы лактирующей молочной железы является глюкоза, причем 50% всей поступающей глюкозы в железу используется на энергетические нужды, а 50% поступают на синтез лактозы (В. В. Рудаков, 1990).

Большинство важнейших органических компонентов молока синтезируется только в молочных эпителиальных клетках и не находится в других тканях. Альвеолярные клетки синтезируют белки, жиры, углеводы, и эти продукты выталкиваются в просвет альвеол. В течение суток с молоком коровы выделяется 500–1000 г белка, 600–1200 г жира, 700–1400 г лактозы (А. В. Четкин, 1982). Место синтеза белков молока – эндоплазматический ретикулум; молекулы казеина поступают в аппарат Гольджи, где происходит их фосфорилирование. Лактоза также синтезируется внутри пузырьков Гольджи. Многие компоненты, необходимые для синтеза молока, транспортируются в эпителиальные клетки железы транспортными белками. Гормоны, контролирующие секрецию молока, активизируют ферментные системы эпителиальных клеток. Дополнительно гормоны регулируют число железистых эпителиальных клеток, контролируя баланс между клеточной пролиферацией и апоптозом. Синтез молока осуществляется на постоянном уровне и вероятно роль гормонов первично состоит в поддержании активности ферментов синтеза в клетках. Использование глюкозы и аминокислот определяется степенью синтеза в эпителиальных клетках, а не изменениями в плазме крови концентрации метаболических гормонов, таких как инсулин, глюкагон, гормон роста, которые регулируют уровень этих субстратов в других тканях. Клетки молочной железы используют свыше 25% глюкозы и 60% аминокислот, поступающих с кровью. Фермент липаза в стенках капилляров гидролизует триглицериды из крови; при этом жирные кислоты транспортируются в железистые эпителиальные клетки.

В лактационный период молочные эпителиальные клетки имеют высокую степень метаболизма, эпителиальная ткань использует более 50% кислорода артериальной крови. По поглощению кислорода на 100 г ткани молочная железа коровы лишь в 2–3 раза «уступает» мозгу, активному потребителю кислорода. Эпителиальные клетки имеют высокую плотность митохондрий, которые продуцируют АТФ на синтетические цели в клетках, на транспорт компонентов молока из внутриклеточных структур в альвеолы.

Отдельные метаболиты, используемые для синтеза жирных кислот и незаменимых аминокислот, так же синтезируются в митохондриях. Подобно другим клеткам, синтезирующим белки, молочные эпителиальные клетки имеют хорошо развитой эндоплазматический ретикулум с высокой плотностью рибосом. В эндоплазматическом ретикулуме происходит синтез фосфолипидов и триглицеридов. Как в других клетках, гликолиз и синтез жирных кислот имеет место в цитозоле.

Синтезированные белки в эндоплазматическом ретикулуме поступают в аппарат Гольджи, где они формируются в секреторные пузырьки. Активные молочные эпителиальные клетки всегда содержат множество секреторных пузырьков, которые транспортируют водорастворимые компоненты молока в цитозоле на апикальную мембрану клеток. Пузырьки опорожняются экзоцитозом, и содержимое пузырьков смешивается с молоком, уже присутствующим в альвеоле. Общая поверхность пузырьков составляет примерно 20 000 м² для транспорта лишь одного литра молока.

Для поддержания лактогенеза молоко должно быть удалено из молочной железы коровы в процессе сосания теленка или при доении. Если не происходит удаления молока из железы дойной коровы в течение 16 ч, то синтез молока начинает снижаться. Большая порция молока дойной коровы находится в альвеолах и молочных ходах железы. Чтобы усилить процесс удаления молока из вымени в процесс вовлекается окситоцин. Синтез и реализация окситоцина из задней доли гипофиза осуществляется нейроэндокринным рефлексом при тактильной стимуляции вымени при сосании теленка или при ручной стимуляции вымени.

