

В. Г. Скопичев, Н. Н. Максимюк

МОЛОКО

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по образованию в области технологии сырья и продуктов животного происхождения в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению 260300 — Технология сырья и продуктов животного происхождения по специальности 260303 — Технология молока и молочных продуктов



Санкт-Петербург
2011

УДК 612.664.019
ББК 36.95
Ско 44

*Издание выпущено при поддержке Комитета по печати
и взаимодействию со средствами массовой информации
Санкт-Петербурга*

Рецензенты:

д-р техн. наук, проф. *К. К. Горбатова*;
д-р биол. наук, проф. *Л. Ю. Карпенко*

Ско 44 Скопичев, В. Г.
Молоко : учебное пособие / В. Г. Скопичев, Н. Н. Максимюк. — СПб. :
Перспектив Науки, 2011. — 368 с.

ISBN 978-5-903090-66-2

Раскрываются физиологические особенности выработки молока, его основные органические компоненты, выведение молока, обоснование методов доения, особенности лактации животных и факторы, влияющие на выработку молока. Описана аллергия к молоку.

Предназначено для студентов, принесет несомненную пользу специалистам.

ISBN 978-5-903090-66-2

© В. Г. Скопичев, Н. Н. Максимюк, 2011
© ООО «Перспектив Науки», 2011

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Глава 1. Физиологические особенности выработки молока у разных видов животных	9
1.1. Общие принципы организации молочной железы	9
1.1.1. Жировая ткань молочной железы	11
1.1.2. Протоково-цистернальный отдел	13
1.1.3. Изучение структурно-функциональных характеристик сосковой цистерны и сфинктера соска	15
1.1.4. Нервная система молочной железы	18
1.1.5. Кровеносная система вымени	21
1.1.6. Анализ сосудистых реакций молочной железы	24
1.1.7. Лимфатическая система вымени	30
1.1.8. Особенности организации железистой паренхимы	32
1.1.9. Нервная и гуморальная регуляция секреции молока	33
1.2. Структура и функции секреторной клетки	39
1.2.1. Цитоплазматические структуры	44
1.2.2. Роль окситоцина в регуляции транспортных систем молочной железы	57
1.2.3. Лизосомы и процессы инволюции секреторных клеток	59
1.2.4. Пространственно-временная организация секреторного цикла	62
1.3. Структурно-функциональная организация альвеолярного отдела молочной железы	63
1.3.1. Миоэпителиальная клетка	65
1.3.2. Функционирование миоэпителиальных клеток альвеолы молочной железы	79
1.3.3. Взаимодействие между секреторными клетками	91
1.3.4. Барьерные свойства секреторного эпителия	98
1.3.5. Межалвеолярная рыхлая соединительная ткань	104
1.3.6. Молоко и лекарства	105
1.3.7. Капилляры альвеолярного отдела	112
1.4. Развитие молочной железы	115
Глава 2. Основные органические компоненты молока	130
2.1. Клеточный метаболизм и синтез секреторных компонентов	131
2.2. Белки молока	135
2.3. Липиды молока	140
2.4. Углеводы молока	145
Глава 3. Выведение молока и обоснование методов доения	148
3.1. Основы доения животных	151
3.1.1. Ручное доение	154
3.1.2. Машинное доение	157

Глава 4. Особенности лактации сельскохозяйственных животных	168
4.1. Лактация буйволиц, ячих и коров зебу	168
4.1.1. Лактация буйволиц	168
4.1.2. Лактация ячих	171
4.1.3. Лактация коров зебу	173
4.2. Лактация мелких жвачных	174
4.2.1. Лактация коз	174
4.2.2. Лактация овец	176
4.3. Лактация верблюдиц	179
4.4. Лактация северного оленя	183
4.5. Лактация лошадей	185
4.6. Лактация свиней	192
Глава 5. Факторы, влияющие на выработку молока	201
5.1. Кормление молочных коров	201
5.1.1. Регуляция пищевого поведения и физиологический контроль потребления корма	201
5.1.2. Система пищевого поведения	203
5.1.3. Продуктивность животных	206
5.1.4. Обмен веществ и энергии у лактирующих коров	207
5.1.5. Скорость прохождения и расщепления корма и его переваримость	210
5.1.6. Факторы пищеварения в ротовой полости	211
5.1.7. Виды кормовых растений и их химический состав	211
5.1.8. Уровень потребления корма	213
5.2. Прогнозирование поедаемости корма	218
5.2.1. Особенности пищеварения у жвачных животных	220
5.3. Стресс и продуктивность животных	302
5.3.1. Влияние стрессов на здоровье и продуктивность	309
5.3.2. Профилактика состояний стресса	312
5.4. Патология молочной железы	313
5.4.1. Современное состояние и совершенствование технических средств контроля мастита у коров	319
Глава 6. Аллергия к молоку	326
6.1. Механизмы аллергических реакций	326
6.2. Аллергены коровьего молока	346
6.3. Патогенез аллергии на молоко	351
Список сокращений	361
Список литературы	362

ВВЕДЕНИЕ

Тема книги связана с образом, который пришел к нам из древней Греции: из божественной груди вырывается струя молока, рассыпающаяся на множество мелких капелек. Это, как утверждали древние греки, молоко супруги Зевса богини Геры, пролившееся, когда она оттолкнула от своей груди маленького Геракла, которого ей поднес Зевс. Разбрызганное в разные стороны молоко образует на небесах звезды, а на земле вместо капель вырастают лилии. Именно этот образ вдохновил великого художника эпохи Возрождения Тинторетто на создание знаменитого полотна «Возникновение Млечного пути». И именно это явление — мощное выделение молока из соска в виде струи является ярким проявлением расцвета лактационных процессов. Лактация — способность образования молока, его выведения во время сосания или доения, является необходимым условием сохранения вида у наиболее совершенного класса позвоночных животных — млекопитающих.

По сути дела, лактация — это продолжение беременности. В период вскармливания молоком организм детеныша получает и полноценное питание, и необходимую защиту, и способен выжить в экстремальных условиях. Так, жирность молока у различных видов тюленей колеблется от 40 до 60 %. Кратким срокам лактационного периода соответствует и содержание других компонентов секрета — так, белка молока у тюленей от 11 до 18 %. Для сравнения — молоко «среднестатистической» коровы содержит 2,7 % основного белка молока — казеина.

Но если у детеныша тюленей есть возможность вылезти на льдину и погреться в лучах полярного солнца, то у китов такой возможности нет, как нет и шерстного покрова, а теплоотдача в воде исключительно велика! Китообразные — это единственный отряд млекопитающих, размножение, роды и лактация которых происходят в водной среде. Детеныши синих китов, к примеру, за сутки получают до 90 кг густого молока, похожего на сметану. По вкусу оно напоминает сгущенное без сахара молоко, но имеет специфический рыбный запах.

Не менее интересными и физиологически важными являются приспособительные механизмы у животных, находящихся на другом полюсе экстремальных условий жизни. Необходимость обеспечения детеныша

необходимым количеством воды делает особо значимым содержание осмотически активных (державших воду) веществ и прежде всего сахаров, способных удерживать значительные количества жидкости. Именно поэтому у жителей пустыни так много в молоке особого молочного сахара — лактозы. Сахар молока легко сбраживается молочнокислыми бактериями, и человек издавна пользуется такими продуктами, как кумыс и шубат, которые получают из молока кобыл и верблюдиц. Именно лактационная функция делает возможным обитание высокоорганизованных животных в различных, порой даже экстремальных условиях, поскольку дает возможность незрелому детенышу выжить при обеспечении своеобразной пищевой автономии.

Лактационная функция — это продукт длительной эволюционной шлифовки всех моментов организации секреторного процесса. В этом проявлении жизнедеятельности у человека нет случайностей — природой отмерено строго необходимое количество составляющих молока, и попытка создать идеальную искусственную молочную смесь для детей, очевидно, обречена на провал. Конечно, можно из белков и жиров молока коровы сделать нечто похожее на грудное молоко. Однако в нем не будет ни средств иммунной защиты новорожденного от инфекций, ни ростовых факторов, ни природных психотропных веществ, улучшающих условия развития нервной системы.

Однако не все так просто в жизни, и, увы, случаются ситуации, в которых невозможно грудное вскармливание и тогда необходимо искать адекватный заменитель грудного молока. Очевидно, первым в истории «искусственником» был Зевс, мать которого Рея, спасая его от пожирающего своих детей Кроноса, спрятала свое детище в тайной пещере. Кроважидный отец был обманут, и проглотил камень, завернутый в пеленки, а будущий Громовержец вскармливался молоком козочки. Свою кормилицу божественный Зевс не забыл и сделал рог своей любимицы символом изобилия. Этот миф ярко отображает многовековой опыт человечества по использованию молока животных как заменителя грудного молока. Конечно, молоко другого животного может заменить материнское молоко и известно множество легенд о вскармливании детей волками: вспомним и основателей Рима, и Маугли, описанного Р. Киплингом, и множество других трогательных историй о спасении человеческих младенцев собаками. Хорошо известно и использование свежесвыдоенного молока коров и коз при необходимости заменить грудное молоко. Однако не следует забывать и о другой проблеме, которая возникает при введении в организм новорожденного ребенка значительных количеств чужеродного белка другого вида животных. Опасность заключается в следующем: в начале своей жизни новорожденный ребенок не обладает развитой иммунной системой и его организм не защищен от инфекций и сразу после родов, когда из молочной железы выделяется молозиво, мать передает ребенку антитела (иммуноглобулины) и обеспечивает невосприимчивость к тем

заболеваниям, к которым у нее сохранилась иммунная память. В связи с этим в пищеварительном тракте ребенка имеются соответствующие приспособительные механизмы, позволяющие иммуноглобулинам практически в неизменном виде проникнуть из пространства кишечника в кровоток. Однако если этот барьер пересекают чужеродные белки другого вида животного, то возникает реальная угроза развития иммунного конфликта, грозящего весьма серьезными последствиями, вплоть до развития анафилактического шока.

Таким образом, достаточно убедительным представляется тезис о том, что естественному грудному вскармливанию нет альтернативы, каким бы интенсивным и наступательным не был бы маркетинг детских молочных смесей. Катастрофическое снижение частоты кормления грудью обусловлено, во-первых, с позиции неправильно понимаемой эмансипации женщин и их стремлением к простоте и комфорту, связанному со вскармливанием «из бутылочки», а во-вторых, трудно противостоять назойливой рекламе, призывающей женщин не становиться «дойными коровами» и сохранить девичьи формы груди, не изменяя ее в ходе длительного кормления. Эта социальная и технологическая революция принесла в свое время непоправимый вред и детям, у которых было нарушено развитие, и их матерям, которые столкнулись со значительным повышением уровня патологических изменений в молочной железе и, прежде всего, с увеличением числа онкологических заболеваний.

Успехи эволюционного развития млекопитающих, которые за сравнительно небольшой срок приспособились к вынашиванию детеныша в теле матери, обусловлен именно автономностью процессов развития, их независимостью от внешних условий. Весьма удачной эволюционной находкой явилось уменьшение яйца до микроскопических размеров и появление новых типов связи плода и матери — создание особого временного органа, предназначенного для обеспечения развития детеныша (плаценты). Отныне у животных в таком важном процессе, как продолжение вида, можно было обходиться без спешки. Увеличение сроков беременности позволяет современным млекопитающим рожать потомство достаточно развитым, а у некоторых видов и достаточно зрелорожденным. Кроме того, у млекопитающих и после рождения связь между матерью и детенышем сохраняется посредством лактации достаточно долгое время. Можно сказать что живорождение и лактация — два основных фактора, которые обеспечили млекопитающим еще в конце мезозойской эры исключительные преимущества в конкурентной борьбе с амфибиями и рептилиями. Таким образом, репродуктивная функция органически состоит из живорождения и лактации. Так, у млекопитающих способность вынашивать детенышей в теле матери значительно увеличила степень надежности процессов развития в ранние периоды развития. С эволюционной точки зрения оказалось исключительно важным, что мать берет на себя

снабжение развивающегося детеныша кислородом. Вполне очевидно, что в условиях полноценного снабжения кислородом различных органов и, что особенно важно для нервной системы, процессы развития переходят на качественно иной уровень. В сочетании с лактацией живорождение, несомненно, вызвало новый скачок в эволюции млекопитающих, значительно повысивших энергию своей жизнедеятельности и перешедших на новую более совершенную ступень биологического прогресса. Живорождение и лактация обеспечивали во много раз более высокую выживаемость потомства млекопитающих, чем у рептилий. Высокая выживаемость влечет за собой снижение плодовитости, что тесно связано с увеличением размеров тела, продолжительностью жизни и со снижением смертности молодняка. Помните львицу у Эзопа, которую упрекали за то, что она рождает только одного детеныша. И закономерным ответом ее было: «Но ведь я рожаю льва!». Таким образом, появление лактации и живорождения обеспечило уже первым млекопитающим преимущества в борьбе за существование, способствовало широкому расселению их потомков и проникновению их почти во все среды обитания.

ГЛАВА 1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫРАБОТКИ МОЛОКА У РАЗНЫХ ВИДОВ ЖИВОТНЫХ

1.1. Общие принципы организации молочной железы

Строение молочной железы как сложно организованного органа, состоящего из ряда тканей (железистой, сократительной, соединительной, жировой и т. д.), обеспечивает оптимальные условия для образования специфического секрета. Железистая или секреторная ткань молочной железы у всех видов млекопитающих имеет вид гроздевидной пористой массы, состоящей из ветвящихся протоков, заканчивающихся альвеолярными расширениями (рис. 1). Каждая альвеола представляет собой небольшой пузырек (диаметр от 0,1 до 0,3 мм), стенка которого выстлана одним слоем железистых (секреторных) клеток. На поверхности альвеолы располагаются миоэпителиальные клетки, обладающие сократительной способностью. На слепом конце альвеола имеет округлую форму, а с противоположной стороны суживается и переходит в выводной проток. Молочные альвеолы объединяются в отдельные группы, или дольки, имеющие длину около 1,5 мм, ширину — 1 мм, высоту — 0,5 мм, объем — 0,7–0,8 мм³. Тонкие выводные протоки, начинающиеся от альвеол, постепенно сливаются с аналогичными протоками соседних альвеол и образуют внутривыводковые протоки. Дольки, в свою очередь, объединяются в более крупные образования — доли, имеющие более широкие выводные протоки. Диаметр долей обычно достигает 5–17 мм.

У коров, коз и овец долевые протоки открываются в своеобразные расширения — молочные цистерны. Крупные выводные протоки существенно отличаются по строению от начальных выводных протоков — слизистая оболочка их выстлана двухслойным цилиндрическим эпителием, а внутренняя стенка имеет складчатую поверхность. За эпителиальным слоем в стенке протока находятся гладкомышечные волокна, располагающиеся циркулярно и продольно. В устьях протоков наблюдается утолщение циркулярного слоя мышц в виде сфинктеров. Молоко, образующееся в альвеолах, по системе протоков попадает в молочную цистерну — резервуар, который по своему анатомическому строению можно разделить на цистернальный отдел железы и цистерну соска.

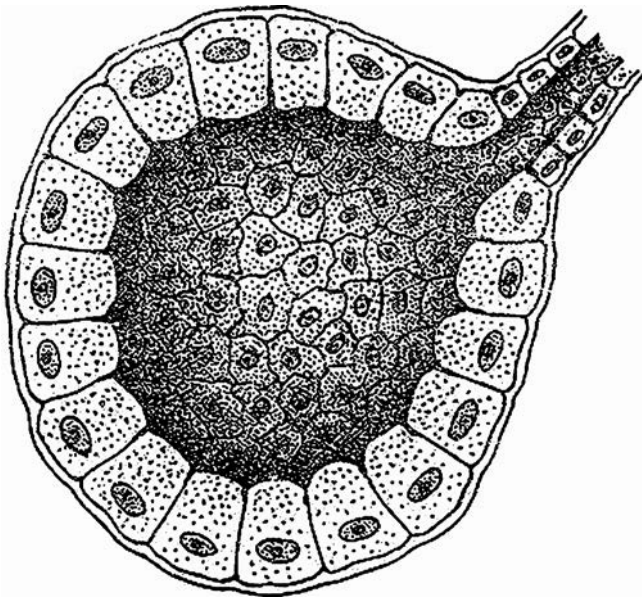


Рис. 1. Строение альвеолы

Наиболее выражена цистерна у коров и коз, а у кобыл на один сосок приходится две цистерны. Полость молочной цистерны отделена от цистерны соска круговой сфинктеробразной складкой.

Соединительная ткань или строма молочной железы выполняет механическую, поддерживающую и защитную функции. В соединительнотканной основе молочной железы проходят кровеносные и лимфатические сосуды и нервы. Соединительная ткань молочной железы является продолжением соединительнотканного аппарата брюшной стенки. Брюшная фасция формирует соединительнотканную пластинку, которая переходит в область основания вымени, где образует подвешивающую связку вымени, которая состоит из двух листков и делит вымя на правую и левую половины. Снаружи вымя поддерживается наружной фасцией, являющейся продолжением поверхностной брюшной фасции. Соединительная ткань создает многочисленные перегородки — трабекулы, проникающие между долями, дольками и альвеолами. Она делит паренхиму на доли и дольки, что можно видеть даже невооруженным глазом. У коров, например, соединительнотканная строма имеет белый цвет, а паренхима — желто-оранжевый.

Различия в соотношении эластических и коллагеновых волокон в соединительнотканном остове молочной железы при ее наполнении способствуют большому растяжению вымени в горизонтальном направлении, а не в вертикальном.

1.1.1. Жировая ткань молочной железы

В молочной железе сельскохозяйственных животных хорошо представлена и жировая ткань. Уже в закладке молочной железы эмбрионов коров в возрасте 2–3 мес. наблюдается дифференцировка жировой ткани из мезенхимы в виде шаровидных скоплений. По мере развития эмбриона в закладке молочной железы возникают новые скопления клеток в виде превакулярных муфт, преобразующихся затем в жировые островки. Уже к 16–20 нед. молочная железа, например, коровы отделена от окружающей ткани жировыми дольками. Закладка жира идет от основания вымени к центру. Окончательное формирование жировой подушки молочной железы в результате разрастания жировых долек завершается во второй половине беременности. Жировая ткань на ранних стадиях онтогенеза обуславливает форму железы и морфологическую ограниченность органа, а также резерв необходимого пространства для развивающейся впоследствии секреторной ткани, которая на более поздних этапах онтогенеза постепенно замещает жировую ткань.

Жировая ткань вымени у нелактующих коров занимает в среднем 43 % объема органа и развивается независимо от развития подкожной жировой клетчатки. Она тесно связана с кровеносной системой молочной железы — практически каждая жировая клетка непосредственно контактирует с петлей капилляра. Кроме высокой степени васкуляризации в жировой ткани молочной железы обнаруживается наличие богатой симпатической (адренергической) иннервации, что имеет особое значение для быстрой мобилизации жировых запасов органа, востребуемых при перестройках органа и интенсификации функциональной активности. Наличие в молочной железе мощного метаболического буфера, которым является жировая ткань, в значительной степени позволяет решать проблемы депонирования предшественников молочного жира. Летучие жирные кислоты, образующиеся в результате брожения содержимого преджелудков, поступают в кровь и связываются жировой тканью вымени в виде нейтральных жиров — триглицеридов. В ходе секреторного процесса, ритм которого, как правило, не совпадает с режимом пищеварительных процессов, отдельные компоненты триглицеридов используются секреторными клетками в синтезе молочного жира и формирования мембранного материала. Примечательно, что если в период лактации молочная железа поглощает липиды и жирные кислоты (отрицательная артериовенозная разница), то у нелактующих животных возможно и выделение липидов в кровь.

В ходе синтеза и деградации липидов в жировых клетках происходит существенное изменение спектра жирных кислот — жировые клетки связывают низкомолекулярные жирные кислоты, а поставляют секреторным клеткам наиболее ценные для синтеза молочного жира длинноцепочечные жирные кислоты. Отложение жира наблюдается больше всего у основания вымени в передней и задней его частях.

Количество жировой ткани в железе непостоянно и изменяется в зависимости от вида, породы и возраста животного, периода лактации и других факторов. Следует также отметить, что развитие жировой ткани молочной железы идет независимо от подкожной жировой клетчатки, которая развивается на более поздних стадиях эмбриогенеза у мужских и женских зародышей одновременно. Это свидетельствует о какой-то особой биологической роли жировой ткани молочной железы в развитии органа.

Развитие жировой ткани тесно связано с развитием кровеносной системы. Весьма вероятно, что обильная густая сеть капилляров в жировых островках — основной поставщик жирового материала в зоне расположения жировых долек вымени. В период лактации и подготовки к ней происходит перераспределение потока питательных веществ, поступающих из пищеварительного тракта, между молокопроизводящей системой, представленной молочной железой, и другими тканями тела.

Известно, что синтез составных частей молока у лактирующих коров происходит как в ткани молочной железы, так и в других тканях тела с последующим поглощением выменем и переработкой высокомолекулярных соединений в составные части молока. Наиболее специфичными для молока соединениями являются *лактоза* и *казеин*, триглицериды же молочного жира не имеют характерных отличий от триглицеридов жировых депо. Жировая ткань у лактирующих животных поставляет в вымя — значительное количество жирных кислот, используемых для синтеза молочного жира. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение особенностей метаболизма жирных кислот жировой ткани тела и ткани вымени и оценка реакции этих тканей на некоторые воздействия. Было проведено изучение липогенеза и липолиза в жировой ткани и ткани молочной железы у нестельных нелактующих коров в условиях различного уровня кормления.

Увеличение уровня кормления (на 60 %) по отношению к поддерживающему за счет скармливания концентратов привело к резкому увеличению липогенной активности жировой ткани тела и тканей вымени, которое происходило в основном за счет увеличения использования в синтетических процессах ацетата. При этом включение углерода глюкозы в жирные кислоты увеличилось 1–2 раза, а включение ацетата возросло в 5–9 раз. Увеличение уровня кормления привело одновременно к снижению активности липолиза в нелактующей молочной железе. Таким образом, повышение поступления питательных веществ с кормом у нелактующих коров вызывает в первую очередь изменения метаболической активности подкожной жировой ткани (увеличивается липогенез и снижается липолиз), не оказывает влияния на липолиз молочной железы, но повышает в ней липогенез.

Известно, что денервация молочной железы сопровождается появлением в ней жира и накоплением в жировой ткани липидов. Сильное развитие секреторной ткани и значительно меньшее количество

жировой ткани в интактной молочной железе в первые дни лактации, по сравнению с денервированной до родов железой, может объясняться непосредственным влиянием эфферентной нервной системы в период подготовки железистого эпителия к секреторной деятельности и в мобилизации жира из жировой ткани. Это различие исчезает по мере становления гормонального механизма секреции. Видимо, при деэфферентации железы повышается чувствительность к гормональным факторам, что и обеспечивает ее секреторную деятельность. Таким образом, роль нервной системы, особенно в ранние стадии лактации, в процессах мобилизации жира из жировой ткани молочной железы весьма велика.

1.1.2. Протоково-цистернальный отдел

Выводные протоки, начинающиеся от альвеол, имеют вначале почти такое же строение, как и стенки альвеол, — они выстланы однослойным эпителием. Однако эпителий их довольно плоский и может секретировать молоко только в моменты наивысшей активности молочной железы. Выводные протоки, начинающиеся тончайшими трубочками от каждой альвеолы, постепенно сливаются между собой и, увеличиваясь в диаметре, объединяются во внутридольковые протоки. Последние состоят из основной соединительнотканной оболочки, на которой лежат уже два слоя эпителиальных клеток. Просветы этих протоков округлые. Внутридольковые протоки, покидая дольки, становятся междольковыми протоками, которые по размеру больше, но имеют такую же структуру. Однако их просветы имеют более неправильную форму. Междольковые протоки объединяются и образуют внутридольковые протоки, которые, покидая доли, становятся междольковыми протоками. Сливаясь, они образуют систему крупных собирающих протоков с большим просветом (5—17 мм в диаметре). Из них молоко поступает в своеобразные расширения — молочные цистерны (у тех видов животных, у которых она имеется) и в сосковую полость.

Молочные протоки левой и правой половин вымени в передней и задней четверти между собой не анастомозируют. Крупные молочные протоки по строению уже существенно отличаются от начальных выводных протоков. Слизистая оболочка их выстлана двухслойным цилиндрическим эпителием, а внутренняя стенка имеет складчатую поверхность. Эпителиальный слой слизистой крупных молочных протоков покрыт гладкими мышечными волокнами, располагающимися циркулярно и продольно. Миоэпителиальных клеток вокруг крупных протоков уже нет. В устьях крупных молочных протоков можно наблюдать утолщение циркулярного слоя мышечных волокон в виде сфинктеров. Эти сфинктеры могут сокращаться под влиянием электрической стимуляции эфферентных нервов молочной железы. Мышечный

слой молочных протоков окружен соединительной тканью. На месте слияния нескольких молочных протоков образуются особые расширения (до 2—4 см в диаметре).

Молоко, образующееся в альвеолах, по протоковой системе попадает в молочную цистерну — резервуар, который по своему строению можно разделить на цистернальный отдел железы и цистерну соска. Таким образом, молочная цистерна представляет собой особую полость, в которую открываются крупные молочные протоки. Не у всех видов сельскохозяйственных животных она развита в равной мере, а у некоторых даже совсем отсутствует. В отдельных случаях (у коров) встречаются цистерны, разделенные перегородкой от железистой части до соскового канала на две отдельные полости, которые обычно сообщаются через отверстие сосковой цистерны. Полость молочной цистерны делится на верхний железистый и нижний сосковый круговой сфинктеробразной складкой в области основания соска, которая наиболее хорошо развита у коров. Это кольцеобразное утолщение, находящееся внутри соска у его основания, иногда называют внутренним сфинктером соска. Полость цистерны выстлана двухслойным цилиндрическим эпителием и имеет складчатый характер строения стенок. На поверхности стенок цистерны хорошо выражены различной величины сосочки и складки, богато снабженные кровеносными и лимфатическими сосудами и нервными окончаниями. Полость цистерны переходит в сосковый канал. Складчатая слизистая оболочка соскового канала покрыта плоским многослойным эпителием. Гладкие мышечные волокна в стенках соска располагаются пучками в продольном, циркулярном, радиальном и смешанном направлениях, а между ними находится большое количество соединительной ткани, богатой эластическими волокнами.

У некоторых видов (коровы, козы) по мере образования молока происходит периодическое выделение его в нижние отделы (протоки и цистерны) емкостной системы вымени, которые в данном случае выполняют функцию резервуара. Чем меньше объем емкостной системы, тем чаще требуется для поддержания секреции эвакуация из вымени, накопившегося молока. Для изъятия молока из цистерны достаточно преодолеть сопротивление сфинктера, например, путем катетеризования сосков. У одних животных (коровы, козы) в цистернальной полости может находиться до 50 % молока разового удоя, у других (кобылы) лишь около 10 %.

Емкостную систему вымени, однако, нельзя рассматривать только как полость, в которой накапливается молоко в период между доениями (или сосаниями). Она представляет, несомненно, важную в функциональном отношении часть органа, в которой протекают разнообразные физиологические и биохимические процессы, оказывающие исключительно большое влияние на образование молока. В настоящее время твердо установлено, что систематическое и полное опорожнение емкостной системы вымени имеет весьма существенное значение для

поддержания определенного уровня секреции молока. В емкостной системе вымени в результате химических превращений отдельных компонентов секрета и реабсорбции его осмотически активных ингредиентов в сосудистое русло железы происходит формирование окончательного состава молока.

Размеры и форма сосков сельскохозяйственных животных зависят от видовой принадлежности и индивидуальных особенностей. На соске различают основание, тело и верхушку. Основу стенки соска представляет соединительная ткань, пронизанная большим количеством гладкомышечных волокон, составляющих несколько слоев, а также кровеносных капилляров, лимфатических сосудов, нервных волокон и их окончаний. В области канала соска под эпителием находится слой продольных мышц. Затем идет круговой слой, который образует мышечный сфинктер. Полость соскового канала на поперечном разрезе имеет звездчатую форму вследствие сокращения мышц его сфинктера. Сфинктер соскового канала в промежутках между сосанием или доением находится в сжатом состоянии, что не позволяет молоку самопроизвольно вытекать из цистерны. Сфинктер соскового канала — это наименее изученная часть двигательного аппарата молочной железы. Изолированные полоски из мускулатуры сфинктера обнаруживают способность к автоматическим ритмическим сокращениям; чувствительность такого препарата к адреналину и ацетилхолину выше, чем чувствительность мускулатуры протоков и цистерны к тем же агентам. Тонус сфинктера наиболее высок в промежутках между дойками; перед дойкой происходит условно-рефлекторное и во время дойки — безусловно-рефлекторное расслабление сфинктера. Во время самой дойки, по-видимому, происходят колебания тонуса сфинктера, на что влияет и величина воздействующего на сосок вакуума. У первотелок расслабление сфинктера под действием вакуума было выражено меньше, чем у животных старших возрастов.

1.1.3. Изучение структурно-функциональных характеристик сосковой цистерны и сфинктера соска

При сосании теленок периодически сжимает и разжимает челюсти со средней частотой 150 ± 10 сосательных движений в минуту. У козлят частота сосания выше и в среднем равнялась 285 ± 42 движениям в мин. Анализ механограмм показывает, что максимумы давлений у основания и кончика соска всегда сдвинуты во времени. Максимум вакуума совпадал или опережал на $0,1-0,15$ с максимум положительного давления, действующего на нижнюю часть соска. Давление, таким образом, распространялось от основания соска вымени к его верхушке по принципу «бегущей волны» с амплитудой $40-50$ кПа. Вакуум во рту теленка при сосании достигал 30 кПа. При нарастании давления в сосковой цистерне,

которое обусловлено внешними силами сосательного аппарата, а также давлением секрета, происходит раскрытие соскового сфинктера и истечение молока. Цикл каждого сосательного движения включал период выведения молока и его накопление в соске. Вначале наблюдалось прохождение волны давления по соску и выведение молока, которое продолжалось у теленка в течение 0,25–0,3 с. В конце этого периода при сжатии верхушки, соска и снятии давления, с его основания начинается расслабление и наполнение соска молоком. Поэтому процесс накопления молока в соске начинался еще до окончания выведения молока и продолжался около 0,2 с.

В сосках молочных желез так же, как и в других участках тела, имеются рецепторы различных модальностей: механорецепторы, терморецепторы, болевые рецепторы. Вместе с тем, учитывая характер стимуляции сосков во время кормления детеныша (процесс сосания) или доения (доильные движения рук дояра), можно с большей уверенностью утверждать, что основная роль в восприятии адекватного раздражения принадлежит механорецепторам. Ручная стимуляция соска, то есть одновременное раздражение большой группы механорецепторов, сопровождалось появлением всплеска импульсной активности только во время изменения силы сжатия или расслабления соска. На постоянное сжатие афферентные потенциалы действия ПД не регистрировались. Функциональные характеристики изученных механорецепторов, их способность воспринимать изменение амплитуды механического стимула, частая встречаемость в соске, а также механические свойства сосательных движений теленка и козленка позволяют считать их роль ведущей в формировании рефлекса молокоотдачи. Экспериментальные данные позволяют считать, что все участки соска обладают одинаковой степенью рефлексогенности и, вероятно, имеют одинаковую плотность механорецепторов. Помимо того что стимулы давления, наносимые на сосок при ручном доении или при извлечении молока детенышем, являются адекватным раздражителем для механорецепторов соска вымени, с их помощью производится выведение молока из соска.

Сосковый канал имеет шелевидно-звездчатую форму и сомкнут по всей длине. В проксимальной части канала папиллярные складки образуют циркулярный клапан розетки Фюрстенберга. При повышении давления в соске от 0 до 150 кПа происходит раскрытие канала соска и увеличение его проходного сечения и пропускной способности. Порог раскрытия канала составляет $10,0 \pm 0,94$ кПа. Полное раскрытие канала наблюдается при давлении 70–100 кПа. Под действием подсоскового вакуума в диапазоне от 0 до –60 кПа происходит неполное раскрытие соскового канала, порог раскрытия — $10,0 \pm 0,94$ кПа. В процессе раскрытия в продольном сечении соска происходит воронкообразное расширение апикальной части канала и сужение его проксимальной части, ограничивающее его пропускную способность. Обнаружена существенная разница в картинах раскрытия соскового канала под действием сил

вакуума и давления. Сосковый канал имеет одностороннюю проводимость потока молока. Важную регулирующую роль имеет клапанный механизм розетки, который может изменять гидравлическое сопротивление канала соска в 3–5 раз.

В процессе выведения молока наблюдалось значительное снижение тонуса сфинктера, которое начиналось уже в первые секунды воздействия стимулов ручного доения на сосок: латентный период $3,4 \pm 0,52$ с, а продолжительность самой реакции $7,4 \pm 0,1$ с. По истечении этого периода наблюдалось устойчивое расслабленное состояние сфинктера. Прекращение раздражения опорожненной железы вызывало возвращение тонуса к первоначальному уровню уже через $7,65 \pm 0,44$ с после окончания раздражений. Зарегистрированная реакция могла быть получена в течение одного опыта многократно. Ее латентный период — $4,35 \pm 0,14$ с при амплитуде расслабления в среднем $0,16 \pm 0,01$ Н. При этом длительность реакции зависела от времени воздействия на сосок в пределах 30–40 с. Введение окситоцина в подавляющем большинстве опытов сопровождалось реакцией расслабления суммарного тонуса сфинктера соска, которое было весьма продолжительным и отличалось хорошей устойчивостью на дозу гормона, равную 1 МЕ. Расслабление продолжалось $8,55 \pm 1,21$ с, и это состояние оставалось длительное время — до 5 мин. В последующем возврат тонуса сфинктера к исходному уровню носил волнообразный характер и составлял от 3 до 12 мин у разных особей. Одновременная регистрация давления в молочной железе показала, что под действием окситоцина происходит повышение внутривыменного давления, указывающее на сброс альвеолярного молока в нижележащий отдел молочной железы. Помимо медленных реакций мускулатуры сфинктера соска наблюдались и быстрые ритмические сокращения, которые проявлялись в процессе доения и после опорожнения вымени, а также под влиянием различных воздействий. Было выделено три типа ритмики соскового сфинктера у коз. Спонтанная ритмика первого типа представляла собой периодические или аperiodические колебания с частотой от 3–4 до 10–15 колебаний в минуту. Амплитуда сокращений составляла $14,25 \pm 1,49$ мН треугольной формы с фронтом нарастания в $3,2 \pm 0,02$ с и спадом в течение $9,3 \pm 0,8$ с. Регистрировалась также спонтанная, низкоамплитудная ритмика другого типа, близкая к синусоидальной с частотой 6 ± 1 колебаний в минуту. Сокращения третьего типа — медленные, могли возникать на фоне описанной выше быстрой ритмики и имели вид волны длительностью 2–3 мин. Двигательная активность соскового сфинктера изменялась под влиянием экзогенного адреналина. При низких концентрациях гормона $0,002$ мг/кг, оказывающих стимулирующее влияние на α - и β -адренорецепторы, тонус сфинктера соска не изменялся, однако происходило подавление сократительной ритмики. Наличие сходных по своим характеристикам сократительных процессов в различных отделах молочной железы свидетельствуют о том, что мускулатура, сфинктера соска, цистернальных

емкостей и других структур представляет собой единую систему функционально связанную с молоковыделительным аппаратом, деятельность которой координирована и направлена на активное выведение секрета.

Мышечные волокна соска и соскового сфинктера молочной железы козы возбуждаются при непосредственном механическом воздействии и увеличении давления в молочной железе. В осуществлении двигательной активности сфинктера канала соска важная роль принадлежит адренергическим влияниям. При регистрации сократительной активности выявлено наличие ритмических сокращений мышц сока, связанных с наполнением сосковой цистерны. Поскольку ритмические сокращения соска сохраняются и после денервации молочной железы, то можно говорить о том, что они имеют миогенную природу. Более того, частота сокращений мышц денервированного соска, относительно интактного значительно возросла, что говорит о тормозном характере иннервационных влияний. Исследование изотонических сокращений гладкомышечных волокон, выделенных из стенки соска, показало, что медиаторы адренергической (норадреналин, адреналин) и холинергической (ацетилхолин) природы воспроизводят сократительную реакцию, амплитуда которой была значительно выше выражена при действии ацетилхолина, несколько менее норадреналина и менее всего при влиянии адреналина.

1.1.4. Нервная система молочной железы

Молочная железа у разных видов животных иннервируется различными спинномозговыми нервами. Животные, у которых молочная железа представлена компактными образованиями в паховой области (жвачные, непарнокопытные и морская свинка) имеют сходные нервы пояснично-крестцового сплетения, участвующие в иннервации молочной железы. Основным нервом для этих видов является наружный срамной нерв. В меньшей степени выражены подвздошно-паховые нервы. У животных с множественными железами (большинство грызунов, хищные, свиньи и т. д.) иннервация осуществляется сегментарными межреберными и поясничными нервами. Молочные железы у различных животных обладают развитым рецепторным аппаратом — осуществляется тактильная и температурная рецепция. Аfferентные нервы обеспечивают передачу соответствующей информации в различные отделы центральной нервной системы. В молочной железе встречаются толстые, средние и тонкие нервные волокна. При этом толстые нервные волокна образуют контакты с тельцами Фатер—Пачини и Гольджи—Маццони. Эти сложно сформированные рецепторные образования располагаются в соединительной ткани сосковой стенки и в слизистой оболочке цистерны. С возрастом животных происходит утолщение нервных пучков в молочной железе, увеличивается

извилистость и протяженность терминалей свободных рецепторов, утолщается капсула и уплотняется клубок нервных нитей внутри колбы. В области выводных протоков особенно часто встречаются инкапсулированные нервные окончания. К альвеолам нервные волокна подходят от межальвеолярных сплетений и тех нервов, которые сопровождают выводные протоки. В экспериментах на козах, проведенных с применением перфузии, то есть с полной сосудистой изоляцией железы от организма и сохранением нервной связи удалось показать, что в сосудистом русле органа расположены рецепторы, способные воспринимать изменения состава омывающей железу крови и колебания внутрисосудистого давления.

Рецепторные окончания мякотных нервных волокон находятся в адвентиции, меди и субэндотелии сосудов. По морфологической организации концевых структур рецепторы делятся на неинкапсулированные и инкапсулированные окончания. Первые представлены кустикообразными чувствительными окончаниями с большей или меньшей степенью ветвления, а также бескапсульными клубочками. Неинкапсулированные рецепторные образования часто сопровождаются специальными клетками и относятся к группе несвободных. Рецепторные аппараты, расположенные в области капиллярного русла, являются окончаниями как мякотных, так и безмякотных нервных волокон. От них отделяются чувствительные ветви, снабжающие различные зоны капиллярной системы железы. Такие нервные структуры характерны для чувствительной иннервации кровеносных капилляров, расположенных в дерме кожи железы и соска. Здесь имеется много поливалентных рецепторных окончаний, одновременно иннервирующих стенки сосудов и окружающие ткани.

Простые инкапсулированные клубочки обнаружены в кровеносных сосудах протоково-цистернального отдела. Обычно такие рецепторы образованы толстыми мякотными нервными волокнами, которые при переходе в капсулу освобождаются от миелиновой оболочки и делятся на несколько более тонких ветвей, образующих внутрикапсульный клубочек. Рецепторы цистерны молочной железы и ее выводных протоков воспринимают изменения уровня давления в емкостной системе в зависимости от количества молока, накапливающегося в промежутках между доениями и сосаниями. Рецепторы полости железы — источник рефлекторной сигнализации, имеющей важное значение в процессах образования и выведения молока. Кожная поверхность молочной железы имеет различные механорецепторы, воспринимающие внешние раздражения в процессе доения или сосания. Они вызывают рефлекторное выведение молока или его задержку. Было установлено, что чувствительных нервных окончаний в паренхиме железы представлено относительно меньше, чем в соске. Чувствительные окончания представлены кустиками, клубочками или, реже, инкапсулированными тельцами. Наиболее часто встречаются свободные нервные окончания

в виде сложных кустиков. В междольковой соединительной ткани были выявлены несвободные окончания в виде бескапсульных клубочков, а в области крупных протоков обнаружены нервные окончания. Аfferентный характер обнаруженных нервных окончаний подтвержден экспериментально.

Кожа соска иннервируется как мякотными, так и безмякотными нервными волокнами, заканчивающимися обычно свободными кустистыми и несвободными нервными окончаниями. В соске встречаются инкапсулированные и неинкапсулированные нервные окончания. Нервные окончания проникают в эпидермис соска, в котором имеются поливалентные нервные окончания и окончания полиаксонного типа. Инкапсулированные окончания чаще обнаруживаются в области верхушки и тела соска, а кустиковидные в области основания соска. Эти особенности в локализации рецепторов связываются с механическим воздействием на сосок при сосании и доении. В слизистой оболочке молочной цистерны имеются древовидные концевые разветвления и инкапсулированные нервные окончания, но, однако, их значительно меньше, чем в коже соска. Обычно инкапсулированные окончания локализованы вблизи кровеносных сосудов и молочных протоков. Вероятно, они выполняют функцию механорецепторов.

С наличием аfferентной иннервации все сразу охотно согласились, — конечно, очень важно передать адекватную информацию о раздражении рецепторов соска и кожи молочной железы во время доения или сосания детенышем в вышележащие отделы центральной нервной системы и организовать ответ в виде поступающего в кровь гормона нейрогипофиза — окситоцина. А вот с эfferентной иннервацией дело обстояло сложнее. Оказалось, что если в период лактации проводилась денервация органа, то лактация продолжалась почти на прежнем уровне, если регулярно перед доением вводили окситоцин, компенсируя выпадение нейрогуморальной фазы рефлекса выведения молока. Методики денервации молочной железы делались все изощреннее, и, наконец, в одной из работ английские ученые Линзел и Пикер трансплантировали молочную железу на шею животного и орган продолжал работать! Более того, если денервировать не все вымя, а лишь его половину, то аfferентной импульсации, приходящей с интактной половины молочной железы, оказывается достаточно для получения полноценного рефлекса выведения молока. После денервации обнаруживалось даже некоторое увеличение секреторной активности в денервированной половине вымени. Таким образом, складывалось впечатление о том, что эfferентная иннервация органа не только не является необходимой, но и даже тормозит секреторный процесс.

Справедливости ради нужно отметить, что в период развития органа и подготовки к лактации роль эfferентной иннервации проявилась совершенно очевидно. Наряду с участием гормонов в развитии молочной железы несомненна и существенная роль нервной системы. Можно

сказать, что развитие молочной железы — это результат взаимодействия эндокринной и нервной систем с местными структурами молочной железы, отвечающими на этот жизненно важный гормонально-нервный сигнал построением альвеолярного комплекса клеток. Эфферентные нервы принадлежат к симпатическому отделу вегетативной нервной системы и способны осуществлять как адренергическое, так и холинергическое нервное влияние на течение процессов развития и функционирования молочной железы.

Симпатические нервы начинаются от поясничной и крестцовой части пограничного симпатического ствола. Помимо межвидовых различий, в иннервации молочной железы имеются и индивидуальные отклонения в ее строении и топографии. Было установлено, что молочные железы иннервируются как мякотными, так и безмякотными нервными волокнами, идущими как совместно с кровеносными сосудами, так и независимо от них. Внутри вымени нервные проводники, делясь, образуют сплетения вокруг долей и долек молочной железы. От них и от крупных нервов отходят нервные волокна к молочным альвеолам, кровеносным и лимфатическим сосудам, выводным протокам и соску. Гистохимическое исследование нервных волокон в паренхиме молочной железы, проведенное на различных видах животных, позволило убедиться в наличии как холинергических (обладающих активностью холинэстеразы), так и адренергических (выявляемых по методу Фалька) нервных волокон. Отличительной особенностью распределения волокон в молочной железе является их распространение в составе периваскулярных сплетений и даже в сопровождении капилляров.

1.1.5. Кровеносная система вымени

Кровоснабжение молочных желез различных видов сельскохозяйственных животных осуществляется из разных отделов сосудистой системы. В общем, вымя, например, коровы, овцы, козы, кобылы, питается в основном наружной половой (срамной) артерией. У свиноматки к упомянутому сосуду добавляются передняя подчревная артерия, которая питает молочные железы, находящиеся краниальнее пупка, и артериальные ветви, доставляющие кровь из внутренней и наружной грудных артерий к первым парам грудных желез.

В зависимости от вида животного, продуктивности, возраста, стадии лактации, размеров и формы вымени, а также индивидуальных особенностей характер ветвления и деления интраорганных сосудов молочной железы может быть различен. Однако имеется и ряд общих закономерностей в ветвлении сосудов этого органа. Прежде всего, следует указать, что в период лактации интенсивность васкуляризации органа у всех животных значительно увеличивается. В этот период количество артериальных сосудов на единицу объема ткани возрастает.