Биосинтез компонентов молока, как и любой другой биосинтез в организме, требует затраты энергии. Лактирующая молочная железа на каждые 100 г ткани потребляет 5,8 ккал энергии. Глюкоза является основным поставщиком энергии для молочной железы, причем на энергетические нужды идет 50% всей поступающей в железу глюкозы, а другие 50% используются для синтеза лактозы и глицерина жиров молока. Молочная железа коровы с удоем 40 кг молока продуцирует свыше 3 кг лактозы в сутки. Поэтому, по сравнению с нелактующей железой, потребление глюкозы в лактационный период увеличивается в 10 раз.

По современным представлениям все белки молока можно разделить на две группы – белки, образующиеся в самой молочной железе, и белки, поступающие в молоко через железу из крови, где они находятся в готовом виде. К первой группе относятся: альфа-казеин, альфа-лактоальбумин, бета-лактоглобулин; на их долю приходится свыше 90% общего количества белков молока. Синтез белков первой группы секреторными клетками железы подтвержден путем инкубации клеток лактирующих молочных желез с мечеными аминокислотами. При этом синтез белков молока сопровождается максимальными величинами РНК в клетках. Клетки молочной железы имеют все компоненты аппарата биосинтеза белка, как и в случаях синтеза простых белков в других тканях организма.

Синтез казеина происходит в несколько этапов. В начале синтезируется казеиноген, предшественник казеина, который затем переходит в казеин. Лактирующая железа, в отличие от нелактирующей, задерживает свободные аминокислоты крови, необходимые для синтеза белков молока. Для синтеза белков молока могут быть использованы и белки плазмы крови, но их роль в этом процессе незначительна; при этом белки плазмы поступают в клетки молочной железы, где и распадаются до свободных аминокислот.

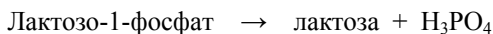
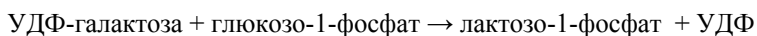
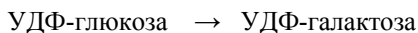
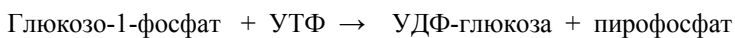
Представителями белков второй группы являются: сывороточный альбумин и иммунные гамма-глобулины, содержание которых значительно повышается в начале периода лактации (в период образования молозива). Эти белки не синтезируются железой, а поступают в молоко в готовом виде из крови. Белки-ферменты молока имеют тканевое происхождение и переходят в молоко из клеток молочной железы. Однако возможен и переход ряда ферментов в молоко из крови.

Предшественниками молочного жира являются глицерин, высшие жирные кислоты, летучие жирные кислоты. Источником образования высших жирных кислот служат липиды кормов, углеводы. Глицерин и жирные кислоты частично поступают в железу с кровью, частично синтезируются и в клетках железы. У жвачных животных наиболее важными предшественниками синтеза жирных кислот являются уксусная кислота, поступающая из рубца, и бета-гидроксимасляная кислота, образующаяся в стенке рубца. На синтез жирных кислот активно используется до 50% уксусной кислоты в форме ацетил-КоА, образующейся из клетчатки кормов в процессе рубцового пищеварения.

Известно, что у животных с однокамерным желудком глюкоза в процессе гликолиза трансформируется в пируват. В реакции с щавелевоуксусной кислотой пируват переходит в цитрат в митохондриях клеток. Цитрат путем диффузии из митохондрий поступает в цитозоль, где при участии цитрат-лиазы и HS-КоА формируется ацетил-КоА и щавелевоуксусная кислота. Ацетил-КоА – это активная форма уксусной кислоты, которая является основой синтеза жирных кислот.

В ранний период лактации при недостатке энергии питательных веществ рациона организм коровы мобилизует для синтеза жиров молока жирные кислоты из жировой ткани. При этом значительный распад жирных кислот приводит к получению большого количества молекул ацетил-КоА, часть из которых поступает на синтез кетонных тел. Кетонемия вызывает снижение синтез пропионовой и уксусной кислот в рубце жвачных животных. В свою очередь снижение синтеза пропионата приводит к снижению активности глюконеогенеза, а недостаток ацетата вызывает снижение синтеза жиров молока. В результате отмечают снижение живой массы дойных коров.

Молочный сахар – лактоза ($C_{12}H_{22}O_{11}$), состоит из галактозы и глюкозы и синтезируется исключительно в аппарате Гольджи молочных эпителиальных клеток железы. Предшественником синтеза молекул лактозы у жвачных является глюкоза крови. Специальный глюкозо-транспортный белок облегчает перенос глюкозы сквозь мембраны аппарата Гольджи. Синтез лактозы осуществляется под контролем лактозо-синтазы, димерного комплекса, включающего два белка: альфа-лактальбумин и галактозилтрансферазу. Галактозилтрансфераза присутствует во всех клетках животного и обычно обеспечивает внедрение галактозы в гликопротеины. В период беременности пролактин индуцирует продукцию альфа-лактальбумина клетками молочной железы. Альфа-лактальбумин – белок, включающий в своей структуре 123 аминокислотных остатков. В комплексе с галактозилтрансферазой он формирует лактозо-синтазу, обеспечивающую синтез лактозы. Этот процесс, в котором главную роль играет глюкоза, можно представить в виде ряда последовательных реакций:



УДФ-галактоза имеет две связи, богатые энергией. При присоединении глюкозы образующаяся молекула лактозы теряет одну связь, богатую энергией в форме УДФ.

Лактоза активно синтезируется в молочной железе у крупного рогатого скота из пропионовой кислоты. В начале лактации гормон пролактин индуцирует синтез альфа-лактальбумина, что в свою очередь стимулирует продукцию лактозы.

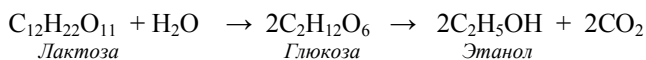
Если происходит падение концентрации глюкозы в плазме крови ниже определенного уровня, то секреция лактозы будет прекращена. Лактирующие жвачные часто испытывают недостаток глюкозы при высокой молочной продукции. 60–70% глюкозы плазмы используется на синтез лактозы, 20–30% глюкозы затрачивается на получение НАДФН для синтеза жирных кислот молока, а небольшое количество глюкозы идет на получение глицерофосфата, используемого при этерификации жирных кислот. При этом только следовые количества глюкозы крови жвачных окисляются на синтез АТФ.

Отметим, что в тонком кишечнике новорожденных телят лактоза молока гидролизуется ферментом лактазы на свободные молекулы глюкозы и галактозы. Последняя может быть использована на различные цели, включая синтез ганглиозидов развивающегося мозга. Пик активности лактазы кишечника отмечается в первое время после рождения телят.

Молоко является прекрасной средой для роста и развития различных видов бактерий, вызывающих брожение лактозы. В частности, молочнокислое брожение вызывается молочнокислыми бактериями, включая некоторые виды *Lactobacillus*, под влиянием ферментов которых молекула лактозы с участием воды распадается на четыре молекулы молочной кислоты. Это брожение является основой для получения ряда молочнокислых продуктов для питания человека.

Пропионовокислое брожение вызывается пропионовокислыми бактериями. При этом виде брожения молочная кислота распадается с образованием пропионовой, уксусной кислот, CO_2 и H_2O . Этот вид брожения используют при производстве сыров.

Спиртовое брожение протекает под влиянием отдельных видов дрожжей:



Спиртовое брожение в таких молочных продуктах, как кумыс, кефир и другие, протекает обычно вместе с молочнокислым. Поэтому молоко становится кислым, накапливает спирт и углекислоту, которая делает продукт бродящим. Отметим, что кефир обычно приготавливают из коровьего молока путем внесения в молоко закваски кефирных грибов. В зависимости от продолжительности брожения получают слабый (односуточный) кефир с количеством спирта не более 0,1% или крепкий кефир (0,5% спирта).