Интраорганные артерии правой и левой половины вымени обычно отличаются по своему строению. Артерии и вены обеих половин соединяются между собой с помощью большого количества анастомозов. При этом с возрастом число их увеличивается. Наличие анастомозов между обеими половинами вымени имеет решающее значение при компенсации кровоснабжения в случае повреждения питающих сосудов одной из половин вымени. Развитие артерий тесно связано с развитием самого вымени и отражает его форму и функциональное состояние. Иными словами, уровень развития паренхимы железы непосредственно взаимосвязан с интенсивностью васкуляризации органа. Определенной форме и расположению вымени соответствует определенное деление артерий. Более того, по форме вымени можно предвидеть характер ветвления и развития сосудов.

У более продуктивных животных васкуляризация органа выше. Известно, что у высокопродуктивных коров емкость артериальных сосудов в 4–5 раз больше, чем у малопродуктивных. Таким образом, между продуктивностью животных и интенсивностью развития интраорганных сосудов проявляется тесная взаимосвязь. С развитием железы диаметр сосудов увеличивается, сосудистая сеть и ее ветвления становятся более сложными. В период лактации развитие сосудов продолжается, и к концу лактационного периода артерии вымени становятся более развитыми, чем в начале лактации. При инволюции железистой ткани диаметр магистральных сосудов суживается, значительное количество мелких артериальных ветвей запустевает. У старых животных наряду с прогрессирующим снижением удоев уменьшается васкуляризация органа.

Артерии молочной железы первого и второго порядков имеют обычно бифуркационный тип деления. Угол отхождения артерий при этом меньше 90° , то есть эти сосуды можно отнести к узкому магистральному или лептоареальному типу ветвления. Соответственно большинство крупных вен железы имеют биконфлюентный тип соединения. Расположение и ветвление вен более непостоянное, чем артерий. Если артерии первого и второго порядков обычно прямые, то по мере дальнейшего деления и уменьшения их диаметра сосуды становятся сильно извитыми. Артерии молочной железы сначала следуют по междолевым перегородкам соединительной ткани, а затем образуют капиллярную сеть во внутридольковой соединительной ткани.

Кровеносные капилляры молочных желез образуют густые сети вокруг стенок молочных альвеол, а между отдельными капиллярами устанавливаются анастомозы. Капилляры плотной тонкой сетью окружают каждую альвеолу. Анастомозы между капиллярами образуют сеть и довольно широкими ячейками (петлями) окружают альвеолы. Форма ячеек зависит от контура альвеолы. Направление капилляра обычно идет от тупого конца альвеолы к ее протоку. Форма капилляров может сильно меняться в зависимости от состояния альвеол. При наполненных

альвеолах капилляры, оплетающие ее, в большинстве случаев представляют собой довольно прямые трубочки. После выделения из альвеол секрета они принимают более извитую форму. Диаметр капилляров молочной железы не превышает 8–14 мкм.

Характер ветвления, густота сети и распространение капилляров секреторной ткани молочной железы зависят от стадии лактации, от секреторной активности органа и возраста животного. Интенсивность капиллярного кровообращения в конце лактационного периода уменьшается в 2 раза и более по сравнению с начальным периодом лактации. В период инволюции органа капиллярная васкуляризация секреторной ткани еще более снижается.

В молочной железе артериовенозные анастомозы довольно многочисленны, особенно в стенках протоков. В меньшей мере они представлены в паренхиматозной ткани. Артериовенозные анастомозы благодаря наличию в их стенках мышечных элементов могут расширяться или сужаться. При расширении просвета анастомозов артериальная кровь, минуя капиллярное русло, сбрасывается непосредственно в венозный кровоток, и паренхима органа в этом случае получает меньше питательных веществ. Сужение стенок артериовенозных анастомозов, наоборот, способствует перемещению большего объема крови в капиллярное русло. Поскольку стенки анастомозов сильнее снабжены нервными окончаниями, чем капилляры, есть основания считать, что изменение просвета анастомозов обеспечивается рефлекторно через нервную систему. Если капилляры имеют только общие с окружающими тканями чувствительные нервные окончания, то анастомозы так же, как и артерии и вены, снабжены еще и двигательными нервными окончаниями. Остается неизученным вопрос о возможных путях регуляции проницаемости капилляров, что имеет весьма важное значение в обмене веществ молочной железы и ее секреторной деятельности.

Вены вымени сопровождают, за небольшим исключением, соответствующие артерии и поэтому имеют общие названия. Они так же, как и артерии, не отличаются постоянством строения. Обычно принято различать поверхностное венозное сплетение, начинающееся под кожей в стенках сосков, и глубокое венозное сплетение паренхимы железы. Вены вымени имеют большое количество клапанов. Размещение клапанов и их направление в венах вымени позволяют утверждать, что венозная кровь в основном оттекает из вымени коровы, козы, кобылы, овцы и свиньи по наружной половой и подкожной брюшной венам. У взрослых самок венозные сосуды вымени расширены, а клапаны ослаблены. Венозные сосуды, проходящие через молочную железу, имеют большое количество анастомозов как между собой, так и между артериальными сосудами.

При раздражении рецепторов соска сосательными или доильными стимулами возникает рефлекторное увеличение кровоснабжения этого органа. В опытах на козах было выяснено, что при механическом

раздражении рецепторов молочной железы в начале и середине лактационного периода наблюдается усиление кровоснабжения, увеличение капиллярного кровотока в секреторной ткани в среднем на 27,2 %, а в конце лактационного периода в среднем на 63,4 %.

1.1.6. Анализ сосудистых реакций молочной железы

Для анализа рабочей гиперемии органа, развивающейся в ходе рефлекторной реакции и воспроизводимой при действии окситоцина, наиболее информативной оказалась прижизненная регистрация кровенаполнения микрососудов (артериол, капилляров, венул).

В условиях витальной микроскопии можно регистрировать реакции кровеносных сосудов, используя возможности микроспектрофотометрического метода. Паховая молочная железа мыши растягивалась лигатурами на предметном стекле специальной конструкции. Приготовляя препарат, контролировали сохранность кровоснабжения органа и его выводящих протоков.

По нашим наблюдениям окситоцин приводит к существенным изменениям локального кровотока у лактирующих животных: после первичной кратковременной вазоконстрикции наступает длительная и интенсивная вазодилатация. Необходимо отметить, что у нелактирующих животных можно наблюдать только сужение сосудов и не обнаруживается последующее кровенаполнение. Эту особенность реакции сосудов, очевидно, можно объяснить тем, что для действия окситоцина характерен прессорный эффект, общий для всех периферических сосудов. Развитие вазодилатации является специфической реакцией сосудов молочной железы в лактационный период. В этот период железистая паренхима приобретает клеточные элементы нового типа (секреторные и миоэпителиальные клетки) и, очевидно, именно с этими перестройками цитоархитектоники отдела связано своеобразие гемодинамики в лактационный период. С учетом важной роли ацетилхолина в развитии ответа железистых клеток, был проведен фармакологический анализ сосудистых реакций, направленный на выявление холинергического механизма в комплексной реакции альвеолы.

Для предотвращения действия ацетилхолина, способного выделиться при реакции ткани на окситоцин, использован М-холинолитик — атропин ($1 \cdot 10^{-7}$ г/мл), действие которого предваряло аппликацию окситоцина. В этом случае кровенаполнение сосудов значительно отличалось от их реакций на окситоцин без атропинизации. Вазодилатация, характерная для действия окситоцина, не проявлялась, напротив, вазоконстрикция усиливалась и пролонгировалась. Применение антихолинэстеразных препаратов — эзерина и прозерина — позволило выявить в реакциях сосудов противоположно направленную тенденцию: первичная вазоконстрикция уменьшалась по амплитуде

и продолжительности, а вазодилатация значительно усиливалась. В дальнейшем, изучая роль ацетилхолина в развитии дилатационной фазы реакции сосудов, применяли воздействие морина (ингибитора синтеза ацетилхолина). После длительной аппликации морина реакция сосуда заключалась в снижении дилатационной фазы, причем, вазоконстрикторная фаза существенно не менялась. Отсутствие вазодилатационной реакции не связано с нарушением реактивности сосудов и, как показали контрольные опыты, при добавлении в среду ацетилхолина развивается полноценная дилатация.

Исходя из этих данных, можно предположить активное участие ацетилхолина в контроле сосудистых реакций и обусловленных микроциркуляцией изменений гемодинамики органа. Наблюдая за реакциями органа и регистрируя степень кровенаполнения, удалось заметить, что расширение сосуда, как правило, начинается сразу же после начала сократительной реакции в миоэпителии альвеол. Можно думать, что благодаря своей высокой реактивности в отношении ацетилхолина кровеносные сосуды органа являются своеобразным тест-объектом, указывающим на присутствие в среде окружающей альвеолы веществ, способных регулировать тонус сосудистой стенки. Данные фармакологического анализа позволяют думать, что при развитии реакции на окситоцин и возникновении сокращений миоэпителия, в межклеточном пространстве, окружающем альвеолы, увеличивается содержание ацетилхолина, который, в свою очередь, изменяет кровенаполнение в капиллярах и венах. Принципиально важной деталью при оценке сосудистых реакций в альвеолярном отделе молочной железы является локализация кровеносных сосудов по ходу миоэпителиальных клеток. Это взаимное расположение оказалось настолько тесным, что при исследовании локализации холинэстераз на тотальных препаратах молочной железы оказалось серьезной помехой и потребовало применения специального методического приема — перфузии сосудистого русла органа и удаления содержащих холинэстеразу эритроцитов, маскирующих наличие фермента в миоэпителиальных клетках. Вместе с этим, как показало электронно-микроскопическое исследование альвеолярного отдела молочной железы белой мыши, пространство между миоэпителиальными клетками и кровеносными сосудами не превышает 4–6 мкм, что при совпадении локализации этих структур способствует достижению эффективных концентраций медиатора. Заметим также, что в интенсивно функционирующей молочной железе развитие альвеол происходит за счет замещения соединительной ткани и на «пике» лактации мы можем наблюдать лишь тонкие прослойки интерстициальной соединительной ткани, в которых проходят кровеносные сосуды, способные чутко реагировать на физиологически активные вещества, выделяемые структурными компонентами альвеол.

Основываясь на взаимообусловленности микроциркуляции и гемодинамики органа, можно думать, что рабочая гиперемия молочной

железы тесно связана с выделением окситоцина из нейрогипофиза и его воздействием на окситоцинчувствительные элементы альвеолы — миоэпителиальные клетки с последующим включением всех звеньев процесса функциональной активации. Необходимо отметить, что локальная стимуляция кровотока возможна и у наркотизированных животных (то есть при отсутствии рефлекторного выделения окситоцина из нейрогипофиза) только за счет местной реакции. В условиях, исключающих возникновение рефлексов (трансплантация железы на шею), при раздражении механорецепторов соска и кожи железы наблюдалось значительное увеличение кровотока, усиление потребления кислорода и поглощения глюкозы. Вопрос о том, является ли гиперемия органа следствием только увеличения диаметра микрососудов или при этом раскрываются дополнительные капилляры, решен в специальной серии экспериментов. С помощью телевизионной микроскопии проводилась регистрация кровотока в микрососудах альвеолярного отдела. Запись и воспроизведение сосудистых реакций с помощью видеоманитофона позволили детально проанализировать реакции сосудов до, и после действия физиологически активных веществ. В большинстве опытов не наблюдалось увеличения числа функционирующих капилляров. Однако обнаружено наличие капиллярных анастомозов, в которых после действия окситоцина отмечено изменение направления тока крови.

Поскольку эти данные получены на «пике» лактации, можно предположить, что возможности увеличения числа капилляров исчерпаны, и интенсификация объемного кровотока происходит за счет увеличения скорости тока крови. Таким образом, показаны отчетливые функциональные изменения кровоснабжения, направленные на максимальное удовлетворение потребностей органа в питательных веществах и кислороде, но в связи с тем, что эти данные получены на лабораторных животных, возникла необходимость проверить эту особенность на сельскохозяйственных животных. Тем более что в исследовании кровообращения в вымени коровы есть указания на то, что окситоцин «обладает сосудорасширяющим эффектом, связанным с его прямым действием на сократительные элементы кровеносных сосудов вымени».

В условиях острого опыта, применяя паравертбральную новокаиновую блокаду молочной железы, вскрывали основание вымени и, отпрепарировав соединительную ткань, обнажали альвеолы. Анестезия вымени и местное действие веществ позволили выявить реакции сосудистого русла без помех, обусловленных существованием рефлекторных реакций. Прижизненная микрофотография альвеол показала, что при действии окситоцина альвеола существенно меняет свой объем, а после сокращения (зарегистрированного и при исследовании биопсийного материала) в альвеоле развивалась четко выраженная вазодилатационная реакция. Характерной особенностью сосудистых реакций альвеол молочной железы козы явилось явное включение дополнительных

капилляров, что при морфометрии, проведенной на микрофотографиях, и выразилось в увеличении числа сосудов на стандартной площади поверхности альвеолы с $4 \pm 0,2$ до $7,8 \pm 0,3$. Следует отметить, что реакция сосудистой системы альвеолы на адреналин вполне определенно выражается в интенсивной вазоконстрикции и выключении большинства капилляров. Это выражается в уменьшении числа сосудов на поверхности альвеолы до $1,8 \pm 0,3$.

Таким образом, органнй кровоток находится под сильным влиянием местных регулирующих факторов, обеспечивающих точное согласование физиологических реакций альвеол и уровня кровоснабжения, соответствующего метаболическим потребностям ткани. Именно в период последействия окситоцина, когда вслед за удалением ранее синтезированного секрета начинается новый секреторный цикл, в молочной железе наблюдается скачкообразное увеличение объемного кровотока. Удовлетворяя потребности секреторного эпителия в предшественниках секрета, кислороде и воде, кровоснабжение органа использует, вероятно, холинергический механизм вазодилатации для согласования во времени реакций сосудов и ткани альвеолярного отдела.

Для анализа адаптивных изменений микроциркуляторного русла проведено специальное исследование, включающее электронно-микроскопические и электронно-цитохимические наблюдения. По данным ультраструктурного анализа капиллярная трубка формируется эндотелиальной клеткой и окружающей ее базальной мембраной. Значительно уплощенная эндотелиальная клетка образует цилиндрическую структуру с толщиной стенки $0,2-1$ мкм, и только в месте локализации ядра клетка расширяется до $2-3$ мкм. Строение отдельных участков цитоплазмы неравнозначно и свидетельствует о наличии функциональных особенностей в организации внутриклеточного и трансцеллюлярного транспорта. Зона перикариона содержит эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и незначительное количество рибосом. Ядра эндотелиальных клеток значительно уплощены, а ядерная оболочка часто образует различной формы инвагинации, это говорит о высокой степени дифференцировки эндотелиальной клетки, высокой специализации на выполнении транспортных функций. Показателем дифференцировки в этом направлении является состояние плазматической мембраны, обращенной в просвет капилляра.

Наряду с плотным соединением сходящихся краев эндотелиальной клетки и замыканием внутреннего пространства капилляра плазматическая мембрана участвует в формировании микроворсинок, обеспечивающих многократное увеличение активной поверхности контакта с содержимым просвета сосуда. Наиболее многочисленные структурные компоненты эндотелия — микропиноцитозные везикулы, специализированные на трансэндотелиальном переносе высокомолекулярных веществ. Электронно-микроскопически можно наблюдать различные этапы функционирования везикулы: ее образование за счет инвагинации,

перемещение через стенку капилляра и раскрытие на противоположной стороне. Электронно-цитохимический вариант методики позволил детально рассмотреть распределение холинэстеразной активности и выявить наличие фермента в полости микропиноцитозных везикул. Складывается впечатление, что холинэстераза способна перемещаться через сосудистую стенку, распределяться в основном в веществе межальвеолярной соединительной ткани в тесной связи с коллагеновыми волокнами и, достигая миоэпителия, поглощаться путем эндоцитоза.

Таким образом, на уровне капилляров возможно эффективное изменение уровня микрогемодинамики, которое, очевидно, согласуется с деятельностью артериальной и венозной системы органа. Такое согласование работы различных клеточных элементов альвеолярного отдела позволяет понять роль местных реакций структурно-функциональных единиц в общем функциональном ответе органа.

Взаимодействие между миоэпителиальными и секреторными клетками

О зависимости секреции молока от его выведения говорит многочисленная литература. Однако торможение секреции молока не является прямым следствием переполнения альвеол и повышения давления в емкостной системе молочной железы. Соответствующие эксперименты показали относительную независимость секреции молока от величины внутриемкостного давления. При переполнении молочной железы молочная продуктивность значительно снижалась, если не применяли воздействий, приводящих к активации миоэпителиальных клеток. Следовательно, между миоэпителиальными и секреторными клетками существует определенная зависимость. Рассматривая конкретные механизмы миоэпителиально-секреторного взаимодействия, мы обратили внимание на ультраструктурную организацию сопредельных участков миоэпителиальной и секреторной клеток (рис. 2). В цитоплазме миоэпителиальной клетки, в зоне, прилегающей к секреторной клетке, концентрируется большое количество везикулярных структур диаметром 40–60 нм с электронно-прозрачным содержимым. Характерные особенности строения плазматических мембран — увеличение электронной плотности и формирование щели между поверхностями секреторной и миоэпителиальной клетки — позволяют предположить возможность формирования функционального контакта, работающего по принципу химического синапса. Эта особенность функционирования альвеол молочной железы в полной мере проявилась при изучении реакций секреторного эпителия на окситоцин. По мнению М. Солоффа, исследовавшего рецепторы окситоцина в различных органах, рецепторной активностью обладают только миоэпителиальные клетки, и только они могут реагировать на увеличение в среде этого нейрогипофизарного гормона. Вместе с тем в электрофизиологических исследованиях показано,

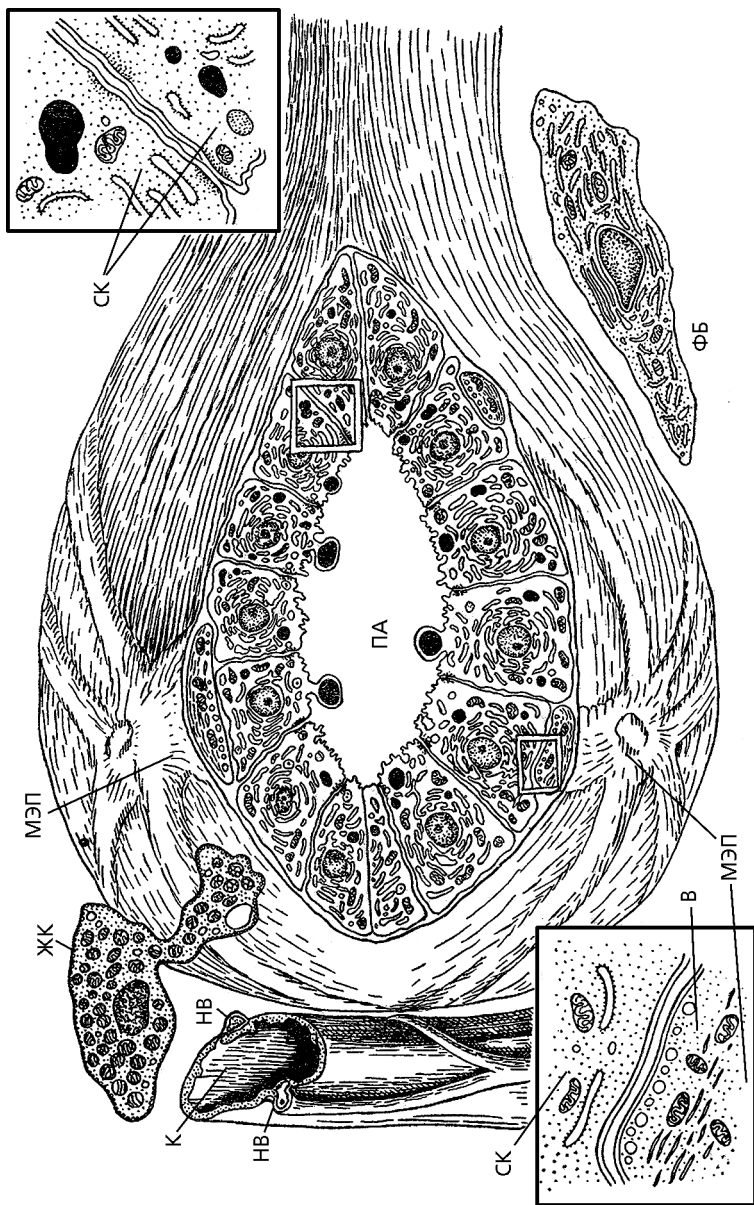


Рис. 2. Схема, иллюстрирующая межклеточные взаимодействия в альвеоле молочной железы:

ПА — полость альвеолы; СК — секреторная клетка; МЭП — миоэпителиальная клетка; К — капилляр; НВ — нервные волокна; ФБ — фибробласт; В — везикулы

что наряду с инициацией сократительной реакции миоэпителиальных клеток окситоцин вызывает гиперполяризацию плазматической мембраны секреторных клеток и возрастание трансэпителиальной разности потенциалов. Амплитуда этих изменений возрастает при увеличении концентрации окситоцина, что позволяет предположить, что его действие осуществляется через соответствующие рецепторы, которые локализованы в плазматической мембране секреторных клеток, либо имеет место более сложный, опосредованный другими структурами механизм.

Кровоснабжение альвеол существенно меняется в ходе секреторного цикла, причем расширение микрососудов и раскрытие дополнительных капилляров обеспечивают рабочую гиперемия органа. Регистрация кровенаполнения сосудов окружающих альвеолу позволяет обнаружить наличие двухфазной реакции — кратковременной вазоконстрикции (сужения сосудов), обусловленной действием окситоцина (структурного аналога вазопрессина) и длительной вазодилатацией (расширением сосудов). Интенсивность секретобразования тесно связана с полным кровоснабжением органа — объемный кровоток в органе значительно возрастает при становлении лактации и увеличении молочной продуктивности в лактационный период. Нарушение продукции молока при гипогалактии обычно связано и с нарушением гемодинамики — по данным реологического исследования существенно снижается амплитуда пульсовой волны, сглаживаются анакрота и катакрота, что говорит о спазме микрососудов молочной железы. Вместе с этим снижение молочной продуктивности сопровождается снижением кожной температуры молочной железы на 0,5–1,5 °С.

1.1.7. Лимфатическая система вымени

Лимфатическая система молочной железы, как и венозная система, является системой тканевого оттока и состоит из замкнутых лимфатических капилляров, расположенных непосредственно в тканях, лимфатических сосудов и лимфатических узлов. В молочной железе лимфатические сосуды начинаются капиллярами в паренхиме, в соединительнотканном остове и кожном покрове железы. Различают глубокие и поверхностные лимфатические сосуды, соединяющиеся между собой анастомозами. Глубокие лимфатические сосуды молочной железы получают большое количество ветвей, идущих от соска, цистерны и молочных протоков. Они обычно сопровождают главные кровеносные сосуды. Из вымени лимфа, оттекающая по лимфатическим капиллярам и сосудам, проходит через лимфоузлы и по выносящим лимфатическим сосудам поступает в поясничную лимфатическую цистерну. Из нее лимфа по грудному протоку попадает в переднюю полую вену и вместе с кровью в сердце. Благодаря многочисленным клапанам лимфа движется по сосудам в одном направлении — от органа к сердцу.

Наиболее функционально важным отделом лимфатической системы являются лимфатические капилляры, где происходит образование лимфы. Впервые они появляются в междольковой соединительной ткани. Хотя в узком смысле слова лимфой называется только жидкость, находящаяся в лимфатических сосудах, но к образованию лимфы относятся также капиллярная фильтрация и распространение жидкости в соединительной ткани. Лимфатические капилляры сосредоточены главным образом в пределах покровных оболочек (слизистые, серозные и кожа) и в известной мере в стромах желез, околососудистой соединительной ткани, в стенках крупных венозных стволов и т. д. Стенка лимфатического капилляра состоит из однослойного эндотелия, который не имеет собственной базальной мембраны и прилежит непосредственно к соединительнотканым элементам соответствующего органа. Диаметр лимфатических капилляров молочных желез очень не постоянен. Все они имеют большое количество синусообразных расширений, чем в значительной степени отличаются от кровеносных капилляров. Стенки более крупных лимфатических сосудов толще и состоят из продольных пучков коллагена, эластических волокон и гладких мышц. В интеральвеолярной соединительной ткани и на поверхности мембраны альвеол были обнаружены лимфатические пространства, связанные с лимфатическими капиллярами.

В эмбриогенезе закладка лимфатических сосудов, например, у крупного рогатого скота происходит в возрасте около 2,5 месяцев. Вначале они образуются как небольшие щели между мезенхимными клетками, щели заполняются жидкостью, по периферии которой, адсорбируясь, распластаются фибробласты, превращающиеся затем в уплощенные эндотелиальные клетки. Возникшие таким образом многочисленные тонкостенные фолликулы растут друг другу навстречу. При соединении двух таких растущих фолликулов разделяющая их перегородка, состоящая из двух слоев эндотелия, прогибается, а затем прорывается в ту сторону, куда направлен ток лимфы, заполняющей фолликулы. На месте слияния образуются клапаны лимфатических сосудов, стенки которых всегда состоят из двух слоев эндотелия. Лимфатические узлы в молочной железе выполняют роль фильтров и обеспечивают защитную функцию в случае воспалительных процессов. Через них происходит также удаление веществ изношенной и поврежденной ткани. Если лимфатические сосуды закупориваются или получают очень большую нагрузку, то появляются отеки тканей. Такие отеки тканей молочной железы и прилежащих к ней участков наблюдаются большей частью у высокомолочных животных ко времени родов.

При изучении лимфооттока от молочной железы получены пределы колебаний от 25 до 203 мл/ч. Во время выделения молока из железы по лимфатической системе органа увеличивается отток лимфы. Это проявляется в существенном увеличении лимфооттока в утренние и вечерние часы, приуроченные к процессу доения. В ночные часы лимфоотток минимален. Лимфоотток регулируется нервной системой и зависит

от функционального состояния органа. Так, подмывание вымени, массаж и 10-минутное доение максимально увеличивают лимфоотток. Чем выше уровень функционирования железы, тем более выраженными бывают эффекты изменения в выделении лимфы. Относительно более изучена лимфатическая система молочной железы коров.

1.1.8. Особенности организации железистой паренхимы

Как показали соответствующие исследования, использующие культивирование изолированных клеток молочной железы, уровень секреции оказывается значительно ниже, чем в целесообразно построенном клеточном сообществе. То есть для сохранения секреторной функции для железистых органов и в частности для молочной железы необходимо сохранение целостности клеточного комплекса, являющегося функциональной единицей органа. Для большинства экзокринных желез и в том числе молочной железы такой «неделимой» единицей является альвеола или ацинус. При анализе принципов объединения клеток в альвеолярном комплексе наиболее важными являются межклеточное взаимодействие и последовательность развития реакций в отдельных компонентах клеточного ансамбля.

Барьерные свойства секреторного эпителия формируются за счет наличия специального замыкательного комплекса — плотного контакта, расположенного на границе между апикальной и латеральной зонами клеточной мембраны. Как показали результаты экспериментов, через альвеолярный барьер не проникают специальные вещества (пероксидаза и флуоресцеин Na). Поэтому все вещества, проходящие в просвет альвеолы, обязательно должны пройти через секреторную клетку.

Взаимодействие между миоэпителиальными и секреторными клетками возникает в ходе функционального сопряжения процессов выведения ранее синтезированного молока и включения клеток альвеолярного эпителия в новый секреторный цикл. Выведение молока из полости альвеол и возбуждение секреторного процесса в железистых клетках производится и гормоном нейрогипофиза окситоцином и ацетилхолином, веществом, которое является медиатором нервной системы. Кроме того, при блокаде М-холинорецепторов реакция клеток альвеолярного эпителия не развивается, хотя сокращения миоэпителия и выведение молока из полости альвеолы происходит.

Таким образом, можно говорить о существовании своеобразного механизма передачи регулирующих влияний с сократительной структуры альвеолы (миоэпителиальной клетки) на секреторные клетки с помощью медиатора (ацетилхолина), который синтезируется в миоэпителии и выделяется в пространство между секреторной и миоэпителиальной клетками и улавливается холинорецепторами на мембране секреторной клетки.

Сокращения миоэпителиальных клеток развиваются при действии окситоцина и ацетилхолина. Клетки обладают самостоятельными холино- и окситоциновыми рецепторами — атропин не прекращает сократительной реакции альвеолы, а совместный эффект ацетилхолина и окситоцина оказывается большим, чем при одиночном применении этих веществ. Существенное изменение сократительной активности миоэпителия наблюдается при действии катехоламинов, блокирующих сокращения альвеол в ответ на действие окситоцина. Сокращения миоэпителия развиваются при деполяризации ее мембраны, в том числе и при применении электрического тока с длительностью импульса не менее 350 мс.

Сократительный аппарат миоэпителиальных клеток аналогичен таковому у клеток гладкой мускулатуры и представлен миофибриллами, заполняющими тело и отростки клеток. Каждая миофибрилла построена из ориентированных в продольном направлении миофиламент толщиной от 50 до 80 нм. Обнаруживается центральная линия прикрепления — аналог Z-мембраны. Наряду с аналогом Z-мембраны выявлены электронно-плотные и электронно-прозрачные участки, подобные дискам А и I. Соединенные друг с другом и с Z-мембраной, миофиламенты заполняют пространство отростков миоэпителиальных клеток, причем в месте прикрепления к плазматической мембране обнаруживается увеличение электронной плотности — хемидесмосома. Сокращения миоэпителия связаны с увеличением концентрации кальция внутри клетки. Обнаружено два места депонирования ионизированного кальция — каналы эндоплазматического ретикулума и примембранные везикулярные структуры. При действии окситоцина и развитии сокращения миоэпителиальной клетки ионизированный кальций обнаруживается в пространстве между миофиламентами.

1.1.9. Нервная и гуморальная регуляция секреции молока

Установлено, что в регуляции деятельности железистого эпителия принимают участие нервная и эндокринная системы. Аfferентная импульсация обусловлена наличием богатого рецепторного аппарата — в молочной железе широко представлены механо-, термо- и хеморецепторы. Раздражение рецепторов молочной железы при доении или сосании приводит к выделению в кровь окситоцина, пролактинина и других лактогенных гормонов. При перерезке аfferентных нервов на уровне дорсальных корешков наблюдается прекращение лактации, если детеныши подпускались только к деаfferентированной (денервированной) молочной железе. Когда детеныши подпускались к соскам интактных желез, лактация продолжалась на прежнем уровне. Интенсивная электростимуляция центрального участка перерезанного нерва приводит к интенсификации секреторного процесса. Возникшая в рецепторах молочной железы

афферентная импульсация поступает в спинной мозг, где формируется короткая рефлекторная дуга — развивается взаимодействие чувствительного и эффекторного нейронов, вследствие чего осуществляется так называемый сегментарный рефлекс на молочную железу.

Вместе с этим афферентные импульсы доходят до продолговатого мозга и гипоталамуса по проводящей системе спинного мозга — дорсальному продольному пучку и спиноталамическим путям. Афференты молочной железы имеют широкое представительство в гипоталамических структурах, которые ответственны за продукцию рилизинг-факторов: освобождающих (либеринов) и ингибирующих факторов (статинов), которые, в конечном счете, определяют продукцию лактогенных гормонов. От гипоталамуса возбуждение идет к коре больших полушарий, где и формируется общность нервных центров, осуществляющих контроль интенсивности лактационного процесса, и создается особое состояние организма «лактационная доминанта». Вопросы организации гипоталамуса в связи с регуляцией лактационной функции в настоящее время требует комплексного подхода с использованием электрофизиологических, эндокринологических и морфологических методов.

Изучение роли отдельных структур лимбико-ретикулярного комплекса в регуляции секреторной деятельности молочной железы представляет собой исходный этап исследования структурно-функциональной организации лактационного центра. В опытах на лактирующих козах изучали влияние электрического раздражения отдельных структур лимбико-ретикулярного комплекса на секрецию молока и синтез его важнейших органических компонентов. Сравнивали эффективность раздражения до и после локального электрического выключения структур в некоторых отделах гипоталамуса, таламуса, миндалевидного комплекса и других образованиях мозга. Для стимуляции использовали импульсы естественной ритмики, зарекомендовавшие себя как наиболее адекватные из применяемых в настоящее время. Исследовали взаимоотношения преимущественно тех структур центральной нервной системы, которые по результатам предварительных экспериментов показали относительно специфический характер участия в регуляции секреторных процессов в молочной железе.

Раздражение дорсо-каудальных структур преоптической области вызывало достоверное повышение секреторной активности молочной железы, а раздражение ее ростральных структур приводило к угнетению секреции молока. Выключение в области ростральных структур кратковременно повышало уровень секреции молока, а раздражение на этом фоне дорсо-каудальных структур оказывалось малоэффективным. Раздражение ростральных структур преоптического поля практически всегда приводило к снижению секреции молока. После предварительного локального повреждения в дорсальном своде или в кортикальных ядрах миндалевидного комплекса это раздражение оказывалось малоэффективным.

Повышение секреции молока в ответ на электрическое раздражение вендролатеральных структур переднего гипоталамического поля устранялось коагуляцией в области латерального ядра миндалины. Эта коагуляция сама по себе оказывала кратковременно угнетающее влияние на величину изучаемых показателей. Положительная реакция в ответ на раздражение вендролатеральных ядер таламуса и субталамуса изменялась соответственно на отрицательную, или оказывалась нейтральной после предварительного выключения в области базальных ядер миндалины. Сходная картина отмечалась и в опытах с раздражением парацентральных ядер таламуса выключения в латеральных ядрах миндалины.

Таким образом, исследования показали взаимозависимость функционирования центров, активирующих и тормозящих лактационные процессы в молочной железе. Предварительное выключение ряда тормозящих центров не приводило к ожидаемому повышению эффективности раздражения активирующих центров. В отдельных экспериментах отмечались значительные различия в характере изменений в секреции водно-коллоидального и жирового компонентов молока. Эти результаты, позволяющие считать, что в основе относительной независимости секреции молочного жира от других компонентов молока могут лежать отдельные механизмы его нейроэндокринной регуляции, до определенной меры обособленные на некоторых уровнях центральной нервной системы.

Изучая особенности регуляторных механизмов гипоталамуса в рамках проблемы клеточных механизмов регуляции секреторных процессов принципиально важно обратить внимание на эндокринные функции гипоталамических нейронов. Совершенно очевидно, что секреция — совокупность процессов синтеза, транспорта и выделения секреторного продукта — основа функциональной активности нейросекреторных клеток гипоталамуса. Однако хорошо известно, что эти клетки обладают морфологическими и электрофизиологическими характеристиками нейронов. Морфологические характеристики некоторых нейросекреторных клеток, например значительная протяженность аксонов нейронов крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса, обуславливают своеобразие отдельных этапов секреции. Они заключаются в удаленности мест депонирования и освобождения нейросекрета от места его синтеза, причем аксональный транспорт, во время которого происходит окончательное формирование и оформление секреторного продукта, вносит существенные коррективы в процесс секреции. Исключительно важными являются и биоэлектрические показатели деятельности нейросекреторных клеток, так как процессы выделения окситоцина и вазопрессина из нервных терминалей в нейрогипофизе сопряжены с активацией клеток супраоптических и паравентрикулярных ядер и распространением потенциалов действия по их аксонам.

Супраоптическое ядро (СОЯ) гипоталамуса принимает непосредственное участие в регуляции различных сторон лактационного

процесса. Вазопрессин и окситоцин, вырабатываемые в СОЯ, оказывают существенное влияние на сократимость миоэпителиальных клеток и функциональную активность клеток железистого эпителия молочной железы в период лактации. Регуляция деятельности нейросекреторных нейронов гипоталамуса обеспечивается медиаторами, причем, наряду с действием катехоламинов и допамина, существенное влияние оказывают вещества холинергической природы.

Не подлежит сомнению участие холин- и адренергических веществ в регуляции функций гипоталамо-гипофизарного комплекса. Следует, однако, иметь в виду, что вовлечение ацетилхолина и моноаминов в регуляцию секреторных процессов может иметь свои характерные черты в зависимости от уровня регуляции определенных функциональных систем и особенностей морфофункциональной организации структур, через которые опосредовано действие на данную систему.

Одним из аспектов изучения проблемы центральной регуляции секреторных процессов в системе гипоталамус—гипофиз—молочная железа является исследование влияния лимбической системы и гиппокампа на биоэлектрическую активность гипоталамических образований, непосредственно связанных с продукцией нейрогипофизарных гормонов и контролем секреции лактогенных гормонов аденогипофиза.

В результате исследований, проведенных с помощью различных цитофизиологических, морфологических и биохимических экспериментов стало возможным охарактеризовать отдельные стороны морфофункциональной организации гипоталамуса и нейросекреторных образований, а также особенности механизмов регуляции секреторных процессов в гипоталамических структурах в связи с лактационной функцией организма.

Эндокринные клетки аденогипофиза продуцирующие пролактин (лактотропы) и соматотропный гормон (соматотрофы отличаются тем, что они окрашиваются кислотными красителями (ацидофилы). При изучении ацидофильных клеток аденогипофиза обнаружено, что у лактирующих и нелактирующих животных достоверно различается количество клеток, причем максимум их характерен для интенсивно лактирующих животных. Наблюдается положительная корреляция между содержанием ацидофилов и уровнем пролактина в крови.

Уровень пролактина в плазме крови коров быстро возрастает перед дойкой (в течение 1 мин) в конце и после ее окончания, что свидетельствует о рефлекторной регуляции секреции и выхода пролактина в кровь. Изменения уровня секреции пролактина в аденогипофизе обусловлены противоположно действующими влияниями пролактин-релизинг-фактора (PRF), образующегося в срединном возвышении и пролактинингибирующего фактора (PIF), вырабатываемого в преоптической области. По своей химической природе PIF является допaminsом, и его продукция снижается при фармакологическом нарушении синтеза катехоламинов при применении резерпина и его аналогов.

Тормозящее влияние на продукцию пролактина оказывают некоторые гипоталамические структуры — медиальная базальная область бугра, аркуатное ядро, ядра вентромедиального гипоталамуса и электролитическое разрушение этих структур обуславливает усиление выделения пролактина и усиление и продление лактации. В гипоталамическом контроле синтеза и секреции пролактина установлено наличие реципрокных взаимоотношений между допамином и серотонином. У лактирующих коров в начале лактации высокий уровень пролактина сопровождается относительно низким содержанием кортизола в крови, в то время как во второй половине лактации заметно повышается содержание кортизола в крови и снижается содержание пролактина с одновременным падением удоя. Связывание пролактина в молочной железе зависит от физиологической стимуляции. Доение значительно повышает разницу концентраций пролактина в лимфе и крови, стимулируя снижение уровня гормона в лимфе. Эти данные подтверждаются экспериментами, в которых подавляли выброс эндогенного пролактина в ответ на доение бромкриптином. Известно, что связывание полипептидных гормонов с рецепторами сопряжено с их деградацией. Деградация гормонов в эффекторных органах важна для их действия.

Пролактин-деградирующая активность молочной желез зависела от физиологического состояния животных. У животных с переполненной молочной железой она была минимальной и возрастала с увеличением степени опорожнения ткани от молока до 260 %.

Регуляция секреции и выделения других лактогенных гормонов также тесно связана с гипоталамусом, в частности соматотропный гормон (СТГ) принимает активное участие в регуляции секреторного процесса и введение его в оптимальных дозах не только увеличивает количество молока, но и повышает абсолютное содержание в нем жира, белка и лактозы. Нарушение продукции СТГ при разрушении передней гипоталамической области связано с прекращением выделения СТГ-рилизинг-фактора (GRF). Аналогичная картина наблюдается и при повреждении задней части срединного возвышения и паравентрикулярного ядра. Электрическая стимуляция вентромедиального ядра гипоталамуса приводит к повышению содержания в крови СТГ в 2–12 раз. К лактогенным гормонам можно отнести и АКТГ — его совместное применение с СТГ и пролактином обеспечивает максимальный эффект и молочная продуктивность возрастает на 147 %.

Влияние инсулина на секреторный процесс тесно связано с активацией переноса сахаров и аминокислот через клеточные мембраны, что сказывается на скорости и характере секреторных процессов в молочной железе. Несомненна роль инсулина в организации депонирования углеводов и жиров, что обеспечивает надежное снабжение молочной железы метаболитами в промежутках между приемами корма. При экспериментах на лактирующих овцах моделировали диабет введением аллоксана и в последующем инъецировали инсулин, который

вызывал гипогликемический эффект в течение 20–24 ч при максимуме эффекта между 4–8 часом. Выявление в этом эксперименте поглощения меченых аминокислот позволило выявить существенный эффект инсулина: фенилаланина на 20, лейцина на 65,5, гистидина на 77,2, валина на 60,4 %. Концентрация свободных аминокислот в плазме крови снижается с $25,74 \pm 0,86$ в исходном периоде до $22,45 \pm 0,46$ мг азота на 100 мл сыворотки (уменьшение на 12,8 %), при этом содержание белка в молоке возрастает с $5,68 \pm 0,08$ до $6,33 \pm 0,10$ г % (увеличение на 11,4 %). Роль околотитовидных желез в обеспечении активно секреторирующей молочной железы кальцием ярко проявляется при их удалении — наступает резкое угнетение лактации.

Интенсивное изучение этих вопросов в последние десятилетия позволило подробно рассмотреть механизмы действия половых стероидных гормонов и пути реализации гормональной информации. Интенсификация ядерного синтеза нуклеиновых кислот происходит в результате инициации транскрипции, обусловленной транслокацией активированного гормонрецепторного комплекса из цитоплазмы в ядро. Доказана активация РНК-полимеразы при действии эстрогенов. Кроме этого, возможно и изменение структуры ДНК ядра эстрогензависимых тканей в результате изменения физико-химических свойств хроматина. Электронно-микроскопическое изучение ядер клеток эндометрия позволяет обнаружить деконденсацию хроматина, вызванную эстрогенами — содержание конденсированного хроматина уменьшилось с 27 до 5 %.

Важно заметить, что влияние гормона, вызывающего дисперсию хроматина, сопровождается увеличением содержания РНК и интенсификацией включения ^3H -лейцина. Действие антиэстрогенных препаратов (тамоксифен) препятствует развитию деконденсации хроматина и связанного с этим эффектом процесса активации транскрипции. Полученные в этих исследованиях данные полностью соответствуют схеме активации хроматина.

Весьма интересными оказались эксперименты с искусственной индукцией лактации у телок и коров, которым вводили 17β -эстрадиол и прогестерон и спустя 2–3 недели у этих животных наблюдалось развитие вымени, начало лактации, которая в последующем быстро прогрессировала. Содержание жира и белка в молоке и состав жирных кислот молочного жира у телок и коров с искусственно вызванной лактацией были такими же, как и у лактирующих после отела коров. Ультраструктурный анализ молочной железы показал, что при воздействии комплекса гормонов (инсулина, гидрокортизона, пролактина, прогестерона и эстрадиола) в культивируемых эксплантатах молочной железы происходит наиболее полноценное развитие структурных компонентов клетки, ответственных за организацию секреторного процесса. В клетках секреторного эпителия обнаруживаются длинные, хорошо развитые каналы эндоплазматического ретикулума, комплекс

Гольджи гипертрофирован, а в цитоплазме наблюдаются протеин-содержащие везикулы и жировые глобулы. Набухшие митохондрии с просветленным матриксом, сосредоточиваются в местах скопления элементов синтетического аппарата секреторных клеток. Применение метода тканевых культур для анализа процессов клеточной пролиферации и дифференцировки показал: пролактин и гормон роста значительно усиливают (на 200 %) синтез ДНК на фоне действия комплекса гормонов (эстрогены, прогестерон, инсулин, гидрокортизон). Гормон роста вызывает более раннюю активацию синтеза ДНК. При наличии в культуральной среде и пролактина и гормона роста наблюдается суммация их эффектов на синтез ДНК. Сходное влияние проявляют гормон роста и пролактин и на синтез РНК, что в последующем позволило использовать рекомбинантный соматотропин для стимуляции секреторного процесса у взрослых коров. В условиях индуцированной лактации, наряду с синтезом основных компонентов белкового секрета (казеина), наблюдался рост концентрации сывороточных белков и повышение содержания иммуноглобулинов при одновременном падении уровня сывороточного альбумина. Такое высокое содержание иммуноглобулинов характерно для молозивного периода и в последующем, уже при образовании зрелого молока содержание сывороточных белков и иммуноглобулинов падали при одновременном росте содержания α -лактальбумина и β -лактоглобулинов.