У млекопитающих с простым желудком важнейшим предшественником для синтеза жирных кислот является глюкоза. У жвачных животных наиболее важными предшественниками являются ацетат, образующийся в рубце, и бета-гидроксипутират стенки рубца. В синтезе жирных кислот молока различают три этапа: образование ацетил-КоА,

удлинение углеродной цепи кислоты, формирование ненасыщенных связей кислот.

У млекопитающих с простым желудком глюкоза в процессе гликолиза переходит в пировиноградную кислоту. Последняя, реагируя с щавелевоуксусной кислотой в митохондрии, трансформируется в цитрат. Цитрат проникает сквозь митохондриальную мембрану и в цитозоле в присутствии цитрат-лиазы формирует ацетил-КоА и щавелевоуксусную кислоту. Ацетил-КоА затем участвует в реакциях синтеза жирной кислоты. У жвачных животных существует недостаток цитрат-лиазы, а поэтому они неспособны использовать глюкозу для синтеза жирных кислот. Они используют в этих целях ацетат. Все компоненты для синтеза жирной кислоты находятся в цитозоле. Синтез жирной кислоты использует такие витамины, как биотин, пантотеновая кислота, фолиевая кислота. Малонил-S-АПБ является начальным субстратом для синтеза жирной кислоты. Взаимодействие малонил-S-АПБ и ацетил-S-АПБ приводит к образованию бутирил-S-АПБ. Последующее удлинение молекулы масляной кислоты (C_4) до пальмитиновой (C_{16}) осуществляется 7 раз за счет малонил-S-АПБ. НАДФН, необходимый в реакциях восстановления при биосинтезе жирной кислоты, синтезируется в пентозо-фосфатном окислении глюкозо-6-фосфата.

В жировой ткани, печени, других тканях депо жира – пальмитиновая кислота ($C_{15}H_{31}COOH$) – реализуется как конечный продукт синтеза. Молоко жвачных животных содержит 5–8% жирных кислот с 4 и 6 атомами углерода, которые не обнаруживаются в других тканях животного. Молоко жвачных животных содержит так же небольшие количества жирных кислот с разветвленными углеродными цепями и с нечетными количествами атомов углерода. Эти кислоты в основном продуцируются микроорганизмами в пищеварительном тракте из разветвленных аминокислот и из пропионата.

Образующиеся первоначально в молочной железе жирные кислоты являются насыщенными. Однако, наличие в эпителиальных клетках ферментов десатуразы эндоплазматического эпителия приводит к образованию ненасыщенных связей в молекулах жирных кислот. Поэтому в молоке происходит увеличение ненасыщенных жирных кислот (например, олеиновая – $C_{17}H_{33}COOH$ из стеариновой – $C_{17}H_{35}COOH$). Этерификация жирных кислот имеет место в эндоплазматическом ретикулуме, поэтому почти все молекулы синтезированных жирных кислот в составе молока присутствуют в форме эфиров.

В свежем нормальном молоке концентрация свободных жирных кислот низкая. Молоко содержит фермент липопротеин липазу, физиологическая функция которой – гидролиз триглицеридов в структуре липопротеинов плазмы. Эта липаза появляется в молоке в случае аномальной секреции эпителиальными клетками молочной железы, которые продуцируют этот фермент. Если активность липазы в молоке

высокая, то триглицериды жиров распадаются, и в молоке возрастает уровень свободных жирных кислот. Даже умеренное повышение уровня свободных жирных кислот придает молоку неприятный вкус. Дальнейшее повышение концентрации свободных жирных кислот приводит к выраженному горькому вкусу молока, непригодного для потребления. Это происходит при наличии в молоке низкомолекулярных жирных кислот, моно- и диглицеридов.