1.2. Структура и функции секреторной клетки

Благодаря развитию и усовершенствованию морфологического анализа мы с гораздо большей уверенностью можем судить о происходящих в клетке процессах, охарактеризовать секреторный процесс как химическое превращение ряда веществ, проникающих в клетку, в вещества, имеющие иную химическую структуру и иной молекулярный вес. С применением методов цитохимии и электронной микроскопии оказалось возможным детализировать структуру клетки и воссоздать взаимосвязь событий, в которые вовлечены практически все ее структурные компоненты. Наиболее важными в этой цепи клеточных процессов, обеспечивающих образование и выделение секреторного продукта, являются: а) синтез различных типов РНК (рРНК, мРНК, тРНК), обусловленный генетической информацией, содержащейся в ДНК; б) участие мРНК и тРНК в синтезе белка на рибосомах (полисомах); в) деятельность структур эндоплазматического ретикулума (ЭР) в сегрегации и перемещении секреторного белка; г) концентрация и «упаковка» секреторного продукта структурами аппарата Гольджи (АГ) и его роль во внутриклеточном перемещении секрета.

Возможности электронной микроскопии, ее информативная значимость для цитофизиологии секреторной клетки во многом определили

и основную долю приведенного в главе материала. Однако достаточно полно представить процессы, происходящие в клетке, можно только при органическом сочетании ультраструктурного анализа с другими цитологическими и физиологическими методами.

Ядро клетки. Выполнение секреторной клеткой специфической функции образования секрета происходит в интерфазе, и связанная с этим периодом метаболическая активность ядра, его функции представляют особый интерес. Не останавливаясь на процессах, характерных для митоза, мы должны рассмотреть участие основных ультраструктур ядра (хроматина, ядрышка, кариоплазмы и кариолеммы) в хранении генетической информации, считывании генетического кода с образованием мРНК, определяющей специфичность белкового синтеза, а также образование рРНК и тРНК, имеющих первостепенное значение в процессах биосинтеза белка и других компонентов секрета. Выделение биологически активных матричных РНК из лактирующей молочной железы коров создает практическую направленность в работах по генной инженерии, а также имеет теоретическую значимость, учитывая особенность экспрессии генов белков молока у данного вида животных. Обычно после однократной хроматографии РНК на электрофореграммах поли-А-содержащей фракции обнаруживаются 4 компонента, один из которых соответствует 18S РНК и составляет около 30 % общего количества препарата. Три других компонента имеют большую подвижность и соответствуют матричным РНК белков молока с константами седиментации 12S, 15S и 16S. Функциональную активность поли-А-содержащей РНК определяли по трансляции в бесклеточной белоксинтезирующей системе из зародышей пшеницы и по активности в реакции обратной транскрипции. За 90 мин инкубации проб при 28 °С поли-А-содержащая РНК из молочной железы коров оказывала 5–15-кратную стимуляцию включения метки в продукт трансляции, что соответствует 5–8 пикомолям аминокислоты на 1 мкг РНК. Установлено, что для оптимальной трансляции поли-А-содержащей РНК из молочной железы коров в бесклеточной белоксинтезирующей системе должны быть обеспечены 60 мМ, 3 мМ и 40 мкМ концентрации K^+ , Mg^{2+} и спермина соответственно.

При дифференцировке клеток молочной железы происходит перестройка набора тРНК в направлении установления корреляции с аминокислотным составом основных белков молока. Эта функциональная адаптация транспортных РНК, установленная для клеток молочной железы и ряда других высокоспециализированных тканей эукариот, является одним из звеньев регуляции синтеза белка на уровне трансляции.

Хроматин. Хроматиновые структуры как вариант организации хромосом характерны для ядра в интерфазном состоянии. Интерфазные ядра секреторных клеток молочной железы содержат в основном диплоидный набор хромосом. Однако у некоторых видов (коза, человек) встречаются и полиплоидные ядра, причем количество тетраплоидных

клеток достигает 13 % от общего числа ядер клеток железистого эпителия. Увеличение плоидности ядер связано с усилением функциональной нагрузки (гиперплазия, викарная гипертрофия). Наряду с этим в период лактации выявлено увеличение ДНК, не связанное с удвоением хромосомного набора, обусловленное нагрузкой. Цитоспектрофотометрическое измерение содержания ДНК в ядрах секреторных клеток молочной железы белой мыши подтвердило ее увеличение с наступлением лактационного периода и позволило выявить в околоядрышковой зоне хроматина усиление этой реакции в начале секреторного цикла. При электронно-микроскопическом исследовании ядер секреторных клеток молочной железы структуры хроматина представлены тонкими (100–200 Å) нитями дезоксирибонуклеопотеида (ДНП). Беспорядочно расположенные и сильно извитые нити ДНП на ультратонких срезах выглядят как короткие отрезки и точки, и по этим фрагментам трудно воссоздать пространственную ориентацию хроматиновых нитей. При всей внешней беспорядочности расположения нитей хроматина на большинстве электронно-микроскопических и гистологических препаратов можно наблюдать неравномерное распределение скоплений хроматина. В секреторных клетках молочной железы лактирующих животных характерно периферическое и околоядрышковое расположение структур хроматина. Несколько иное расположение продукта реакции Фельгена на ДНК, а следовательно, и хроматина наблюдается у нелактующих животных.

Накапливаются данные о роли кислых белков хроматина в подготовке клеток, вступающих в последнее перед секреторным периодом деление, к синтезу казеина. Первое проявление синтеза кислых белков хроматина, наблюдающееся в период митотического цикла, предшествует синтезу ДНК, причем скорость этого процесса значительно (более чем в три раза) превышает скорость синтеза гистонов. Недифференцированные секреторные клетки молочной железы отличаются от секретирующих отсутствием комплекса из 6 ядерных кислых белков, различающихся по электрофоретической подвижности, и как полагают авторы, появление их в период последней репликации ДНК должно обеспечивать дерепрессию генов, контролирующих синтез белков молока в лактационный период.

Ядрышко. Наряду с синтезом мРНК в ядре образуются другие разновидности РНК, необходимые для последующих синтетических процессов, — рибосомная, или рРНК, и транспортная, или тРНК. Большинство биохимических и гистоавтордиографических исследований установили, что синтез рРНК происходит в ядрышке. Анализируя различные этапы секреторного цикла, который начинается при воздействии на секреторную клетку окситоцина (ОК) или АХ, можно выявить изменения содержания нуклеиновых кислот до экспериментального воздействия через 10, 20 и 50 мин после инъекции ОК. По ходу секреторного цикла не обнаруживаются кратные уровни содержания ДНК, которые

соответствовали бы полиплоидным ядрам, вместе с этим в лактационный период обнаружены изменения ДНК, не соответствующие изменению хромосомного набора, возможно связанные с освобождением части ДНК из-под репрессирующего влияния ядерных белков. При проведении цитофотометрического исследования в ядерных структурах — хроматине и ядрышке — обнаружено увеличение содержания ДНК через 10 мин после инъекции ОК, а в течение последующих 10 мин — снижение уровня ДНК с восстановлением исходного состояния к 50-й мин опыта. Изменения ДНК наступают синхронно с изменением общего уровня НК и отражают противоположно направленные тенденции (общий уровень НК снижается, а содержание ДНК увеличивается, и наоборот), что говорит в пользу метаболической функции ДНК ядерных структур секреторных клеток в процессе синтеза НК. Кроме того, эти изменения ДНК значительно нивелируют общее содержание НК. В действительности изменения, приходящиеся на долю РНК, значительно и маскируются противоположно направленными изменениями ДНК. Таким образом, на начальных этапах секреторного цикла интенсификация синтетических процессов в клетке сопровождается активацией синтеза НК в ядерном аппарате, которая наступает в связи с переходом РНК из ядерных структур в цитоплазму.

Активация генетического аппарата, в частности, гормональная индукция синтеза определенных видов белкового продукта, тесно связана с транскрипционной активностью хроматина, которая сопровождается существенным изменением его физико-химических свойств. Основной молекулярный механизм активации хроматина заключается в ослаблении связи ДНК с гистонами. В результате увеличивается связывание акридинового оранжевого, актиномицина Д, этидия бромистого и акрифлавина. Флуоресцентно-микроскопическое исследование секреторных клеток молочной железы позволило отметить, что после воздействия окситоцина связывание акридинового оранжевого увеличилось на 35,5 % (с $18,0 \pm 0,4$ до $24,5 \pm 0,8$ отн. ед. флуоресценции) по сравнению с контролем.

Оценивая концентрацию ДНК в различных зонах ядра при развитии реакции альвеол на окситоцин, отмечено изменение оптической плотности в периферически расположенном хроматине. В начале секреторного цикла происходит начальное снижение концентрации ДНК в зоне хроматина, прилежащего к ядерной оболочке, то есть зоне преимущественного расположения конденсированного хроматина. Сравнивая электронно-микроскопические данные по содержанию конденсированного хроматина в исходный период опыта и спустя 5–10 мин после действия окситоцина, можно отметить значительное уменьшение конденсации хроматина. Так, в начальный период отношение площади среза ядра, занятого конденсированным хроматином, к неконденсированному составило $1,31 \pm 0,19$, а после действия окситоцина уменьшилось до $0,27 \pm 0,14$ при $p < 0,01$. Взаимосвязь ядрышкового синтеза РНК и ее

перенос цитоплазматическим структурам гранулярного эндоплазматического ретикула (ГЭР) также показаны при применении автордиографического и электронно-микроскопического методов, причем интенсивное включение предшественника РНК ^3H -уридина сопровождается развитием структур ЭР и увеличением количества рибосом. Таким образом, четко прослеживается преемственность ядерного синтеза НК и белкового синтеза в ГЭР.

О существенных изменениях ядерных структур говорят данные, полученные при измерении содержания сухих веществ с помощью интерференционного микроскопа. Содержание сухого вещества в ядрышке существенно уменьшается на 10 мин опыта, а в последующем значительно увеличивается. Это уменьшение связано с уменьшением концентрации РНК и отражает высокую степень мобилизации ядрышковой РНК в период интенсификации ядерно-цитоплазматического обмена. Весьма интересно, что содержание сухого вещества в периферической зоне хроматина на начальной стадии секреторного цикла увеличивается. Эти данные не соответствуют приведенным выше данным по содержанию ДНК, определенным цитоспектрофотометрическим методом, указывающим на снижение концентрации ДНК в этой зоне хроматина. Следует иметь в виду, что с использованием интерференционного микроскопа определяется количество всех сухих веществ, находящихся в ядре, а не только нуклеиновых кислот. Поэтому наряду с рассредоточением хроматиновых фибрилл можно ожидать изменения содержания продуктов ядерного метаболизма в примембранной зоне. Увеличение содержания сухих веществ на разных стадиях опыта обнаружено в основном в апикальной зоне цитоплазмы и соответствует процессу накопления секреторного продукта.

Оболочка ядра. Ядерная оболочка секреторных клеток молочной железы имеет общую для большинства клеток структуру — две мембраны, одна из которых контактирует с ядерными структурами, вторая же граничит непосредственно с цитоплазмой и является неотъемлемой частью ЭР, неся на своей наружной поверхности рибосомы. На большинстве электроннограмм можно наблюдать, как от внешней ядерной мембраны начинаются каналы ЭР. Между внешней и внутренней мембранами формируется полость — перинуклеарное пространство, которое непосредственно соединяется с просветом каналов ЭР. В местах слияния внешней и внутренней ядерных мембран имеются специфические образования ядерной оболочки — поры.

Структуры ядра, ограниченные мембранами ядерной оболочки, наряду с интенсивными процессами ядерно-цитоплазматического обмена, возможно, обладают способностью синтезировать белок внутри ядра. Ядерный сок (нуклеоплазма) содержит полную систему для биосинтеза белка (рибосомы, тРНК, аминоксил-тРНК-синтетаза). Есть данные о возможности синтеза белка ядерной фракцией, выделенной из ткани молочной железы. Однако до настоящего времени остается неясным

вопрос о природе синтезированного ядрами белка — является ли он компонентом секрета и выводится в просвет альвеолы, или в ядре происходит синтез ферментов или других веществ белковой природы, необходимых для функционирования секреторной клетки. В целом же по своим морфологическим показателям, значительному развитию цитоплазматических структур — ЭР и АГ — секреторные клетки молочной железы следует отнести к клеткам цитоплазматического типа синтеза в отличие от клеток с ядерным типом синтеза, имеющим узкий ободок цитоплазмы вокруг большого ядра.

1.2.1. Цитоплазматические структуры

Гранулярный эндоплазматический ретикулум — система каналов и цистерн, образованная мембранными структурами. При исследовании мембранных компонентов, выделенных при биохимическом исследовании (микросомальных фракций) выяснилось, что определенное количество РНК прочно связано с цитомембранами вследствие прикрепления рибосом к мембранам ЭР своеобразными рибосомальными корешками. Однако и в мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума (ГлЭР) и аппарата Гольджи обнаружено значительное количество РНК. Это не отрицает предположения о прочной связи гранул рибонуклеопротеида (РНП) с мембранами ретикулума, поскольку соединенная с мембранами ГлЭР РНК значительно отличается по ряду показателей (содержанию гуаниловой и уридиловой кислот, степени полимеризации). Возможно, с мембранами связана также и стабилизированная форма мРНК.

В целом, рассматривая ультраструктурную организацию мембранно-рибосомного комплекса ГЭР, следует отметить, что структура рибосом наряду с молекулами РНК включает также значительное количество рибосомальных белков — как основных (подобных гистонам), так и кислых. Благодаря электростатическому и неэлектростатическому взаимодействиям эти белки обладают исключительной способностью к агрегации; последнее, очевидно, и определяет стабильность рибосом и их прикрепление к мембранам ретикулума. Интересно отметить, что в молочной железе в период подготовки к лактации, характеризующейся интенсивным развитием структур ГЭР, можно экспериментально воздействовать на формирование мембрано-рибосомального комплекса.

К завершению дифференциации клетки рибосомы приобретают способность прикрепляться к поверхности мембраны каналов и цистерн ЭР. К этому же моменту приурочено начало синтеза специфического белка и выполнение клеткой секреторных функций. С прикреплением рибосом к мембранам, очевидно, благодаря своеобразию ферментных систем и мРНК, включенных в структуру мембран, значительно меняется не только структура синтезируемого белка, но и темпы белкового синтеза. Данные электронно-микроскопической автордиографии

в секреторных клетках молочной железы показали, что синтез белка на экспорт, происходящий на рибосомах ГЭР, значительно (до 20 раз) превышает скорость синтеза на свободно лежащих рибосомах. С локализованными в гиалоплазме рибосомами связывают синтез собственных белков клетки. Инволюционные изменения, сопровождающиеся слипчиванием рибосом, очевидно, связаны с изменением состава мембран ЭР, поскольку значительно повышается их электронная плотность, что в свою очередь обусловлено освобождением высокоосмиофильного свободного липида.

Исследование системы аминоацилирования тРНК показало, что при переходе к лактации общая активность аминоацил-тРНК-синтетаз клеток молочной железы повышается на 40 %, а содержание тРНК в клетках возрастает более чем в 2 раза. В дальнейшем было обнаружено значительное повышение активности этих ферментов для аминокислот, содержащихся в белках молока как в больших (глутаминовая кислота, пролин), так и в малых (гистидин, метионин) количествах. При этом наблюдалась корреляция между активностью фермента и содержанием соответствующей аминокислоты в белках молока. Выявленные изменения активности системы аминоацилирования тРНК можно рассматривать как следующий механизм активации биосинтеза белков молока с наступлением лактации. Соответствие активности аминоацил-тРНК-синтетаз аминокислотному составу белков молока, по-видимому, также является кинетическим механизмом ускорения синтеза этих белков. При исследовании содержания субстратов для биосинтеза белков было установлено, что пул свободных аминокислот клеток молочной железы мало изменяется при переходе животных от беременности к лактации. Это свидетельствует о том, что системы, поставляющие в клетки молочной железы субстраты для синтеза белков, в целом справляются с резко возросшей с наступлением лактации потребностью в аминокислотах. Разными аминокислотами биосинтез белков молока обеспечен, однако неодинаково: в наименьшей степени он обеспечен метионином и изолейцином.

Рибосомы. Синтез белка в клетке осуществляется специализированными органеллами — рибосомами, состоящими из полинуклеотидной цепи (рРНК) и тесно связанного с ней структурного белка. Компактная структура рибосомы обеспечивается свертыванием нуклеотидной цепи при помощи специфических связей белок–белок, РНК–РНК, белок–РНК, определяющих ориентацию химических групп на поверхности рибосомы. Собранные таким образом рибосомальные субъединицы, при ультрацентрифугировании имеющие константы седиментации 40S и 60S, в присутствии ионов Mg способны ассоциировать в частицы 80S и 120S (моносомы). Дальнейшее воссоединение моносом и образование рибосомального комплекса — полисомы — достигается не прямой агрегацией субъединиц, а прикреплением рибосом к цепи РНК. Именно с этими частицами, расположенными в цитоплазме и прикрепленными к мембранам ГЭР, связана в основном белоксинтезирующая активность

большинства клеток, в том числе и секреторных. В железистых клетках молочной железы процессы дифференциации, находящиеся, очевидно, под гормональным контролем (инсулин, пролактин, гидрокортизон стимулируют развитие рибосом и сборку полисом), обеспечивают увеличение концентрации полисом, вслед за которой начинается синтез молочного белка — казеина.

Центральным событием лактогенеза является усиление синтеза белков в клетках молочной железы и начало их секреции в составе молока. С целью выяснения внутриклеточных механизмов регуляции синтеза белков молока нами предпринято изучение количественных и качественных изменений компонентов белоксинтезирующей системы клеток молочной железы в период лактогенеза. Было установлено, что при переходе от беременности к лактации общее содержание рибосом в клетках молочной железы возрастает на 109 %. При этом содержание связанных с мембранами рибосом, синтезирующих основные белки молока, увеличивается более чем в 3 раза, а содержание свободных рибосом снижается на 16 %. Определение белоксинтезирующей активности фракций рибосом показало, что связанные с мембранами рибосомы клеток молочной железы лактирующих животных ведут синтез полипептидной цепи на 50 % более эффективно, чем свободные рибосомы этих клеток, а также рибосомы клеток железы беременных коз. Различий в белоксинтезирующей активности свободных и связанных с мембранами рибосом молочной железы коз в конце беременности не установлено, таким образом, одним из механизмов активации биосинтеза белка является фиксация рибосом на мембранах и формирование рибосомальных комплексов — полисом.

Полисомы лактирующих животных не только крупнее, но и активнее включают аминокислоты в структуру синтезируемого белка. В полисоме на одну молекулу мРНК приходится несколько рибосом, причем количество скрепленных вместе рибосом определяется длиной мРНК. Проходя через одну и ту же серию кодонов мРНК, рибосомы синтезируют однотипный белок, и образование полисомных комплексов обеспечивает наиболее эффективное использование мРНК. На рибосомах ГЭР синтез белка проходит за 2—3 мин и далее, в течение последующих 10 мин меченый белок обнаруживается в просвете каналов ретикулума. В молочной железе со структурами ГЭР, по крайней мере, в прилежащей к рибосомам части цитоплазматического матрикса, происходят и процессы синтеза жира. По данным электронно-автордиографического исследования, этерификация меченых жирных кислот происходит в зоне расположения ГЭР. Исследования, проведенные для выяснения субклеточной локализации ферментативной системы, обеспечивающей синтез молочного жира, показали, что в микросомной фракции присутствуют ферменты, участвующие в синтезе фосфолипидов и нейтральных жиров.

Гладкий эндоплазматический ретикулум. Единство морфологических параметров гладкого эндоплазматического ретикулума (ПЭР)

с аналогичными мембранными структурами гранулированного эндоплазматического ретикулума (ГЭР), наличие переходных форм — существование участков ретикулума как несущих рибосомы, так и освобожденных от них, отражает преемственность этих двух типов мембранных компонентов. Непрерывность каналов ретикулума вполне допускает перемещение синтезированного белка в концевые зоны, лишенные рибосом, и уже относящиеся к гладкому ретикулуму. Что касается отделившихся от ЭР небольших вакуолей, то они внедряются в зону АГ, доставляя полипептиды к месту конденсации и дальнейшей обработки.

Аппарат Гольджи. Аппарат (комплекс) Гольджи (АГ) — это морфологически неоднородное мембранное образование, состоящее из мелких и крупных вакуолей и уплощенных цистерн. Гладкие мембраны АГ, образующие вакуоли и ламеллы, имеют толщину около 100 Å, то есть уже несколько отличаются от α - и β -цитомембран, имеющих меньшую толщину, и приближаются по своим геометрическим параметрам к ПМ. Интересно отметить, что преемственность компонентов мембраны и промежуточное состояние АГ между ЭР и ПМ отчетливо прослеживается по составу фосфолипидов, составляющих билипидный слой мембраны. Степень ненасыщенности жирных кислот фосфолипидов увеличивается в ряду ЭР < АГ < ПМ. Такое же промежуточное положение между ЭР и ПМ, образующей оболочку молочного жирового шарика, занимает АГ по содержанию сфингомиелина, фосфатидилхолина, фосфосфатидилинозина и сиаловой кислоты.

Таким образом, четко прослеживается процесс цитомембранной дифференциации, в который включается АГ. Трансформация мембрановезикулярных структур ЭР в ламеллярные происходит в приядерной зоне, чаще всего диктиосомы АГ занимают надядерное положение. Дистальные участки диктиосом приближаются по своей структуре к апикальной ПМ и используются при формировании крупных везикулярных структур — «конденсирующих» вакуолей Гольджи, которые, присоединяясь к апикальной ПМ, открываются в альвеолярный просвет, причем мембрана, формирующая вакуоль Гольджи, включается в состав ПМ. Очевидно, что с этим процессом связано отсутствие в мембранной фракции жировых шариков молока 5-нуклеотидазы — фермента, постоянно связанного с ПМ. Как показали электронно-микроскопические исследования, в которых автордиографически прослеживался путь меченых аминокислот, вновь синтезированные полипептиды обнаруживаются в везикулах АГ через 25–30 мин после инъекции меченого предшественника и в течение последующих 25–30 мин проходят стадию обработки, обусловленную своеобразием функционирования АГ. Полагают, что именно на этой стадии происходит образование мицелл казеина, в частности фосфопротеинов, образованных соединением отдельных полипептидных цепей при помощи фосфатных связей. По данным гистохимического исследования, проведенного на электронно-микроскопическом уровне, локализованные в конденсирующих вакуолях АГ гранулы

обнаруживают фосфомоноэстеразную активность. Рыхлые филаменты полипептида на начальной стадии перемещения из ЭР в АГ сближаются и в дальнейшем образуют компактные агрегаты, типичные для мицелл казеина, обнаруживаемых в просвете альвеолы. «Конденсация» секреторного продукта в вакуолях АГ сопровождается увеличением электронной плотности гранул, что, возможно, объясняется фосфорилированием пептидов казеина и увеличением их осмиофильности.

Секреторный процесс, происходящий в железистых клетках молочной железы, тесно связан с метаболизмом Ca^{2+} , который наряду с фосфатом является важнейшим неорганическим компонентом молока, необходимым для полноценного развития потомства. Высокая концентрация Ca^{2+} в молоке в несколько раз превышает таковую в плазме крови, определяется клеточными процессами, включающими в себя кальциевую проницаемость плазмалеммы, депонирование Ca^{2+} цитоплазматическими структурами и включение его в состав секрета. Применение электронной микроскопии в сочетании с гистохимическим методом позволило уточнить локализацию Ca^{2+} в клеточных структурах секреторного эпителия молочной железы. В состоянии покоя низкая концентрация Ca^{2+} в цитоплазме поддерживается, вероятно, за счет его непрерывного откачивания в результате функционирования системы активного транспорта. Кроме того, часть цитоплазматического Ca^{2+} удаляется во внутриклеточные структуры. Продукт реакции локализуется на базальной, латеральной и апикальной частях плазмалеммы секреторных клеток молочной железы. На базальной части плазмалеммы осадок выявляется не только в местах соприкосновения с элементами соединительной ткани, но и граничащих с миоэпителиальной клеткой. На латеральной части плазмалемм смежных секреторных клеток наблюдаются гранулы продукта реакции размером 25–50 нм, связанные с внутренними их поверхностями, обращенными в цитоплазму. В некоторых случаях осадок можно видеть в пространстве между соседними секреторными клетками. Продукт реакции локализуется также на внутренней стороне плазмалеммы, обращенной в просвет альвеолы и покрывающей микроворсинки. Обработка материала комплексоном ЭДТА — специфическим агентом, связывающим Ca^{2+} , предупреждает образование электронно-плотного осадка гистохимической реакции. Мембраны различных клеточных компонентов обладают неодинаковым средством к Ca^{2+} , который может связываться с карбоксильными группами моноамидодикарбоновых кислот, фосфатными остатками в фосфолипидах, гидроксильными группами сахаров, ионизированными остатками сиаловых кислот. Наличие осадка пироантимоната кальция на внутренней стороне плазмалеммы секреторных клеток позволяет считать ее одним из возможных мест связывания Ca^{2+} . Для секреторных клеток, по-видимому, существенную роль в депонировании кальция играют митохондрии. Многочисленные гранулы осадка реакции размером 20–30 нм располагаются в матриксе митохондрий. При инкубации контрольных

биопсийных образцов из молочной железы в растворе ЭДТА, удаляющем кальций перед фиксацией гранулы осадка не наблюдаются.

Продукт реакции обнаружен также в ядрах. Предполагается, что в ядре Ca^{2+} связан с ДНК. Осадок цитохимической реакции локализуется в зоне эухроматина, то есть там, где идут интенсивные процессы. Участие Ca^{2+} в синтезе и экстррузии секреторного продукта проявляется в том, что в зоне комплекса Гольджи осадок продукта пироантимонатной реакции локализован в ламеллярных структурах и полостях пузырьков. Осадок встречается не только в секреторных пузырьках со сформировавшейся мицеллой казеина, но и без нее, причем он может быть локализован как на казеиновой мицелле, так и в полости пузырька вне видимой связи с белком. Известно, что процесс формирования казеиновых мицелл идет с участием ионов Ca^{2+} , причем величина мицеллы прямо пропорциональна концентрации Ca^{2+} , причем увеличение размера гранул осадка связано с возрастанием диаметра секреторного пузырька. Во фракции пузырьков комплекса Гольджи, изолированных из молочной железы крыс и коров, показана их способность аккумулировать кальций благодаря наличию в мембране Ca^{2+} -АТФ-азы.

При воздействии окситоцина в секреторных клетках молочной железы наблюдается целый комплекс ультраструктурных изменений. Прежде всего, это касается митохондрий, в которых отмечаются характерные признаки набухания, частичная деструкция крист, значительное просветление матрикса и уменьшения в них продукта цитохимической реакции. Значительные изменения при действии окситоцина претерпевает эндоплазматическая сеть, каналы которой расширяются и содержат большое количество осадка. Эндоплазматическая сеть выполняет функцию депо Ca^{2+} и регулирует его содержание в цитоплазме во время стимуляции секреции. Общее просветление цитоплазматического матрикса, уменьшение количества свободных рибосом в цитоплазме и изменение формы ядра указывают на высокую синтетическую активность клетки. Контуры ядра становятся извилистыми, ядрышко более структурированным, расширяется цистерна кариотеки. Большая часть внутриклеточного кальция включается в секреторный продукт и выводится с ним из клетки. При действии окситоцина идет интенсивная экстррузия секрета, а Ca^{2+} выявляется в цистернах и пузырьках хорошо развитого комплекса Гольджи. Пузырьки укрупняются, сливаясь друг с другом. В этом процессе немаловажную роль играют ионы кальция, по-видимому, способствуя взаимодействию мембран контактирующих пузырьков. Ca^{2+} выявляется также в месте контакта секреторного пузырька с жировой каплей, что свидетельствует о возможном его участии в процессах совместной экстррузии жира и белка. При увеличенной потребности клетки в ионах кальция, необходимых для процессов синтеза и формирования секреторного продукта, его транспортировки к апикальной части цитоплазмы и экстррузии, по-видимому, происходит их высвобождение из цитоплазматических кальцийаккумулирующих

структур. При действии окситоцина не удается обнаружить продукт реакции, связанный с базальной и латеральной частями плазмалеммы. Уменьшается его количество в митохондриях. Активация синтетических и транспортных процессов приводит к увеличению количества осадка в зернистой эндоплазматической сети и участках ядра, занятых конденсированным хроматином. Сходные изменения наблюдаются в ядрах В-клеток поджелудочной железы, стимулированных увеличением концентрации глюкозы.

Вызванная окситоцином экструзия секрета проявляется в укрупнении и слиянии секреторных пузырьков и экзоцитозе секреторных гранул в просвет альвеолы. Роль мембраносвязанного Ca^{2+} в этом процессе очевидна и показана ранее. В железистом эпителии молочной железы в бескальциевой среде после воздействия вызывающих экструзию физиологически активных веществ наблюдается перемещение вакуолей комплекса Гольджи в апикальную часть клетки, но не происходит слияния мембран секреторных пузырьков, укрупнения их и взаимодействия с апикальной частью плазмалеммы. Таким образом, в ходе физиологического ответа секреторной клетки, индуцированной окситоцином, наблюдаются существенные перестройки в состоянии аккумулярующих и транспортирующих Ca^{2+} систем. Основная тенденция заключается в обеспечении процессов экструзии за счет мобилизации внутренних запасов кальция из митохондрий и примембранных зон. Этот процесс, вероятно, сопровождается увеличением входа Ca^{2+} по селективным каналам. Основные молекулярные механизмы изменений хроматина при активации заключается в ослаблении связи ДНК с гистонами. Большая доступность ДНК для чужеродных молекул проявляется в увеличении связывания акридинового оранжевого, актиномицина Д, этидия бромистого, акрифлавина. Исходя из современных представлений, процесс нарушения связи ДНК с гистонами обеспечивает дерепрессию определенных участков хроматина и инициацию синтеза значительного количества РНК. Весьма примечательно, что для секреторных клеток молочной железы характерны высокие темпы обмена нуклеиновых кислот: выход вновь синтезированных молекул РНК обнаруживается уже в первые минуты после включения меченых предшественников. Значительное повышение содержания РНК в цитоплазме, наблюдающееся на 10-й мин индуцированного окситоцином секреторного цикла, подтверждает предположение о значительной активации ядерного аппарата клетки в ходе секреторного цикла. Существенным моментом в изменении физико-химических свойств хроматина является ионный состав нуклеоплазмы. Так, при интенсификации пролиферативной активности в ядрах с помощью экворина (специфического флуоресцирующего индикатора кальция) зарегистрировано увеличение содержания ионизированного кальция. О тесной связи внутриядерного кальция с процессом активации транскрипции говорят многочисленные работы, и эти экспериментальные данные укладываются в схему, рассматривающую участие кальция в дерепрессии генома.

Вполне очевидно, что и в клетках молочной железы, как и в других органах, в период интенсификации транскрипции наблюдается перераспределение продукта реакции с образованием сферических и извитых агрегатов осадка, очевидно, соответствующих местам связывания кальция в хроматине.

В структурах АГ происходит еще одна функция секреторной клетки — синтез молочного сахара (лактозы). Один из заключительных этапов формирования молекулы дисахарида (лактозы) — присоединение к УДФ-галактозе свободной глюкозы — обеспечивается ферментативной активностью лактозосинтетазы. Субъединицы этого фермента А- и В-протеины, из которых В-протеин идентифицирован как α -лактоальбумин и синтезируется в ГЭР. Цитомембранная дифференциация ЭР, по-видимому, обеспечивает перенос компонентов лактозосинтетазы в АГ. Предполагается связывание А-протеина с мембраной везикул Гольджи и последующее присоединение к нему α -лактоальбумина, в результате чего создаются условия для синтеза лактозы. Сформированная за время прохождения компонентов АГ по цитоплазме лактоза вместе с гранулами казеина переходит в полость альвеолы при опорожнении вакуолей. Очевидно, это наиболее «удачный» путь выхода молочного сахара из клетки, поскольку лактоза не способна проникать через клеточную мембрану. Однако в этом вопросе мы основываемся только на данных биохимического анализа процессов синтеза лактозы и дифференциального фракционирования субклеточных структур, не располагая морфологическими доказательствами локализации системы синтеза молочного сахара. Однако увеличение концентрации лактозы неизбежно приводит к изменению осмотического давления в полости везикул Аппарата Гольджи и по мере перемещения к апикальной поверхности клетки везикулы значительно увеличивают свои размеры.

Плазматическая мембрана. Структурно-функциональные особенности плазматической мембраны — участие в транспорте ряда веществ в клетку и образование специализированных участков клеточной поверхности — во многом определяют специфику деятельности секреторных клеток. Как показали многочисленные исследования, проведенные на изолированных плазматических мембранах (ПМ) клеток молочной железы, их структуру составляет бимолекулярный слой фосфолипидов и соединений с ними белковых молекул, образующих липопротеиновый комплекс. Стабилизация структуры биомембран и в том числе ПМ обеспечивается электростатическими (связи между полярными группами фосфолипидов и белков) и гидрофобными связями (дисперсионные силы Лондона и Ван-дер-Ваальса между углеводородными радикалами соседних жирных кислот или аминокислотных остатков). Стабилизация мембран, как это показано для жировых шариков молока, обеспечивается гидрофобными связями триптофанильных радикалов мембранных белков. Возможно, что при наличии стабильности липидного слоя биомембраны белковые молекулы располагаются не только в области

гидрофильных групп липидов, но осуществляют и гидрофобное взаимодействие с неполярными углеводородными цепями билипидного слоя мембраны. При этом белки, входящие в состав мембраны, могут оставлять «приоткрытыми» полярные группы липидов, обнаруживаемые на поверхности мембраны.

Наряду с фосфолипидами в структуру клеточной мембраны входят ганглиозиды, которые являются важными компонентами биологических мембран, участвуя в процессах транспорта через клеточную мембрану. Плазматическая мембрана жирового шарика молока содержит значительно меньше (только 10–12 % ганглиозидов), чем обычная плазматическая мембрана. Очевидно, это связано с тем, что апикальная плазматическая мембрана, «одевающая» жировые капельки, постоянно обновляется за счет прихода из недр клетки везикул комплекса Гольджи. Процессы активного переноса веществ через клеточную мембрану в настоящее время связывают с существованием ряда ферментативных систем, пространственно ориентированных внутри мембраны в направлении, перпендикулярном ее поверхности. Очевидно, молекулы-носители способны захватывать транспортируемое вещество, образовывать с ним комплекс и доставлять его на противоположную сторону плазматической мембраны, то есть при проникновении вещества в клетку предполагается рецепция субстрата, транслокация, диссоциация ранее образованного комплекса и регенерация транспортной системы.

Наряду с поступлением в клетку веществ, используемых в синтезе секрета, клеточная мембрана несет и другую исключительно важную функцию, заключающуюся в обеспечении определенного внутриклеточного ионного состава. В клетках молочной железы накопление ионов K^+ достигает 143 мэкв./л. Активный перенос ионов Na^+ , направленный на выведение Na^+ из клетки, приводит к уменьшению концентрации Na^+ до 43 мэкв./л. Вместе с этим не исключается возможность активного транспорта ионов Cl^- . Регистрация МП секреторных клеток молочной железы показала, что при проникновении специального микроэлектрода в цитоплазму клеток регистрируется разность потенциалов, причем внутренняя поверхность клеток заряжена отрицательно.

Мембранный потенциал секреторных клеток. Электрофизиологические исследования клеток молочной железы были начаты практически одновременно в двух научных коллективах. В работе, предпринятой в опытах на лактирующих мышах (Грачев и др., 1971) и лактирующих крысах (*Evans et al.*, 1971), оказалось, что уровни мембранного потенциала в секреторных клетках ниже, чем в нервных или мышечных клетках. В опытах на мышах было показано, что мембранный потенциал секреторных клеток понижается при увеличении времени после кормления детенышей (здесь и при дальнейшем изложении понижение разности потенциалов соответствует уменьшению его абсолютной величины). Наоборот, электрическая стимуляция нервных волокон, входящих в ткань молочной железы, или аппликации окситоцина и ацетилхолина

вызывали длительные (в течение 10 с) реакции повышения уровня мембранного потенциала секреторных клеток. Полученный большой фактический материал на молочных железах мышей и крыс позволяет с большой уверенностью считать, что между величинами трансэпителиальной разности потенциалов и мембранного потенциала секреторных клеток альвеол существует тесная связь по динамике и знаку изменения при различных воздействиях на альвеолы. Как следует из проведенных исследований на козах, изменения трансэпителиальной разности потенциалов в ответ на действие применявшихся веществ имели большое сходство с изменениями мембранного потенциала секреторных клеток и трансэпителиальной разности потенциалов в альвеолах молочной железы мышей. В опытах на козах удалось получить данные, которые помимо общетеоретического могут иметь и практическое значение. В опытах было установлено, что в ответ на ручное доение коз происходит возрастание трансэпителиальной разности потенциалов в молочной железе. Эти реакции воспроизводились и при внутривенных инъекциях окситоцина. Затем были исследованы изменения мембранного потенциала секреторных клеток молочной железы при действии адrenomиметиков, которые имели существенные отличия от реакций при действии окситоцина и ацетилхолина (Грачев и др., 1978, 1979).

Кроме того, в ходе дальнейших исследований выяснилось, что нейромедиатор ацетилхолин и нейрогормон окситоцин оказывают сходное влияние не только на уровни мембранного потенциала секреторных клеток, но и трансэпителиальную разность потенциалов в альвеолах молочной железы. Эти изменения должны быть обусловлены развитием специфических ионных процессов. Одним из показателей изменения ионной проницаемости секреторного эпителия альвеол помимо уровня мембранного потенциала секреторных клеток и трансэпителиальной разности потенциалов является величина трансэпителиального электрического сопротивления. Изменение значения электрического сопротивления в ту или другую сторону может свидетельствовать о направленности и активности транспорта ионов. Исследования показали, что исходная величина трансэпителиального электрического сопротивления в альвеолах молочной железы составила 131 ± 4 кОм. Развитие реакций, вызываемых действием ацетилхолина и окситоцина, сопровождалось снижением трансэпителиального электрического сопротивления на 28 ± 2 ($p < 0,001$) и на 24 ± 2 % ($p < 0,001$) относительно исходного уровня, принятого за 100 %. Следует отметить, что снижение сопротивления происходит до достижения максимальной амплитуды ответной реакции. Таким образом, действие ацетилхолина и окситоцина на секреторные клетки молочной железы при активации соответствующих рецепторов приводит к возрастанию ионной проницаемости секреторного эпителия альвеол молочной железы.

Уровень мембранного потенциала (МП) колеблется в значительных пределах (10–70 мВ). Регистрируя МП секреторных клеток,

принадлежащих к различным по своему функциональному состоянию альвеолам, можно убедиться в том, что в альвеолах, заполненных секретом, уровень МП не превышает 10–30 мВ, а в альвеолах, освобожденных от секрета, МП повышается до 50–70 мВ. Выяснилось также, что при усилении выведения молока уровень МП секреторных клеток молочной железы значительно возрастает, что согласуется с функциональной активацией органа.

В электрофизиологических исследованиях было установлено, что уровень мембранного потенциала секреторных клеток определяется процессами активного и пассивного ионного транспорта. Окислительное фосфорилирование в секреторных клетках участвует, очевидно, в энергообеспечении процессов активного транспорта ионов, так как асфиксия приводит к их нарушению. Важная роль Na-, K-активируемой АТФ-азы в этих процессах установлена в опытах с применением их специфического ингибитора — убаина. При введении лактирующим козам убаина также прослеживается эффект ингибирования транспорта ионов, поскольку увеличение концентрации Na^+ и снижение K^+ в молоке, очевидно, отражают изменения внутриклеточного ионного состава. При этом существенно до минимальных уровней снижается мембранный потенциал и трансэпителиальная разность потенциалов. Увеличение количества KCl до 56 мМ в подводимом к поверхности молочной железы растворе вызывает снижение уровня МП секреторных клеток с исходного среднего значения 32 ± 1 мВ до 19 ± 1 мВ ($p < 0,0001$). Замещение в физиологическом растворе NaCl на сахарозу приводит к возрастанию уровней МП и трансэпителиальной разности потенциалов в альвеоле. Рассматривая электрогенные свойства плазматической мембраны секреторной клетки наряду с вполне определенной ролью Na^+ и K^+ в генерации МП необходимо остановиться на возможном участии ионов Cl^- в этом процессе. Изучение концентрации Cl^- в секреторной клетке и молоке позволяет высказать предположение об активном транспорте этих ионов через апикальную мембрану из молока в клетку против электрохимического градиента. Замена ионов на ионы приводила к возрастанию электрического сопротивления секреторного эпителия альвеол и снижению мембранного потенциала и трансэпителиальной разности потенциалов. Предполагается, что поглощение ионов Cl^- из просвета альвеолы происходит в обмен на ионы HCO_3^- . Присутствие HCO_3^- в клетке обеспечивается деятельностью карбоангидразы, причем при блокировании этого фермента ацетазоламидом *in vitro* обнаруживается снижение внутриклеточной концентрации Cl^- .

На основании приведенного можно заключить, что уровень МП секреторных клеток молочной железы определяется в основном деятельностью Na-, K-активируемой АТФ-азы, причем внутриклеточная концентрация Na^+ и K^+ в значительной мере является определяющим фактором в формировании трансмембранной разности потенциалов. Вместе с этим необходимо выделить особый тип изменений МП,

непосредственно связанных с процессами секреции. Как показали исследования МП секреторных клеток слюнной железы, проведенные Лундбергом (1957), величина секреторного потенциала не меняется при изменении и фиксации предшествующего МП секреторной клетки (от 10 до 100 мВ). Сохранение гиперполяризационного ответа клетки свидетельствует в пользу активного ионного транспорта, независимого от физических условий.

Одной из возможных причин гиперполяризации плазматической мембраны секреторных клеток при действии нейромедиаторов может быть Са-зависимая проницаемость плазматической мембраны для ионов К. Блокада ионных каналов для Са ($\text{Cd}^{2+}-2$; $\text{Co}^{2+}-5$; $\text{Mn}^{2+}-10$ ммоль/л) прекращает изменения мембранного потенциала секреторных клеток и трансэпителиальной разности потенциалов в ответ на ацетилхолин и окситоцин. В опытах с ионселективными электродами было показано, что уровень активности ионов калия в полости альвеол равен 36 ± 1 ммоль/л. Действие ацетилхолина и окситоцина сопровождалось значительным — до 48–49 ммоль/л увеличением активности ионов K^+ , а следовательно, и увеличением проницаемости плазматической мембраны для этого иона.

Поступление в клетку ионов Ca^{2+} из окружающей среды блокируется ионами двухвалентного Mn^{2+} . Применение 10 мМ MnCl_2 в течение 10 с вызывает длительное (до 2 мин) повышение уровня МП секреторной клетки. Апликация 21,6 мМ CaCl_2 на фоне наблюдаемой гиперполяризации не вызывает дополнительных изменений МП. Отсутствие эффекта при применении CaCl_2 в этих условиях свидетельствует о том, что Mn^{2+} оказывает блокирующее влияние на проницаемость базально-латеральной поверхностной мембраны секреторной клетки для Ca^{2+} . Повышение же уровня МП при применении 10 мМ MnCl_2 указывает на существование потока двухвалентных ионов, направленного внутрь секреторных клеток молочной железы. Эти результаты позволяют предполагать, что гиперполяризационные изменения МП секреторных клеток молочной железы связаны и с изменением скорости поступления ионов Ca^{2+} внутрь секреторных клеток, которое может обеспечиваться деятельностью специфической Са-АТФ-азы, участвующей в активном транспорте Ca^{2+} через плазматические мембраны. Увеличение в лактирующей молочной железе активности Са²⁺-АТФ-азы, которая является элементом кальциевого насоса, — явление вполне закономерное, поскольку молочная железа в период лактации для формирования казеиновых мицелл и других целей интенсивно поглощает из крови (против концентрационного градиента) ионы кальция. Результаты же, полученные при увеличении наружной концентрации ионов Ca^{2+} , можно объяснить существованием (по крайней мере, частичного) взаимодействия между ионами Ca^{2+} и Na^+ на поверхности клеточной мембраны, проявляющегося в том, что при действии убаина эффект действия ионов Ca^{2+} изменяет поляриность.

Известно, что процесс экстрюзии усиливается при поступлении ионов Ca^{2+} в секреторную клетку. Установлено, что АХ и ОК вызывают изменения в ультраструктуре секреторных клеток молочной железы, свидетельствующие об усилении темпов экстрюзии. Представленные данные позволяют считать, что изменения МП секреторных клеток при аппликации АХ и ОК подавляются при ограничении поступления ионов Ca^{2+} в клетку. Таким образом, поток ионов Ca^{2+} через клеточную мембрану может осуществить взаимосвязь между процессами взаимодействия АХ и ОК с клеточными рецепторами, изменением уровня МП и процессов экстрюзии.

Известно, что молоко является изотоничной относительно плазмы крови жидкостью. Однако механизмы формирования изотоничности молока остаются недостаточно изученными. Одна из гипотез предполагает, что органические вещества, в основном лактоза, выделяющиеся из клеток при экзоцитозе, создают осмотический градиент для последующего транспорта в полость альвеолы воды и ионов. Вместе с тем известно, что действие ацетилхолина и окситоцина активирует экзоцитоз содержимого секреторных везикул. Поэтому можно было ожидать, что возникновение концентрационного градиента при экзоцитозе содержимого секреторных везикул отразится в соответствующих изменениях трансэпителиального электрического сопротивления в альвеолах молочной железы.

Вопрос о связи электрических явлений в альвеолах с образованием и выделением секрета из секреторных клеток представляет чрезвычайный интерес. Одной из важных сторон секреторного процесса является экзоцитоз содержимого секреторных везикул. Относительно механизмов осуществления экзоцитоза существуют различные точки зрения. Имеются данные о том, что в молочной железе экзоцитоз содержимого секреторных везикул стимулируется при действии окситоцина и ацетилхолина.

Вместе с тем существует гипотеза о том, что при перемещении секреторных везикул в клетке на границе мембран секреторных везикул существует некоторый осмотический градиент благодаря постоянному образованию в них в результате биосинтеза лактозы. Однако анализ изменений трансэпителиального электрического сопротивления на первом и все последующие применения ацетилхолина не выявил существенных различий между ними. После первой аппликации ацетилхолина трансэпителиальное электрическое сопротивление уменьшалось на 16 ± 3 , а после повторных воздействий — на 13 ± 2 % ($p > 0,5$). Поэтому нет возможности связать два процесса: выделение органических компонентов молока и изменение мембранного потенциала секреторной клетки. Тем не менее, как показал анализ ионных процессов, существуют конкретные механизмы, которые вызывают изменения ионного состава молока при действии окситоцина и нейромедиаторов вегетативной нервной системы.

Таким образом, если говорить об уровне мембранного потенциала секреторных клеток, то его вряд ли можно рассматривать как показатель функциональной активности клеток — гиперполяризационные изменения МП можно воспроизводить неоднократно при многократном действии физиологически активных веществ ацетилхолина или окситоцина. Естественно, что только при первом действии окситоцина и ацетилхолина произойдет экструзия; для следующего акта выделения секреторного продукта необходим временной промежуток не менее 60 мин.

Обращает внимание особый тип мембранных образований, характерных для апикальной поверхности клетки — микроворсинок, выростов цитоплазмы, покрытых ПМ. Микроворсинки секреторных клеток молочной железы в отличие от аналогичных образований эпителия кишечника или почечных канальцев менее развиты и занимают только часть апикальной клеточной поверхности. Цитоплазматический вырост, заполняющий микроворсинку, содержит гранулярный или филаментарный материал, у основания образующий опорную структуру микроворсинки. Очевидно, благодаря этой стабилизирующей структуре микроворсинки не исчезают при сильном растяжении альвеол накопившимся секретом, тогда как все другие складки ПМ распрямляются. По общему мнению, наличие микроворсинок необходимо для увеличения активной поверхности клеточной мембраны, однако направление перемещения веществ в этой части секреторной клетки в настоящее время не установлено. Можно, однако, предположить, что определенная конфигурация мембраны даже при неизменных транспортных процессах может вносить существенные коррективы в результаты процессов трансмембранного переноса веществ. Если рассмотреть даже такой общеизвестный процесс, как транспорт ионов натрия и калия с участием ионной помпы, то можно представить что в результате деятельности ионного насоса в примембранной области возникает повышенная концентрация определенного иона, убывающая по мере удаления от мембраны. Когда мембрана имеет не плоскую конфигурацию, а формирует микроворсинку, то в ее узком пространстве создается высокая концентрация закачиваемого в клетку иона, при этом выкачиваемый из клетки ион легко диффундирует в окружающем пространстве. Таким образом, не меняя мощности ионтранспортирующих механизмов, можно получить только за счет пространственно-геометрических характеристик мембраны изменение селективного транспорта ионов.

1.2.2. Роль окситоцина в регуляции транспортных систем молочной железы

Наиболее ярким эффектом воздействия окситоцина на процессы массопереноса в молочной железе, как известно, является выведение из секреторных клеток в полость альвеол секреторируемых веществ

и из полости альвеол в протоки сформировавшегося в них секрета. Выяснено, что выведение секрета в выводной проток молочной железы мыши нелинейно связано со степенью отклонения концентрации окситоцина в крови. Дозы окситоцина 0,1–0,2 нг/г, имитирующие его естественные отклонения концентрации в крови, при сосании вызывают перемещение в выводной проток в среднем 7–36 %, содержащегося в железе секрета. Десятикратное увеличение дозы препарата позволяет получить максимальный эффект молоковыведения с выходом в главный выводной проток около 82 % имеющегося в железе молока. Более высокие дозы окситоцина снижают эффективность вызываемого им выведения молока в 3–4 раза, указывая на нарушение деятельности альвеолярного комплекса. Показано, что с увеличением дозы окситоцина ионный состав выделяемого молока меняется: уровень натрия линейно растет, а калия — падает. Уровни Ca^{2+} и Mg^{2+} возрастают, достигая максимальных значений при действии доз, вызывающих наибольшую степень опорожнения альвеол, после чего они понижаются. Однако в диапазоне физиологических доз уровень Na^+ в выводимом молоке повышается всего на 0,7–1,4 ммоль/л, Ca^{2+} и Mg^{2+} — на 39 и 30 %, а К практически не меняется. Таким образом, основным физиологическим эффектом окситоцина является стимуляция одновременного выхода в формирующийся в альвеолах секрет значительных количеств Ca^{2+} и Mg^{2+} . Повышение доз окситоцина в 20 и более раз ведет к резкому возрастанию уровня Na^+ в выводимом молоке на 15–20 ммоль/л, Ca^{2+} — на 70–90 %, Mg^{2+} — на 53–40 %, воды — на 14 %, при снижении содержания K^+ — на 10–15 ммоль/л. Следовательно, высокие дозы окситоцина вызывают грубые нарушения трансэпителиального, возможно, парацеллюлярного и трансклеточного переноса ионов и воды в молоко.

На тканевом уровне вызванные окситоцином отклонения соотношения между объемами внутри- и внеклеточных сред в различных органах и тканях имеют разную степень и направленность, причем не всегда совпадающую у лактирующих и нелактирующих животных. Так, в скелетной мускулатуре при наиболее высоких дозах гормона доля внеклеточного пространства у нелактирующих самок не меняется, а у лактирующих уменьшается на 20–22 %. В то же время корреляционные зависимости доли объема межклеточного пространства в ткани от дозы экзогенного окситоцина в секретирующей и несекретирующей железе имеют близкий линейный характер. При действии высоких доз препарата межклеточное пространство увеличивается на 17–34 %, что может быть связано с увеличением проницаемости плотных контактов между секреторными клетками.

В нормальных условиях наполнения железы молоком количество поступающей в полость альвеол межклеточной жидкости составляет $7,7 \pm 0,3$ % при действии низких и средних доз и $14,3 \pm 0,6$ % — наиболее высоких. Повышение конвективного потока Na^+ в секрет имеет место

лишь в случае применения наиболее высоких доз окситоцина порядка 26,4 нг/г. Согласно вышепредставленным данным в естественных условиях в молочное пространство поступает в 7,8 раза больше Na^+ , чем остается в потребляемом молоке. Значит, доля потока Na^+ в молоко с током жидкости составляет менее 3 % от истинного входного потока этих ионов в молоко. Поэтому наблюдаемое в диапазоне малых и средних доз увеличение уровня Na^+ в молоке объясняется дозозависимым возрастанием неконвективного переноса, а скорости его активного и диффузионного трансклеточного и, возможно, парацеллюлярного транспорта.

Выяснено, что при действии доз, отличающихся от естественных не более чем в 20 раз, уровень внутриклеточного натрия умеренно понижается. Это может быть связано с прямым или опосредованным его влиянием на выделение из сокращающихся миоэпителиальных клеток ацетилхолина, активность АТФ-азы базолатеральных мембран секреторных клеток, их ионную проницаемость. Возможно, подобными влияниями окситоцина определяется наблюдаемое понижение внутриклеточного содержания Na^+ на первых этапах молокообразования.

Окситоцин в дозах, близких к естественным, стимулирует выведение из клеток около $1/5$ — $1/4$ части содержащегося в них Ca^{2+} , а при высоких — до 97—98 %, то есть практически весь клеточный запас этого иона. При этом в 23 % объема железы возникает чрезмерное накопление Ca^{2+} внутри клеток, что свидетельствует о грубом нарушении секретообразования и структурно-функциональных характеристик секреторных клеток. Умеренное увеличение количества вводимого самке окситоцина ведет к понижению уровня внутриклеточного магния в связи с увеличением его выхода в молоко, а значительное — задержке магния внутри клеток и 30 %-ной перегрузке этими ионами, что указывает на повреждение клеток и нарушение переноса в молоко Mg-связывающих веществ.

1.2.3. Лизосомы и процессы инволюции секреторных клеток

Эти органоиды не включаются непосредственно в секреторный процесс и появляются лишь в те периоды жизни железистой клетки молочной железы, когда возникает необходимость значительного разрушения и удаления клеточного материала при инволюции органа. Лизосомы обеспечивают накопление, хранение и освобождение гидролитических ферментов, которые способны разрушать большинство содержащихся в клетке соединений (НК, белки, фосфорные эфиры и т. д.). Как показали гистохимические и биохимические исследования, характерные для лизосом ферменты (кислая фосфатаза, катепсин, β -глюкуронидаза, арилсульфатаза) обнаруживались в секреторных клетках молочных желез в первые 3 дня развивающейся инволюции органа, вызванной прекращением сосания, перевязкой выводных протоков и т. д. Электронно-микроскопические исследования ткани

молочной железы позволили обнаружить ограниченные мембраной везикулярные тела размером от 0,2 до 0,8 мкм, заполненные гранулированным электронно-плотным материалом. Предполагается образование гидролитических ферментов в структурах ГЭР с последующей их транспортировкой в составе мелких везикулярных структур в область очагового распада, где и формируется наполненная ферментами вакуоль лизосомы. В этих же участках цитоплазмы обнаруживается и другая форма лизосомных производных — аутофагическая вакуоль, образованная слиянием многочисленных лизосом с захватом участка цитоплазмы. Выделившиеся при этом процессе гидролитические ферменты интенсивно переваривают попавшие в это пространство органоиды (митохондрии, ЭР и другие структурные компоненты клетки), секвестрированные от остальной цитоплазмы общей лизосомальной мембраной. В дальнейшем пространство аутофагической вакуоли заполняется везикулами — остатками мембранных структур.

Лизосомы участвуют в образовании других видов остаточных телец — скоплений липофусцина. При этом процессы самоокисления или полимеризации ненасыщенных жирных кислот в гранулах липофусцина обеспечиваются активностью кислой фосфатазы. Наряду с общепризнанной деятельностью лизосом в процессах аутофагии, разыгрывающихся в период инволюции, когда клетки вакуолизируются и некротизируются, необходимо отметить также и другую функцию лизосом, постоянно встречающихся в секреторных клетках молочных желез девственных и беременных животных и исчезающих с наступлением лактационного периода. Функционирование лизосом в период подготовки к лактации, возможно, несет определенную регуляторную роль, гидролизуя и удаляя белки секрета, образованные в этот период.

По данным биохимического исследования аналогичный процесс прослеживается на первичных этапах инволюции, следующих вслед за прекращением молоковыведения. Количество фосфопротеина (белкового секрета) резко увеличивается, достигая максимума через 12 ч после отнятия детенышей, с последующим очень быстрым снижением. В это же время содержание ДНК несколько увеличивается в течение первых 24 ч и в дальнейшем быстро снижается, так что спустя 3 дня ее уровень составляет лишь половину предшествующего. Еще более резкие изменения наблюдаются для РНК, снижение содержания которой начинается спустя 6–12 ч после удаления помета, и соотношение РНК/ДНК резко падает в течение первых 3 дней.

Очевидно, процесс инволюции связан не только с деятельностью лизосом — можно сказать, что вся клетка включается в деструкцию, используя и такие нелизосомные ферменты, как лейциноаминопептадазу и др. Лейциноаминопептидаза проявляет свою активность при инволюции органа, а также в молочных железах девственных и беременных животных. С наступлением же секреторного периода активность лейциноаминопептидазы в молочной железе исчезает. Таким образом, общими

усилиями лизосом и протеолитических ферментов секреторной клетки молочной железы, а также при участии лимфоидных клеток достигается деструкция секреторного эпителия. У некоторых животных (коровы, козы и др.) не происходит полного перерождения железистой паренхимы, однако в этом случае наблюдается значительное уменьшение количества клеток, альвеолы сжимаются, отростки миоэпителиальных клеток укорачиваются.

Морфологически процесс нарушения белковой секреции проявляется в первые сутки начала инволюции и выражается в увеличении размеров вакуолей АГ, содержащих многочисленные гранулы белкового секрета. В это же время гранулы белка, сливаясь, образуют большие агрегаты, при этом вакуоли Гольджи подвергаются дальнейшему расширению. Ко 2–3-му дню инволюции приурочено растворение и рассредоточение содержимого вакуолей, и белковые конгломераты исчезают, а вакуолизация цитоплазмы увеличивается.

Эти процессы сопровождаются также и другими морфологическими изменениями — митохондрии набухают и претерпевают деструкцию крист, ЭР теряют рибосомы и преформируются в пластинчатые структуры. Базальная мембрана, сохраняя видимую цельность, утолщается, ее электронная плотность значительно увеличивается. Деградация затрагивает и мембранные структуры — на первых порах их электронная плотность увеличивается, в последующем они фрагментируются и полностью исчезают. К этому времени в просвете альвеол и протоков обнаруживаются фрагменты цитоплазмы — обрывки ЭР, митохондрии и свободные ядра, в которых повсеместно обнаруживался кариолизис и кариорексис.

Анализ гормональных воздействий, способных отсрочить инволюционные изменения, показал, что продление лактации имеет место при введении животным пролактина, ОК, СТГ, АКТГ и резерпина. При применении ОК сохранялся АГ, некоторые клетки содержали жировые капли. Резерпин, влияние которого, очевидно, опосредуется действием пролактина и АКТГ, обеспечивал незначительное сохранение ГЭР. Более результативным оказалось применение пролактина, СТГ, а также совместное введение АКТГ и пролактина, которые обусловили сохранение ГЭР, а следовательно, и секретообразование. Следует все же отметить, что применение гормональных препаратов способно лишь отсрочить инволюционное перерождение молочной железы. Оценивая скорость инволюции по скорости уменьшения в ткани ДНК, удалось показать, что эстрадиол-бензоат значительно ускоряет темпы разрушения клеток секреторного эпителия. Морфологические изменения, сопровождавшие этот процесс, заключались в атрофии АГ и нарушении системы белкового синтеза. Рассматривая процессы регуляции инволюции, следует отметить, что денервация молочной железы белой мыши нарушает нормальное течение инволюционного процесса, а применение холинолитических препаратов обеспечивает более эффективное, нежели при гормональном воздействии, прекращение секреции молока.

1.2.4. Пространственно-временная организация секреторного цикла

В понятие организации секреторного процесса входит и строгая регламентация процессов, обеспечивающих производство секрета. Многообразные процессы синтеза и преформирования первичных и промежуточных форм секреторного продукта строго локализованы и проходят в определенные промежутки времени. Эта пространственно-временная последовательность сменяющих друг друга процессов обязательно укладывается в рамки секреторного цикла. Весьма важной особенностью многих клеток является то обстоятельство, что при выполнении определенного комплекса процессов существенно меняются их морфологические параметры.

Развитие методов электронной микроскопии и автордиографии, а также цитофизиологические наблюдения за течением секреторного цикла в ходе прижизненного исследования позволило выявить конкретные процессы, составляющие секреторный цикл, определить его основные этапы:

- 1) поступление веществ-предшественников секрета в тело клетки;
- 2) синтез первичного секрета;
- 3) внутриклеточный транспорт, дальнейшая обработка и накопление секреторного продукта;
- 4) удаление из клетки, выведение секрета (экструзия).

Естественно, что эти стадии не описывают полностью все превращения веществ в секреторном цикле, а являются наиболее основными событиями в деятельности клетки. Таким образом, секреторный цикл — это последовательное прохождение клеткой этапов (стадий) метаболических и структурных перестроек, обеспечивающих полное превращение секреторного продукта.

Рассматривая изменения, происходящие в секреторном эпителии при развитии процессов интенсификации секреции, необходимо обратить внимание на активность ферментов, с деятельностью которых тесно связаны транспортные процессы. Одним из наиболее интересных в этом отношении является щелочная фосфатаза — фермент, катализирующий гидролиз органических фосфатных эфиров, обеспечивает фосфатами клетки и способен участвовать в реакциях трансфосфорилирования. Присутствие щелочной фосфатазы в альвеолах молочной железы было показано в гистологическом исследовании, причем наиболее интенсивная реакция была обнаружена в миоэпителиальных клетках. Электронно-микроскопическая гистохимия конкретизировала локализацию этого фермента в плазмалемме секреторных и миоэпителиальных клеток. Одним из показателей возрастания роли щелочной фосфатазы в период становления лактации явилось значительное усиление активности фермента в тканях железы у лактирующих животных. Примечательно, что уровень активности щелочной фосфатазы в молоке коров и женщин тесно связан с уровнем молочной продуктивности. В период наивысшего уровня

активности щелочной фосфатазы локализация этого фермента обнаруживается в складках базолатерального участка плазмалеммы и в месте соприкосновения секреторных и миоэпителиальных клеток. Меньшая активность фермента отмечена в апикальной части клетки и на ее латеральных поверхностях. Гистохимическое изучение щелочной фосфатазы в условиях кальциевой нагрузки позволило выявить характерные изменения, сопровождающие усиление функциональной активности железистых клеток. Работа долек в этих условиях синхронизировалась; мозаичность окрашивания исчезала; гепатоциты, набухая, округлялись; ядра смещались в сторону синусоидных капилляров. Появление реактивных изменений эпителиальных клеток печени сопровождало значительное повышение активности щелочной фосфатазы. Таким образом, щелочная фосфатаза оказывается тесно связанной со многими процессами, происходящими в секреторной клетке на начальных стадиях секреторного цикла.

Пространственная ориентация большинства структурных компонентов клетки является ярким примером целесообразного и наиболее экономического конструирования функциональной системы, элементы которой работают в четкой взаимосвязи. Пытаясь проследить общность механизмов секретобразования, мы неизбежно приходим к точке зрения о наличии в составе клетки элементарных функциональных блоков секреторной функции. Рекомбинация отдельных функций в пределах клетки, принадлежащей любой ткани, позволяет получить сочетания процессов, наиболее подходящих для обеспечения деятельности этой структуры. В этой связи необходимо учитывать, что «секреторный функциональный блок», наряду с «транспортными» и «сократительными», характерен для большинства клеток многоклеточного организма. Секреция, как один из основных видов физиологической активности клеток, находит свое проявление в осуществлении целого ряда специфических клеточных функций. Развивая мысль о наличии в составе клетки определенного сочетания функциональных блоков, необходимо подчеркнуть, что на определенном уровне сочетание внутриклеточных образований несет черты структурно оформленного модуля — целесообразно построенного ансамбля структурных компонентов клетки, объединенных для выполнения специфической функции. Эти представления необходимы для дальнейшего анализа структурной организации секреторного процесса, являющейся основой цитофизиологии секреции.

1.3. Структурно-функциональная организация альвеолярного отдела молочной железы

Альвеола — основной структурно-функциональный клеточный комплекс секреторного аппарата молочной железы — представлена монослоем клеток железистого эпителия, формирующего сферическую поверхность. С внешней стороны к секреторным клеткам плотно

прилегают миоэпителиальные, образующие сократительный аппарат альвеолы. От соседних клеточных структур ткани альвеола отделяется базальной мембраной, или неклеточной оболочкой. Естественно, что функционирование альвеолярного комплекса клеток немислимо без кровеносных и лимфатических сосудов, терминалей нервных волокон, а также соединительнотканых клеточных элементов, окружающих альвеолу. Эти не входящие в состав альвеолы структурные компоненты железистой паренхимы молочной железы играют исключительно важную роль как в обеспечении процесса секретобразования, так и в его регуляции. Весьма трудно ограничить, например, часть кровеносных сосудов и нервных волокон, принадлежащих непосредственно альвеоле, или отнести соединительнотканые элементы к межальвеолярным прослойкам, отделив их тем самым от общей соединительнотканной стромы.

Своеобразная структура альвеолы и образование однослойного клеточного пласта, с одной стороны, диктуется диффузией веществ, используемых клетками; с другой стороны, монослой секреторных клеток формирует клеточный барьер, отделяющий полость альвеолы от межальвеолярной соединительной ткани. Вполне очевидно, что подобный принцип построения и функционирования клеток эпителия является одним из наиболее целесообразных и повторяется у большинства экзокринных желез. Расположенная на границе латерального и апикального участков мембраны секреторной клетки зона плотного контакта герметизирует полость альвеолы. В з. *occludens* плотного контакта наружные слои мембран сливаются и формируют 5-слойное мембранное образование. На поперечных срезах этой части клеточного контакта можно обнаружить волнообразную извилистость общего для соприкасающихся клеток слоя мембраны. Исследование реплик со сколов замороженной ткани молочной железы белой мыши, проведенное при помощи сканирующего электронного микроскопа, показало, что в зоне контакта клеток слившиеся мембраны формируют волнообразные гребни, причем у нелактующих животных расположение гребней хаотично, и лишь с наступлением лактационного периода происходит их ориентация в направлении, параллельном поверхности просвета альвеолы.

Функциональное значение этих особенностей строения мембранного комплекса зоны контакта до настоящего времени неясно, однако данные, полученные при исследовании контактирующих подобным образом клеток, позволяют высказать некоторые предположения. Во-первых, зона плотного контакта (*nexus*) является естественной преградой, отделяющей просвет альвеолы от межклеточного пространства. Достаточно показательны полученные нами данные о распределении электрической активности в структурах альвеолярного аппарата, отмечающие наличие разности потенциалов в полости альвеолы. Зона плотного контакта является непрерывным мембранным образованием, окружающим секреторную клетку по всему периметру ее латеральной поверхности. В этом ее основное отличие от десмосом, которые, очевидно занимая локальные

участки, разбросаны по боковой поверхности клетки. Периметр латеральной поверхности клетки, измеренный с помощью сканирующего электронного микроскопа, в растянутых секретом альвеолах составляет около 60 мкм. В сокращенной альвеоле, составленной из клеток цилиндрической формы, длина периметра уменьшается до 42 мкм. Эти изменения позволяют предполагать или возможное резервирование полосы плотного контакта за счет образования складок, или возможность растяжения и последующего сокращения мембранного комплекса контактирующих поверхностей.

Необходимо отметить, что в молочной железе количество взаимосвязанных клеточных элементов ограничено пределами альвеол, что подтверждается разнокачественностью альвеол, наличием мозаичности функционального состояния локальных клеточных группировок. Как первичное клеточное подразделение, альвеола способна обеспечивать согласованную работу секреторных клеток в результате включения в первичную эффекторную реакцию, очевидно, не всей клеточной массы. Вполне возможно, что отдельные клетки специализируются в восприятии регуляторных влияний. Эта точка зрения подтверждается исследованием МП секреторных клеток при воздействии ОК. При нанесении на поверхность органа ОК, то есть при довольно равномерном воздействии на большинство секреторных клеток, вначале изменяется МП только 33 % клеток. Спустя 20 мин количество клеток, изменивших уровень МП и, следовательно, участвующих в реакции альвеолярного эпителия, возрастает до 45 % и более.

1.3.1. Миоэпителиальная клетка

Миоэпителиальные клетки, находящиеся на внешней поверхности пласта секреторного эпителия, очень удачно встроены в клеточный комплекс. Там, где располагается тело миоэпителиальной клетки, и проходят ее отростки, в секреторных клетках наблюдаются углубления, формирующие ложе (см. рис. 2). Базальная мембрана альвеолы почти не приподнимается над миоэпителиальными клетками и формирует правильную сферическую поверхность. В составе одной альвеолы встречается, как правило, 2–3 миоэпителиальных клетки, которые морфологически изолированы друг от друга. Соединение миоэпителиальных клеток обеспечивают десмосомы и системы плотного контакта. Кроме того, определенную роль в объединении миоэпителиальных клеток в единый сократительный комплекс играют и пальцевидные выпячивания отростков примыкающих друг к другу клеток.

В период дифференциации миоэпителиальной клетки, когда немногочисленные миофибриллы беспорядочно разбросаны по цитоплазме, ЭР и АГ занимают значительную часть клеточной территории. Увеличение числа миофибрилл, их ориентация в продольном направлении

заставляют потесниться другие органеллы клетки, отодвигая их в околоядерную зону. Появлению миофибрилл предшествует значительное развитие ЭР. Завершение «строительного» периода приурочено, очевидно, к началу лактационного периода. Сформированный к этому времени миофибрилярный аппарат не нуждается в значительных синтетических процессах, и ЭР и АГ редуцируются. В настоящее время еще не сложилось определенного мнения о происхождении миоэпителиальных клеток. Наиболее ранняя точка зрения, относящаяся к прошлому веку, предполагает развитие как секреторного эпителия, так и миоэпителия из эктодермы. В качестве основной характеристики предшественников клеток дифференцирующегося миоэпителия большинство авторов отмечают низкую электронную плотность цитоплазмы и называют их «светлыми» клетками. При перемещении последних ближе к просвету отмечается образование железистых клеток. Аналогичные клетки, но приближенные к базальной мембране, дают начало миоэпителиальным компонентам альвеолы. Необходимо отметить особенность инволюции органа у некоторых животных, для которых характерна различная степень деструкции железистой паренхимы. У козы и коровы альвеолярный отдел при постлактационной инволюции не редуцируется полностью, альвеолы лишь уменьшаются в объеме, но только за счет утраты секреторно-клеточных элементов. Миоэпителиальные клетки в этот период не разрушаются, и хотя их ультраструктура несколько изменяется (миофибрилярный аппарат огрубляется и приобретает большую осмиофилию), они сохраняются и служат своеобразным каркасом альвеолы. Стабильность структуры миоэпителиальной клетки и ее сократительного аппарата отмечается и при инволюции молочной железы у лабораторных животных (мышь, крыса). У них железистая паренхима за исключением редких галактофорных каналов полностью деградирует (примерно к 15-му дню после окончания лактации). Из структур альвеолярного комплекса последними исчезают миоэпителиальные клетки.

Прижизненное микроскопическое исследование сократительной активности миоэпителиальных клеток проводилось, как правило, при постоянном уровне противодействующего гидростатического давления, и после расслабления молоко возвращалось в альвеолу. Характерной особенностью миоэпителиальной клетки является сравнительно медленно развивающееся сокращение. При физиологически активных воздействиях максимум контрактуры наступает спустя 6–30 с, а период расслабления всегда значительно превышает время сокращения и продолжается около 60–240 с. Таким образом, фотоэлектрическая регистрация сокращения альвеол позволила уточнить характер сократительной реакции миоэпителия, причем оказалось, что по визуальным наблюдениям, время развития сокращения значительно занижено и зарегистрированное время сокращения 2–5 с определяется заметным для глаза началом сокращения. Сокращения альвеолы в ответ на аппликацию АХ достигают

максимума значительно быстрее, нежели при действии ОК и калиевой деполяризации, хотя скорость тока жидкости, омывающей исследуемый участок органа, во всех случаях остается постоянной. Одним из важных вопросов регуляции процесса выведения молока является зависимость сократительной активности миоэпителиальных клеток от степени иннервационных влияний. Влияние катехоламинов, по мнению большинства исследователей, способно в значительной степени снижать реакцию сокращения альвеол, вплоть до полного прекращения процесса молоковыведения. Участие холинергического отдела вегетативной иннервации в обеспечении сократительной реакции миоэпителия изучено недостаточно: выявленные при воздействии АХ сокращения миоэпителия не обнаруживаются при раздражении нервов, подходящих к молочной железе, и решение этого вопроса требовало соответствующих исследований. Влияние холинергической системы проявляется в случаях, когда аппликациям ОК предшествует действие прозерина — ингибитора активности холинэстеразы. Снижение гидролиза ацетилхолина приводит к его накоплению в органе. Амплитуда сокращения возрастает на 24 %, а время от начала аппликации ОК до сокращения уменьшается на 6,3 %, что свидетельствует об изменении функционального состояния миоэпителиальных клеток и усилении их сокращений.

В специальной серии опытов исследовалось сокращение альвеол при аппликации ОК на фоне предварительного нанесения на поверхность железы АХ в концентрациях, которые не вызвали сократительной реакции миоэпителия ($1 \cdot 10^{-9}$ и $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл). Эффект АХ оказался весьма сходным с действием прозерина, и вполне очевидно, что, выделяясь из терминалей холинергических нервов, АХ способен диффундировать к эффекторным структурам альвеолы, меняя функциональное состояние миоэпителия. Снижение активности ХЭ сохраняет от гидролиза АХ и тем самым увеличивает уровень сократительной реакции при воздействии ОК. Аналогичные холинергические влияния обнаруживаются и в регуляции сократительной деятельности миометрия, развивающейся при воздействии ОК. Применение прозерина, стимулирующего вызванные ОК сокращения матки, введено в клиническую практику.

Рассматривая взаимоотношения отдельных групп клеток альвеолы, необходимо отметить, что как секреторные клетки, так и миоэпителиальные соединяются посредством плотных контактов типа *nexus*, образуя два функционально объединенных клеточных комплекса. Объединенные в альвеолярном ансамбле эти группировки клеток обеспечивают две основные функции альвеолы — образование секрета и выведение его в протоковую систему органа. В настоящее время хорошо известна тесная взаимосвязь процессов секретобразования и выведения молока. При рассмотрении структуры альвеолы, в которой органически соединены как секреторные, так и сократительные клеточные элементы, анализ их функциональной взаимосвязи наиболее перспективен.

В реакциях секреторного эпителия при действии ОК обнаруживается «холинергический» эффект, заключающийся в том, что атропинизация органа полностью или частично подавляет изменения МП, обычно возникающие при воздействии ОК, в то время как аппликация прозерина способствовала их увеличению и пролонгированию. Пусковое действие АХ на экструзию белка связано с активацией М-холинорецепторов секреторных клеток. Такое заключение согласуется с тем, что М-холинолитик атропин блокирует влияние АХ, карбохолин оказывается эффективным в концентрации, более высокой, чем АХ, а бутирилхолин, активирующий преимущественно Н-холинорецепторы, не вызывает экструзии белка. Смена этапов секреторного цикла сопровождается отчетливыми изменениями содержания НК в ядрышке, ядерном хроматине и базофильном веществе цитоплазмы. Запуск нового секреторного цикла, осуществляемый при воздействии ОК на молочную железу, можно охарактеризовать переходом РНК из ядра в цитоплазму в связи с интенсификацией синтетических процессов. Данные анализа содержания НК показали, что действие холинолитика атропина, предотвратило возникновение секреторного процесса в клетках железистого эпителия и связанные с этим изменения в деятельности ядерного аппарата клетки. На начальных стадиях секреторного цикла железистые клетки приобретают цилиндрическую форму, что, очевидно, обуславливает изменение упругости альвеолярной стенки. После первой аппликации ОК альвеола, как правило, не расслабляется полностью, что и отмечается при фотоэлектрической регистрации. Предполагая наличие холинергических влияний, возникающих при сокращении миоэпителия, мы провели предварительную аппликацию атропина и уже на этом фоне наносили ОК. Атропинизация, проведенная перед первичной аппликацией ОК, обеспечила полное расслабление альвеолы. В данной серии опытов, как и при регистрации МП и НК, на разных стадиях секреторного цикла отмечается блокирование начальных этапов секреторного цикла холинолитиком. Проведенные измерения высоты и ширины клеток на гистологических препаратах молочной железы показали, что при действии ОК значительно увеличивается высота клеток секреторного эпителия. Этого не происходит, если ОК в той же концентрации применялся на фоне атропина.

Взаимодействие между миоэпителиальными и секреторными клетками. О зависимости секреции молока от его выведения говорит многочисленная литература. Однако торможение секреции молока не является прямым следствием переполнения альвеол и повышения давления в емкостной системе молочной железы. Рассматривая конкретные механизмы миоэпителиально-секреторного взаимодействия, мы обратили внимание на ультраструктурную организацию сопредельных участков миоэпителиальной и секреторной клеток. В цитоплазме миоэпителиальной клетки, в зоне, прилегающей к секреторной клетке, концентрируется большое количество везикулярных структур диаметром 40–60 нм с электронно-прозрачным содержимым. Характерные особенности строения

плазматических мембран — увеличение электронной плотности и формирование щели между поверхностями секреторной и миоэпителиальной клетки — позволяет предположить возможность формирования функционального контакта, работающего по принципу химического синапса. Эта особенность функционирования альвеол молочной железы в полной мере проявилась при изучении реакций секреторного эпителия на окситоцин. По мнению М. Солоффа, исследовавшего рецепторы окситоцина в различных органах, рецепторной активностью обладают только миоэпителиальные клетки, и только они могут реагировать на увеличение в среде этого нейрогипофизарного гормона. Вместе с тем в электрофизиологических исследованиях показано, что наряду с инициацией сократительной реакции миоэпителиальных клеток окситоцин вызывает гиперполяризацию плазматической мембраны секреторных клеток и возрастание трансэпителиальной разности потенциалов. Амплитуда этих изменений возрастает при увеличении концентрации окситоцина, что позволяет предположить, что действия окситоцина осуществляется через соответствующие рецепторы, которые локализованы в плазматической мембране секреторных клеток.

Активация секретобразования в молочной железе, несомненно, является результатом взаимодействия клеточных элементов альвеол, обеспечивающих сопряжение процессов освобождения просвета альвеолы от ранее синтезированного секрета и возбуждения нового секреторного цикла в клетках железистого эпителия. В основном этот вопрос сводится к рассмотрению взаимообусловленной деятельности миоэпителия и секреторных клеток. Как уже упоминалось, анализ механизмов этого взаимодействия позволяет предположить наличие влияний, распространяющихся с миоэпителиальной клетки во время сократительной реакции и достигающих секреторных клеток. Предполагается, что влияние миоэпителиальных клеток носит холинергический характер. При сокращении альвеолы развивается реакция мембраны миоэпителиальной клетки, что обуславливает выделение ацетилхолиноподобных веществ, взаимодействующих с рецепторами секреторной клетки. В условиях прижизненной микроскопии и витально-микроскопической регистрации состояния альвеол исследуемую альвеолу помещали в узкий пучок света, сопоставимый с размерами альвеолы. Изменения светового потока, проходящего через альвеолу, определяются в основном секретом (молоком), содержащемся в полости альвеолы. Изгнание молока из полости альвеолы в результате сокращения миоэпителиальных клеток и связанное с этим увеличение фототока регистрировали на ленте самопишущего прибора. После расслабления альвеолы молоко, полностью возвращаясь в полость альвеолы, обеспечивает восстановление уровня записи фототока. В случае изменения формы клеток от уплощенной к цилиндрической объем просвета альвеолы меняется, а вместе с ним изменяется и интенсивность проходящего через альвеолу света. Необходимость ретроградного поступления

молока в полость альвеолы при витальной микроскопии молочной железы требовала сохранения целостности выводящих протоков органа. Далее, для анализа изменения формы клеток и их объема на различных этапах секреторного цикла биопсийный материал брали через 10, 20 и 50 мин после начала реакции на окситоцин и сравнивали с материалом, предшествующим воздействию окситоцина. Обращает внимание, что при аппликации атропина (в концентрации 1,10–7 г/мл) за 10 мин до инъекции окситоцина развитие изменений формы клеток значительно уменьшается. При воздействии атропина, не сопровождавшегося воздействием окситоцина, форма клеток не меняется. В опытах на тканевых препаратах молочной железы установлено, что экструзию белка из секреторных клеток могут стимулировать физиологические концентрации окситоцина и ацетилхолина. Выявлены некоторые общие моменты в действии этих веществ на секреторные клетки: процесс стимулируемой ими экструзии полностью или частично подавляется при отсутствии в среде ионов Са, при воздействии колхицина, клеточного яда, разрушающего микротрубочки, а также после обработки ткани атропином или антихолинэстеразными препаратами.

Таким образом, рассматривая изменения секреторной клетки, можно оценить отмеченную многими исследователями способность секреторных клеток переходить от уплощенной, растянутой формы к цилиндрической. Нужно отметить, что эти данные получены при анализе клеток на гистологических препаратах и требуют подтверждения в прижизненно-микроскопических исследованиях. При изменениях секреторных клеток, несомненно, меняется и конфигурация альвеолы, что можно зарегистрировать при витально-фотометрическом исследовании. В этой серии опытов оценивали интенсивность светового потока, прошедшего через альвеолу до и после сокращения, вызванного аппликацией окситоцина.

Фототок при сокращении и расслаблении альвеолы позволяет отметить характерную особенность: после первого воздействия окситоцина и возвращения молока в альвеолу уровень светового потока, проходящего через исследуемый участок, не возвращается к исходному уровню. Это указывает на то, что часть молока не возвратилась в альвеолу за счет изменения секреторных клеток, в результате чего объем просвета альвеолы стал меньше. Сравнивая изменения, наступающие после сокращения и расслабления альвеолы, с амплитудой фототока в период полного удаления молока из полости альвеолы, можно количественно оценить уменьшение объема полости альвеолы, в среднем составившее $36,7 \pm 6,4$ %. Все последующие аппликации окситоцина, предпринятые в течение 40–50 мин после первой, не выявляют подобного эффекта. Проводя атропинизацию органа, предшествующую аппликации окситоцина, мы смогли зарегистрировать полное возвращение молока и сохранение объема полости альвеолы после первого и всех последующих воздействий окситоцина.

Таким образом, в условиях прижизненной микроскопии молочной железы отмечается набухание секреторного эпителия, связанное с развитием цилиндрической формы секреторных клеток — эти изменения обеспечивают уменьшение объема внутренней полости альвеол и связанное в этом увеличение фототока после расслабления альвеолы. В опытах с предварительным воздействием атропина сократительная активность миоэпителия сохраняется, секрет удаляется из полости альвеолы при воздействии окситоцина, но форма секреторных клеток и объем возвратившего в альвеолу молока практически не меняются, что позволяет говорить об отсутствии характерных для начала секреторного цикла изменений. Выявленное при витальномикроскопических исследованиях уменьшение объема внутренней полости альвеол на начальных стадиях секреторного цикла обусловило необходимость морфометрического анализа объема клеток секреторного эпителия.

Морфометрия клеток на гистологических препаратах позволяет отметить значительное (почти в 2 раза) увеличение клеточного объема, наступающее в первые минуты после начала секреторного цикла, вызванного воздействием окситоцина. Примечательно, что, как и в других сериях опытов, предварительное воздействие атропина предотвратило возникновение изменений клеточного объема при действии окситоцина. Представляется интересным оценить участие отдельных компонентов клетки в увеличении клеточного объема. С этой целью проведены планиметрические исследования площадей цитоплазмы, ядра и ядрышка на гистологических срезах молочной железы, полученных на различных стадиях опыта. Результаты измерений в условиях атропинизации органа, предшествующей воздействию окситоцина, находятся в полном соответствии с предыдущей серией опытов. На фоне действия атропина не увеличивается объем секреторных клеток и существенно нарушена реакция клетки, отраженная в размерах цитоплазмы и ядра.

Резюмируя данные, полученные при исследовании изменений секреторной клетки, связанных с активацией процесса секретобразования, необходимо подчеркнуть, что в основе этих преобразований лежит способность клеток за весьма непродолжительный период времени значительно увеличивать клеточный объем. Данные, полученные при прижизненно-микроскопическом исследовании, отмечают изменения альвеолы, развивающиеся уже в период ее сокращения, продолжающегося 150—200 с, позволяют представить высокую скорость увеличения объема и изменения формы клеток. Ультраструктурные изменения плазматической мембраны, каналов эндоплазматического ретикулаума и оболочки ядра, развивающиеся при действии окситоцина, позволяют судить об интенсификации транспортных процессов в клетке, сопутствующих начальным стадиям секреторного процесса. Вполне очевидно, что поступление целого ряда веществ, в основном предшественников секрета, и связанное с этим увеличение объема клеток характерны для начальных этапов секреторного

цикла. Это функциональное набухание секреторной клетки служит необходимым условием для обеспечения следующего этапа секретобразования — фазы синтеза секреторного продукта. В это же время обнаруживается формирование складчатости базальной мембраны, что является показателем интенсификации транспортных процессов. Это обстоятельство может служить источником ошибок при определении объема клеток, поскольку при светооптическом исследовании не удастся оценить внедрение в тело клетки межклеточного пространства, заполняющего глубокие вдавления плазматической мембраны. Для решения этого вопроса предпринято электронно-микроскопическое исследование с планиметрической регистрацией инвагинаций базального участка плазмалеммы. Применяя принцип пропорциональности отношений объемов компонентов объекта к площади сечения объекта, мы смогли оценить величину погрешности, вносимой в измерение объемов клеток. Межклеточное пространство, находящееся в складках базального участка клеточной поверхности, составляет 2,1 % от объема секреторной клетки и практически не учитывается мало по сравнению со значительными изменениями клеточного объема, наблюдаемыми на гистологических препаратах.

Реакции секреторных клеток, выявленные с помощью различных методик, достаточно убедительно говорят об активации секреторного процесса наступающего при освобождении просвета альвеолы от ранее синтезированного молока. В процессе функционирования молочной железы выведение молока воспроизводится многократно и, очевидно, является одним из факторов, определяющих начало нового секреторного цикла. В опытах с применением атропина сокращения миоэпителиальных клеток не нарушались, однако изменения, характерные для начала секреторного цикла, не развивались. В рамках рассматриваемой гипотезы об опосредованном холинергическими веществами влиянии миоэпителия на состояние клетки секреторного эпителия результаты атропинизации органа можно интерпретировать как функциональное разобщение сократительной и секреторной функций альвеолярного комплекса клеток. Весьма вероятно, что в данном случае блокада холинорецепторов секреторных клеток обусловила их невосприимчивость к влияниям, связанным с сократительной активностью миоэпителия. Смена этапов секреторного цикла сопровождается отчетливыми изменениями содержания нуклеиновых кислот, в частности РНК, в ядрышке, ядерном хроматине и базофильном веществе цитоплазмы, Запуск нового секреторного цикла, осуществляемый при воздействии окситоцина на молочную железу можно охарактеризовать переходом РНК из ядра в цитоплазму в связи с интенсификацией синтетических процессов. Данные анализа содержания нуклеиновых кислот показали, что действие атропина предотвратило возникновение секреторного процесса в клетках железистого эпителия и связанные с этим изменения в деятельности ядерного аппарата клетки.

Применение М-холинолитика (атропина в концентрации $1,10^{-7}$ г/мл) перед аппликацией окситоцина вызывает заметное нарушение реакций секреторных клеток (амплитудном и частотном распределении МП) по сравнению с опытами, в которых применялся только окситоцин. При этом циклические изменения МП происходят на более низком уровне, сокращаются по времени и имеют менее выраженный характер. В первые 5 мин не происходит перераспределения МП по группам, как это имеет место в случае применения одного окситоцина, через 26 ± 3 мин среднее значение МП секреторных клеток снижается до 20 ± 1 мВ, и в это же время значительно (до 44 %) увеличивается количество клеток с МП в пределах 11–20 мВ. В этих опытах при сохранении процессов выведения молока из альвеол констатировали снижение функциональной активности секреторных клеток, выразившееся в снижении МП, что характерно для клеток с торможением секреторного процесса. Таким образом, применение холинолитика позволило не только разобщить функциональную взаимосвязь между процессами выведения молока из альвеолы и инициации нового секреторного цикла, но и продемонстрировать динамику вовлечения клеток в реакцию на регулирующий стимул — в данном случае окситоцин.

Описанные эксперименты неизбежно привели к мысли о существовании наряду с чисто механической связью между миоэпителиальными и секреторными клетками холинергического звена при передаче влияний окситоцина на секреторные клетки. В связи с этим потребовалось детальное изучение особенностей функционирования миоэпителиальных клеток как одного из участников этого звена. При анализе медиаторных процессов учитывались общепринятые критерии:

1. Малые количества предполагаемого медиатора воспроизводят специфический биологический эффект.

Способность малых количеств предполагаемого медиатора воспроизводить биологический эффект стимуляции. Подтверждается многочисленными данными, полученными при характеристике реакции секреторных клеток на ацетилхолин (АХ). Они позволяют отметить изменения мембранного потенциала, выделения секреторного белка, изменения объема и формы клеток железистого эпителия. Исследования, проведенные ранее и посвященные анализу деятельности холинергической эфферентной иннервации молочной железы, зарегистрировали ответы клеток на ацетилхолин в физиологических концентрациях. В большинстве этих экспериментов отмечено, что воздействие АХ приводит к развитию реакций, аналогичных эффекту окситоцина.