Процесс образования молока и молокоотделения регулируется с помощью гормонов; в частности, пролактин гипофиза стимулирует синтез отдельных компонентов молока, а прогестерон тормозит этот процесс, включая и синтез лактозы. С началом лактации концентрация прогестерона в крови заметно снижается и усиливается синтез лактозы.

Действие пролактина на метаболические циклы разно-стороннее, но наиболее полно изучено его стимулирующее влияние на лактогенез в молочной железе. Пик секреции пролактина приходится на сухостойный период и в первый месяц лактации. Секреция пролактина усиливается актом сосания. При этом сенсорный импульс направляется в гипоталамус, где синтез дофамина, основного ингибитора секреции пролактина, блокируется, и нейроны паравентрикулярного ядра стимулируются для продукции вазоактивного кишечного пептида, стимулятора реализации пролактина. Короткоживущий прилив секреции пролактина наступает немедленно после окончания удаления молока из вымени.

Пролактин – белок с молекулярной массой 23–25 тыс., который синтезируется лактофорами – ацидофильными клетками гипофиза. Пролактин получен в кристаллическом виде. Пролактин модулирует действие антидиуретического гормона и альдостерона в почках, и таким образом, опосредованно влияет на метаболизм электролитов. У самок пролактин способствует стимуляции и поддержанию функции желтых тел, отсюда его название «лютеотропный». Как препарат, пролактин находит практическое применение в животноводстве при пониженной секреции молочной железы у коров.

Плазматические мембраны молочной железы располагают специфическими рецепторами пролактина, посредством которых гормон осуществляет инактивацию, связанную с мембранами $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -азы, активацию синтеза цАМФ с участием ионов кальция, синтез простагландинов и синтез полиаминов, например, спермидина, который усиливает синтез РНК и индукцию синтеза белка в процессе лактации.

Следует указать, что другим важным гормоном, необходимым для синтеза молока у жвачных, является гормон роста. Гормон роста – белок с молекулярной массой 22 000. Имеется интерес использования гормона роста в дополнительном получении молока от коров путем экзогенного введения гормона.

Выделение молока стимулируется окситоцином (пептид из 9 аминокислот), гормоном задней доли гипофиза, который вызывает сокращение мышечных элементов молочной железы. Миоэпителиальные клетки окружают альвеолы и молочные ходы железы и находятся под контролем окситоцина. Стимулом для освобождения окситоцина является нервный импульс при раздражении молочных сосков при акте сосания или стимуляция железы во время мытья вымени. Сенсорный импульс из вымени направляется в гипоталамус и уже спустя нескольких секунд наблюдается реализация окситоцина в задней доле гипофиза. Реализация окситоцина осуществляется в течение нескольких минут, инициируя пассивную часть лактогенеза, тогда как пролактин оказывает прямое влияние на лактогенез. В период лактации окситоцин активирует пролактин и таким образом усиливает выведение молока молочной желез.

Пик лактогенеза у коров наблюдается в первые 4–5 недели после отела. В этот период продолжается рост и дифференциация железистых эпителиальных клеток. После пика лактации отмечают линейное снижение молочной продукции. В целом лактационный период составляет 305 дней, после чего происходит подготовка организма коровы к следующей лактации. При этом снижается синтез молока с регрессией альвеолярных клеток и мелких молочных ходов. Этот период инволюции должен составлять не менее одного-двух месяцев.

На протяжении беременности и лактации длительные изменения метаболизма имеют место в различных тканях животного. Транспорт глюкозы и аминокислот из плазмы крови в молочную железу и матку является приоритетным и для метаболизма этих тканей используются энергетические субстраты других тканей, таких как жировая и мышечная. Это требует координированного перераспределения использования питательных веществ в организме животного. Примером подобной регуляции в период лактации является снижение синтеза жира и повышение липолиза в жировой ткани при активном синтезе жиров в молочной железе. Повышенное использование глюкозы молочной железой протекает при снижении использования глюкозы в мышечной и жировой тканях. Многие аминокислоты плазмы крови используются для синтеза молока в период лактации; при этом мышечные белки распадаются и аминокислоты направляются в эпителиальные клетки молочной железы, если недостаточное количество аминокислот абсорбируется из тонкого кишечника.

Эндокринные изменения, которые вызывают пролонгированные метаболические эффекты, не совсем понятны; плацентарный лактоген и лептин важны в период беременности, тогда как пролактин и гормон роста участвуют в координации использования энергетических субстратов в молочной железе, печени, мышцах и жировой ткани в течение лактации.

Плацента и молочная железа также имеют прямой эффект на метаболизм животного. Инсулин стимулирует запасы жира и гликогена. Так как использование глюкозы в молочной железе не регулируется инсулином, высокая молочная продукция приводит к падению концентрации глюкозы в крови. Снижение концентрации глюкозы снижает секрецию инсулина и последующее снижение концентрации глюкозы в мышечной и жировой тканях. Как приоритетный орган молочная железа в этих условиях продолжает активно использовать глюкозу для своих нужд.

Таким образом, в молочной железе жвачных животных идут одновременно многочисленные и сложные биохимические процессы под контролем нервной системы и гуморальных факторов, которые можно суммировать как биосинтетические, фильтрационные и концентрирующие. В результате этих процессов поступающие в молочную железу из крови белки, аминокислоты, глюкоза, триглицериды, фосфолипиды, жирные кислоты, летучие жирные кислоты частично перестраиваются или используются без изменений для синтеза молока.

Частота доения коровы имеет выраженный эффект на количество получаемого молока в сутки. При однократной дойке удои молока снижаются до 30%. Поэтому на многих фермах принята двухкратная дойка с интервалами 14 и 10 ч. В молоке присутствует белок – ингибитор синтеза молока. Поэтому увеличение частоты доения приводит к более частому удалению белка-ингибитора из молочной железы и спустя 1–2 месяца в железе происходит активное формирование новых клеток – продуцентов молока. В конце лактации старые клетки – продуценты молока умирают и к концу сухостойного периода замещаются новой тканью. Сухостойный период должен составлять 6–8 недель и в случаях его уменьшения в следующую лактацию удои молока будут значительно снижены.

Качество молока в большей мере зависит от состава рациона. Недостаток клетчатки или избыток концентратов приводит к снижению уровня жира в молоке. При наличии в рационе силоса очень высокой переваримости добавка 1–2 кг сена или соломы будет необходима. Снижение содержания клетчатки в рационе вызывает нарушения ферментативных процессов в пищеварительном тракте коровы, что приводит к снижению уровня жира в молоке. При значительной доли крахмала в кормах рациона коров (зерновые корма) в рубце снижается синтез уксусной кислоты, основного предшественника синтеза жирных кислот молока, что приводит к снижению уровня жира в молоке. Снижение жирности молока коров отмечают в пастбищный период. В рационах дойных коров содержание жира не должно превышать 5%. Рационы с низким энергетическим уровнем приводят к снижению процента общего белка в молоке.

Проникновение микроорганизмов сквозь механизмы защиты соска молочной железы не обязательно является причиной развития мастита. Большинство из них затем при дойке будет удалено из железы. Для микроорганизмов, оставшихся в железе, имеются эффективные иммунобиохимические реакции защиты внутри вымени. В частности, внутренние защитные белки, такие как лактоферрин, предупреждает развитие *E. coli*; лактопероксидаза контролирует пролиферацию *Str. uberis*, иммуноглобулины, кооперируясь с бактериями, делают их более чувствительными к фагоцитозу макрофагами и нейтрофилами.