2. Наличие системы синтеза предполагаемого медиатора, присутствие предшественников и ферментов, ответственных за образование физиологически активного вещества.

Существенным условием медиаторной передачи является присутствие в клеточных образованиях, наряду с предполагаемым медиатором, его предшественников или ферментов, обеспечивающих синтез.

Этот критерий в случае холинергического медиатора может быть выполнен лишь в отношении фермента синтеза. В гистохимическом исследовании распределения активности холинацетилтрансферазы показано наличие системы синтеза АХ в различных структурах железистой паренхимы молочной железы. Специфичность выявления холинацетилтрансферазы проверяли, используя морин и нафтилвинилпиридин в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ М. Наличие ингибиторов и инкубация в среде, не содержащей ацетилКоА, позволяет убедиться в работоспособности примененного гистохимического метода. Особенно интересно наличие активности холин-ацетилтрансферазы в миоэпителиальных клетках, расположенных на базальной поверхности альвеол. При анализе системы синтеза ацетилхолина для сравнения важно рассмотреть результаты распределения ацетилхолинтрансферазы в структурах органа, для которых показана холинергическая природа. Таким тест-бъектом явились волокна подвздошно-подчревного нерва, для которого в нашем исследовании показана холинергическая природа. Участок входа в железистую паренхиму подвздошно-подчревного нерва, выделенный специальной препаровкой, разрезали на криостате и обрабатывали гистохимически. В результате этого исследования выявлена активность холин-ацетилтрансферазы в волокнах этого нерва. Таким образом, на основании гистохимического исследования можно считать, что и в подвздошно-подчревном нерве, и в миоэпителии происходит синтез ацетилхолина.

Дополнительная существенная информация получена в опытах по экспериментальному подавлению синтеза АХ и оценке реакций секреторных клеток на окситоцин. Регистрируя состояние секреторных клеток в условиях витальной микроскопии с помощью микротелевизионной установки, мы могли фиксировать на видеозаписи все этапы опыта. Телевизионно-микроскопическое исследование показало, что на фоне действия морина не наблюдается обычная для секреторного эпителия реакции на окситоцин. Нарушение синтеза восполнилось воздействием ацетилхолина в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл. После действия ацетилхолина отмечали увеличение ободка альвеолы на $23,5 \pm 6,7\%$ ($p < 0,01$). Параллельно с проведением витально-фотометрических опытов по аналогичной схеме проведена оценка состояния секреторных клеток на гистологических препаратах. Уплотненные в начальный период опыта клетки после воздействия окситоцина приобретают цилиндрическую форму. При подавлении синтеза введение окситоцина существенно снижается число цилиндрических клеток, и только аппликация ацетилхолина восстанавливает реакцию клеток и приводит к изменению их формы.

3. Высвобождение предполагаемого медиатора при раздражении или изменения функционального состояния структур, его депонирующих.

Анализ выполнения следующего критерия — выделения (высвобождения) медиатора при раздражении медиаторсодержащих структур проведен нами в условиях прижизненной микроскопии. Основная особенность этой части работы заключается в том, что активация миоэпителия достигалась применением не химических, а дозированных механических стимулов. С помощью микроманипулятора смещали поверхность

альвеолы на 15–20 мкм и наблюдали ее сокращение, не связанное с применением физиологически активных веществ, воспроизводя механическую стимуляцию сокращений альвеолы. Развивающееся при механической стимуляции сокращение миоэпителия, очевидно, является результатом деполяризации мембраны, наступающей при ее растяжении. Деполяризация мембраны, являясь пусковым механизмом для развития сокращений, приводит, по-видимому, и к выделению физиологически активного вещества. В результате проявляется реакция секреторных клеток, выражающаяся в увеличении высоты клеток секреторного эпителия на $34,4 \pm 6\%$ ($p < 0,001$). На денервированной молочной железе воспроизведение реакции секреторных клеток при механической стимуляции альвеол показало возможность миоэпителиально-секреторной передачи при отсутствии рефлекторных воздействий. В целом полученные данные позволяют говорить о существовании местной реакции, обусловленной citoархитектоникой альвеолярного отдела органа. Дополняя эти результаты, можно привести сведения о характерных для действия ацетилхолина (усиливающихся при влиянии прозерина и исчезающих при атропинизации) гиперполяризационных изменениях мембранного потенциала секреторной клетки при гиперкалиевой деполяризации мембраны миоэпителия, показанные в специальной исследовании. Необходимым звеном в цепи доказательств существования медиаторных процессов в миоэпителиально-секреторном взаимодействии является прямая регистрация состояния миоэпителиальной клетки в период ее сокращения. Характерной особенностью состояния миоэпителиальной клетки в ходе реакции на окситоцин является ее сокращение, которое выражается во взаимопроникновении миофибрилл между собой, образовании многочисленных складок плазмалеммы в основном на наружной поверхности миоэпителиальной клетки. Наиболее значимым для решения рассматриваемого вопроса оказалось практически полное отсутствие на сопредельной с секреторной клеткой территории везикул, описанных в покоящихся миоэпителиальных клетках.

4. Наличие ферментов инактивации предполагаемого медиатора.

Необходимым условием работы какого-либо вещества в качестве медиатора является наличие ферментов для его инактивации. Способы удаления медиатора из зоны действия могут быть различными, причем в случае ацетилхолина наиболее эффективно работает холинэстераза — фермент, гидролизующий ацетилхолин до физиологически неактивных соединений — ацетата и холина. Исследование локализации холинэстераз проводили по методу Карновского и Рутса на криостатных срезах из фиксированной и нефиксированной ткани, тотальных препаратах целого органа (молочной железы белой мыши) и электронно-микроскопическом варианте.

Гистохимическое исследование локализации холинэстераз в тканях молочной железы различных животных позволило рассмотреть основные принципы организации системы гидролиза АХ. Наряду с элементами нервной ткани (различными нервными волокнами) высокой активностью холинэстеразы обладают миоэпителиальные клетки. Для выявления холинэстеразы в миоэпителии была разработана модификация

методики, позволяющая рассмотреть распределение фермента на тотальных препаратах органа при сохранении пространственной ориентации различных компонентов железистой паренхимы. Основная сложность в интерпретации данных распределения ферментативной активности заключалась в том, что проходящие по поверхности альвеолы кровеносные сосуды содержат холинэстеразу как в составе крови, так и в составе стенок сосуда. Основной прием, позволивший выделить сосуды, это перфузия молочной железы и заполнение сосудистого русла раствором берлинской лазури. Для выявления максимального числа сосудов в перфузионный раствор добавляли АХ в конечной концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Проведенная после перфузии гистохимическая реакция позволила выяснить, что распределение фермента не совпадает с ходом капилляров, оплетающих альвеолу, а соответствует распределению отрошков миоэпителиальных клеток.

Детальное исследование распределения холинэстераз, проведенное на ультраструктурном уровне. При электронно-микроскопическом выявлении продукта реакции в миоэпителиальных клетках холинэстераза обнаруживается в мембранах везикул и в зоне сближения мембран миоэпителиальной секреторной клетки. Использование специфических ингибиторов, избирательно блокирующих ацетилхолинэстеразу — 302 IS ($1 \cdot 10^{-6}$ М), или ацилгидролазу-306 IS ($1 \cdot 10^{-4}$ М), а также инкубация в среде, содержащей различные субстраты (ацетилтиохолин и бутирилтиохолин), позволила уточнить химическую природу фермента, локализованного в миоэпителии. Ингибиторный и субстратный анализ гистохимической реакции показал, что в миоэпителии и сопредельных с ними поверхностях происходит преимущественный гидролиз АХ. При ингибировании ацетилхолинэстеразы неспецифической холинэстеразы выявляется в эндотелии сосудов и в цитоплазме секреторной клетки. В миоэпителиальной клетке активность ацетилхолинэстеразы обнаруживается в тесной связи с плазматической мембраной и ее производными — везикулярными структурами. Особенно интересно отметить, что при формировании везикулы в инвагинациях мембраны обнаруживается гранулярный продукт реакции на холинэстеразу. По мере погружения везикула в цитоплазму характер распределения фермента меняется, и продукт реакции равномерно распределяется по везикулярной мембране. На поверхностных мембранах контактирующих участков клеток миоэпителии и секреторного эпителия обнаруживается продукт ферментативной реакции, что может служить показателем происходящих в этой зоне процессов инактивации ацетилхолина. Наряду с цитохимическим исследованием активность холинэстераз определена в ходе биохимического анализа. Выявлено значительное увеличение активности холинэстераз в ходе маммогенеза, причем именно в середине беременности в период начальной дифференцировки миоэпителиальных клеток наблюдается первое повышение активности ферментов. В лактационный период наблюдается новое повышение уровня ферментативной активности.

5. Возможность потенцирования либо блокирования реакции на введение предполагаемого медиатора при действии специфических фармакологических препаратов.

Рассматривая способность специфических фармакологических препаратов потенцировать или блокировать реакции на выделение предполагаемого медиатора, остановимся на нескольких сериях опытов. Как уже отмечалось, происходит увеличение реакции секреторного эпителия при действии антихолинэстеразных препаратов и их блокаду при влиянии М-холинолитика — атропина. Пусковое действие АХ на экстрюзию белка связано с активацией М-холинорецепторов секреторных клеток. Такое заключение согласуется с тем, что М-холинолитик атропин блокирует влияние АХ, карбохолин оказывается эффективным в концентрации, более высокой, чем АХ, а бутирилхолин, активирующий преимущественно Н-холинорецепторы, не вызывает экстрюзии белка.

Однако необходимо учитывать, что действие атропина имеет наряду с холинолитическим и местноанестезирующий эффект. Возможно также и нарушение при атропинизации транспорта кальция в секреторные клетки и, как следствие этого, нарушение клеточных функций. На каком же уровне происходит включение холинолитиков в ответные реакции клеток? Если предположить, что вступают в силу межклеточные отношения, то применение вещества, избирательно действующего на уровне поверхностной мембраны клеток, должно воспрепятствовать развитию реакции секреторных клеток. С этой целью в условиях прижизненной микроскопии был использован дитилин (сукцинилбисхолин, листенон), непроникающий холинолитик, не обладающий побочным действием и не подавляющим деятельности секреторных клеток. После аппликации дитилина ($2 \cdot 10^{-5}$ г/мл) мы проводили механическую стимуляцию альвеолы и наблюдали сокращение миоэпителиальных клеток. Витальная микроскопическая картина состояния секреторных клеток показала отсутствие реакции активации, вместо этого выявлено даже некоторое уменьшение высоты клеток на $13,5 \pm 4,1$ % ($p < 0,01$). Поскольку действие дитилина опосредуется только на плазматической мембране и, очевидно, не затрагивает внутриклеточных процессов, можно говорить о блокаде передачи с миоэпителиальных клеток на секреторные.

Итак, из сказанного видно, что в системе миоэпителий—секреторная клетка ацетилхолин, осуществляющий регулирующее влияние на секрецию, отвечает требованиям, предъявляемым к медиаторам. Передача воздействия с миоэпителиальной клетки на секреторные происходит, очевидно, по следующей схеме:

а) при действии окситоцина или механической деформации в миоэпителиальной клетке наступает деполяризация плазматической мембраны и сокращение миоэпителиальных клеток, которые вызывают сжатие секреторных клеток, образующих альвеолу и, соответственно, удаление секрета из альвеолярной полости;

б) наряду с этой механической реакцией миоэпителиальных и секреторных клеток происходит выделение ацетилхолина из раскрывающихся на сопредельной с секреторными клетками поверхности миоэпителия везикул;

в) ацетилхолин взаимодействует с соответствующим рецептором на мембране секреторной клетки и обеспечивает не только ее сокращение, но и развитие эффекторной реакции, выражающейся в изменении уровня мембранного потенциала, выведения секреторного продукта из апикальной зоны в просвет альвеолы, изменение состояния структурных компонентов секреторной клетки;

г) передача влияния с миоэпителиальной на секреторные клетки завершается ферментативным удалением ацетилхолина.

В целом реакцию альвеолярного комплекса клеток можно представить следующим образом:

а) окситоцин, попадающий в молочную железу с током крови, взаимодействует с рецепторами миоэпителиальной клетки;

б) миоэпителиальные клетки передают влияние контактирующим с ними клеткам;

в) распространение активации, вовлечение в реакцию всех клеток обеспечивается существованием системы высокопроницаемых контактов.

Миоэпителий альвеолы в силу своего расположения на поверхности альвеолы и морфологических особенностей способен контактировать с большим количеством секреторных клеток. В свете предложенной схемы находят объяснение данные о сохранении лактационного процесса в условиях денервации органа. И как подтверждение правильности такой трактовки событий следует напомнить, что для поддержания секреторного процесса в денервированной молочной железе применяли окситоцин и глубокий массаж, то есть именно те воздействия, которые приводят к функциональной активации миоэпителия. Вместе с этим удаление молока через фистулу или катетер, то есть при выключении миоэпителия, приводит к подавлению секреторного процесса.

На основании изложенного выше экспериментального материала можно говорить о новом типе межклеточных взаимоотношений, которые наблюдаются в альвеолярном ансамбле для функционального сопряжения различных функций (выведение ранее секретированного секрета и вовлечение секреторных клеток в новый цикл секретобразования). Принципиально новым в рассмотрении этой проблемы является точка зрения о наличии медиаторных связей между клетками не нервной природы: миоэпителием и секреторными клетками.

Представленный в этом разделе принцип межклеточного взаимодействия в альвеолах вскрывает определенный ход событий, следующих друг за другом при развитии рефлексорной реакции молочной железы. Основным ответ на сосание или доение выражается в выделении из нейрогипофиза окситоцина, который, достигая с током крови молочной железы, вызывает сокращение миоэпителиальных клеток и удаление ранее синтезированного молока. Наряду с выведением молока, миоэпителий обеспечивает возникновение реакций секреторного эпителия и вовлекает их в новый секреторный цикл. Таким образом, проявляется определенная иерархия во взаимоотношениях различных

клеток, составляющих альвеолу. Роль миоэпителия, воспринимающего гормональное воздействие и управляющего деятельностью секреторных клеток, оказывается, по-видимому, ведущей в организации рефлекторной реакции органа. Вполне вероятно, что от функционального состояния миоэпителиальной клетки зависит и дальнейшая реакция альвеолы, поэтому в следующем разделе осветим основные стороны деятельности сократительного аппарата альвеолы — комплекса миоэпителиальных клеток.

1.3.2. Функционирование миоэпителиальных клеток альвеолы молочной железы

Наряду с несомненным интересом к деятельности миоэпителиальных клеток в организации деятельности альвеолярного комплекса клеток, необходимо подчеркнуть важность участия миоэпителиальных клеток в процессах выведения молока. Именно выведение молока является необходимым условием для полноценного функционирования молочной железы и те факторы, которые подавляют выведение секрета из органа, обуславливают нарушение секреторного процесса и приводят к развитию патологических состояний. Оценка функциональной активности миоэпителиальных клеток чрезвычайно затруднена. У сельскохозяйственных животных при оценке выведения молока часто оценивают внутрицистернальное давление, однако при этом деятельность миоэпителиальных клеток в значительной степени маскируется сократительной активностью гладкомышечных образований выводящих протоков и цистерны. Измерение давления в катетеризованных протоках молочной железы лабораторных животных (кроликов и морских свинок) не дает представления о сократительной активности миоэпителиальных клеток альвеолы. Не дают возможности разграничить эффект сокращения миоэпителиальных и гладкомышечных клеток и опыты по регистрации усиления, развиваемого сокращающейся полоской, вырезанной из молочной железы. Для объективной оценки сократительной активности миоэпителиальных клеток, принадлежащих одной альвеоле, и проведения фармакологического анализа особенностей функционирования альвеолярного сократительного аппарата потребовалась специальная методика, разработанная на базе прижизненной микроскопии молочной железы белой мыши.

Выбранные при микрокопировании препарата отдельно лежащие альвеолы помещали в узкий световой пучок (зонд), формируемый дополнительной оптической системой. Для предотвращения движения орган прижимали специальной пластинкой, имеющей отверстие диаметром 2,5 мм и проток для подачи используемых в опыте растворов. Размеры зонда подбирали таким образом, чтобы альвеола полностью закрывала световое пятно в поле зрения препарата. Сокращение альвеолы

освобождало часть светового пучка и приводило к увеличению светового потока. Действию физиологически активных веществ подвергали только участки органа, контактирующие с отверстием прижимающей пластинки. Для исследования сокращения альвеол в условиях электростимуляции раздражение осуществляли с помощью сферического серебряного электрода (диаметр 0,3 мм), укрепленного на прижимающей площадке. Индифферентный электрод представлял собой серебряную пластинку, наложенную на поверхность железы.

Сочетание условий витальной микроскопии, при которой сохраняется иннервация и васкуляризация молочной железы, и определение светорассеяния узкого светового пучка, в который помещалась только исследуемая альвеола, позволяет достаточно точно и объективно регистрировать сокращения миоэпителиальных клеток. Особенностью этого метода является постоянство уровня противодействующего сокращениям альвеол гидростатического давления в выводящей системе железы. Воспроизводимость сокращений альвеол при действии физиологически активных веществ наблюдалась только при соблюдении необходимых для восстановления работоспособности интервалов между воздействиями, которые составляли 10 мин.

Сравнивая на одной и той же альвеоле идентичные аппликации окситоцина, можно оценить эффект воздействий, изменяющих состояние холинергической системы органа. Известно, что реакции миоэпителиальных клеток и связанные с этим сокращения альвеол можно воспроизвести аппликациями ацетилхолина в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ – $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Вместе с этим проведенные опыты по раздражению подходящих к молочной железе нервов не выявили сокращений миоэпителия. В данном исследовании для решения этого вопроса оценивали сокращения миоэпителия на окситоцин при различном уровне активности холинергической системы молочной железы, который изменяли, применяя различные фармакологические препараты. М-холинолитик — атропин — не вызвал существенных изменений в реакции миоэпителия на окситоцин, обнаружена лишь незначительная тенденция к снижению амплитуды сокращений.

Напротив, прозерин — ингибитор холинэстераз — подавляя ферментативный гидролиз ацетилхолина и увеличивая его уровень в ткани органа, обеспечил увеличение реакции альвеол на окситоцин. Амплитуда сокращений выросла на 24 %, а время от начала аппликации окситоцина до начала сокращений уменьшилась на 6,3 %, что свидетельствует об изменении функционального состояния миоэпителиальных клеток и усилении их сокращений. Проведение фармакологического анализа реакций альвеол на прозерин требует воспроизведения подобного эффекта при внесении в среду ацетилхолина. Когда исследовали сокращения альвеол при аппликации окситоцина в условиях действия на молочную железу ацетилхолина в концентрациях, которые не вызывали сократительной реакции миоэпителия ($1 \cdot 10^{-9}$ – $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл), то

эффект ацетилхолина оказался весьма сходным с действием прозерина и этот результат позволяет предположить следующую последовательность событий: ацетилхолин способен диффундировать из расположенных рядом периваскулярных сплетений к эффекторным структурам альвеолы, меняя при этом функциональное состояние миоэпителия. Снижение активности холинэстераз сохраняет от гидролиза ацетилхолин и тем самым увеличивает уровень сократительной реакции при воздействии окситоцина.

Наличие синергизма в действии ацетилхолина и окситоцина, а также отсутствие блокирующего действия холинолитика на развитие окситоциновых сокращений позволяет говорить не только о самостоятельности холинорецептора и окситоцинового рецептора, но и об обособленности дальнейших путей изменения функционального состояния миоэпителиальных клеток. Возникает насущная необходимость конкретизации различных путей изменения функционального состояния миоэпителия и выяснения причин возникновения сокращений при действии различных физиологических воздействий. Если действие ацетилхолина стимулирует сокращения миоэпителия, вызванные окситоцином, то катехоламины (адреналин и норадреналин) не только не вызывают сокращений миоэпителия, но и подавляют развитие сокращений, вызванные действием окситоцина. При фармакологическом анализе удалось выяснить, что сократительная активность миоэпителия подавляется в результате взаимодействия катехоламинов с β -адренорецепторами плазматической мембраны. Если для молочных желез лабораторных животных действие катехоламинов, блокирующее выведение молока, твердо установлено, то в отношении сельскохозяйственных животных это положение неоднократно подвергалось дискуссии. Некоторыми авторами показано, что высокие дозы катехоламинов вызывают выведение альвеолярной порции молока. Эти данные предполагали наличие каких-то особых механизмов в организации реакций молочной железы коров и коз и, естественно, заслуживали особого внимания при анализе сократительных структур альвеолярного отдела.

Детальное исследование процессов выведения молока и объемного кровотока в молочной железе сельскохозяйственных животных (коров и коз) позволяет говорить о том, что величина внутрицистернального давления, характеризующая удаление молока из альвеол и протоков органа при действии катехоламинов однозначно указывает на торможение сократительной активности миоэпителия. Примечательно, что при раздражении периферического конца наружного семенного нерва наряду с изменением тонуса соска и снижением объемной скорости кровотока отмечено незначительное ($0,6 \pm 0,06$ см вод. ст.) увеличение внутрицистернального давления, несопоставимого с двигательной активностью, воспроизводимой при введении окситоцина. Можно предположить, что в этой реакции одним из составляющих общего внутрицистернального давления был и спазм выводящих протоков вымени, вместе

с торможением миоэпителия способный дополнительно нарушить процесс молокоотдачи. Решение вопроса о состоянии альвеол молочной железы сельскохозяйственных животных потребовало специального исследования, основным условием которого явилось проведение непосредственных наблюдений, способных оценить регионарный кровоток и размеры структурных единиц железистой паренхимы.

Для выяснения реакций миоэпителия в молочной железе сельскохозяйственных животных разработана методика, позволяющая в условиях острого опыта провести прижизненную регистрацию состояния альвеол. Зафиксированное на операционном столе в положении лежа на спине, экспериментальное животное (козу) располагали таким образом, чтобы обеспечить оперативный доступ к основанию вымени со стороны молочного зеркала. После подготовки операционного поля и паравертебральной анестезии разрезом кожи и препаровкой обнажали паренхиму органа. Для защиты обнаженной поверхности органа в разрез кожи вшивалась специальная камера, состоящая из цилиндрического корпуса, торец которого плотно закрывался прозрачной полистироловой крышкой малой одноразовой чашки Петри. С помощью накидной гайки крышка герметично крепится к корпусу. Вшивание камеры в разрез осуществляли за счет помещения края кожи в пространство между двумя щечками и затягивания кисетного шва. Местное действие окситоцина и адреналина регистрировали с помощью прижизненной микрофотосъемки и забора ткани для последующего микрофотометрирования. Образцы ткани сразу после иссечения были заморожены сухим льдом. В этих условиях сократившиеся альвеолы подвергались действию фиксатора, не расслаблялись и сохраняли свою форму. Результаты прижизненной микрофотографии и данные морфометрического анализа альвеол совершенно четко показали, что сокращения альвеол, характерные для действия окситоцина, несвойственны для адреналина, примененного в высоких концентрациях. Эти данные позволяют говорить о том, что отсутствие сокращений альвеол при действии катехоламинов является общим правилом, и сельскохозяйственные животные не являются исключением.

Анализируя причины возникновения сокращений альвеол, провели цикл экспериментов, направленных на изменение состояния мембраны миоэпителиальной клетки. Первым этапом в этом направлении явилось изменение трансмембранной разности потенциалов в условиях повышения концентрации K^+ в среде, окружающей миоэпителиальные клетки. В наших экспериментах при сохранении кровоснабжения альвеол вокруг альвеолы локально создается среда, отличающаяся по составу от раствора Хенкса, применяемого в опыте, в котором проводилось замещения ионов Na^+ на ионы K^+ . В каждом конкретном случае эффективная концентрация определялась локализацией альвеолы, то есть глубинно расположенные альвеолы отвечали сокращениями на более высокие концентрации K^+ (до 60 мМ). Для поверхностно расположенных альвеол минимальное содержание K^+ ,

необходимое для развития сокращения, составило 10 мМ. Такой низкий порог калиевой деполяризации позволяет предполагать и низкий уровень мембранного потенциала миоэпителиальной клетки, связанного с меньшей ионной асимметрией для Na^+ и K^+ , сходной с низкой степенью ионного гетерогенитета в гладкомышечных образованиях матки. Необходимо отметить, что реакция миоэпителия в условиях гиперкалиевой деполяризации в значительной степени зависит от предшествующего функционального состояния. При исследованиях альвеол в условиях витальной микроскопии представляется возможным оценить реакции альвеол одной «грозди», то есть находящихся в идентичных по отношению к деполярирующему агенту условиях. При сравнительно одинаковом воздействии на миоэпителиальные клетки разных альвеол развитие сокращений одних альвеол опережает другие. Можно думать, что различная степень наполнения альвеол, а следовательно, и растяжения миоэпителиальных клеток может обеспечивать деполяризацию мембраны только части миоэпителиальных клеток, и предварительно деполяризованные клетки способны раньше реагировать при достижении эффективной концентрации ионов калия. В этой связи интересно упомянуть о части наблюдающихся спонтанных сокращениях альвеол у длительно отсаженных от детенышей животных. Можно предположить, что чрезмерное наполнение полости альвеол молоком обеспечивает растяжение мембраны миоэпителиальной клетки и ее деполяризацию, приводящую к сокращению.

Сокращения миоэпителия при гиперкалиевой деполяризации, очевидно, не связаны с деполяризацией нервных терминалей и выделением из них ацетилхолина. Проверка этого предположения проведена с применением холинолитика атропина. Контрольные опыты показали, что атропин (в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл) не блокирует сократительную реакцию, развивающуюся при калиевой деполяризации.

Серия экспериментов с применением убаина (строфантин G) предпринята с аналогичной целью — создать увеличивающуюся во времени деполяризацию мембраны миоэпителия в результате торможения Na, K-АТФ-азы. При действии убаина в ряде опытов выявляются периодические сокращения альвеол, повторяющиеся через 4–6 мин. Следует отметить, что в ряде случаев убаин не вызывает сокращений, однако при аппликации окситоцина на фоне 20-минутного воздействия убаина наблюдается увеличение длительности сократительной реакции о чем можно судить по увеличению интеграла кривой записи сокращения на 58,7 % ($p < 0,05$).

Действие электрического тока исследовалось в специальной серии опытов на модифицированной для этой цели витально-фотометрической установке. Раздражение объекта осуществлялось при помощи сферического серебряного электрода, укрепленного на площадке, прижимающей молочную железу. Индифферентный электрод представлял собой массивную серебряную пластинку, расположенную на поверхности

железы. Для электростимуляции альвеол молочной железы использовались одиночные прямоугольные импульсы тока длительностью до 10 с и силой $6 \cdot 10^{-4}$ – $8 \cdot 10^{-4}$ А. При поступлении импульсов отрицательной полярности на раздражающий электрод обнаруживается развитие сокращений. При смене полярности аналогичные импульсы тока не вызывают сокращения альвеолы. Изменение параметров раздражающего тока в широких пределах позволяет выявить оптимальные условия электрической стимуляции, оцениваемые по витально-микроскопическим характеристикам сокращения альвеолы. Появление сокращений миоэпителия отмечается при длительности импульса не менее 250 мс. При увеличении длительности раздражающего импульса до 350 мс обнаруживается усиление сократительной реакции по амплитуде и длительности. Дальнейшее увеличение длительности раздражения не приводит к усилению сокращений. Сокращения миоэпителия не обусловлены раздражением нервных волокон, находящихся в паренхиме молочной железы и выделением ацетилхолина, поскольку, как показано в контрольных опытах, предварительная атропинизация (атропин $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл, 1 мин) не повлияла на развитие сокращения альвеолы.

К аналогичному выводу приводит и проведенная перед опытом денервация молочной железы. При применении электрической стимуляции миоэпителия отмечается сравнительно постоянный и длительный латентный период (4–10 с) между началом раздражения и развитием реакции сокращения. Эта особенность сокращений миоэпителия характеризует сравнительно низкую скорость процессов, обеспечивающих связь между изменением мембранного потенциала и сократительным механизмом клетки. Обобщая данные этого этапа исследований, можно прийти к выводу, что любого вида деполяризация (гиперкалиевая, убаиновая и электрическая) мембраны миоэпителиальных клеток вызывает их сокращение.

Хорошо известно, что при действии катехоламинов сократительная реакция альвеол на окситоцин блокируется. В связи с этим целью последующих экспериментов было выяснение роли катехоламинов в механизмах деятельности миоэпителиальных клеток. Обеспечив подавление сокращений действием адреналина в высокой концентрации, воспользовались ингибитором Na^+ , K^+ -АТФ-азы — убаином (строфантин G) для снижения ионного гетерогенитета и деполяризации мембраны. Обнаружено, что восстановление сократительной реакции на окситоцин, то есть выход из адренергической блокады, происходит значительно быстрее. Измерение временных интервалов восстановления сокращений показало, что воздействие убаина обеспечивает уменьшение времени, необходимого для восстановления сократительной реакции в среднем с 422 до 274 с при $p < 0,005$.

В дальнейшем анализ катехоламинового торможения проводили с применением электростимуляции молочной железы, способной изменить поляризацию мембраны миоэпителия. В каждом опыте убеждались

в наличии сократительной реакции, возникающей при электрическом раздражении (длительность импульса 2 с, амплитуда $6 \cdot 10^{-4}$ А). В последующем при длительном воздействии адреналина в высокой концентрации ($1 \cdot 10^{-5}$ г/мл) производилась электрическая стимуляция, в результате которой развивались сокращения миоэпителия, по длительности и амплитуде не отличающиеся от предшествующих действию адреналина сокращений.

Таким образом, если предположить, что катехоламины приводят к гиперполяризации мембраны миоэпителия, то именно деполяризующие воздействия способны восстановить сократительную реакцию. Совершенно ясно, что в результате электрической стимуляции можно воспроизвести полноценную реакцию сокращения в «обход» физиологической блокады миоэпителиальной клетки, вызванной действием катехоламинов. Можно сказать, что молочный стаз и его влияние на секреторный эпителий обратимы и в результате направленного воздействия на деятельность миоэпителиальных клеток можно восстанавливать выведение молока.

В связи с вышесказанным весьма важными оказываются данные, полученные при электрической стимуляции молочной железы коров. Применяемые стимулы характеризовались низкой частотой — 1 Гц, длительность — 100 мс, напряжение тока непосредственно на электродах составляла 2–2,2 В. Латентный период выведения молока оказался даже короче, чем при приведении привычной преддоильной подготовки вымени, а внутривымянное давление выше.

Исследования сокращений миоэпителия показали, что выведение секрета из альвеолы обеспечивается согласованной реакцией всего сократительного аппарата. Находящиеся в составе одной альвеолы миоэпителиальные клетки, оставаясь морфологически обособленными, обнаруживают наличие функциональной взаимосвязи при помощи щелевых контактов. Наряду с морфологическими свидетельствами объединения клеток миоэпителия в единый сократительный комплекс, необходимо отметить и определенные черты кооперации, обусловленной наличием высокопроницаемых контактов.

Функциональным проявлением этой особенности деятельности миоэпителиального комплекса являются результаты витально-микроскопического наблюдения за процессом сокращения. При действии окситоцина или механической стимуляции альвеолы можно наблюдать неравномерное изменение ее формы, которая деформируется с одной стороны, затем с другой, причем постепенно сокращаясь в объеме, альвеола как бы «раскачивается». Легко представить себе, что одна из миоэпителиальных клеток оказывается в более благоприятных условиях по отношению к инициирующему сокращению фактору. При этом изменение функционального состояния способно передаваться контактирующей с нею клетке, от нее к другой с вовлечением в реакцию сокращения всех участников миоэпителиального комплекса

альвеолы. Образование такого функционального синцития вполне оправдано и призвано, очевидно, увеличить степень надежности работы альвеолярного аппарата.

Таким образом, наличие межклеточных связей в системе сократительных элементов альвеол способствует их объединению в функциональный комплекс, работа которого в значительной степени зависит от состояния межклеточных коммуникаций. Наряду с этим, принципиально важным является вопрос о клеточных механизмах, лежащих в основе регуляции сокращений миоэпителиальных клеток, их реакции на действие окситоцина. Дифференцированная миоэпителиальная клетка содержит в своей цитоплазме мощный сократительный аппарат, состоящий из миофибрилл, заполняющих тело и отростки клетки. В свою очередь, миофибрилла построена из ориентированных в продольном направлении миофиламент. Миофиламенты имеют толщину от 0 до 80 Å и в основном однородны. В этом проявляется определенное сходство строения миофиламент миоэпителия и гладкомышечных клеток. Близость структуры сократительного аппарата миоэпителия и гладкой мускулатуры подтверждают и данные иммуноцитохимического анализа, который показал, что миофибриллы миоэпителия содержат сократительный белок, подобный актомиозину, выделенному из гладких мышц матки, и существенно отличается от актомиозина поперечно-полосатой мускулатуры. Электронно-микроскопическое исследование сократительных структур миоэпителия обнаруживает некоторую упорядоченность в распределении ее элементов: отмечается наличие центральной линии прикрепления миофиламент, которая аналогична линии Z поперечно-полосатой мускулатуры. Наряду с аналогами диска Z, обнаружены и электронно-плотные и электронно-прозрачные участки, подобные дискам A и I. Соединенные друг с другом, а также с Z-мембраной миофиламенты ориентированы в продольном направлении и почти полностью заполняют отростки миоэпителиальной клетки. Образованные цепью параллельно лежащих миофиламент, миофибриллы подходят к плазмалемме и прикрепляются к мембране клетки.

Место непосредственного контакта миофибриллы и клеточной мембраны отличается повышенной осмиофильностью (полудесмосома). Возможно, что в этом месте формируется контакт миофибрилла — мембрана миоэпителия — базальная мембрана, который служит эффективным сокращению альвеолы. В зрелой миоэпителиальной клетке практически вся цитоплазма занята структурами сократительного клеточного аппарата и только в перинуклеарной зоне видны каналы гладкого эндоплазматического ретикулума и митохондрии. Данные ультраструктурного анализа позволяют предполагать наличие универсального механизма развития сокращения, предполагающего взаимопроникновение миофиламент в соответствии с принципом «скользящих нитей». Степень взаимопроникновения миофиламент определяется содержанием внутриклеточного ионизированного кальция,

формирующего «мостики» между филаментами. В конечном счете, основным «детонатором» сокращения миоэпителия является кальций, а степень его «откачки», то есть удаления или связывания кальция определяет темпы расслабления. Наиболее перспективной при исследовании судьбы внутриклеточного кальция оказалась методика электронно-микроскопической гистохимии.

Рассматривая распределение продукта реакции осаждения Ca^{2+} в покоящейся миоэпителиальной клетке можно отметить практически полное отсутствие электронно-плотных гранул в зоне расположения миофибрилл. Примечательно, что в цитоплазме миоэпителиальной клетки отмечается два внутриклеточных компартмента, в которых обнаруживается электронно-плотный продукт реакции, свидетельствующий об аккумуляции Ca^{2+} — это каналы эндоплазматического ретикулума и примембранные везикулярные структуры. Важно отметить, что по степени связывания продукта реакции примембранные везикулы существенно различаются: при локализации продукта реакции в полости везикулы глыбки преципитата локализованы в центре пузырька, а при периферическом расположении продукта реакции перистые гранулы преципитата отмечены на наружной поверхности пузырька. Необходимо заметить, что обнаруживаются и везикулы, не содержащие продукта реакции, либо тонкодисперсный продукт реакции находится в непосредственной близости от везикулярных структур. Эта гетерогенность в распределении продукта реакции отражает, по-видимому, ситуацию динамического равновесия, обеспечивающего достаточно эффективное удаление Ca^{2+} из миоплазмы и расслабление миоэпителиальной клетки. Анализ ионных механизмов, обеспечивающих регуляцию сократительной активности миоэпителиальных клеток, проведен с использованием ряда веществ, избирательно влияющих на различные стороны деятельности миоэпителиальной клетки и на сопутствующие им изменения мембранного транспорта. В качестве основной задачи рассматривался транспорт кальция при действии окситоцина, обеспечивающего интенсивную сократительную реакцию миоэпителиальных клеток. Аналогичное выведение молока из альвеолы в результате активации миоэпителиальных клеток воспроизводили, изменяя состояние плазматической мембраны. Зарегистрировано развитие сокращений при деполяризации мембраны, вызванных действием убаина, электрического тока и повышением концентрации ионов калия в окружающей альвеолы среде. Эти экспериментальные воздействия позволяют выявить наличие в мембране клетки потенциалозависимых кальциевых каналов.

Анализ блокады сокращений миоэпителиальных клеток в результате действия катехоламинов, проведенный с применением деполяризующих мембрану: убаина и электрического импульса, доказал возможность восстановления сократительной активности и эффективность воздействий, направленных на освобождение мембраносвязанного

кальция. Наряду с потенциалозависимыми каналами, выявлены конкурентные взаимоотношения между натрием и кальцием, причем подавление транспорта натрия тетродотоксином приводит к стимуляции сокращений, вызванных окситоцином. Ингибиторы транспорта кальция Д-600 и роданид калия приводят к развитию сокращения, обеспечивая, очевидно, запирающие выводящих кальциевых каналов. В свою очередь, действие ионофора X-537 А, который, встраиваясь в мембрану, увеличивает пассивную кальциевую проницаемость, подавляет сократительную реакцию за счет утечки кальция. Полученные экспериментальные данные позволяют говорить, во-первых, о возможности активного транспорта кальция в цитоплазму миоэпителиальных клеток в результате деятельности Ca^{2+} -АТФ-азы и щелочной фосфатазы и, во-вторых, о регуляции тонуса миоэпителиальных клеток в результате функционирования селективных кальциевых каналов. Наряду с этими процессами, следует учитывать возможность депонирования кальция внутриклеточными структурами, в частности, митохондриями. В связи с этим процессом определенный интерес представляют опыты с действием кофеина, который существенно подавляет сократительную активность миоэпителиальных клеток. Кофеин, как показали исследования, проведенные на гладкомышечных клетках, обеспечивает увеличение связывания кальция в митохондриальном матриксе, и в соответствии с этим снижение сокращений можно объяснить уменьшением цитоплазматической концентрации кальция.

Воздействие окситоцина, обеспечивающего сокращение миоэпителиальной клетки, обнаруживает характерную для контрактуры картину — увеличение электронной плотности в зоне миофибрилл, формирование глубоких складок на наружной поверхности плазмалеммы миоэпителиальной клетки. Важно отметить, что при развитии контрактуры миоэпителиальной клетки в примембранной зоне практически полностью отсутствуют везикулярные структуры. Принципиально важно подчеркнуть, что сокращению миоэпителиальной клетки соответствует увеличение миоплазматического содержания Ca^{2+} и локализация продукта реакции в пространстве между миофибриллами. Обращает внимание и наличие мелкодисперсного продукта реакции в примембранной зоне у основания глубоких складок. Весьма важным для понимания функционирования миоэпителиальных клеток является процесс межклеточной кооперации, осуществляемый за счет деятельности щелевых контактов, в зоне которых обнаруживается высокая концентрация электронно-плотного осадка реакции. Очевидно, что данная морфологическая картина является свидетельством функциональных изменений, сопровождающих сократительную реакцию миоэпителиальной клетки: депонированный в структурах эндоплазматического ретикула и примембранных везикулах Ca^{2+} при воздействии окситоцина освобождается и перемещается в цитоплазму, где и взаимодействует с элементами сократительного аппарата. Выявленные особенности

деятельности миоэпителиальных клеток позволяют конкретизировать систему регуляции «ведущей» части клеточного ансамбля. Использование механизмов межклеточных взаимоотношений позволяет наметить пути управления альвеолами и секреторным процессом в целом. Экспериментально доказана возможность восстановления сократительной деятельности миоэпителиальных клеток, нарушенной катехоламиновой блокадой, что обеспечивает нормальное секретообразование.

Анализируя роль межклеточных взаимоотношений в деятельности различных структурных компонентов альвеолярного отдела молочной железы, необходимо рассмотреть не только контакты между клетками, но и те функциональные связи, которые складываются в ходе морфогенетических процессов и служат необходимым условием эффективной работы органа. Примером тесных функциональных отношений является взаимоотношение клеточных ансамблей железистой паренхимы и системы васкуляризации.

Функциональное состояние миоэпителия и процессы выведения молока в целом приобретают исключительно важное значение для обеспечения секреторного процесса. Как показывает опыт, торможение молоковыведения и неполное опорожнение молочной железы сказывается и на секреторной деятельности молочной железы. Одним из основных факторов, способных вызвать эффект торможения сократительной деятельности миоэпителия, является, по общему мнению, увеличение концентрации катехоламинов в среде, окружающей миоэпителиальные клетки. Причиной увеличения содержания катехоламинов обычно считается эмоциональный сдвиг, возникающий при наличии неадекватных раздражителей в стрессовых ситуациях. Наряду с сужением протоков выводящей системы и генерализованной вазоконстрикцией, снижающей поступление крови в молочную железу с последующим нарушением поставки веществ, предшественников секрета, кислорода и физиологически активных веществ, для миоэпителиальных клеток характерно непосредственное, вызванное действием катехоламинов, торможение сократительной активности.

Применение фармакологического анализа позволило выяснить, что катехоламины блокируют сокращения миоэпителия, вызванные аппликацией ОК за счет взаимодействия с β -адренорецепторами, расположенными, очевидно, на мембране миоэпителиальных клеток. Вазоконстрикция обеспечивается в молочной железе взаимодействием катехоламинов с α -адренорецепторами. В настоящее время трудно с достаточной точностью указать источник повышения концентрации катехоламинов в молочной железе. Равновероятно и выделение катехоламинов из терминалей нервных волокон, образующих периваскулярные сплетения и поступление адреналина с током крови из мозгового вещества надпочечников. Следует отметить, что даже у наркотизированных животных в молочной железе поддерживается некоторый уровень катехоламинов, способный несколько тормозить сократительную реакцию, поскольку введение

β -адренолитиков приводило к более интенсивному выделению молока. О наличии местной реакции, обусловленной выделением катехоламинов из терминалей адренергических нервных волокон, свидетельствует воспроизведение адренолитического эффекта при денервации молочной железы, проведенной на уровне спинного мозга или дорсальных корешков спинномозговых нервов. Если разрез спинного мозга проводился на уровне последних грудных позвонков (Т-10 и Т-11), то адренолитический эффект проявлялся на брюшных железах и не затрагивал грудные. Таким образом, можно проследить изменение сократительной реакции миоэпителиальных клеток в ответ на воздействие ОК за счет изменения функционального состояния сократительного аппарата. Причем проявляются противоположно направленные тенденции: повышение уровня АХ, наступающее в результате снижения его ферментативного гидролиза, обеспечивает увеличение интенсивности сокращений миоэпителия; катехоламины же тормозят сократительную реакцию, и адренолитики способны восстановить реакцию миоэпителия. На этом основании вполне очевидно наличие нервного контроля за функциональным состоянием миоэпителиальных клеток. Зависимость тонуса миоэпителиальных клеток от иннервации органа представлена в морфологических исследованиях, отмечающих расширение просвета альвеол при денервации молочной железы различных видов животных. Вместе с этим при денервации половины вымени козы наблюдается укорочение латентного периода рефлекса молоковыведения, связанное с повышением чувствительности к питуитрину, суммарная вытяжка задней доли гипофиза, что согласуется с данными о снятии тормозящего влияния катехоламинов, наступающем при нарушении эфферентной иннервации.

Принципиально важным в рассматриваемой реакции альвеол является вопрос о связи деформации миоэпителиальной клетки с актом сокращения. При подведении микроэлектрода к альвеоле и внедрении его кончика в секреторные клетки в большинстве случаев альвеолы не сокращаются. Значительно реже можно наблюдать, как микроэлектрод при прикосновении к альвеоле вызывает ее сокращение. Эти различия в реакции альвеол позволяют допустить, что при механическом раздражении миоэпителиальных клеток происходит их возбуждение и развитие сокращения. Вероятно, деформация миоэпителиальной клетки изменяет натяжение ПМ и обуславливает изменение ее проницаемости с последующим развитием сокращения.

Необходимо учитывать также и деформационные изменения, возникающие при заполнении просвета альвеолы молоком. С увеличением количества молока и растяжением альвеолярной стенки отмечается возрастание силы сокращения альвеолы в ответ на воздействие ОК. Непосредственное раздражение миоэпителия за счет растяжения альвеолы может, вероятно, вызывать процесс сброса альвеолярного содержимого в емкостную систему железы при переполнении альвеолы.