Макрофаги, присутствующие в молоке, способны захватывать и разрушать бактерии. Однако основная атакующая роль в защите молочной железы принадлежит полиморфонуклеарам – нейтрофилам. Они способны поступать из крови в молоко в больших количествах в ответ на сигналы тревоги макрофагов. Сигнал тревоги включает комбинацию продуктов распада бактериальных клеток макрофагами и токсинов бактерий. В частности, *E. coli* – очень активный продуцент токсинов. При развитии воспалительного процесса в молоко способна в определенной мере переходить сыворотка крови, что будет придавать молоку желтоватый оттенок. После нескольких бактериальных атак ответ лейкоцитов может быть таким эффективным, что почти все они покидают кровяное русло. В то же время число клеток молока возрастает с уровня 100 тыс./мл до 100 млн/мл всего лишь за несколько часов; большинство из этих клеток составляют нейтрофилы (R. W. Blowey, 1999).

Следует отметить, что изменения экологических факторов за последние десятилетия сегодня находят свое отрицательное влияние и на химическом составе молока скота. В молоке, поступающем на предприятия молочной промышленности, обнаруживаются чужеродные, посторонние вещества. В их числе – антибиотики, микотоксины, пестициды, нитраты, нитриты, диоксины, радионуклиды и другие группы минеральных и органических соединений. Вопросы их обнаружения в составе молока являются предметом профессионального интереса ветеринарно-санитарной экспертизы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бочкарев, В. Н.* Приобретенные иммунодефицитные состояния у крупного рогатого скота в зоне экологического неблагополучия / В. Н. Бочкарев [и др.]. – Кострома : Изд-во КГСХА, 2001. – 136 с.
2. *Зайцев, С. Ю.* Биохимия животных / С. Ю. Зайцев, Ю. В. Конопатов. – СПб. : Лань, 2005. – 384 с.
3. *Калужный, И. И.* Ацидоз рубца крупного рогатого скота : автореф. дисс. ... д-ра вет. наук. – Воронеж, 1996. – 49 с.
4. *Ковалев, С. П.* Клиническая оценка гематологических исследований у сельскохозяйственных животных. Методические указания. – СПб., 2004. – 40 с.
5. *Кононский, А. И.* Биохимия животных. – Киев : Вища школа, 1980. – 432 с.
6. *Левин, М. Я.* Основы функционирования иммунной системы сельскохозяйственных животных / М. Я. Левин, В. В. Билик, Ю. В. Конопатов. – СПб., 1996. – 54 с.
7. *Лютинский, С. И.* Патологическая физиология иммунной системы домашних животных / С. И. Лютинский, Н. В. Садовников, Б. Г. Юшков. – СПб. ; Екатеринбург, 1998. – 103 с.
8. *Кузнецов, А. Ф.* Справочник ветеринарного врача. – СПб.: Лань, 2004. – 450 с.
9. *Макарова, Т. Б.* Особенности жирнокислотного состава молозива и молока в первые недели лактации у коров черно-пестрой породы : автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – М., 2004. – 22 с.
10. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики : справочник / под ред. проф. И. П. Кондрахина. – М. : КолосС, 2004. – 520 с.
11. *Рудаков, В. В.* Биохимия тканей и органов сельскохозяйственных животных. – Л., 1990. – 71 с.
12. *Смирнова, В. Н.* Биологическая и санитарная характеристика молока при лейкозе крупного рогатого скота : автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 1999. – 23 с.
13. *Сурков, А. В.* Влияние экзогенных факторов на формирование у коров взаимосвязей между показателями крови и молока : автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Воронеж, 2000. – 23 с.
14. *Федоров, Ю. Н.* Иммуноглобулиновые профили биологических жидкостей у коров-матерей и полученных от них телят / Ю. Н. Федоров, Е. В. Борзенко, Т. А. Чеботарева [и др.] // С.-хоз. Биология. – 2007. – 4. – С. 108–113.
15. *Щербаков, Г. Г.* Практикум по внутренним болезням животных / Г. Г. Щербаков, А. В. Коробов. – СПб. : Лань, 2003. – 544 с.
16. *Потемкин, В. В.* Эндокринология. – М. : Медицина, 1999. – 640 с.

17. *Холод, В. М.* Клиническая биохимия : учеб. пособие. Ч. 1 / В. М. Холод, А. П. Курдеко. – Витебск, 2005. – 187 с.
18. *Чернышева, М. П.* Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию : учеб. пособие. – СПб. : Глаголь, 1995. – 296 с.
19. *Чечеткин, А. В.* Биохимия животных. – М. : Высшая школа, 1982. – 511 с.
20. *Шабалин, В. Н.* Клиническая иммуногематология / В. Н. Шабалин, Л. Д. Серова. – Л. : Медицина, 1988. – 312 с.
21. *Ярилин, А. А.* Последствия взаимоотношений лимфоидных и эпителиальных клеток тимуса in vitro / А. А. Ярилин, Н. И. Шарыва, А. Х. Дзуцев [и др.] // Рос. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 3. – С. 285–291.
22. *Abbas, A. K.* Cellular and molecular immunology / A. K. Abbas, A. H. Lichtman, J. S. Pober. – 2nd ed. – 1994. – 457 p.
23. *Blowey, R. W.* A veterinary book for dairy farmers. – 3^{ed} ed. – Farming Press, 1999. – 468 p.
24. *Delvin, T. M.* Textbook of biochemistry. – 3rd ed. – Singapore, 2005. – 1090 p.
25. *Frandsen, R. D.* Anatomy and Physiology of Farm animals / R. D. Frandsen [et al.]. – 6th ed. – 2003. – 481 p.
26. *Goff, J. P.* Use of 24-F-1,25dihydroxyvitamin D₃ to prevent parturient paresis in dairy cows / J. P. Goff [et al.] // J. Dairy Sc. – 1988. – Т. 71, № 5. – P. 1211–1219.
27. *Halvorson, L. M.* Gonadotropik hormones: biosynthesis, secretion, receptors and action. Reproductive endocrinology / L. M. Halvorson, W. W. Chin ; ed. S. S. C. Yen, R. B. Jaffe, R. L. Barbirri. – USA : Philadelphia, 1999. – P. 30–80.
28. *Hennen, G.* Biochimie. Approche bioenergetique et medicale. – 4^{ed} ed. – Dunod, 2006. – 454 p.
29. *Нопко, І.* Changes in expression of inhibin/activin and subunit messenger ribonucleic acids following increases in size and during different stages of differentiation or atresia of non-ovulatory follicles in cows / І. Нопко, L. Janet, J. J. Ireland // Biol. Reprod. – 1994. – № 50. – P. 492–501.
30. *Sjaastad, O. V.* Physiology of domestic animals / O. V. Sjaastad, K. Hove, O. Sand. – Oslo : Scandinavian veterinary press, 2003. – 735 p.
31. *Stryer, L.* Biochemistry. – 4th ed. – New York, 1995. – 1064 p.
32. *Куртяк, Б. М.* Особливості обміну речовин в організмі корів у передродовий і післяродовий періоди та роль вітамінів А, D, Е і селену в його корекції : афтореф. дисс. ... д-ра вет. наук. – Львів, 2006. – 29 с.

*Светлана Владимировна ВАСИЛЬЕВА,
Юрий Васильевич КОНОПАТОВ*

**КЛИНИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ
КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА**

Учебное пособие

Издание второе, исправленное

Зав. редакцией ветеринарной
и сельскохозяйственной литературы *А. С. Копылова*
Ответственный редактор *Т. С. Спирина*
Выпускающие *Т. С. Симонова, О. В. Шилкова*

ЛР № 065466 от 21.10.97
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб

Издательство «ЛАНЬ»
lan@lanbook.ru; www.lanbook.com;
196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 1, лит. А.
Тел.: (812) 412-92-72, 336-25-09.
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

Подписано в печать 18.01.17.
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 60×90^{1/16}.
Печать офсетная. Усл. п. л. 11,75. Тираж 100 экз.

Заказ № 053-17.

Отпечатано в полном соответствии
с качеством предоставленного оригинал-макета
в ПАО «Т8 Издательские Технологии».
109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.