1.3.3. Взаимодействие между секреторными клетками

Ранее уже отмечалось, что для сохранения секреторной функции в большинстве секреторных органов недостаточно единичной клетки, она может работать только в составе специфически соединенного клеточного комплекса, являющегося функциональной единицей органа. Для практически всех экзокринных желез такой «неделимой» единицей является альвеола или ацинус. В большинстве случаев выделенная из привычного окружения секреторная клетка не способна отвечать на физиологически активные воздействия. При анализе межклеточного взаимодействия представляли, прежде всего, интерес возможные пути общения между секреторными клетками, а также пути, по которым воспринимаются регулирующие деятельность железистых клеток сигналы. Из различных типов межклеточных соединений щелевые контакты являются наиболее перспективным претендентом на роль морфологической основы межклеточной коммуникации. Наиболее убедительным фактом для разрешения проблемы высокой проницаемости является обнаружение специальных гидрофильных каналов, пересекающих межклеточное пространство. Можно сказать, что клетки «стыкуются» друг с другом и обмениваются ионами и низкомолекулярными веществами: метаболитами, циклическими нуклеотидами, АТФ, то есть внутриклеточными сигнальными веществами. Для молочной железы известны данные электрофизиологического исследования коэффициента электрической связи (КЭС). Однако наличие электрической связи между клетками в культуре нормальной и неопластически измененной ткани молочной железы не может служить основанием для окончательного утверждения о существовании межклеточной кооперации. Такое заключение можно сделать только на основании прямого эксперимента, демонстрирующего переход метки из одной клетки в соседние. Кроме того, о наличии согласованного ответа клеток может также говорить однотипное изменение некоторых параметров клеток, например величины мембранного потенциала, постепенно вовлекаемых в общую реакцию альвеолы.

Анализ межклеточных коммуникаций потребовал поиска высокопроницаемых контактов с применением метода внутриклеточных меток. Основой для проведения этих экспериментов явилась прижизненная микроскопия молочной железы. В качестве внутриклеточной метки использовали флюоросцеин Na (молекулярная масса 330) и проционовый желтый (молекулярная масса 660), которые ионофоретически инъецировали в клетку. Вещества, предназначенные для микроинъекции (насыщенные водные растворы проционового желтого и флюоросцеина), вводили в микропипетки с диаметром кончика менее 1 мкм. Ионы красителя выводили из микропипетки ионофоретически. Микроинъекции не повреждали клетки и после выведения микроэлектрода регистрировали обратный скачок потенциала, равный по величине мембранному потенциалу, зарегистрированному до микроинъекции. После микроинъекции

регистрировали флуоресценцию красителя при освещении возбуждающим светом ($\lambda_{\max} = 350$ нм). Свет флуоресценции выделяли запирающими светофильтрами ($\lambda_{\max} = 540$ нм). Наличие флуорохрома в клетке и его распространение в соседние клетки регистрировали фотографически. Изучение распространения инъецированных в соседние клетки флуорохромов показало, что в течение 10–15 мин после введения они способны проникать в 2–3 рядом лежащие клетки. Проведенное исследование с использованием ионофоретической микроинъекции внутрь клетки маркеров типа проционового желтого или флуоресцеина позволило не только осуществить маркировку отдельных секреторных клеток, но и проследить распространение инъецированных в секреторную клетку флуорохромов.

Таким образом, есть основания утверждать, что реакция секреторных клеток на воздействие физиологически активных веществ, в частности окситоцина, может продлеваться за счет взаимодействия между самими секреторными клетками. Такое взаимодействие может рассматриваться как один из механизмов координации деятельности секреторных клеток в пределах альвеолы молочной железы, где начальная реакция части клеток может сдерживаться за счет инерции остальных клеточных элементов. В этом случае особенно важно проследить развитие реакции железистых клеток на инициацию секреторной активности. Достоверным показателем межклеточной кооперации в альвеоле молочной железы может быть однонаправленное изменение мембранного потенциала секреторных клеток, поскольку электрофизиологические исследования мембранного потенциала секреторных клеток молочной железы показали, что уровень трансмембранной разности потенциалов тесно связан с функциональным состоянием клеток железистого эпителия.

Принципиально важным является вопрос о циклической деятельности секреторной клетки, причем секреторный цикл в молочной железе складывается из ряда последовательных фаз развивающегося секреторного процесса. Как уже отмечалось, нарушение секреции и невозможность начала нового секреторного цикла в клетках различных секреторных органов достигается в результате прекращения удаления ранее синтезированного секрета и накопления секреторного продукта в полости альвеолы или ацинуса. Измерения мембранного потенциала в молочной железе показало, что значения трансмембранной разности потенциалов в секреторных клетках молочной железы в среднем колеблются в пределах от 20 до 40 мВ. Наполнение секретом молочной железы у мышей в условиях более длительного отсаживания от детенышей до 5–6 ч обусловило снижение среднего уровня мембранного потенциала до 21 ± 2 мВ, что позволяет говорить о связи биоэлектрической активности секреторных клеток и их функционального состояния. Детализируя изменения состояния в ходе начальных этапов секреторного цикла, предпринято изучение уровня мембранного потенциала после выведения ранее синтезированного молока из просвета альвеолы под влиянием апплицируемого на поверхность органа окситоцина (в кон-

центрации 0,005 МЕ/мл). Измерения мембранного потенциала секреторных клеток в течение 2 ч после применения окситоцина позволили отметить существенные изменения в величине и частоте регистрируемых значений трансмембранной разности потенциалов. Уже в первые 5 мин наступает отчетливое увеличение количества клеток с уровнем мембранного потенциала в пределах 41–50 и 51–60 мВ. Эти изменения происходят за счет уменьшения количества клеток с мембранным потенциалом в пределах 11–20 и 21–30 мВ. Среднее значение мембранного потенциала устанавливается на уровне 40 ± 2 мВ ($p < 0,001$). В последующие после воздействия окситоцина 20 мин наблюдается дальнейшее перераспределение значений мембранного потенциала с явным преобладанием клеток со средним значением мембранного потенциала в пределах от 31 до 40 мВ. Важно отметить, что наблюдаемые изменения согласуются с результатами опытов, в которых изменения мембранного потенциала прослеживались в отдельных клетках при условии длительного отведения трансмембранной разности потенциалов. Аппликация окситоцина в аналогичной концентрации приводит к гиперполяризации мембраны секреторной клетки в среднем на 12 ± 1 мВ. Результаты приведенных опытов дают основания утверждать, что в этих случаях регистрируется реакция, характерная для активации секреторных клеток молочной железы, инициации секреторного цикла. Вполне очевидно, что через 60 мин после аппликации окситоцина начинается увеличение числа клеток с уровнем мембранного потенциала в пределах 31–40 мВ, достигающие 45 % через 16–20 мин. Таким образом, увеличение количества клеток с мембранным потенциалом в пределах 31–40 мВ, происходящее не сразу, а спустя некоторое время, указывает на наличие межклеточных взаимодействий между секреторными клетками альвеол молочной железы. Оценивая возможности высокопроницаемых контактов, которые в секреторных органах представлены исключительно широко, важно подчеркнуть, что механизмы межклеточной интеграции способны организовать коллективный ответ большинства клеток ткани на регулирующие воздействия. При этом на сигнал извне может отвечать только незначительная часть располагающих соответствующими рецепторами клеток, а дальнейшее распределение реакции, то есть вовлечение в работу большинства клеток, определяется обменом между клетками веществами-регуляторами, которыми могут быть и циклические нуклеотиды, и ионы кальция. Эта точка зрения подтверждается данными приведенного выше исследования изменений мембранного потенциала секреторных клеток молочной железы в ответ на действие нейрогипофизарного гормона окситоцина. Характерная для активации секреторного цикла гиперполяризация мембраны отмечалась вначале только у 33 % клеток и только спустя 15–20 мин количество клеток, изменивших уровень мембранного потенциала и, следовательно, вовлеченных в реакцию, возрастает до 45 % и более. Таким образом, в экспериментальных условиях обнаружены

клетки-«лидеры», первыми реагирующие на физиологический стимул, и отмечены клетки с отставленной реакцией. Наряду с электрофизиологическими данными, рассматривающими процесс «подтягивания отстающих» клеток, можно воспользоваться электронно-микроскопическими данными, полученными при фиксации материала в период развития реакции клеток молочной железы на физиологически активные воздействия. Весьма существенно, что соседние клетки могут различаться по функциональному состоянию: если в одной из клеток реакция активации секреции уже началась, наблюдается увеличение просвета каналов эндоплазматического ретикулума, просветлена гиалоплазма, расширено перинуклеарное пространство, то в сопредельной ей секреторной клетке эти изменения еще не наступили. Следует заметить, что система высокопроницаемых контактов, объединяя клетки в функциональный синцитий, позволяет сохранить их клеточную обособленность. Любое повреждение клеточного пласта в результате слушивания части секреторных клеток или миграции лимфоцитов в просвет альвеолы не приводит к нарушению работы всей альвеолы. Возрастает сопротивление контактных мембран и нормальные клетки изолируются от поврежденных. Этот процесс развивается в результате значительного повышения внутриклеточной концентрации Na^+ или Ca^{2+} . По данным экспериментального исследования проницаемости высокопроницаемых контактов убаин, блокирующий работу Na^+ , K^+ -АТФ-азы и накапливающийся в цитоплазме клетки, приводит к запираанию щелевого контакта. Действие окситоцина на секреторные клетки молочной железы связано с эффектом функционального набухания секреторных клеток, наблюдающимся в начальный период (10 мин) действия гормона. Основными внутриклеточными компонентами, обнаруживающими реакцию набухания, являются каналы эндоплазматического ретикулума, перинуклеарное пространство, митохондрии и ядро клетки. Применяя флюорометрический анализ содержания РНК, можно установить согласование изменений объема секреторных клеток и их биосинтетической активности. Важно отметить, что и объем клеток, и содержание в них РНК имеют максимальные значения на начальных стадиях реакции клеток на окситоцин, при этом действие убаина существенно сказывается на изменении объема клеток и на содержании в них РНК. В условиях действия убаина рецепция окситоцина не нарушается, о чем можно судить по полноценной и даже увеличенной сократительной реакции миоэпителиальных клеток. Можно думать, что в данной ситуации происходит подавление последующих этапов передачи регулирующего воздействия окситоцина в результате блокады межклеточных коммуникаций, вызванной повышением внутриклеточной концентрации Na^+ . Оценивая физиологический смысл рассматриваемых межклеточных взаимоотношений, важно отметить, что уравнивание и синхронизация клеточных реакций — качество, явно необходимое для организации функций многих

органов, которые в ходе рефлекторных реакций должны обеспечить выход из клеток большого количества секреторного продукта или действовать одновременно большое количество клеточных элементов. Способность «навязывать» клеточному сообществу новые свойства доступна только определенному количеству клеток, при меньшем же количестве «возмущающих» систему клеточных элементов стабилизирующие свойства ткани способны подавлять возможные изменения. Необходимо упомянуть и такую особенность формирования высокопроницаемых контактов, как их преимущественное распространение между клетками с однотипной дифференцировкой (гомотопические связи). Это положение справедливо для организации взаимодействия между секреторными клетками, формирующими монослой альвеолярного эпителия, и миоэпителиальными клетками, объединенными в функциональный синцитий на поверхности альвеол и протоков.

Оценивая возможности высокопроницаемых контактов, которые в секреторных органах представлены исключительно широко, важно подчеркнуть, что механизмы межклеточной интеграции способны организовать коллективный ответ большинства клеток ткани на регулирующие воздействия. При этом на сигнал извне может отвечать только незначительная часть располагающих соответствующими рецепторами клеток, а дальнейшее распределение реакции, вовлечение в работу большинства клеток определяется обменом между клетками веществами-регуляторами, которыми могут быть и циклические нуклеотиды, и ионы кальция. Эта точка зрения подтверждается данными приведенного выше исследования изменений мембранного потенциала секреторных клеток молочной железы в ответ на действие нейрогипофизарного гормона окситоцина. Характерная для активации секреторного цикла гиперполяризация мембраны отмечалась вначале только у 33 % клеток и только спустя 15–20 мин количество клеток, изменивших уровень мембранного потенциала и, следовательно, вовлеченных в реакцию, возросло до 45 % и более.

Таким образом, в экспериментальных условиях, исключающих неравномерность воздействия — при аппликации физиологически активного вещества на поверхность молочной железы и, несомненно, эффективной диффузии тестирующего раствора в пределах альвеолы обнаружены клетки-«лидеры», первыми реагирующие на физиологический стимул, и отмечены клетки с отставленной реакцией. Наряду с электрофизиологическими данными, рассматривающими процесс «подтягивания отстающих» клеток, авторы располагают и собственными электронно-микроскопическими данными, полученными при фиксации материала в период развития реакции клеток молочной железы на физиологически активные воздействия. Весьма существенно, что соседние клетки могут различаться по функциональному состоянию: если в одной из клеток реакция активации секреции уже началась, наблюдается увеличение просвета каналов эндоплазматического ретикулама, просветлена гиалоплазма,

расширено перинуклеарное пространство, то в сопредельной ей секреторной клетке эти изменения еще не наступили.

Следует заметить, что система высокопроницаемых контактов, объединяя клетки в функциональный синцитий, позволяет сохранить их клеточную обособленность. Любое повреждение клеточного пласта в результате слушивания части секреторных клеток или миграции лимфоцитов в просвет альвеолы не приводит к нарушению работы всей альвеолы. Возрастает сопротивление контактных мембран и нормальные клетки изолируются от поврежденных. Этот процесс развивается в результате значительного повышения внутриклеточной концентрации Na^+ или Ca^{2+} . Убаин, блокирующий работу Na^+ , K^+ -АТФ-азы, приводит к запиранию щелевого контакта. Моделируя повышение внутриклеточной концентрации Na^+ , применялся убаин в концентрации (10^{-4} М) в течение 20 мин, предваряя им действие окситоцина.

Морфометрические измерения проводили, измеряя большой и малый диаметры клеток и вычисляя объем по формуле объема эллипсоида вращения:

$$V = AB^2/6,$$

где V — объем структуры;
 A и B — большой и малый диаметры эллипса, в который вписывались клетки и их ядра.

Анализ нуклеиновых кислот проведен на материале, фиксированном по Карнуа и залитом в парафин. Использованы окраски ДНК и РНК по Унна, суммарных нуклеиновых кислот по Эйнарсону и ДНК по Фельгену. Измерение ДНК и суммарного содержания ДНК+РНК проводили на микроскопе МУФ-6 при длине волны 546 нм с последующим сканированием фото негатива на денситометре *Hilger & Watts*. Спектрофотометрическое исследование нуклеиновых кислот проводили с учетом требований, предъявляемых к фотографическому варианту. Наряду с весьма трудоемким методом адсорбционной спектрофотометрии, широко использован флюорометрический метод определения содержания РНК, основанный на применении люминесцирующего реактива типа Шиффа — риванол SO_2 . При проведении флюорометрии РНК с использованием люминесцентного микроскопа МЛ-4, контролировали интенсивность светового потока, возбуждающего флуоресценцию (4 % света возбуждения отражалось кварцевой пластиной и регистрировалось самостоятельным фотоэлектронным умножителем) и строго ограничивали время замера флуоресценции (1–2 с) с целью предупреждения фотохимического разрушения флуорохрома.

Действие окситоцина на секреторные клетки молочной железы связано с обнаруженным эффектом функционального набухания секреторных клеток, наблюдающимся в начальный период (10 мин) действия гормона. Основными внутриклеточными компонентами, обнаруживаю-

щими реакцию набухания, являются каналы эндоплазматического ретикула, перинуклеарное пространство, митохондрии и ядро клетки. Применяя флуориметрический анализ содержания РНК, можно установить согласование изменений объема секреторных клеток их биосинтетической активности. Важно отметить, что и объем клеток, и содержание в них РНК имеют максимальные значения на начальных стадиях реакции клеток на окситоцин. Действие убаина существенно сказывается на изменении объема клеток и на содержании в них РНК. В условиях действия убаина рецепция окситоцина не нарушается, о чем можно судить по полноценной и даже увеличенной сократительной реакции миоэпителиальных клеток. Можно думать, что в данной ситуации происходит подавление последующих этапов передачи регулирующего воздействия окситоцина в результате блокады межклеточных коммуникаций, вызванной повышением внутриклеточной концентрации Na^+ . При этом в секреторных клетках не происходит вовлечения основной массы клеток альвеолы в согласованную реакцию.

Необходимо упомянуть и такую особенность формирования высокопроницаемых контактов, как их преимущественное распространение между клетками с однотипной дифференцировкой (гомотопические связи). Это положение справедливо для организации взаимодействия между секреторными клетками, формирующими монослой альвеолярного эпителия и миоэпителиальными клетками, объединенными в функциональный синцитий на поверхности альвеол и протоков.

Замыкательный комплекс. Латеральные поверхности клетки, наряду с транспортными функциями, принимают участие в формировании клеточного пласта, образуя десмосомы и замыкательные пластинки. Ультраструктура десмосом характеризуется, прежде всего, наличием в цитоплазме тесно прилегающих к мембране обеих контактирующих клеток скоплений электронно-плотного материала, который отделяется промежутками в 40 \AA от ПМ. Поверхностные мембраны контактирующих секреторных клеток в зоне десмосом никогда не сливаются, в отличие от замыкательных пластинок. Наряду с десмосомами, в соединении эпителиального слоя альвеолы принимают участие замыкательные пластинки, расположенные в апикальных зонах смежных поверхностей клеток. Непосредственно к апикальной поверхности клеток примыкает *zonula occludens* — своеобразное мембранное образование, сформированное в результате слияния наружных слоев мембран соседних клеток, имеющее по данным электронной микроскопии пятислойную структуру. С введением в практику электронно-микроскопического исследования техники снятия реплик со сколов замороженной ткани в секреторном эпителии молочной железы в *z. occludens* обнаружены взаимопроникающие изгибы и гребни, образованные слившимися ПМ. Плотное соединение ПМ в этом участке клеток отделяет просвет альвеолы от внеклеточного пространства, и как показало электронно-гистохимическое исследование, Na^+ проникает по межклеточным промежуткам только до *z. occludens*.

В некотором удалении от апикальной поверхности и *z. occludens* расположена *z. adhaerens* — участок плотного прилегания МП, в котором слияния поверхностных слоев не происходит. Наряду с созданием барьера между просветом альвеолы и межклеточным пространством соединение клеток в зоне замыкательного комплекса имеет значение и для передачи информации от одной секреторной клетки к соседней клетке.

Оценивая свойства мультиклеточного сообщества, следует остановиться и на других характеристиках альвеолы, которые они приобретают в результате объединения клеток в структурном модуле.

Плотные контакты в структуре секреторного эпителия. Клетки секреторных эпителиев, формирующих полостные структуры, взаимодействуют друг с другом в специализированных участках плазматической мембраны. В молочной железе для поддержания целостности плотных контактов секреторного эпителия имеет значение не только содержание ионов Ca^{2+} со стороны базально-латеральной плазматической мембраны, но и его количество в полости альвеолы. Таким образом, наличие ионов Ca^{2+} в тканевой жидкости, а также в составе секрета является, по-видимому, необходимым условием для поддержания механических и барьерных функций секреторного эпителия альвеол молочной железы. Плотные соединения формируют узкую непрерывную структуру, которая связывает все эпителиальные клетки в апикальном участке и регулирует перемещение различных веществ по парацеллюлярному пути. Состояние плотных межклеточных контактов может меняться при различных функциональных состояниях органа. У лактирующих животных скорость поступления ионов Na^+ и Cl^- из крови в молоко уменьшается в начальный период лактации. Это происходит потому, что плотные контакты практически полностью закрываются после родов.

1.3.4. Барьерные свойства секреторного эпителия

Барьерные свойства секреторного эпителия. Исследования последних лет позволяют установить, что различные эпителиальные ткани могут существенно различаться по своей проницаемости. Характеризуя эпителиальные слои высокой проницаемости (проксимальные трубочки почки, эпителий желчного пузыря), можно отметить низкое электрическое сопротивление ($5-100 \text{ Ом/см}^2$) и отсутствие значительного ионного гетерогенитета, с которым связана величина трансэпителиальной разности потенциалов. Показано, что в этих эпителиальных образованиях низкое электрическое сопротивление обусловлено тем, что структуры «терминального замка» имеют «течь» и поэтому ионы и вода имеют возможность проходить мимо клеток по околоклеточному (шунтирующему) пути. В случае низкой проницаемости эпителия (кожа, эпителий мочевого пузыря, мезотелий и т. д.) наблюдается высокое электрическое сопротивление ($1-1,5 \text{ кОм/см}^2$), генерируется значительная трансэпителиальная

разность потенциалов и регистрируются существенные изменения осмотического градиента. В большинстве эпителиальных органов предполагается, что поток воды и входящих в состав секрета солей формируется в результате деятельности ионтранспортирующих систем клеточных мембран, создающих внутриклеточный осмотический градиент.

Важной особенностью эпителия молочной железы является его пограничное расположение между молоком и межклеточным пространством, которые весьма различаются по своему составу. С момента формирования в молочивный период полноценной структуры замыкательных пластинок («терминального замка»), представленных плотными контактами, слой секреторного эпителия непроницаем для лактозы и сахарозы, а также для других маркеров внеклеточного пространства — пероксидазы и лантана. По последним данным специального исследования, проведенного на молочных железах лабораторных и сельскохозяйственных животных (мышей и коз), показано наличие значительной трансэпителиальной разности потенциалов (14:38 мВ) и трансэпителиального сопротивления ($0,4 \text{ кОм/см}^2$).

Существование своеобразного «гемато-молочного» барьера поддерживается на протяжении лактационного периода вплоть до инволюции клеток железистого эпителия. При изоосмотичности молока относительно плазмы крови существенные различия в ионном составе интерстициальной жидкости и молока определяют наличие трансэпителиальной разности потенциалов. Кроме того, одной из характерных особенностей дифференцированной клетки секреторного эпителия является разделение ее на апикальную и базальную зоны, весьма различающиеся по структуре и тинкториальным свойствам. Трансэпителиальная разность потенциалов, зарегистрированная при конюлировании молочной железы сельскохозяйственных животных, снижалась до нуля при действии окситоцина. Вместе с тем это утверждение, очевидно, не соответствует действительности, и как показали результаты специального исследования, при воздействии на молочную железу окситоцина и ацетилхолина наблюдается некоторое снижение трансэпителиального сопротивления (на 28 и 24 % соответственно), однако о шунтировании плотного контакта не может идти и речи. Данные наблюдения послужили основанием для предположения о временном «размыкающем» эффекте плотного контакта, который прекращает свое существование или снижает эффективность при действии окситоцина, открывая «парацеллюлярный» путь. Однако этому предположению противоречат сведения о высокой механической прочности плотного контакта, его гибкости и способности менять конфигурацию в зависимости от физиологического состояния ткани. Кроме того, при действии окситоцина по данным сканирующей электронной микроскопии длина плотного контакта уменьшается с 60 до 42 мкм в связи с изменением формы клеток при действии окситоцина: их переходом от уплощенных в растянутой альвеоле к цилиндрическим в свободной от молока.

Можно предположить, что в результате стимуляции миграции лейкоцитов в полость альвеолы, «прошивающих» эпителиальный пласт, нарушается его «герметичность». В то же время электронно-микроскопическое исследование лейкоцитов, проникающих через эпителий в полость альвеолы, показало, что на всех стадиях этого процесса клетки альвеолярного эпителия плотно прилегают к мигрирующей клетке, не открывая межклеточной щели, и только в зоне терминального замка лейкоциты разрушают плотный контакт, проникая в полость альвеолы. Эти противоречия обусловили необходимость прямой экспериментальной проверки проницаемости железистого эпителия при разных функциональных состояниях.

В качестве маркеров использованы пероксидаза хрена и флуорохром флуоресцеин Na, причем отличительной особенностью настоящей работы явилось внутрипротоковое введение применяемых в опыте веществ. Модификация экспериментальных условий позволила снять многие возражения, которые могли возникнуть при анализе свойств гемато-молочного барьера при физиологической реакции ткани. Внутрипротоковое введение маркеров проводили в условиях прижизненной микроскопии молочной железы лактирующей белой мыши. Под контролем стереоскопического микроскопа в препарате молочной железы выделяли главный выводящий проток в области, прилегающей к тканям соска. Препаровка протока включала удаление окружающей соединительной ткани и подведение лигатуры. В разрез стенки выводящего протока вводили тонкую полиэтиленовую канюлю (0,1 мм), которую закрепляли в протоке лигатурой. Через введенную в проток канюлю в просвет емкостной системы железы инъецировали 0,2 мл раствора пероксидазы или флуорохрома. После распределения в протоковой системе маркирующего вещества приступали к получению образцов для последующего морфологического исследования. Для предотвращения вытекания маркера (пероксидазы хрена) образцы ткани иссекали, предварительно зажав участок паренхимы в специально изготовленном зажиме. Конструкция зажима обеспечивала надежное пережатие ткани вокруг удаленного образца и отсутствие повреждающих воздействий на сам образец. Последующие этапы подготовки ткани для морфологического исследования (фиксация, проведение гистохимической реакции, выявления пероксидазы, обезвоживание) проводили на закрепленном в зажиме образце. Из обезвоженных образцов готовили блоки для световой (заливка в парафин) и электронной (заключение в аралдит) микроскопии. Часть образцов использована для приготовления тотальных препаратов, для чего производилось просветление в ксилоле и заключение в полистирол. Для исследования распределения флуоресцеина Na использовали прижизненную флуоресцентную микроскопию и фотографическую регистрацию флуоресценции маркера.

В любой период опыта железистый эпителий молочной железы непроницаем для пероксидазы хрена. По данным электронной микроскопии

проникновение пероксидазы ограничивается зоной контакта. Действие окситоцина приводит к характерному изменению объема альвеолы и формы клеток, однако выхода маркера в этом случае не происходит. К аналогичному выводу приводит и прижизненная флуоресцентная микроскопия: до и после воздействия окситоцина в физиологических дозировках распространение флуорохрома ограничено полостью альвеол и не позволяют допустить наличие «парацеллюлярного» пути проникновения веществ из межклеточного пространства в полость альвеолы. Обсуждая результаты этого эксперимента, необходимо отметить, что протоковая инъекция маркера является весьма информативной при анализе проницаемости межклеточных барьеров в различных отделах секреторного эпителия. Вместе с этим данные внутривнутрипротоковой инъекции маркера, проведенной *in vivo*, хорошо согласуются с результатами исследования распределения пероксидазы в секреторных клетках молочной железы в условиях культивирования эксплантатов молочной железы в среде, содержащей пероксидазу. Общим в результатах этих исследований оказалась возможность проникновения маркера в цитоплазму клетки в составе гигантских окаймленных пузырьков. Эти данные предполагают наличие на апикальной поверхности клетки активного пиноцитоза, соседствующего с экзоцитозом, обеспечивающим экструзию секреторного продукта. Таким образом, на основании проведенного исследования можно говорить о существенном значении барьерных свойств альвеолы молочной железы даже при развитии физиологической реакции на окситоцин. Примечательно, что в период влияния окситоцина можно ожидать массивное выведение в полость альвеолы вакуолей Гольджи, содержащих значительное количество осмотически активной лактозы. Под влиянием возрастания осмотического градиента возможно развитие существенных изменений в проницаемости ионов, которое и было выявлено при введении гиперосмотических веществ в полость молочной железы лактирующих коз. Отрицая нарушение целостности эпителия под влиянием гиперосмотических воздействий, автор этой работы предположил возможность участия локальных осмотических градиентов в распределении ионов в апикальной части клетки и просвете альвеолы молочной железы. Более определенно об этих процессах можно судить на основании работы Ю. А. Толкунова (1993), в которой продемонстрирована неизменность изменений трансэпителиального сопротiwвления и разности потенциалов при первом и последующих воздействиях ацетилхолина и окситоцина. Возникновение осмотического градиента при экзоцитозе секреторных гранул не сказывается на электрических параметрах железистого эпителия. Эти данные в определенной степени снимают вопрос о существовании окооклеточного шунта в деятельности альвеол молочной железы и поддерживают мнение, основанное на исследовании ультраструктуры плотных контактов, которые надежно отгораживают молочное пространство от интерстициальной жидкости. Следует, однако, отметить, что в функционировании молочных желез

сельскохозяйственных животных можно выявить периоды усиленной десквамации эпителия альвеол и попадание лактозы в кровь с последующим ее выведением почками (лактозурия).

Между накопленным в емкостной системе вымени молоком, с одной стороны, и тканевой жидкостью вымени и кровью, где концентрация лактозы практически равна нулю, с другой, существует высокий градиент лактозы. Это свидетельствует о том, что эпителий цистерны и молочных протоков непроницаем для лактозы, иными словами обладает барьерной функцией, меняющейся под воздействием различных факторов, например, воспалительного процесса, резкого повышения внутрицистернального давления и др. Уже в случае субклинических маститов наблюдается снижение концентрации лактозы в молоке в соответствующей четверти вымени, которое обусловлено падением концентрации лактозы в цистернальном, но не в альвеолярном молоке.

Когда лактозу ^{14}C вводили в здоровые и больные четверти вымени и наблюдали изменение специфической радиоактивности и концентрации лактозы в различных пробах молока, а также в крови и моче. Как у коров со здоровым, так и с больным выменем в крови и моче обнаруживали специфическую радиоактивность разной степени, что свидетельствовало о наличии ресорбции лактозы. Потери лактозы у здоровых коров с большим количеством цистернального молока составили 7,5–10 %, а у коров с субклиническим маститом — 32–45 % на одну четверть вымени. Результаты этих опытов позволяют сделать вывод, что снижение концентрации лактозы в молоке при субклинических маститах обусловлено главным образом ресорбцией лактозы, вызванной нарушением барьерной функции эпителия емкостной системы вымени, и выделением ее почками, а не избирательным торможением синтеза лактозы в секреторных клетках молочной железы.

Результаты этих опытов позволяют сделать вывод, что снижение концентрации лактозы в молоке при субклинических маститах обусловлено главным образом ресорбцией лактозы, вызванной нарушением барьерной функции эпителия емкостной системы вымени, и выделением ее почками, а не избирательным торможением синтеза лактозы в секреторных клетках молочной железы.

Базальная мембрана. Базальная мембрана облегает альвеолу непрерывным слоем, отграничивая ее структуры (секреторные и миоэпителиальные клетки) от межальвеолярного пространства, содержащего жировые, соединительнотканые и эндотелиальные клеточные элементы и неклеточные производные соединительной ткани. Как показало электронно-микроскопическое исследование, базальная мембрана — это прилегающий к ПМ электронно-прозрачный слой и наружный слой, состоящий из умеренно осмиофильных, беспорядочно переплетенных тонких фибрилл. Общая толщина базальной мембраны колеблется в пределах 300–650 Å. Однако в некоторые периоды развития органа, например при старческой инволюции молочной железы, у коров, отмечается

сильное набухание базальной мембраны альвеол, причем толщина ее достигает 1 мкм. Наружный, фибриллярный слой базальной мембраны по многочисленным электронно-микроскопическим исследованиям представляет войлокоподобную структуру, в которой нежные волокна, ориентированные в различных направлениях, заключены в аморфный матрикс. Прилегающий к ПМ клеток альвеолы слой прозрачен для пучка электронов, что, однако, не является показателем отсутствия структурных элементов, просто они не выявляются применяющимися методами фиксации и контрастирования. По химическому составу базальная мембрана представляет собой сложную липопротеиновую систему, белковый компонент которой представлен коллагеноподобными белками и соединен с липидными молекулами. Кроме того, в базальной мембране обнаружены гликопротеины и в их составе сиаловые кислоты, а также мукополисахариды, в том числе гиалуроновая кислота.

Сотовидная структура фибриллярного компонента базальной мембраны, наличие в ее составе веществ, находящихся в различных физико-химических состояниях, по всей вероятности, определяют функции этого неклеточного образования как одной из основных составляющих гистогематического барьера. Прежде всего базальная мембрана обладает фильтрационными свойствами и проницаема лишь для частиц определенного радиуса. Наряду с выполнением функции «статического фильтра», некоторые компоненты базальной мембраны способны менять состав окружающих клетку катионов, работая подобно ионообменным смолам. Например, гиалуронаты, включенные в состав базальной мембраны, способны значительно менять заряд и рН на поверхности клетки. Таким образом, непрерывная оболочка окружающая альвеолу, очевидно, выполняя свои функции «молекулярного сита», предупреждает проникновение к клеткам крупно-молекулярных веществ, однако оценить «пропускную способность» базальной мембраны затруднительно.

Необходимо заметить, что наряду с поступлением в клетку секреторного эпителия низкомолекулярных веществ (аминокислот, жирных кислот, электролитов и т. д.), для прохождения которых, очевидно, достаточно величины пор базальной мембраны, отмечается проникновение до зоны плотного контакта пероксидазы хрена — фермента, имеющего сравнительно большие размеры молекулы ($M_m = 44000$), что можно объяснить иными размерами пор. Кроме того, проникая в полость альвеолы, γ -глобулины неизбежно должны преодолеть гистогематический барьер, а следовательно, пересечь базальную мембрану. Правда, даже через почечную гломеру способны проходить некоторое количество альбумина и в первичной моче обнаруживаются белковые фракции, аналогичные белкам плазмы крови.

Наряду с фильтрационными свойствами базальная мембрана, очевидно, может выполнять и механическую работу. Электронно-микроскопическими наблюдениями показано увеличение осмиофилии базальной мембраны в участках, сопредельных зонам плазматической

мембраны миоэпителиальной клетки в местах прикрепления миофиламент. Скрепленная с миоэпителиальной клеткой базальная мембрана способствует эффективному сокращению альвеолы при выведении молока из ее полости.

1.3.5. Межалвеолярная рыхлая соединительная ткань

Образуя строму или каркас альвеолы, рыхлая соединительная ткань выполняет многообразные функции, без учета которых весьма трудно представить полноценную деятельность альвеолярного аппарата. Морфологические данные позволяют представить рыхлую соединительную ткань, окружающую альвеолы, как систему клеточных элементов (фибробластов, макрофагов, лейкоцитов, тучных и жировых клеток) и сформированного ими межклеточного вещества, состоящего из волокнистых и аморфных компонентов.

Опорно-механическая функция соединительной ткани альвеолы обеспечивается деятельностью фибробластов, продуцирующих коллагеновые волокна и мукополисахариды основного вещества. В рыхлой соединительной ткани альвеолы постоянно происходят процессы физиологической регенерации. Особенно показательно этот процесс проявляется при изменении функционального состояния органа. На начальных этапах развития молочной железы у неполовозрелых животных место железистой паренхимы занимает соединительная ткань. С наступлением беременности и лактации соединительная ткань значительно уменьшается в объеме, ее замещают паренхиматозные клетки. В период постлактационной инволюции количество железистых клеток значительно уменьшается, но при этом увеличивается объем соединительной ткани. Таким образом, если процесс физиологической регенерации предполагает постоянное обновление соединительной ткани за счет ее разрушения и новообразования, то для молочной железы весьма демонстративно проявляются различия в интенсивности этих двух процессов, что приводит к временному преобладанию одного из них.

Процесс фибрилlogenеза коллагеновых волокон в фибробластах обеспечивается синтетической активностью ГЭР, в котором первично возникают войлокообразные волокнистые структуры. Формирование и перенос коллагеновых волокон проходит, очевидно, в структурах АГ, в которых обнаруживаются фибриллы длиной 200–500 Å, толщиной 30–80 Å, с намечающейся поперечной исчерченностью (период 200–300 Å). Окончательное формирование коллагеновой фибриллы происходит и межклеточном пространстве. Синтезу коллагеновых волокон предшествует усиление синтеза РНК, увеличение поглощения меченых предшественников. Конечным продуктом синтеза коллагена в клетке является тропоколлаген (молекула триплет, свитая в спираль из трех полипептидов и стабилизированная водородными связями). Коллагеновые

фибриллы, сформированные в результате полимеризации тропоколлагена и скрепления микрофибрилл с помощью гликопротеинов, кислых полисахаридов и кальция, располагаются в околоальвеолярном пространстве хаотично. По мере приближения к поверхности альвеолы коллагеновые фибриллы ориентируются параллельно базальной мембране. Вместе с фибриллярными структурами в основном веществе присутствуют мукополисахариды (гиалуроновая кислота, хондроитинсернистые кислоты, гепарин).

Некоторые свойства мукополисахаридов — высокая степень полимеризации, значительный заряд — делают их активными компонентами соединительной ткани в качестве полиэлектролитов, которые участвуют в обмене воды, электролитов и метаболитов. Этим определяется функция основного вещества соединительной ткани в формировании комплексного гистогематического барьера. Продуцируют мукополисахариды соединительнотканые клетки — фибробласты, в которых синтез и оформление полисахаридного секрета происходит в АГ. Находящиеся в составе соединительнотканых клеточных комплексов тучные клетки способны синтезировать гепарин и накапливать сульфат, необходимый для синтеза молекул кислых мукополисахаридов.

Таким образом, вокруг альвеолы — в основном за счет деятельности фибробластов — создается слой основного вещества, состоящего из мукополисахаридов, армированных коллагеновыми волокнами. Соотношение аморфного и фибриллярного компонентов, очевидно, таково, что позволяет альвеолам сокращаться, предохраняя их в то же время от травмы.

1.3.6. Молоко и лекарства

Проникновение большинства лекарственных веществ через мембрану молочной железы осуществляется главным образом путем обычной диффузии: от большой концентрации в крови к меньшей в молоке. Часть молекул лекарства проникает через поры, которые в этой, как, впрочем, и во всех биологических мембранах, имеются. Естественно, что, чем мельче молекула, тем легче она проходит через поры. Это первый фактор, оказывающий влияние на переход лекарства в молоко. Второй фактор — растворимость в жирах.

Итак, далеко не любое вещество может преодолеть все препятствия. Очень многие спотыкаются уже на самом первом. Как правило, плохо всасываются те лекарства, которые принимают с целью избирательного воздействия на кишечник. В первую очередь это относится к солевым слабительным, которые вообще в кишечнике не всасываются, также, впрочем, как и вазелиновое масло, и глицерин. Может показаться странным, но при кормлении сосунка нельзя принимать слабительных растительного происхождения: сенны (сенаде, глаксенна, сенадексин), крушины (рамнил), жостера. В кишечнике из таких препаратов

выделяются действующие начала антрагликозиды, которые всасываются. Слабительное действие они оказывают, попадая в кишечник с кровью. Из крови они столь же легко переходят в молоко, придавая ему зеленоватый оттенок и неприятный вкус. Но самое главное, что, попадая с молоком в кишечник сосунка, они также оказывают на него слабительное действие.

Из лекарств, применяемых для избирательного воздействия на кишечник, антисептикам желудочно-кишечного тракта, многие практически не всасываются, в частности, широко применяемые сульфаниламидные препараты, такие как сульгин, фталазол и фтазин. Плохо всасываются некоторые нитрофураны: фурацилин, фуразолидон, производные оксохинолина: энтеросептол и интестопан.

Без противоглистных средств у животных никак не обойтись. Но при молочном вскармливании молодняка использовать можно далеко не все. Так, клеточные яды, четыреххлористый углерод, гексахлорэтан, тимол и им подобные, проникающие через кутикулу гельминтов, столь же легко проникают и в молоко, а для малышей они токсичны, поражая в первую очередь печень. Столь же категорически запрещаются и любые фосфорорганические вещества и холиномиметик ареколин. Объектами их воздействия является мозг, а не только сосунки, но и вообще молодняк к этим веществам мало вынослив. Следует воздержаться и от средств, подавляющих ферментные системы гельминтов, поскольку они тоже переходят в молоко, а ферменты у всех одинаковы.

Мы начали с кишечного барьера, однако не следует забывать, что первым барьером может быть и кожа, если лекарство используется в виде мазей, линиментов, паст, примочек и пластырей. Все лекарственные препараты, используемые для нанесения на кожу, независимо от конкретной лекарственной формы могут оказывать влияние на организм ребенка, поскольку они жирорастворимы. Особую осторожность надо проявлять при использовании мазей, содержащих гормональные препараты коры надпочечников. Реальная возможность применения этих мазей у матери зависит от того, как велика смазываемая поверхность, как часто повторяется смазывание и каков препарат. Имеет значение и мазевая основа. Так, вазелин хуже проникает вглубь кожи, чем ланолин. Пасты, густые мази прочней удерживаются на поверхности. Примочки вообще содержат преимущественно гидрофильные вещества, а если они гипертоничны, то вообще сосут жидкости из кожи.

Из числа средств, применяемых на кожу, у животных в первую очередь относятся разнообразные инсектоакарициды. Естественно все фосфорорганические и хлорорганические инсектициды при лактации полностью исключаются. Менее опасны карбаматы и синтетические пиретроиды (производные пиретрума) из персидской ромашки.

Теперь о лекарствах, используемых для системного применения. Их большинство и практически все отличаются большей или меньшей избирательностью.

К липофильным веществам относятся прежде всего производные жирного ряда и гетероциклические соединения. Среди лекарств это средства для ингаляционного наркоза — эфир, фторотан, циклопропан (у животных до сих пор используется очень токсичный хлороформ). К успокаивающим, снотворным и средствам для неингаляционного наркоза относятся фенобарбитал, барбитал, этаминал-натрий и другие производные барбитуровой кислоты. При необходимости операции, если к этому нет специальных противопоказаний, лактирующих животных предпочтительно подвергать ингаляционному наркозу. Эти средства выводятся через дыхательные пути и в молоко попадают в ничтожных количествах.

О своеобразной группе так называемых эфирных масел. Общее для них не химические, а физические и физиологические свойства; а именно летучесть, растворимость в жирах и наличие своеобразного запаха. За счет летучих масел приобретают ценность многочисленные пряности. Из лекарственных средств наиболее типичными представителями этой группы являются ментол, скипидар, валериановое и ромашковое масло.

Камфора, ментол, скипидар как лекарства и многие другие эфирные масла, попадающие в организм матери как пищевые вещества, выделяются с молоком, придавая ему своеобразный запах. Беды в этом нет, но редко нравится малышам.

Незаряженных, а следовательно, хорошо растворяющихся в масле веществ много среди витаминов. Витамины F, A, D, E, K легко проникают в молоко, что, несомненно, является благом. Поскольку нужны не только жирорастворимые, но и водорастворимые витамины, проникающие через мембрану хуже, то регулировать снабжение детеныша витаминами через молоко трудно. Все зависит от сезона, здоровья матки, корма и прочих факторов, однако обычно витаминов на первых порах хватает.

О гормональных препаратах частично уже говорилось. Следует отметить, что в основном от их применения следует воздержаться. Особенно легко переходят в молоко гормоны щитовидной железы и стероидные гормоны.

Веществ, включающих в свою молекулу заряженные атомы, сравнительно мало. Можно отметить лишь вещества, используемые для того, чтобы прервать проведение нервных импульсов по нервам, регулирующим деятельность внутренних органов. Это бывает необходимо при возникновении спазмов и колик. Из препаратов этой группы наиболее часто используется бензогексоний и димеколин. Будучи липофобными, они не проникают через мембрану молочной железы.

Такие крайности — или нет заряда никогда, или всегда с зарядом — редки. Наибольшее число лекарственных средств обладает свойствами слабых кислот и слабых оснований, а это значит, что их молекулы частью нейтральны, а частью несут на себе заряд. Соотношение между числом заряженных и незаряженных молекул у различных веществ

различно. Различна и величина растворимости в жирах у нейтральной части. В итоге предсказать поведение того или иного лекарства перед барьером молочной железы оказывается трудно. Бывает, что лекарству не следовало бы проникать, а оно проникает и наоборот.

Обсуждать каждое вещество не имеет смысла, но существенно отметить, что наиболее токсичными веществами в растениях являются алкалоиды и гликозиды, которые, по счастью, обычно горькие и животными конечно отвергаются. Однако, к сожалению, не всегда. Все алкалоиды проникают в молоко и могут стать причиной отравления детенышей. Как правило, к сердечным гликозидам и возбуждающим алкалоидам животные младших возрастов менее чувствительны и, соответственно, более устойчивы. А к средствам, угнетающим нервную систему, особенно дыхательный центр, животные более чувствительны и менее выносливы. По этой причине назначение лактирующим и кормящим животным опиоидов противопоказано.

Среди прочих угнетающих нервную систему соединений наиболее опасны так называемые нейролептические средства, вызывающие угнетение низших отделов мозга, связанных с эмоциями и работой внутренних органов. Хорошо проникают в молоко все производные фенотиазина. Их легко отличить по типичному окончанию — «азин»: аминазин, левомепромазин и др.

Очень важная проблема — переход в молоко противомикробных средств, с частности сульфаниламидов и антибиотиков. Об антисептиках кишечного тракта уже говорилось. Из антисептиков мочевых путей разрешается применение фурудонина, но запрещена налидиксовая кислота (невиграмон, неграм). В больших концентрациях переходят в молоко противотрихомонадные, противолямблиозные препараты «Метронидазол», «Трихопол». Из антибиотиков запрещено применение левомецетина. Не применяют при лактации тетрациклин и его производные. Он и молоко окрашивает в желтый цвет, горек и зубы портит, поскольку в них откладывается. Мало того, способствует дисбактериозу, вызывает поражение печени. Пенициллины и эритромицины легко переходят в молоко, но они мало токсичны. Сульфаниламидные препараты также легко проникают через крове-молочный барьер и даже накапливаются в молоке, но могут вызывать у детеныша желтуху, вытесняя связанные в крови с белками желчные кислоты.

Последний барьер — кишечник самого сосунка — не очень-то непробиваем, но вот инсулин, получаемый матерью подкожно, а также и весьма опасный для слуха антибиотик стрептомицин он не пропускает.

До сих пор еще в хозяйственных магазинах продаются свинцовые белила. Они сладкие, поэтому животные нередко лижут покрашенные ими стены, что тоже опасно.

В табл. 1 представлена выборка из длинного списка по ограничению или запрещению использования некоторых лекарств у лактирующих маток.

**Перечень основных препаратов, запрещенных к применению
у лактирующих женщин и животных**

Препарат и группа препаратов	Примечание
β-Адреноблокаторы и лабеталол	Целипролол запрещен; атенолол, надолол, соталол не рекомендуются
Амантадин	Возможно токсическое действие; препарат запрещен
Амиодарон	Возможно освобождение йодидов; препарат запрещен
Андрогены (тестостерон, омнадрен)	Возможно нарушение полового созревания и лактации
Антигистаминные препараты	Димедрол и другие препараты центрального действия не рекомендуются. Клемастин запрещен
Антидепрессанты трициклические	Возможны нервные отклонения. Доксепин запрещен
Антикоагулянты пероральные	Риск кровоизлияний. Фениндин запрещен
Антипсихотические средства	Аминазин, амисульприд, клозапин, сульпирид запрещены. Остальные препараты не рекомендуются
Барбитураты (этаминал, барбитал)	Фенобарбитал запрещен. Остальные препараты не рекомендуются
Бензодиазепины	Возможны сонливость, вялость
Витамины А и D	Возможны осложнения. Строгая дозировка
Золото (ауранофин, аурутио-малат)	Возможны сыпь, аллергия
Изониазид	Возможны судороги и нейропатия. Препарат запрещен
Йодиды	Возможны нарушения функции щитовидной железы. Препараты запрещены
Кеторолак	Угнетение нервной системы. Препарат запрещен
Контрацептивы комбинированные	Влияют на лактацию. Препараты запрещены
Лития препараты	Возможно токсическое действие. Препараты запрещены
Мепробамат	Возможно угнетение нервной системы. Препарат запрещен
Морфин и другие опиаты	При регулярном применении — наркомания. Препараты запрещены
Нитрофурантоин	Возможен гемолиз эритроцитов. Препарат запрещен
Пириметамин	Антагонист витамина В ₉ (фолиевой кислоты)
Фенолфталейн	Возможны понос, срыгивание, сыпь. Препарат запрещен
Хлорамфеникол (левомецитин)	Возможно угнетение кроветворения. Препарат запрещен
Противоопухолевые средства	Токсичны для костного мозга; запрещены
Эфедрин, фенамин	Возможны нарушения сна; препараты не рекомендуются

Иннервация альвеолярного отдела молочной железы

Для решения вопросов иннервации молочной железы предпринимались многочисленные морфологические исследования, первые из них относятся еще к началу прошлого века. Образование обширных сплетений нервных волокон в соединительнотканной строме и в междольчатой и межальвеолярной соединительной ткани, развитый рецепторный аппарат молочной железы позволяют говорить о широком распространении нервных волокон в паренхиме молочной железы.

В крупных нервных стволах, входящих и разветвляющихся в тканях молочной железы, часть нервных волокон обнаруживает активность холинэстеразы (ХЭ). Разветвляясь в соединительной ткани, эти нервные волокна подходят к кровеносным сосудам, образуя обширные сосудистые сплетения. Образование подобных периваскулярных сплетений характерно для молочной железы как лактирующих, так и нелактирующих животных.

В несекретирующей молочной железе различных животных (коров, коз, морских свинок) функционально неразвитые альвеолы находятся на уровне недифференцированного скопления клеток. В этот период можно наблюдать, как нервные волокна, обладающие ХЭ-активностью, проходят в непосредственной близости от структур пролиферирующего секреторного эпителия. Увеличение количества нервных волокон сопровождает процессы развития органа. В предлактационный и лактационный периоды в соединительной ткани молочной железы располагаются уже мощные нервные сплетения, в части волокон которых обнаруживается ХЭ.

В электронно-микроскопическом исследовании ХЭ рассматривается связь фермента с ультраструктурными компонентами секреторных, миоэпителиальных, эндотелиальных клеток и нервных терминалей. В секреторных клетках продукт реакции обнаруживается в зоне формирования жировых включений, а также тесно связан со структурами ГЭР и наружной мембраной ядерной оболочки. В цитоплазме миоэпителиальных и эндотелиальных клеток везикулярные структуры также содержат продукт реакции. Распределение фермента в нервных волокнах отражает их функциональную гетерогенность. В миелинизированных аксонах активность ХЭ обнаруживается в связи с ПМ и мембранами везикул. Немиелинизированные нервные волокна различаются по внутриаксональному распределению ХЭ. Часть нервных волокон содержат электронноплотные гранулы только в связи с ПМ. Наблюдаются и немиелинизированные нервные волокна, аксоплазма которых заполнена гранулами продукта реакции, связанного с нейротубулярными структурами, ориентированными по продольной оси нервного волокна.

При изучении адренергической иннервации молочной железы мы исходили из того, что симпатический отдел вегетативной нервной системы принимает непосредственное участие в формировании эфферентных

влияний. Источником этих нервных волокон служат ганглии пограничного симпатического ствола. Морфологическое изучение распределения нервных волокон проводилось при десимпатизации молочной железы, причем в альвеолярном отделе органа отмечена их дегенерация, сопровождающаяся жировым перерождением и жировой инфильтрацией секреторных клеток. При флуоресцентно-микроскопическом анализе срезов молочной железы проведение гистохимической реакции на катехоламины по Фальку позволило обнаружить развитую адренергическую иннервацию различных структур органа. Обращает внимание расположение адренергических волокон по ходу кровеносных сосудов. Сплетения адренергических нервных волокон, сопровождающие крупные кровеносные сосуды, способны отдавать многочисленные нервные волокна, разветвляющиеся в соединительной ткани. Сохранение адренергической иннервации кровеносных сосудов в различные функциональные периоды деятельности органа позволяет предполагать активное участие катехоламинов в регуляции сосудистого тонуса. В период интенсивной секреции железистая ткань молочной железы в значительной степени замещает соединительнотканную структуру, в этом случае сохраняются тонкие прослойки межальвеолярной соединительной ткани, по которым проходят адренергические нервные волокна. У нелактующих животных молочная железа, ее железистая паренхима и системы выводящих протоков крайне бедны адренергическими нервными волокнами. В этот период наблюдаются лишь единичные, проходящие по соединительной ткани нервные волокна и нервные сплетения, располагающиеся в периваскулярной зоне кровеносных сосудов. Широко представлена адренергическая иннервация кровеносных сосудов в жировой ткани молочной железы. Исходя из возможного участия катехоламинов в мобилизации жировых запасов органа, полноценную адренергическую иннервацию жировой ткани молочной железы можно представить как проявление нервного контроля липидного обмена органа.

Обсуждая возможные пути передачи адренергических влияний, необходимо отметить, что для большинства эффекторных клеток не наблюдается прямой адренергической иннервации и основная масса нервных волокон, содержащих катехоламины, принадлежат сосудистым сплетениям. Адренергический медиатор, очевидно, доставляется к клеткам при помощи диффузии из периваскулярных сплетений нервных волокон.

О тесной связи адренергических волокон с сосудами органа может говорить и инактивация адреналина при введении его в артерию органа. Наряду с ферментативным расщеплением возможно и связывание катехоламинов с некоторыми белками, а также восполнение запасов адренергического медиатора в нервных терминалях симпатических волокон. В развивающейся молочной железе беременных животных инактивирующая способность тканей органа значительно повышается. Вероятно, именно процессы перестройки органа сопровождаются повышенной активностью симпатического отдела нервной системы и введенные

в сосудистое русло молочной железы катехоламины способны пополнять запасы медиатора в нервных окончаниях.

Данные гистохимического анализа нервных волокон, так же, как и результаты физиологических и биохимических исследований, предполагают наличие двойной (холинергической и адренергической) эфферентной иннервации молочной железы и ее железистой паренхимы. Вместе с этим на клетках альвеолы еще не описывались специализированные синаптические структуры, существование которых для реализации эфферентного нервного влияния, очевидно, не является обязательным. Это влияние может обеспечиваться диффузией медиатора, выделяющегося из терминалей нервного волокна, расположенных на значительном расстоянии (1500–3000 Å). Об этом говорит и значительный (0,2–0,4 с) латентный период возникновения изменений мембранного потенциала при раздражении эфферентных нервов.

1.3.7. Капилляры альвеолярного отдела

Вокруг альвеолы капилляры формируют густую сеть, образованную часто встречающимися анастомозами. Ветвление капилляров, густота сети и интенсивность капиллярного кровоснабжения в значительной степени зависят от стадии лактации, секреторной активности органа. Несомненно, что эти показатели отражают степень обмена между клетками железистой паренхимы и кровеносной системы. Еще более показательна в этом отношении тонкая структура капиллярной стенки, демонстрирующая наличие ряда приспособительных механизмов, обеспечивающих интенсификацию процессов транспорта различных веществ из полости капиллярного сосуда к секреторным клеткам альвеолярного эпителия.

Формируя структуру, эндотелиальные клетки значительно уплощаются и все цитоплазматические структуры смещаются в перинуклеарную зону. Ядра клеток эндотелия, как правило, значительно уплощены, кариолемма часто образует складки и вдавления. Кроме ядра в цитоплазме эндотелиальной клетки присутствуют практически все свойственные большинству клеток органоиды: ЭР, АГ, митохондрии, микрофибриллы, микротрубочки. Наряду с плотным соединением сходящихся краев эндотелиальной клетки и замыканием внутреннего пространства капилляра плазматическая мембрана участвует в формировании микроворсинок, обеспечивающих многократное увеличение активной поверхности контакта с содержимым просвета сосуда.

Как и в большинстве капилляров, в цитоплазме эндотелиальных клеток, расположенных в альвеолярном отделе молочной железы, обнаруживаются многочисленные везикулярные структуры, размеры которых варьируют от 300 до 700 Å. Появляются они в клетках капилляров зачатков молочной железы плодов в конце первой трети беременности. Эти везикулы, имеющие пиноцитозную природу, часто принимают

овальную или бобовидную форму, занимают основное пространство цитоплазмы эндотелиальной клетки и обнаруживают отчетливую связь с ПМ. Находясь у ПМ, пузырьки образуют устья, открытые с наружной поверхности клетки. Развитие молочной железы, увеличение функциональной нагрузки сопровождается возрастанием количества пиноцитозных везикул, благодаря которым капилляры способны передавать в межклеточное пространство значительное количество высокомолекулярных соединений, но способных преодолеть барьер, образованный клеточными мембранами эндотелия. Скорость миграции везикулярных структур через цитоплазму эндотелиальной клетки довольно высока, и, как показали специальные исследования, перенос макромолекул через цитоплазму занимает 24–36 с. Механизм векторного перемещения «загруженных» высокомолекулярными соединениями везикул не выяснен, принципиально возможно участие броуновского движения в подталкивании везикул за счет термодинамических ударов, окружающих везикулу молекул. Следует, однако, сказать, что в эндотелиальной клетке отмечается встречное направление транспорта:

а) из просвета капилляров в межклеточное пространство;

б) впитывание ряда веществ из межклеточного пространства и перенос его в просвет капилляра.

Эти направленные и достаточно «целесообразные» передвижения веществ, а также участие пиноцитоза в физиологических реакциях регуляции гистогематического обмена не находят объяснения, если учитывать только пассивное перемещение везикул.

Электронно-цитохимический вариант методики позволяет детально рассмотреть распределение холинэстеразной активности и выявить наличие фермента в полости микропиноцитозных везикул. Таким образом, холинэстераза способна перемещаться через сосудистую стенку, распределяться в основном веществе межальвеолярной соединительной ткани в тесной связи с коллагеновыми волокнами и, достигая миоэпителия, поглощаться путем эндоцитоза. Эта особенность распределения холинэстеразы находит подтверждение в многочисленных исследованиях отмечающих транслокацию фермента через эндотелиальную стенку.

Наряду с морфологическими данными о существовании трансэндотелиального переноса холинэстеразы могут говорить и данные о наличии артериовенозной разности холинэстераз. В большинстве опытов активность фермента была выше в артериальной крови. Было обнаружено, что на начальной стадии секреторного цикла активность фермента в венозной крови уменьшается, а при длительном прекращении кормления (до 8 ч) в венозной крови отмечено возрастание активности фермента, превышающее активность в артериальной крови. Следовательно, при длительном прекращении кормления и прогрессирующем торможении сократительного процесса обмен холинэстеразы может существенно изменяться, причем, очевидно, меняется и весь комплекс холинэргических взаимоотношений.

Кроме того, в мембране везикул обнаруживается значительная ферментативная активность, в том числе и АТФ-азная. Как показало специальное исследование, АТФ-азы в молочной железе обнаруживаются в тесной связи с капиллярным руслом. Даже у нелактующих животных обнаруживается высокая активность АТФ-азы, связанная с эндотелием. Ультраструктурная организация микровезикулярного транспорта и его связь с функциональной нагрузкой находится в тесной связи с активностью ферментативных систем, «обслуживающие» секреторнообразовательный аппарат органа. В соответствии с интенсивностью транспортных процессов находится и активность щелочной фосфатазы и АТФ-азы, которые участвуют в транспорте большинства веществ, в том числе и Ca^{2+} , высокая потребность в котором для клеток миоэпителия и секреторного эпителия вполне очевидна.

Формирование состава секрета предполагает избирательное поступление в клетки, а затем и в молоко определенного типа веществ, очевидно, избирательность начинается на уровне эндотелия за счет селективности микровезикулярного транспорта. Кроме того, наблюдаемое взаиморасположение капилляров дополняется ориентацией коллагеновых волокон, способных вероятно соединить альвеолу с капилляром. Наряду с чисто механическими задачами (во время сокращения альвеолы) ориентация фибриллярных структур, как уже отмечалось, определяет направленное перемещение веществ в межклеточном пространстве. Возможно, с ориентацией коллагеновых волокон в околоальвеолярном пространстве связано изменение расположения фибробластов, наблюдающееся в период формирования альвеол.

В настоящее время доказана активная роль эндотелиальных клеток в регуляции капиллярного кровотока. Не располагая мышечными элементами, эндотелиальные клетки все же способны, набухая, прекращать движение эритроцитов, а уменьшая объем, «истончаясь», увеличивать пропускную способность. Таким образом, на уровне капилляров возможно эффективное изменение уровня микрогемодинамики, которое, очевидно, согласуется с деятельностью артериальной и венозной системы органа. Такое согласование работы различных клеточных элементов альвеолярного отдела позволяет понять роль местных реакций структурно-функциональных единиц в общем функциональном ответе органа.

В лактационный период исключительный интерес приобретают, как уже отмечалось, согласованные реакции всего альвеолярного комплекса, включающего как собственно альвеолярные клеточные элементы, так и тканевые структуры, окружающие альвеолу. В этой связи необходимо отметить высокую реактивность капилляров, функционирование которых находится в строгом соответствии с секреторобразующими процессами альвеол. Интимные механизмы сопряжения функций кроются, очевидно, в общности регулирующих влияний. В связи с этим необходимо отметить, что нервные волокна проникают к концевым отделам железистой паренхимы в сопровождении кровеносных сосудов.

Необходимо отметить весьма важный для дальнейшего изложения факт — наличие рабочей гиперемии органа, развивающейся в ходе рефлекторной реакции и воспроизводимой при действии окситоцина. Особенно интересна прижизненная регистрация кровенаполнения микрососудов (артериол, капилляров, венул). Основываясь на взаимообусловленности микроциркуляции и гемодинамики органа, можно думать, что рабочая гиперемия молочной железы тесно связана с выделением окситоцина из нейрогипофиза и его воздействием на окситоцин — чувствительные элементы альвеолы — миоэпителиальные клетки с последующим включением всех звеньев процесса функциональной активации. Необходимо отметить, что локальная стимуляция кровотока возможна и у наркотизированных животных (то есть при отсутствии рефлекторного выделения окситоцина из нейрогипофиза) только за счет местной реакции. В условиях, исключающих возникновение рефлексов (трансплантация железы на шею), при раздражении механорецепторов соска и кожи железы наблюдалось значительное увеличение кровотока, усиление потребления кислорода и поглощения глюкозы. Таким образом, показаны отчетливые функциональные изменения кровоснабжения, направленные на максимальное удовлетворение потребностей органа в питательных веществах и кислороде.

1.4. Развитие молочной железы

Наступление беременности сопровождается интенсивными пролиферативными процессами, обеспечивающими дальнейший рост протоков и появление ампулообразных расширений — альвеолярных зачатков. Формирование альвеолярных клеточных комплексов происходит в условиях перехода клеток от недифференцированного состояния к клеточной специализации, и в конце беременности дифференциация клеток значительно преобладает над пролиферацией. Сосуществование этих процессов позволяет наблюдать и многочисленные митозы (митотический индекс $0,065 \pm 0,01$), и морфологические признаки наступающего секретобразования. Первичными эффектами возбуждения синтетической активности секреторные клетки обязаны индуцирующим влияниям мезенхимы. Исследование механизмов гормональной регуляции пролиферации и дифференциации выявило последовательность молекулярных процессов, приводящих к активации специфических генов, определяющих деятельность секреторных клеток. Инсулин, СТГ способны увеличивать скорость синтеза ДНК, что призвано, очевидно, стимулировать митотическую активность, благодаря которой наращивается клеточная масса развивающегося органа. При сочетании эстрадиола с инсулином обнаруживается увеличение митотической активности, связанное с изменением скорости перехода клетки из фазы G в фазу S клеточного цикла. Низкие концентрации эстрадиола ($4 \cdot 10^{-12}$ M) заметно ингибируют синтез ДНК и митотическую

активность. Затухание деления клеток и появление признаков специализации клеток (синтеза казеина и лактозы, а также развитие ответственных за их синтез структурных компонентов клетки) наблюдаются при определенной последовательности гормональных воздействий. В клетках, обработанных инсулином, гидрокортизоном, пролактином и плацентарным лактогеном, начинается образование характерных белков молока, появление рРНК и мРНК.

Наряду с гормональными влияниями при развитии молочной железы вполне очевидна регулирующая роль эфферентной нервной системы, и, как показали опыты, денервация молочной железы значительно тормозит развитие структур альвеолярного отдела органа. Вместе с развитием структурных компонентов, характерных для дифференцированной секреторной клетки, формируется структура альвеолы. Аналогичные «светлые» клетки описаны во многих электронно-микроскопических работах. Возможно, это — морфологическое проявление дифференцирующего митоза, когда после деления одна из клеток вступает на путь дифференцировки, а другая сохраняет способность к делению и остается в качестве камбиальной. Это диктуется, очевидно, необходимостью восстановления клеточного состава после массивной десквамации альвеолярного эпителия в период инволюции. В лактационный период наблюдается отторжение клеток и нарушение целостности альвеолярной стенки необходимо восполнять. Авторадиографическое исследование показало, что 33 % клеток сохраняется в следующем лактационном периоде. Вместе с дифференциацией секреторных клеток в альвеоле происходит становление функциональной активности миоэпителия. Характерные очертания миоэпителиальных клеток появляются с наступлением половой зрелости, однако формирование сократительного аппарата происходит во время беременности. Затем в начальный период лактации сократительная реакция миоэпителия претерпевает дальнейшее становление.

Процессы прекращения лактационной функции осуществляются благодаря центральным регуляторным влияниям, о чем можно судить, рассматривая результаты гормональных и фармакологических воздействий. Пролактин, ОК, СТГ, АКТГ и резерпин, участвующий в освобождении некоторых гипофизарных гормонов, способны на некоторое время отодвинуть сроки инволюции органа. Применение эстрогенов ускоряет прекращение секретобразования. В экспериментальных условиях у сельскохозяйственных животных удалось наблюдать наступление следующей лактации без прекращения секретобразования в сухостойный период.

Необходимо учитывать, что в молочной железе этих животных процессы регенерации клеток могут проходить одновременно с процессом секретобразования, и в этом проявляется возможность смены клеточных поколений. У лабораторных животных также можно продлить лактационный период и отдалить приход инволюции. Продолжительность жизни клеток секреторного эпителия предопределена сроками лактационного периода, поскольку в этой периодически обновляемой клеточной

популяции этапы пролиферации и дифференциации отдалены от старения и гибели. Образование секрета, потеря клетками фрагментов цитоплазмы и необходимость восполнения структурных компонентов клетки обеспечивают возможность «клеточного бессмертия».

В конце лактационного периода, с прекращением секреции, наступает период «старения» клеток, и они в своем большинстве подвергаются деструктивным процессам, отторгаются в просвет альвеолы, обнажая миоэпителий и базальную мембрану. В разрушении клеток принимают участие ферментативные процессы, связанные с образованием и функционированием специализированных органелл — лизосом. Мигрирующие в интерстициальную ткань лимфоциты, лейкоциты, макрофаги и моноциты выстраиваются рядом с разрушающимися альвеолами и довершают деструкцию клеточного материала. Лимфоидные клетки активно фагоцитируют клеточные остатки, поглощая заодно и введенную в качестве индикатора пероксидазу. Наряду с разрушением клеток проходит дедифференциация ряда клеток с естественной потерей клеточной специализации.

Развитие молочной железы начинается на ранних этапах эмбриогенеза, причем в ходе роста и развития молокообразующего аппарата и подготовки к секреции существенно изменяются структура и функция тканей молочной железы. Морфогенез молочной железы — «маммогенез» — начинается в эмбриональный период с закладки молочных желез — у эмбрионов по обеим сторонам живота в виде узких длинных полосок утолщенного эпителия закладываются так называемые млечные (молочные) линии. Млечные линии уменьшаются в длине, становятся прерывистыми и образуют серию эктодермальных утолщений (млечных бугорков). Развивающиеся млечные бугорки опускаются в мезенхиму и преформируются в млечные почки — первичную структуру будущих молочных желез. Мезенхима, разрастаясь, дает начало будущей соединительной и жировой ткани. Уже на ранних этапах эмбрионального развития отмечаются различные соотношения эпителиальной и мезенхимальной части зачатка органа — развитие жировой ткани у телочек начинается гораздо раньше, чем у бычков, и раньше, чем формирование жировых клеток обнаруживается в подкожной жировой клетчатке.

Во время роста млечной почки мезодерма дифференцируется на 4 различных слоя:

- ближайший к млечной почке слой — предшественник мускулатуры соска;
- следующая зона — будущая строма соска;
- мезенхимальные клетки третьей зоны рыхло окружают ветвящиеся окончания протоков и образуют в дальнейшем соединительную ткань долек и долей;
- следующая зона является предшественником внутридольковых перегородок и межальвеолярной соединительной ткани.

Мезенхима — не только источник развития опорного аппарата органа, она принимает особое участие в процессах дифференцировки клеток

молочной железы как в эмбриональный период, так и в ходе предлактационной подготовки молочной железы. К моменту рождения у большинства животных оказываются сформированными соски, связочный аппарат и междольковые перегородки.

От рождения до наступления половой зрелости развитие молочной железы характеризуется прогрессивным ростом системы протоков. На шестом месяце, например, у телок молочная железа имеет цистерну с небольшой полостью, куда открывается разветвленная система протоков. Увеличение объема вымени в этот период происходит в основном за счет роста жировой и соединительной ткани. Наиболее интенсивное развитие молочной железы начинается перед первой течкой — в период половой зрелости развитие вымени характеризуется образованием нежной и хорошо васкуляризированной ткани вокруг протоков и их эпителиальных почек.

До наступления беременности дольчато-альвеолярный маммогенез выражен очень слабо и только во время беременности система протоков и дольчато-альвеолярная система достигают своего максимального развития. Наряду с собственно клеточными изменениями в период предлактационного становления структуры альвеолярного отдела органа существенно изменяется цитоархитектоника ткани молочной железы. Эстрогены, как правило, стимулируют рост протоков, а прогестерон совместно с эстрогенами ответственен за рост и развитие альвеол. Важно отметить, что процессы развития миоэпителиальных клеток находятся под контролем эстрогенов, сопровождающих период развития молочной железы. Развитие миофибрилярного аппарата и другие признаки дифференциации клеток миоэпителия обнаруживаются при введении эстрадиола девственным животным. При действии только прогестерона характерные черты развития миоэпителия не проявляются. Впрочем, прогестерон оказывает тормозящее влияние и на деятельность зрелой миоэпителиальной клетки в лактационный период, увеличивая латентный период молоковыделительной реакции альвеол на окситоцин и ацетилхолин.

Необходимым условием для успешного развития альвеолярного отдела молочной железы является и присутствие таких гормонов, как кортикостероиды (глюкокортикоиды) и пролактин. При автордиографическом исследовании, когда меченые радиоактивным изотопом (тритием) эстрогены выявляли на гистологических срезах, показано, что половые гормоны связываются исключительно с железистой тканью органа. Повышение содержания половых стероидов вызывает усиление секреции пролактина и, возможно, соматотрофного гормона. Установлено, что введение эстрогенов и прогестерона способствует усилению кровоснабжения молочной железы — число капиллярных сплетений вокруг протоков значительно возрастает. Из недифференцированных групп клеток, накапливающихся в результате интенсивной пролиферации в ампулообразных концевых утолщениях протоков, начинают формироваться альвеолы. Используя миграционные возможности клеток зачатков альвеол, клеточные

элементы будущей альвеолы обеспечивают своеобразную «сортировку» клеток — одни оказываются снаружи, а другие расположены внутри клеточного скопления. Одной из возможных причин формирования альвеолы из скопления клеток можно считать особенности складывающихся в этот период межклеточных взаимодействий. Известное влияние мезенхимы, способствующее дифференциации клеток секреторного эпителия, конечно, неравнозначно действует на все клетки клеточного скопления. Естественно ее преимущественное влияние на периферический слой клеток за счет индуцирующего мезенхимального фактора.

Анализ морфологической картины показал, что до второй трети беременности молочная железа заполнена главным образом огромными прозрачными жировыми клетками (липоцитами) с оттесненными к периферии тонким слоем цитоплазмы и сплюснутыми ядрами. Эти клетки составляют отдельные дольки, разделенные между собой и поддерживаемые тяжами из рыхлой соединительной ткани. В соединительнотканной строме отмечали кровеносные сосуды. Известно, что около 50 % жировой ткани состоят из клеток стромы (а не жировых), являющихся строительным материалом для будущей паренхимы молочной железы.

В последней трети беременности жировые клетки молочной железы, как правило, постепенно замещаются соединительнотканной стромой, причем этот процесс характеризовался значительным выведением триглицеридов из жировой клетки и использованием их в пластическом и энергетическом обеспечении развивающегося органа. Впоследствии замещались все жировые клетки, на месте которых начиналась интенсивная пролиферация недифференцированных клеток галактофорных каналов с мелкими темноокрашенными ядрами, которые прилегали друг к другу плотными скоплениями.

Тяжи пролиферирующих недифференцированных клеток встречаются и среди жировых клеток в тех участках, где еще не закончилось их замещение железистой паренхимой. Из недифференцированных скоплений клеток формировались альвеолы с четко выраженной наружной границей сферической формы. Учитывая миграционные возможности клеток зачатков альвеол, можно предполагать «сортировку» и взаимную пространственную ориентацию клеточных элементов будущей альвеолы (рис. 3). Одной из причин, обуславливающих формирование альвеолы из скопления клеток, являлись, возможно, складывавшиеся в этот период межклеточные взаимосвязи. Клетки зачатка альвеолы, непосредственно контактировавшие с окружающей соединительной тканью мезенхимального происхождения, находились в преимущественном положении по отношению к индуцирующим влияниям, так как через соединительнотканную строму окружающих альвеол проходила капиллярная сеть, обеспечивавшая благоприятные условия для метаболизма этих клеток. Вполне очевидна первоочередность этих наружно расположенных клеток в процессе дифференцировочных превращений, а также изменений поверхностных мембран.

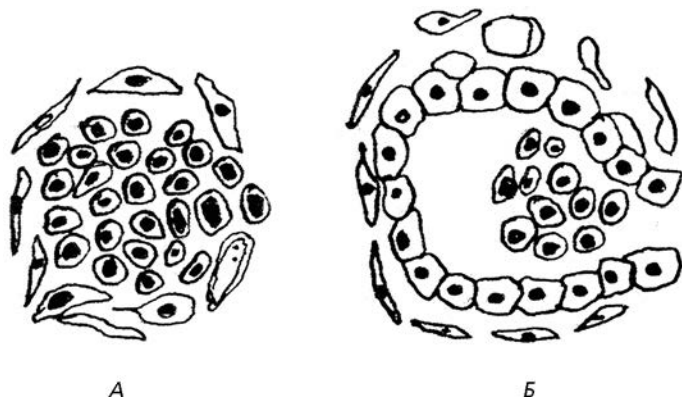


Рис 3. Схема формирования структуры альвеолы в период лактогенеза

Создание комплекса мембранных органелл, новых для клеточной поверхности, способствует объединению клеток наружного слоя в сферический монослой вдоль внутренней поверхности альвеол, который характеризовался метаболической и регуляторной cooperацией различных клеточных популяций. К моменту начала лактации латеральные поверхности плазматической мембраны формировали структуры замыкательного комплекса, основой которого являлся плотный контакт, обусловленный истинным слиянием наружных слоев и соседних мембран в апикальной зоне эпителиальных клеток. Техника скальвания замороженной ткани и исследования платиновых реплик в сканирующем электронном микроскопе позволили выявить детали структуры плотного контакта. На поверхности, обращенной к межклеточному пространству, обнаружили систему взаимопроникающих изгибов и гребней, образованных наружным листком контактирующей мембраны. Структура плотного соединения надежно отделяла полость альвеолы от наружного соединительнотканного пространства.

Клетки, не подвергшиеся индуцирующим влияниям, отслаивались, а затем подвергались дегенеративным изменениям и деструкции с помощью протеолитических ферментов лимфоидных клеток и аутолиза, очищавших просвет альвеолы и выводного протока для выведения секрета в лактационный период. В альвеоле оставались только наружно расположенные клетки, что обуславливало формирование монослоя секреторного эпителия, выстилавшего полость.

Следует заметить, что функционирование секреторных органов тесно связано с деятельностью иммунной системы. Как хорошо известно, это участие проявляется в том, что на определенных стадиях активности, мигрирующие в орган лимфоидные клетки могут включаться в процесс регуляции секретообразования. Кроме того, продукты деятельности иммунной системы и даже ее клеточные элементы могут становиться

составляющими ряда секретов. Так, например, в молозиве присутствуют значительные количества иммуноглобулинов, обеспечивающих пассивную иммунизацию новорожденного. Кроме того, в молоке постоянно присутствуют лейкоциты (нейтрофилы) и лимфоциты, количество которых значительно увеличивается при физиологических реакциях органа. Не менее интересна и инфильтрация лейкоцитами тканей репродуктивных органов при определенных изменениях гормонального фона. Известно, что конечный эффект в цепи реакций на попадание в организм чужеродного белка (антигена) не может быть обеспечен одним типом клеток, а требует последовательного или одновременного взаимодействия нескольких клеток различных типов. Это явление легло в основу современной трехклеточной схемы иммуногенеза. В ходе иммунной реакции выявлены качественные и количественные характеристики иммуноцитов при кооперативном ответе. В связи с этим особый интерес представляет анализ структурных модулей, лежащих в основе функционирования лимфоидных органов. Стромальный элемент (эпителиоцит или фибробласт) фиксирует вооруженный определенными антигенами макрофаг. Подвижные иммуноциты, несущие рецепторы к этому антигену (Т- и В-лимфоциты) вступают в контакт со стромальными элементами. Таким образом, как стромальные элементы, так и подвижные клетки клонированы по своей иммунобиологической специфичности и представляют в совокупности самостоятельный уровень структурной организации. Важно отметить, что функционирование секреторных систем вовлекается в деятельность системы иммунитета. На определенных стадиях структурные элементы секреторных органов включают в свой состав клетки лимфоидной системы, формируют новые структурные образования.

Одним из важных аспектов изучения процессов становления лактации является период завершения процессов маммогенеза, в результате которых формируется структура железистой паренхимы органа. В последнее время проявляется большой интерес к иммунокомпетентным клеткам, в систему которых входят сегментоядерные лейкоциты, лимфоциты и макрофаги, рассматриваемые некоторыми авторами как локальные регуляторы, оказывающие влияние на течение целого ряда клеточевых процессов.

В литературе также накапливаются данные о регуляторной роли иммунных реакций в лактогенезе и лактопозе. Важное значение в регуляции деятельности молочной железы имеют клетки лейкоцитарного ряда. Достаточно подробно изучена роль сегментоядерных лейкоцитов в период лактации. Однако в литературе отсутствуют данные, достаточно полно характеризующие иммунный ответ и касающиеся функции моноцитов и макрофагов в период лактогенеза. Моноцитарная активность важна для понимания репаративных и иммунных процессов, протекающих в молочной железе в период становления лактации.

Уместно вспомнить и о таких состояниях органа как инволюция (молочная железа после окончания кормления, матка после родов), когда

существенно изменяется антигенная природа ткани и лимфоидная система принимает активное участие в деструктивных. В молочной железе в период предшествующий родам происходят интенсивные иммунобиологические процессы. В первичном молочном секрете, полученном за 5–12 сут до родов, содержалось значительно больше иммунологических факторов (Т-, В-лимфоцитов, иммуноглобулинов; лизоцима; естественных антител), чем в молозиве, взятом от животных сразу после родов. Имеются сведения о важной роли клеточных и неклеточных элементов внутридольковой соединительной ткани в период дифференцировки и инволюции молочной железы у лабораторных животных. Важно отметить, что подавление деятельности регионарного лимфатического узла (источника лимфоидных клеток) существенно нарушает морфологические процессы и подавляет развитие структуры альвеолы. Рассмотренные выше закономерности формирования структурной организации альвеолярного отдела молочной железы наиболее демонстративно проявляются при анализе клеточного состава молока. Эффект «очищения» полости протоков и альвеол неизменно проявляется в появлении в составе секрета значительного количества соматических клеток и их обломков. Миграция в полость альвеол лимфоидных клеток отражает их активную роль в организации деструктивных процессов. Следовательно, изучение динамики изменения цитологического профиля секрета молочной железы дает важную информацию, отражающую течение процессов становления секреторной функции.

Одним из важных аспектов изучения процессов становления лактации является период завершения процессов маммогенеза, в результате которых формируется структура железистой паренхимы органа. Развитие молочной железы в предлактационный период уместно рассматривать как пример физиологической регенерации. В этом случае особый интерес представляет анализ роли лимфоидной системы в организации морфогенетических процессов. Особая роль принадлежит иммунокомпетентным клеткам, в систему которой входят сегментоядерные лейкоциты, лимфоциты и макрофаги, рассматриваемые некоторыми авторами как локальные регуляторы, оказывающие влияние на течение целого ряда ключевых процессов. Таким образом, формирование окончательной структуры альвеолярного отдела молочной железы показало, что лимфоидные клетки полости альвеол наряду с образованием иммунологических факторов молозива, вероятно, участвуют и в формировании альвеолярного комплекса, и дифференцировке секреторных клеток молочной железы. Включение в процесс дифференцировки индуцирующих влияний мезенхимы и аутоиммунных процессов дополняется специфическими изменениями в структуре секреторных клеток и их мембран, приуроченными к периоду становления лактационной функции. Поэтому своеобразие состава молозива и его отличие от зрелого молока определяются интенсивностью аутоиммунных процессов. Оценивая клеточный состав молозива в первый день после родов можно судить

о полноценности иммунобиологических процессов предшествующих началу лактационного периода. Высокое содержание в молозиве клеток лимфоидной природы (макрофагов, нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов) и наличие признаков их активации (образование агрегатов из трех и более клеток) позволяет говорить о высокой эффективности аутоиммунных процессов подготовки молочной железы к лактационному периоду. Слабость иммунной системы или отвлечение резервов иммунной системы на борьбу с другими антигенами приводит к нарушению предлактационной подготовки органа и последующей гипогалактии.

Высокая информативная ценность цитологического анализа молозива может быть использована при разработке способа ранней диагностики гипогалактии, позволяющем прогнозировать течение лактации. Гипогалактия выявляется в первые сутки после родов на основании цитологического анализа молозива при этом отмечается: отсутствие агрегации лейкоцитов и низкое содержание лимфоидных клеток, и малые значения цитохимического индекса по миелопероксидазе, и щелочной фосфатазы лейкоцитов. Представленные показатели служат характерным признаком нарушения развития молочной железы и будущей низкой молочной продуктивности. Рассматривая участие иммунных механизмов в процессах предлактационной подготовки молочной железы мы должны учитывать, что как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ — это комплексный процесс, развивающийся в результате взаимодействия различных типов клеток (В- и Т-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов и др.). Полноценное развитие иммунного ответа требует участия макрофагов в реализации системы трехклеточной кооперации. Участие макрофага состоит в захвате, переработке и предъявление антигена в иммуногенной форме на клеточной поверхности. Заметим, что антиген, ассоциированный с МФ, в 100—1000 раз более иммуногенен, чем нативный антиген. Функция В-клеток проявляется в формировании антителопродукторов после специфического распознавания антигена. Т-клетки обеспечивают помощь в развитии В-клеточного клона посредством секреции медиаторов, роль которых заключается в формировании второго сигнала для В-клеток. Реальной формой проявления клеточной кооперации является прямой физический контакт макрофага с Т- и В-лимфоцитами. Для клинических исследований несомненно важно то, что прямыми предшественниками макрофагов являются моноциты крови. Результаты соответствующих опытов свидетельствуют о более высокой функциональной активности моноцитов крови в случае полноценной лактации, по сравнению с гипогалактией: процент функционально активных клеток составил 91 ± 7 , против 67 ± 13 ($p < 0,3$), коэффициент функциональной активности $1,9 \pm 0,1$, против $1,3 \pm 0,2$ ($p < 0,01$). Существенные различия получены при изучении метаболической активности моноцитов в обследуемых группах. Так, процент метаболически активных клеток был значительно выше при достаточной лактации — $69 \pm 2,9$, чем в случае гипогалактии — $59 \pm 3,8$ ($p < 0,05$). Следует также обратить

внимание на фагоцитарную функцию — процент фагоцитирующих моноцитов при нормальной секреторной активности молочных желез составил $13 \pm 1,3$, в то время как при гипогалактии $8 \pm 2,0$ ($p < 0,05$).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о более высоком уровне метаболической и функциональной активности моноцитов в случае достаточной лактации по сравнению с гипогалактией. Исследование активности кислой фосфатазы, являющейся характерным лизосомальным ферментом, показало, что в большинстве секреторных клеток, входящих в состав молозива в период лактогенеза обнаруживается активность фермента. При изучении уровня активности кислой фосфатазы оказалось, что в случае полноценной лактации активность фермента была выше, чем при гипогалактии. Активность кислой фосфатазы также была достаточно высока в макрофагах и моноцитах молозива.

При изучении уровней циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови и молозиве были получены следующие результаты. В сыворотке крови составили $0,07 \pm 0,004$ и в молозиве — $0,08 \pm 0,003$ ($p < 0,05$). Таким образом, концентрация циркулирующих комплексов была выше в молозиве по сравнению с сывороткой крови, что исключает путь пассивного транспорта их в молочную железу и может свидетельствовать в пользу образования этих компонентов непосредственно в альвеоле молочной железы. Исследование уровней IgM и IgA показало, что они существенно не отличаются при различном уровне лактации. Так, уровень IgM в сыворотке крови и молозиве составил при достаточной лактации $1,2 \pm 0,2$ и $1,04 \pm 0,6$, а при гипогалактии $1,1 \pm 0,3$ и $0,97 \pm 0,4$ соответственно. Анализ концентрации IgA показал, что в сыворотке крови и молозиве уровень его составил $1,7 \pm 0,2$ и $3,5 \pm 0,8$, против $1,6 \pm 0,1$ и $3,2 \pm 0,6$ в обследуемой группе. Обращает на себя внимание более высокий уровень иммуноглобулина А в молозиве по сравнению с сывороткой крови, что обеспечивает передачу иммунитета от матери к новорожденному. При изучении уровня иммуноглобулина G было установлено, что при полноценной лактации в сыворотке крови и молозиве он был выше и составил $10,1 \pm 2,1$ и $7,6 \pm 1,3$, против $7,4 \pm 1,3$ и $1,4 \pm 0,1$ соответственно. Причем отмечается статистически достоверная разница между уровнями IgG в молозиве у нормально лактирующих животных и животных с гипогалактией.

Из всех цитохимических реакций, которые апробированы на фагоцитах, в настоящее время наиболее широко применяется НСТ-тест, позволяющий отдельно оценить метаболическую и фагоцитарную активность моноцитов, которая по нашим данным оказалась выше при достаточной лактации по сравнению с гипогалактией. Как известно, активация макрофагов сопровождается накоплением и выделением в среду активных форм кислорода, а также пероксидаз. Окислительные системы цитотоксичны для многих клеток. Макрофаги, обладая цитотоксичностью, лизируют нежизнеспособные клеточные структуры, приводят

к удалению клеток, которые находятся в полости альвеол при дифференцировке наружного слоя клеток. Более низкая активность моноцитов существенно снижает темпы морфогенеза в молочной железе, что в конечном результате приводит к гипогалактии. Авторами установлена высокая активность кислой фосфатазы в большинстве соматических клеток, а также моноцитах и макрофагах молозива.

В литературе имеются достаточно убедительные сведения об участии лизосомальных гидролаз в процессах программированного лизиса в различных органах, в том числе и молочной железе. Следовательно, полученная высокая активность кислой фосфатазы в клетках молозива подтверждает концепцию участия морфонекротических процессов в образовании полости альвеол. Отторгнутые в этот период клетки могут явиться инициаторами аутоиммунных реакций. В секрете молочной железы в период лактогенеза оказался более высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов по сравнению с кровью, что может служить показателем развития иммунной реакции очищения и формирования альвеол молочной железы. Более высокий уровень иммуноглобулина у животных с нормальной лактацией, возможно, связан с участием этого класса иммуноглобулинов в образовании циркулирующих комплексов.

Ранее уже отмечалось наличие агрегатов лимфоидных клеток, обнаруженных в молозиве. Вполне очевидно, что этот эффект связан с одной стороны с изменением адгезивных свойств клеточных поверхностей, а другой стороны может явиться проявлением контактного взаимодействия клеток в ходе кооперативного ответа. Для более детального изучения этого вопроса была использована сканирующая электронная микроскопия молозива. Исследование агрегатов клеток молозива с помощью СЭМ позволяет выявить характерные отличия их формы и рельефа клеточной поверхности. Обращает внимание, что к подложке непосредственно прилегают уплощенные клетки, имеющие слегка волнообразную поверхность. В непосредственном контакте с этими распластанными клетками находятся многочисленные сферические клетки. Для этих клеток, как это видно при большем увеличении микроскопа, характерен складчатый рельеф клеточной поверхности. По этим морфологическим признакам клетки в составе агрегата можно идентифицировать как макрофаги, контактирующие с активированными Т-лимфоцитами.

Молозиво выделяется в первые 5–7 дней лактации и существенно отличается от зрелого молока (табл. 2). Установлено, что молозиво имеет желтовато-белый или слегка розовый оттенок, солоноватый вкус и слабокислую реакцию. Вязкость молозива больше, чем молока. Его удельный вес 1,040–1,080. В состав молозива входят вода, жир, белки, молочный сахар, фосфатиды, минеральные вещества, газы, витамины, ферменты, гормоны и другие вещества. В молозиве белков и минеральных солей больше, чем в молоке.

Химический состав молозива и молока в первые 11 дней после отела

Дни после отела	Показатель					
	Сухой остаток	Жир	Казеин	Альбумин и глобулин	Сахар	Зола
1	24,58	5,4	2,68	12,40	3,31	1,20
2	22,0	5,0	3,65	8,14	3,77	0,93
3	14,55	4,0	2,22	3,02	3,77	0,82
4	12,76	3,4	2,88	1,80	4,46	0,85
5	13,02	4,6	2,47	0,97	3,88	0,81
6	12,06	3,4	2,48	0,75	3,97	0,80
7	13,12	4,1	2,94	0,62	4,49	0,77
8	12,48	3,3	2,67	0,58	4,89	0,80
9	12,65	3,3	2,78	0,63	4,89	0,79
10	12,53	3,4	2,61	0,69	4,74	0,79
11	12,53	3,4	2,72	0,62	4,74	0,75

Молозиво имеет высокую биологическую ценность и калорийность — оно является незаменимой пищей для новорожденных. В молозиве коровы содержится в два раза больше сухих веществ, чем в молоке. Общее содержание белков в молозиве в 1–5 раз больше, чем в молоке, а альбуминов и глобулинов — в 20–25 раз. Минеральных солей в молозиве содержится в 1,5 раза больше, чем в молоке. Значительно в этот период и содержание магния, который обладая послабляющим действием, способствует активации перистальтики кишечника новорожденных и освобождению их от первородного кала (мекония). Белки молозива по своему аминокислотному составу являются даже более полноценными, чем молочные.

В состав молозива входит лизоцим — важный компонент неспецифического гуморального иммунитета. Самая высокая активность лизоцима обнаруживается в молозиве до первого кормления и составляет $37,0 \pm 3,4$ мкг/мл, что в 30 с лишним раз превышает его уровень в сыворотке крови коров. В течение суток активность лизоцима быстро падает и составляет $6,5 \pm 0,52$ мкг/мл. Вместе с этим в составе молозива новорожденные животные получают иммуноглобулины, которые способны всасываться в кишечнике, не разрушаясь. Самый высокий уровень антител определяется в первой порции молозива — 2261 ± 706 ед./мл. В течение первых суток содержание антител снижается. После первого приема молозива в крови телят увеличивается количество лизоцима антител — в два с лишним раза. Таким образом, за счет иммунитета, сформированного в организме матери в ходе пассивной иммунизации, детеныш приобретает свой собственный физиологический иммунитет, позволяющий ему в начальном периоде своей жизни защищаться от патогенной

микрофлоры. Наряду с иммуноглобулинами молозиво содержит лизоцим, оказывающий свое антибактериальное действие.

На протяжении молозивного периода в секрете молочной железы поддерживается высокое содержание нейтрофилов, обладающих мощным цитотоксическим действием и способных эффективно фагоцитировать обломки клеток, инородные частицы и микроорганизмы. Удаляемые из молочной железы отмирающие клетки эпителия альвеол и протоков фагоцитируются макрофагами, а присутствующие в молозиве эозинофилы уменьшают проявления иммунных реакций, нейтрализуя гистамин и кинины. Базофильные лейкоциты, наряду со своей способностью к фагоцитозу, могут выделять физиологически активные вещества — гепарин и гистамин, обладающие сосудорасширяющим действием. После завершения молозивного периода количество клеток в молоке снижается, и они вновь появляются лишь в конце лактационного периода в начале сухостойного периода, когда инволюция железистой паренхимы проходит с использованием подвижных и оседлых макрофагов и место альвеолярной ткани занимает жировая ткань.

В настоящее время развивается теория о передаче и формировании иммунитета у детеныша с помощью и под контролем иммунной системы матери. При этом передача клеток иммунной системы (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, тканевых макрофагов) осуществляется посредством молозива. Известно, что непосредственно перед лактацией имеет место снижение уровня белка в крови количества некоторых классов лейкоцитов. Ряд авторов отмечает, что снижение общего белка крови, лейкоцитов и нейтрофилов в молозивный период обусловлено поступлением их в молочную железу и использованием на синтез белков молозива. Число соматических клеток в молозиве возрастает в 10 раз. Снижение общего белка сыворотки крови при молозивном периоде связано с поступлением его в молочную железу. В сыворотке молока в этот период общее содержание белка увеличивается в 2 раза, возрастает количество иммуноглобулинов и протеозопептонной фракции белка. Повышение количества лейкоцитов крови с одновременной нейтрофилопенией обусловлено поступлением их в молочную железу, причем в секрете число нейтрофилов достигает 60 %. Возрастание моноцитов крови при молозивном периоде вызывает увеличение макрофагов в секрете молочной железы. Увеличение количества иммуноглобулинов сыворотки молока в молозивный период, при запуске и при мастите коррелирует с появлением в молоке плазматических клеток, что указывает на синтез иммуноглобулинов в молочной железе.

За 3 дня до отела и в первый день после него отмечается существенное снижение, а затем постоянное до 21 дня лактации увеличение жизнеспособности лейкоцитов. Были выявлены существенные отклонения в числе жизнеспособных лейкоцитов молозива, выделенных в один и тот же день из разных четвертей того же вымени. Цитотоксический эффект молозива и его фракции (снятое молоко, сыворотка, жир) сравнивался

с контрольными образцами (нормальное молоко, секрет сухостойных коров на 7 день и через 6 нед. после последнего доения, «маститное» молоко). Установлено, что цитотоксический фактор был более выражен в жире молозива и незначительно — в снятом молоке. Жизнеспособность полиморфоядерных лейкоцитов и лимфоцитов после инкубации в молозиве и его фракциях была значительно ниже, чем в контрольных образцах и питательной среде. Так, в молозиве число жизнеспособных полиморфоядерных лейкоцитов было 22 ± 7 %, лимфоцитов — 25 ± 6 %, в снятом молоке — 48 ± 7 и 47 ± 8 %, сыворотке — 60 ± 8 и 61 ± 6 %, жире — 9 ± 7 и 12 ± 8 % соответственно, тогда как в контрольных образцах в таких же фракциях число полиморфных лейкоцитов было на уровне 70–90 %, а лимфоцитов — 73–89 %. Фагоцитарная активность макрофагов и полиморфоядерных лейкоцитов, выделенных из молозива, была существенно ниже, чем из нормального молока. Блокирующий лейкоциты фактор секрета до отела и молозива был выше (48–68 %), чем в контрольном молоке (4 %). За счет наличия цитотоксического и блокирующего фактора молозива объясняют снижение активности лейкоцитов и частые случаи развития инфекционного процесса в молочной железе.

Возможность проникновения иммунокомпетентных клеток молозива в кровотоки детенышей доказывается при использовании естественной метки клеток самок — полового хроматина. Метод основан на исследовании структурного образования в ядрах клеток — X хроматина — в ядерных клетках у самок обнаруживается включение — половой хроматин, в клетках самцов он не обнаруживается. Естественно, что меченые по половому хроматину лейкоциты искали у новорожденных мужского пола. Обнаружение молозивных клеток в кишечной стенке и кровеносном русле детеныша лимфоцитов при попадании их с молозивом приблизительно составляет 25 % в крови, 1 % в лимфе и около 70 % в кишечнике. Несомненно, что лейкоциты молозива имеют исключительное значение в создании местного и общего иммунитета у новорожденных животных. Известны факты, доказывающие, что после приема молозива число лейкоцитов в крови новорожденных животных увеличивается преимущественно за счет лимфоцитов тимусного происхождения. Лимфатическая система детеныша проводит своеобразную подготовку лимфоидной ткани к приему иммунной информации. Во всяком случае, об этом может говорить давно установленный факт: у поздних плодов в слизистой желудочно-кишечного тракта появляются зернистые формы лейкоцитов: эозинофилы и нейтрофилы. Они раньше появляются и в большом количестве концентрируются в тонком отделе кишечника, особенно в подвздошной кишке. Здесь же у поздних плодов овец и свиней появляются особые «глыбчатые» лейкоциты. Их образование начинается с проникновения лимфоцитов из соединительной ткани слизистой в пространства между эпителиальными клетками основания ворсинок и крипт. У таких лимфоцитов протоплазма теряет базофильные свойства и начинает вырабатывать

специфические эозинофильные гранулы, значительно увеличивающиеся в размерах. Гранулы часто свободно лежат между эпителиальными клетками. Тогда же было обнаружено и явление ухода лимфоцитов из межэпителиального пространства в соединительную ткань слизистой. Плазматические же клетки появляются в слизистой кишечника овец и свиней до рождения, а у крупного рогатого скота — после рождения, что связано, очевидно, с поступлением молозива, содержащего значительное количество иммуноглобулинов.

Таким образом, для некоторых сельскохозяйственных животных вопрос передачи иммунитета посредством лейкоцитов молозива оказался более-менее выясненным. Что касается других видов домашних животных, то оказалось, что информации не достаточно. В процессе передачи иммунитета большое значение имеет и состояние иммунной системы реципиента. Очевидно, большое значение имеет связанная со слизистыми лимфоидная ткань (MALT) и, в частности, связанная с кишечником лимфоидная ткань (GALT) как региональные представители иммунной системы детеныша. Обнаружение молозивных лимфоцитов в кровотоке (за пределами кишечника детеныша) предполагает их нахождение в активном состоянии и, возможно, наличие какой-либо специфической сенсibilизации. Так, лимфоциты, взятые из кровеносного русла, не обладают способностью проникать сквозь кишечную стенку.

ГЛАВА 2. ОСНОВНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ МОЛОКА

Биосинтез основных компонентов молока — сложный биологический процесс, обеспечивающий формирование продукта очень высокой ценности для новорожденного. Молоко — очень сложная биологическая жидкость, а по химической и биологической ценности оно превосходит все другие продукты, встречающиеся в природе. В нем содержится более 100 различных веществ, в том числе более 30 жирных кислот, 20 аминокислот, около 40 различных минеральных веществ, 17 витаминов, десятки ферментов, различные углеводы и другие вещества. Некоторые из основных компоненты молока (лактоза, казеин) содержатся только в молоке и ни в каких других природных продуктах не встречаются. Содержание различных компонентов молока подвержено значительным колебаниям в зависимости от условий кормления и содержания, стадии лактации, функционального состояния организма животного, уровня молочной продуктивности, наследственности, породы, возраста.

Большинство компонентов молока образуется из веществ, приносимых к молочной железе кровью. Эти вещества не просто переходят из крови в молоко, а подвергаются в молочной железе сложным химическим превращениям, регулируемым центральной нервной системой и эндокринными железами. Следует подчеркнуть, что эффективное доение сельскохозяйственных животных, обеспечивающее наиболее полное опорожнение альвеолярного отдела, — важное условие поддержания высокого уровня секреторной активности молочной железы. Это и понятно, поскольку чрезмерное количество остаточного молока, как известно, может тормозить процесс молокообразования. Выявлено, что на состав молока оказывают существенное влияние гормоны, обладающие галактопоэтическим действием (пролактин, тироксин, инсулин и др.), холинергические и адренергические вещества и другие факторы.

2.1. Клеточный метаболизм и синтез секреторных компонентов

Молочная продуктивность животных определяется не только количеством и функциональной активностью клеток в вымени, но и доступностью субстратов для процессов синтеза в молочной железе. Интеграция экспериментальных данных о поглощении и выделении нутриентов молочной железой в балансовые модели позволяет идентифицировать лимитирующую способность различных субстратов в синтезе молока у животных.

Анализ показывает, что поглощение глюкозы, ацетата и β -оксибутирата в достаточной степени удовлетворяет потребности молочной железы в этих субстратах. Жирные кислоты в составе триацилглицеридов поглощаются железой в меньших количествах, чем их требуется для синтеза жира молока. Балансовой моделью предполагается, что недостающее количество жирных кислот поглощается железой из других источников. Незаменимых аминокислот поглощается из крови меньше, чем выделяется с молоком.

За счет потребляемой железой глюкозы и других окисляющихся субстратов в пентозофосфатном цикле генерируется до 42 % необходимых для липидного синтеза редуцирующих эквивалентов; остальное количество НАДФН₂ образуется с помощью изоцитратдегидрогеназы.

Снабжение субстратами молочной железы находится в зависимости от скорости кровотока через железу и концентрации субстратов в крови. Недокормливание уменьшает кровоток в железе, в то время как инъекции лактогенных гормонов (гормона роста, тироксина) значительно увеличивают кровоток. Можно полагать, что изменением кровотока, наряду с другими факторами, регулируется распределение энергии и питательных веществ между молочной железой и остальными органами и тканями у коров. Чрезвычайно высокая интенсивность синтеза и выведение из эпителиальных клеток альвеол большого количества разнообразных веществ (белков, липидов, углеводов и т. д.) сопровождается одновременно весьма высоким темпом «изнашивания» и распада клеточных ультраструктур и ферментных комплексов. В процессе экстремальной секреторной клетка теряет весьма значительное количество своих внешних (апикальных) мембранных структур и фрагментов цитоплазмы. Однако функция и структура большинства дифференцированных клеток в молочной железе сохраняется на протяжении всей лактации, и, как уже отмечалось, некоторая часть этих клеток даже может сохраняться и функционировать в очередной лактационный период. Такие «долгожители» за время своей деятельности синтезируют значительное количество секрета, которое может, очевидно, в десятки раз превосходить массу клетки. Это оказывается возможным потому, что процесс изнашивания ферментных систем и субклеточных структур более или менее полностью уравновешивается деятельностью генетического аппарата

клетки, который обеспечивает синтез специализированных клеточных белков (структурных и ферментативных) и новообразование разрушенных структур.

Взаимосвязь между генетическим аппаратом и физиологической функцией клетки присуща всем без исключения клеткам и выражается в том, что генетический аппарат опосредованно через РНК обеспечивает, в частности, новообразование мембран и ферментов, осуществляющих метаболизм веществ, а также синтез секрета.

По мере дифференциации ткани молочной железы в ходе маммо- и лактогенеза изменяется ее клеточный состав, складываются необходимые ферментные системы. Важную роль в этих процессах играют физиологически активные вещества (гормоны и медиаторы). Изменение уровня активности ферментных систем в различных тканях животных может происходить при этом вследствие их активации или ингибирования при неизменном количестве молекул фермента в клетке, а также в результате изменения количества фермента в процессе его синтеза и распада. Приведем в этой связи несколько примеров. Так, в настоящее время накопилось много данных, убеждающих в том, что гормоны гипофиза являются абсолютно необходимыми для поддержания секреции молока. Показано, что активность большой группы ферментов молочной железы крыс значительно меняется в течение 24 часов после гипофизэктомии. Важно отметить, что введение гипофизэктомированным животным окситоцина, стимулирующего введение секрета из альвеол и железистых клеток, не обеспечивает полного восстановления активности ферментов, хотя некоторое повышение все же наблюдалось. Очевидно, наиболее существенную роль в этих процессах играет пролактин. Пролактин вместе с кортикостероидами может стимулировать лактацию гипофизэктомированных животных.

Адреналэктомия приводит к уменьшению окисления глюкозы в молочных железах. При этом снижается активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы — ферментов прямого окислительного пути метаболизма глюкозы. Введение оперированным животным различных глюкокортикоидов и дезоксикортикостерона восстанавливает активность этих ферментов. Известно, что тиреоидэктомия тормозит окисление глюкозы, пирувата и ацетата в молочной железе. При этом снижается активность ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы (гексокиназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы). Введение оперированным животным тироксина приводит к восстановлению уровня окислительных процессов и активности ферментов. Инсулин и гормоны яичников также влияют на метаболизм глюкозы, усиливая ее окисление в тканях железы.

Существенный интерес представляет наличие в клетках соединений «аккумуляторов» энергии. К таким высокоэнергетическим фосфорилированным веществам — фосфагенам — относится, в частности, креатинфосфат (КФ), обнаруженный в тканях большинства позвоночных.

Креатинфосфат, играющий роль источника фосфатных групп, образуется путем прямого ферментативного переноса этих групп при участии креатинфосфокиназы от АТФ к креатину. Другого пути образования КФ не существует. Более того, известно, что единственным путем дофосфорилирования КФ служит реакция, обратная реакции его образования. Система креатин–КФ в ряде тканей, например в мышечной, играет весьма важную роль в регенерации системы АТФ–АДФ. При расходовании АТФ в клетке в процессе ее функциональной активности значительная часть АТФ может, очевидно, восполняться за счет переброски фосфатной группы с КФ на АДФ, катализируемой креатинфосфокиназой. У млекопитающих синтез креатина в основном происходит в печени, откуда он транспортируется в другие органы. Соответствующая транспортная система клеточных мембран этих органов, описанная, в частности, для мышечных клеток, регулирует, очевидно, внутриклеточную концентрацию креатина. К ферментам гликолиза относятся, как известно, гексокиназа, фосфоглюкоизомеразы, фосфофруктокиназа, альдолаза, глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа, фосфоглицераткиназа, фосфоглицеромутаза, енолаза, пируваткиназа и лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Скорость всего процесса гликолитического расщепления глюкозы регулируется в молочной железе как и в большинстве других тканей фосфофруктокиназой, активность которой возрастает при накоплении в клетке ЛДГ и неорганического фосфата и снижается при повышении уровня АТФ и цитрата. Заканчивается процесс образованием молочной кислоты, причем последнее наиболее интенсивно осуществляется в анаэробных условиях. В аэробных условиях пируват окисляется пируватдегидрогеназным ферментным комплексом до ацетил-КоА и включается в цикл Кребса. Эта реакция также регулируется уровнем АТФ и при его повышении блокируется.

Ферменты дыхания или цикла Кребса представлены цитратсинтазой, аконитазой, изоцитратдегидрогеназой, α -кетоглутарат-дегидрогеназным комплексом, сукцинатдегидрогеназой, фумаразой и малатдегидрогеназой (МДГ). Скорость цикла контролируется, в частности, уровнем АТФ и восстановленного НАД в реакциях, катализируемых цитратсинтазой и изоцитратдегидрогеназой. Кроме того, известно, что сукцинатдегидрогеназная реакция активируется неорганическим фосфатом, сукцинатом и фумаратом и блокируется оксалоацетатом. На стадии образования сукцината из α -кетоглутарата происходит так называемое субстратное фосфорилирование ГДФ с последующим образованием АТФ, которое не блокируется 2,4-динитрофенолом, разобщающим окислительное фосфорилирование и процесс переноса электронов по цитохромной системе митохондрий.

Из ферментов пентозофосфатного пути следует отметить глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, лактоназу, 6-фосфоглюконатдегидрогеназу, результатом действия которых является образование рибулозо-5-фосфата и восстановленного НАДФ. Реакции, катализируемые

фосфопентозоэпимеразой и фосфопентозоизомеразой, приводят к образованию ксилулозо-5-фосфата и рибозо-5-фосфата. Полного окисления глюкозо-6-фосфата по этому пути чаще всего не происходит, а образующийся в результате глицеральдегид-3-фосфат включается в гликолитический процесс.

В молочной железе разных видов животных названные группы ферментов исследованы недостаточно полно, и можно ожидать, что дальнейшее их изучение принесет много новых и интересных фактов, которые, несомненно, будут способствовать более глубокому пониманию метаболических процессов и регуляции деятельности секреторных клеток. Однако уже в настоящее время известно, что активность отдельных ферментов гликолиза, цикла Кребса и пентозофосфатного пути в значительной степени варьирует в молочной железе нелактующих, беременных и лактирующих животных. Эти изменения можно объяснить, исходя из того, что в развивающейся железистой ткани происходят сдвиги в соотношениях различных клеточных элементов, осуществляется клеточная дифференциация, а кроме того, меняется гормональный профиль в организме, который, как уже показано выше, в значительной степени определяет ферментативную активность. Основная тенденция, такова, что первоначально относительно низкая активность большинства ферментов в железе нелактующих животных резко возрастает в период беременности и достигает максимума в ходе лактации.

Вместе с этим необходимо отметить, что изменения в активности отдельных ферментов в процессе развития молочной железы далеко не равнозначны, что, вероятно, в значительной степени определяет соответствующие изменения в характере клеточного метаболизма. Изменения, происходящие уже в ходе беременности, приводят к более выраженной интенсификации аэробного пути обмена и значительному усилению окисления глюкозы. Следует учитывать, что лактация является особым функциональным состоянием всего организма, обеспечивающим специфическую деятельность одного органа — молочной железы. В начальный период лактации потребление O_2 и теплопродукция у овец приблизительно в 1,5 раза выше, чем у холостых овец. Энергетическая ценность молока у овец в конце 1-го месяца лактации составляет около 60 % от всей теплопродукции в этот период. Активность потребления кислорода тканями молочной железы значительно изменяется в зависимости от ее функционального состояния. Максимальный уровень дыхания срезов молочной железы отмечен в начальный период лактации, что соответствует высокому уровню энергетических процессов в этот период.

Дополнительную информацию представляет сравнительный анализ молекулярных форм ЛДГ и МДГ в молозиве и молоке различных видов животных в ходе лактации. Установлено, что уровни ЛДГ и МДГ в молоке коровы, лошади, козы, свиньи, собаки, кошки, кролика, крысы и мыши, а также человека значительно изменяются в течение

лактационного периода. При этом выход CO_2 был пропорционально выше, так что средний дыхательный коэффициент равнялся 1,19. Основываясь на этих данных, было рассчитано, средний расход энергии на 100 г ткани составляет 5,8 кал/мин для лактирующей железы, а для секреции 1 мл молока требуется 83 кал/мин (при средней скорости молокообразования 1 мл/мин на 100 г железистой ткани). Молочная железа беременных коз потребляла значительно меньше, средний дыхательный коэффициент в этом случае составлял 0,95, а средний расход энергии 2,55 кал/мин на 100 г ткани.

При рассмотрении ферментативных систем гликолиза и дыхания упоминалось о том, что активность отдельных их ключевых ферментов в значительной степени зависит как от уровня содержания определенных субстратов, так и от относительных концентраций АТФ–АДФ в клетке. В настоящее время складывается представление о том, что энергетическое состояние клетки может быть охарактеризовано степенью «заполнения» системы АТФ–АДФ–АМФ высокоэнергетическими фосфатными связями. Если все содержащиеся в клетке аденозинфосфаты находятся в форме АТФ, то это означает, что система энергетически заполнена до предела, то есть ее энергетический заряд равен 1,0. С другой стороны, энергетический заряд системы равен 0, если энергетически значимые продукты обмена отсутствуют.

Высказывается предположение, что при энергетическом заряде 0,85–0,9 и при физиологических уровнях конечных продуктов «регулируемые» ферменты могут функционировать в клетке на уровне 15–40 % своих потенциальных возможностей и быть, таким образом, в положении, допускающем значительные изменения скорости реакции. В этой связи весьма интересным представляется то обстоятельство, что энергетический потенциал, определенный для молочной железы, заполненной секретом (норма), и после экстрезии, вызванной ОК или АХ, составляет соответственно: $0,76 \pm 0,03$; $0,79 \pm 0,02$; $0,74 \pm 0,03$. Относительно высокий и в то же время весьма стабильный уровень его в ткани молочной железы в разные фазы секреторного цикла создает, вероятно, определенные предпосылки для весьма гибкой и специфической регуляции клеточного метаболизма, обеспечивающего нормальное, ритмическое течение секреторного процесса, и в частности синтеза специфических компонентов молока.

2.2. Белки молока

В молоке разных видов сельскохозяйственных животных различно не только общее содержание белка, но и его фракционный состав. Например, содержание казеина в молоке коров выше, чем в молоке кобыл, и т. д. Более того, даже у одного и того же вида животных наблюдается колебание отдельных фракций белка в ходе лактации. Различие в составе

белков молока у отдельных видов, вероятно, обуславливается разной выраженностью поглотительной и синтетической способности молочной железы, а также генотипом, характеризующим не только данный вид, но и породу животного. Белки молока содержат все незаменимые аминокислоты, необходимые для пластических и энергетических функций. Содержание незаменимых аминокислот в белке молока зависит от вида животных, породы и других факторов. Этот чрезвычайно гетерогенный класс соединений традиционно делится на казеин и группу сывороточных белков.

Казеин составляет 76–86 % общего белка плазмы молока. Его определяют как гетерогенную группу фосфопротеинов, осаждаемых из плазмы молока кислотами при pH 4,6. Под плазмой в данном случае понимается обезжиренное (снятое) молоко. Казеин коровьего молока содержит 0,8–0,9 % фосфора. В казеине молока других животных содержание фосфора несколько иное, что, видимо, обусловлено иным соотношением его фракций. Весьма важным представляется вопрос о типах связей фосфора в молекулах казеина. Существует предположение о том, что основным типом связи фосфата в казеине является моноэфирная связь. С помощью метода ядерно-магнитного резонанса показано, что моноэфирные связи представлены в казеине слабо, а диэфирные и пирофосфатные связи преобладают. Можно предположить, что в казеине представлено несколько типов фосфатной связи, а именно: моноэфирная, диэфирная, пирофосфатная, а также фосфоамидная связи. В основном фосфатная группа связана с серином и дает начало межпептидным связям. Ряд авторов выявили, что полностью дефосфорилированный казеин — плохой акцептор фосфата, однако он фосфорилируется с относительно высокой скоростью протеинфосфокиназой, если фосфосериновые блоки содержат более 70 % фосфора. При этом допускается, что фосфатные связи в казеине и других фосфопротеинах макроэргичны.

В настоящее время можно считать установленным, что казеин характеризуется высокой гетерогенностью. Если до недавнего времени казеин удавалось разделить лишь на α -, β - и γ -фракции, то с появлением таких методик, как электрофорез на крахмальном и полиакриламидном гелях, стало возможным разделять его на 10–20 фракций в зависимости от вида животного.

Белки сыворотки молока составляют около 14–24 % общего белка молока. Их принято подразделять на термолабильные и термоустойчивые. Термолабильные белки — это группа белков, которая после 30-минутного кипячения денатурируется и осаждается кислотой при pH 4,6–4,7. Она составляет около 80 % сывороточных белков. Было выявлено, что глобулины — самые чувствительные к тепловой денатурации белки, при этом α -лактоглобулины — наименее чувствительные, а β -лактоглобулины и сывороточные альбумины занимают среднее положение. В группу термолабильных белков включается лактоальбуминовая фракция, содержащая четыре фракции: β -лактоглобулин А (β_1);

β -лактоглобулин В (β_2); α -лактоглобулин и альбумин сыворотки крови. Интересно, что по утверждению ряда авторов одни породы коров производят только форму А, другие — только В, а некоторые — обе формы. β -лактоглобулины и казеины синтезируются, видимо, из одного аминокислотного фонда и составляют основную часть молочносывороточных белков. Эта фракция представляет особый интерес как источник сульфгидрильных групп. α -лактоальбумин имеет $MV = 16\,500$. Этот белок, как и предыдущий, синтезируется в молочной железе. Лактоглобулины делятся на две фракции: эвглобулин и псевдоглобулин. Эвглобулин имеет $MV = 252\,000$, содержит в своем составе гексозы и гексозамин. Псевдоглобулин имеет $MV = 289\,000$; в его состав входят углеводы, и он гетерогенен. Лактоальбумины являются иммунными глобулинами, они переходят в молоко из крови, но они не идентичны γ -глобулинам крови.

Термоустойчивые белки сыворотки молока представлены группой белков (пептидов). Пептиды составляют до 24 % сывороточных белков, причем у разных животных их содержание колеблется. В молозиве их больше, чем в молоке, встречаются указания на гетерогенность пептидной фракции. Так, из молока коров выделено три фракции, из молока буйволиц — две. Фракции отличаются по молекулярной массе, причем некоторые фракции обладают чрезвычайно большой поверхностной активностью. В составе пептидов различных животных найдено 17 одинаковых аминокислот, но в различных количественных соотношениях. Место пептидов в процессе синтеза белков молока неясно, не исключено, что существует связь этих фракций с процессом превращения белков крови в белки молока. Возможно, что они образуются при распаде белков крови или молока.

Кроме этих основных белков, в молоке присутствует в ничтожно малых количествах ряд ферментов, белки оболочек жировых шариков и другие специфические белки молока. Ферменты, находящиеся в молоке, включают в себя каталазу, липазу, протеазу и др. Большинство ферментов попадает в молоко из крови или с клеточными структурами при отторжении секреторного эпителия в полость альвеол. Следует отметить, что различные патологические нарушения секреции молочной железы приводят к характерным переменам в составе белков молока. Свойства оболочек жировых шариков, состоящей из белков и фосфолипидов, достаточно подробно описаны Кингом: на 100 г жировых шариков приходится 0,4–0,8 г белка их оболочек. Около двух молекул белка связаны с одной молекулой фосфолипида. Предполагается, что протеин мембраны жировых шариков представлен глобулином, хотя он и не идентичен ни одному из белков молока. Его аминокислотный состав представлен аргинином, глицином, фенилаланином, аспарагиновой кислотой, глютаминовой кислотой, лейцином. С оболочкой жировых шариков связаны также энзимы (ксантиноксидаза, фосфатаза и другое). Щелочная фосфатаза, находящаяся на поверхности жировых шариков, очень тесно связана с липопротеином.

Некоторые данные о путях синтеза белков молока. В настоящее время наиболее обоснованы представления о синтезе белка на рибосомах из аминокислот. Следует отметить, что участие ДНК, РНК (информационной — и-РНК, транспортной — т-РНК, рибосомальной — р-РНК) и ряда специфических ферментов, видимо, также необходимо и при синтезе белков (по крайней мере α -казеина, β -казеина, β -лактоглобулина и α -лактоальбумина) в молочной железе. В пользу этого свидетельствует сопряженное с секреторной активностью повышение содержания нуклеиновых кислот в ткани молочной железы. При этом максимальному синтезу белков молока предшествует увеличение синтеза РНК. Кроме того, отмечается некоторое соответствие нуклеотидного состава и-РНК, теоретически рассчитанное для казеина, с экспериментально полученными данными по нуклеотидному составу общей и-РНК лактирующей молочной железы.

Из ткани молочной железы выделены ферменты, активизирующие аминокислоты и переносящие их на специфические т-РНК. Проведен синтез казеиноподобных белков и β -лактоглобулина на эксплантатах молочной железы и отмечено ингибирующее влияние пуромитина и актиномицина-D, которые, как известно, ингибируют синтез белка на различных уровнях. Отмечена корреляция между относительным количеством некоторых аминокислот, связанных с и-РНК, и относительным содержанием этих аминокислот в молекуле казеина. Проведены модельные опыты по синтезу специфического белка на субклеточном уровне, причем установлено, что пуромитин, который ингибирует включение аминокислот в полипептидную цепь на рибосомах, в одинаковой степени резко уменьшает биосинтез в клетках как β -казеина, так β -лактоглобулина. Однако актиномицин-D, проявляющий свое действие на уровне транскрипции (образование и-РНК), ингибировал только синтез β -казеина и почти не оказывал влияния на синтез β -лактоглобулина. С другой стороны, при дифференциации клеток молочной железы при их культивировании в течение более длительного времени сохраняется синтез β -лактоглобулина. Высказано предположение, что синтез некоторых молочных белков, в частности β -лактоглобулина, кодируется долгоживущей и-РНК. Не исключено также, что β -лактоглобулин выполняет роль определенного конститутивного клеточного белка подобно α -лактоальбумину, который, как это недавно установлено, является субъединицей фермента — лактозосинтетазы.

В последнее время стали появляться работы, дающие основание предполагать, что синтез секреторных белков (в частности, казеина) осуществляется не только рибосомами, связанными с внутриклеточными мембранами, но также ядрами и митохондриями. Синтез белка на экспорт ядрами и митохондриями — одна из особенностей секреторирующих органов. При этом отмечается, что синтез белка ядрами, митохондриями (и другими субклеточными единицами) секреторных клеток молочной

железы контролируется гормонами. На этот синтез оказывают влияние также и медиаторы нервной системы — ацетилхолин и адреналин.

Весьма сложным представляется вопрос о предшественниках синтеза специфических белков молока. Одни авторы высказываются за преимущественный синтез белков молока из свободных аминокислот, поступающих из крови. Они основывают это на равномерности распределения метки вдоль пептидных цепей и более высокой удельной активности метки в белках молока, поскольку синтез этих белков идет более интенсивно, чем белков крови, а также на данных по поглощению аминокислот железой. Другие авторы, приводя свои расчеты, полагают, что свободные аминокислоты крови не в состоянии обеспечить полностью синтез белков молока, и поэтому весьма важным фондом аминокислот для синтеза белков молока считают белки крови. В связи с этим следует отметить, что между содержанием белка в молоке и сыворотке крови обнаруживается положительная корреляция. Допускают, что белки молока могут синтезироваться из аминокислот специфических белков самой железы. Кроме того, возможность использования белков крови и белков самой молочной железы при синтезе белка молока косвенно подтверждается обнаруженной протеолитической активностью в самой ткани железы и в различных субклеточных структурах секреторных клеток.

В последнее время на культуре клеток получены новые доказательства того, что эпителиальные клетки молочной железы (коровы и крысы) активно синтезируют заменимые аминокислоты и при изъятии из питательной среды заменимых аминокислот синтез β -лактоглобулина поддерживается на уровне 80–90 %. Молочная железа при условии снабжения ее α -аминоазотом и незаменимыми аминокислотами обладает достаточным метаболическим аппаратом, чтобы обеспечить формирование необходимого фонда аминокислот для синтеза белков молока. Есть предположения о том, что помимо основного пути синтеза белков из отдельных аминокислот, в синтезе белка могут принимать участие и отдельные пептиды непосредственно, то есть без их предварительного расщепления до аминокислот.

В синтезе основного белка молока — казеина, вероятно, принимают участие промежуточные предшественники — пептиды, однако в этом случае речь, очевидно, может идти не об образовании между ними пептидных связей, а об их сшивке другими связями, в частности эфирными. И действительно, показано, что казеиновые молекулы построены из отдельных полипептидных цепочек, связанных фосфатными мостиками. Установлено, что фосфорилирование серина происходит после образования пептидной цепочки и выделена ферментативная система, фосфорилирующая фосфопептиды как из ткани молочной железы, так и из других органов, где происходит синтез фосфопротеинов. Повидимому, связь частично фосфорилированных пептидов диэфирными и пиррофосфатными связями происходит в клеточных мембранах. Допускается также возможность дальнейшего фосфорилирования казеина

в полости протоков на основании того, что казеин из первых порций цистернального молока содержит примерно на 0,1 % больше фосфора, чем из последних порций альвеолярного молока. При этом подчеркивается, что такая закономерность в распределении фосфора наблюдается, как правило, в разгар лактации. В конце лактации содержание фосфора может преобладать в альвеолярном молоке. Не исключается возможность того, что в зависимости от стадии лактации в протоковой системе железы могут преобладать либо процессы фосфорилирования, либо, наоборот, дефосфорилирования. Возможно и наличие различий в соотношении отдельных фракций казеина, которые возникают благодаря периодическому функционированию различных долек железистой ткани.

В молоке, кроме белков, которые синтезируются в железе, присутствуют белки, вероятно, являющиеся преформированными белками крови; к ним относятся иммунные глобулины, сывороточный альбумин крови. Явление преформации трудно представить, не допуская реакции транспептизации с участием тканевых катепсинов, причем активность последних значительно возрастает в процессе лактации. Таким образом, можно говорить о многоступенчатости синтеза белков молока в молочной железе и о еще чрезвычайно слабой изученности этого процесса.

2.3. Липиды молока

Молочный жир — один из наиболее ценных по питательности компонентов молока. С момента образования в цитоплазме альвеолярных клеток он имеет свой особый дальнейший путь. Жир не растворяется в плазме молока и осмотически не деятелен. Поэтому он наиболее «независимый» компонент по сравнению с любой другой осмотически активной составной частью молока: ионами, лактозой и, наконец, белками, определяющими коллоидно-осмотическую характеристику секрета. В связи с этим содержание жира в молоке колеблется в более широких пределах, чем концентрация любого другого компонента. Предполагается, что межвидовые различия в концентрации жира молока в значительной мере обуславливаются видовой эколого-физиологической специфичностью организма и спецификой потребностей в этом компоненте молока развивающегося новорожденного. Содержание жира в молоке колеблется не только у отдельных видов и пород сельскохозяйственных животных, но также и в ходе лактации одной и той же особи. Более того, содержание жира в цистернальной порции молока, как правило, ниже, чем в альвеолярной. Жир цистернального молока, кроме того, отличается от жира остаточного молока меньшим содержанием летучих жирных кислот, но большим содержанием непредельных жирных кислот.

Молоко многих диких животных отличается от молока крупного рогатого скота более высоким содержанием жира. У жвачных животных

с низкой молочной продуктивностью обычно наиболее высокая жирность молока. Примером могут служить антилопа канна и северный олень, жирность молока которых достигает 14 % и более. Предполагается, что с одомашниванием животных было связано обеднение молока жиром. В связи с этим самое широкое изучение в сравнительном морфофизиологическом плане животных, вырабатывающих молоко высокой жирности, позволит выявить те субстраты, на которых базируется столь высокий уровень жирового обмена.

Состав молочного жира весьма сложен. Молочный жир существенно отличается от жира, сохраняющегося в жировых депо. В нем, кроме триглицеридов (нейтральных жиров), которые составляют 98 % общего содержания липидов в молоке, найдены лецитин, кефалин, сфингомиэлин, холестерин, эргостерин, цереброзиды, а также свободные жирные кислоты, жирорастворимые витамины, каротиноиды и другие вещества. Жир в молоке содержится в форме мелких шариков, достигающих в диаметре 0,1–10 мк и окруженных липопротеидной мембраной с гидрофильной поверхностью. Оболочка этих шариков состоит из сложной смеси фосфолипида, протеина, витамина А, каротина, холестерина, глицерида и различных ферментов. Последовательность их расположения, вероятно, такова: жир–фосфолипид–протеин–вода. Возможно, что каротин, витамин А и холестерол, связанные с оболочкой, находятся в слое фосфолипида.

Теоретически предполагается, что в жире молока может содержаться по меньшей мере 4913 глицеридов. Глицериды молока (молочный жир) существенным образом отличаются от глицеридов жировых депо организма в первую очередь тем, что в их состав включено большее количество насыщенных низкомолекулярных жирных кислот, а также тем, что состоят в основном из триглицеридов. Молекулы триглицеридов молока разнокислотные, а не однокислотные, что подтверждается его различными физико-химическими константами, в частности температурой плавления, числом омыления и т. д. Состав жирных кислот молочного жира различных животных чрезвычайно разнообразен.

В настоящее время стало известно, что жиры молока содержат более 20 жирных кислот, среди них обнаружены кислоты с нечетным числом углеродных атомов, ненасыщенные моноеновые, ди- и триеновые, с разветвленной цепью и насыщенные с четным числом углеродных атомов. К основным насыщенным высокомолекулярным кислотам молочного жира относятся пальмитиновая, стеариновая и меристиновая. Из насыщенных низкомолекулярных жирных кислот основные — масляная, капроновая, каприловая, каприновая, лауриновая. Большинство из насыщенных жирных кислот содержит четное число атомов углерода от C_4 до C_{20} . Главный компонент этой группы кислот — пальмитиновая.

Содержание насыщенных жирных кислот в молоке (к общему содержанию кислот) разных видов сельскохозяйственных животных различно (%): буйвол — 67, верблюд — 57, овца — 64, коза — 71,

лошадь — 42, свинья — 36. Несмотря на эти различия, особенно резко выраженные у жвачных и нежвачных, пропорция пальмитиновой кислоты в молочном жире у всех животных приблизительно одинакова. Исключение составляет жир молока кобылы, в котором процент пальмитиновой кислоты весьма низок. В то время как насыщенные жирные кислоты (свыше C_8) при комнатной температуре являются твердыми, ненасыщенные кислоты — большей частью жидкими. Среди ненасыщенных жирных кислот основное место занимает олеиновая. Предполагается, что содержание непредельных жирных кислот в молочном жире обусловлено превращением в молочной железе жирных кислот в ненасыщенные. Эти особенности подтверждаются различными физико-химическими константами — температурой плавления, числом омыления и т. д.

О синтезе молочного жира. Синтез молочного жира складывается из двух процессов: 1) образование жирных кислот и глицерина и 2) образование триглицеридов молока. Предшественники жирных кислот молочного жира (в частности, высокомолекулярные) — кислоты липидов крови. Часть предшественников синтезируется в самой молочной железе. Определение артериовенозной разницы липидов по молочной железе на козах показало, что молочная железа поглощает триглицериды крови, входящие в состав хиломикронов, — липопротеидов низкого молекулярного веса. Выявлено, что у жвачных животных источником высокомолекулярных жирных кислот (C_{18} и выше) служит метаболически подвижная фракция триглицеридов, находящаяся в составе липопротеидов низкого молекулярного веса (β -липопротеидов) плазмы крови. У коз некоторое количество триглицеридов переносится в железу и в составе хиломикронов, однако участие этого биоконплекса в синтезе молочного жира у крупного рогатого скота остается невыясненным.

Было обнаружено, что в эндотелии капилляров находится липопротеиновая липаза, которая, возможно, участвует в расщеплении хиломикронов. Это предположение получило подтверждение в электронно-микроскопическом исследовании, проведенном на молочных железах мыши крысы и морской свинки. В синтезе молочного жира принимает участие также фракция неэстерифицированных (свободных) жирных кислот крови. Эта фракция, хотя и очень небольшая количественно, но имеет важное функциональное значение, так как обладает высокой метаболической активностью.

В опытах с перфузией вымени коровы было показано, что в составе свободных жирных кислот к молочной железе доставляется стеариновая кислота, которая превращается в тканях железы в олеиновую. Молочная железа поглощает значительно больше стеарата, чем олеата, хотя, как известно, молочный жир содержит в 3–4 раза больше олеиновой кислоты по сравнению со стеариновой. Опытами выявлено, что молочная железа обладает активной ферментной системой биосинтеза ненасыщенных

жирных кислот из насыщенных. Пальмитиновая кислота (C_{16}) молочного жира имеет двойное происхождение: частично синтезируется из низкомолекулярных предшественников в клетках молочной железы и частично — из триглицеридов крови. Соотношение этих источников пальмитата варьируется в зависимости от функционального состояния, упитанности и кормления животных.

При изучении жирнокислотного состава молока было определено содержание каприловой, каприновой, лауриновой, миристиновой, пентадекановой, пальмитиновой, гептадекановой, стеариновой, олеиновой, линолевой, линоленовой, арахиновой и бегеновой кислот. Зависимость концентрации высших жирных кислот от сезона года проявлялась в разной степени. Так, весной по сравнению с зимним периодом уровень каприновой, лауриновой, миристиновой, пальмитиновой и гептадекановой кислот снизился соответственно в 2,1; 1,5; 1,7; 1,6 и 2,1 раза, а олеиновой — повысился в 2,1 раза. Количество бегеновой кислоты осенью увеличилось в 3,3 раза. Наименьшие изменения наблюдались в содержании каприловой, пентадекановой и арахиновой кислот. Наиболее стабильным был уровень стеариновой кислоты.

Значительные изменения как в сумме предельных, так и непредельных кислот отмечались в молоке зимой. Сумма предельных кислот составила 71,8 % за счет повышения в основном концентрации пальмитиновой и миристиновой кислот, а непредельных — 22,2 % за счет снижения концентрации олеиновой кислоты. В остальные периоды исследования наблюдалась тенденция к уменьшению уровня предельных и увеличению непредельных, в том числе и незаменимых жирных кислот (линолевой и линоленовой). Наибольшее содержание последних отмечено летом. Количество линолевой и линоленовой кислот в этот период, по сравнению с зимним, возросло соответственно в 2,2 и 1,3 раза, что свидетельствовало о повышении биологической ценности молочного жира. Содержание йода в молоке во все сезоны года было ниже значений, принятых за физиологическую норму, и составляло зимой $39,6 \pm 8,2$; весной — $43,5 \pm 3,3$; летом — $45,9 \pm 5,1$ и осенью — $34,7 \pm 2,6$ мкг/л.

Необходимо отметить, что содержание жира и жирных кислот в крови и плазме находится в зависимости от количества и качества принимаемой пищи. Обнаружена коррелятивная связь рубцовых метаболитов (ЛЖК) с синтезом молочного жира у отдельных пород и видов жвачных животных. Если одна часть жирных кислот поступает в молочную железу из крови, то другая (низкомолекулярные и часть высокомолекулярных кислот) образуется путем синтеза в тканях молочной железы. Предшественниками низкомолекулярных жирных кислот молочного жира (C_4 – C_{14}) являются в основном ацетат и β -оксибутират, хотя в каждый данный момент степень их относительного участия в биосинтезе может быть весьма различной. Большое потребление ацетата и β -оксибутирата молочной железой можно объяснить интенсивным образованием их в рубце и высокой концентрацией в крови у жвачных. В то же время

у нежвачных животных, у которых, как известно, нет значительных эндогенных источников этих метаболитов, ацетат и β -оксибутират столь существенного значения в биосинтезе жира молока не имеют.

В опытах *in vitro* установлено, что срезы молочной железы жвачных синтезируют жирные кислоты из ацетата. Обнаружено, что при внутривенном введении C^{14} — ацетата Na максимальная концентрация изотопа в жирных кислотах молока достигается через 3–4 ч, а в жирных — кислотах плазмы крови — через 24 ч после инъекции. Этот и другие факты дали авторам основание для предположения, что жир молока синтезируется из ацетата в тканях молочной железы. Долгое время считали, что синтез жирных кислот протекает только путем последовательной конденсации молекул ацетата или удлинения молекул жирных кислот путем присоединения ацетильных групп. В дальнейшем было установлено, что важную роль в синтезе высокомолекулярных жирных кислот играет также малонил-коэнзим А. Он образуется путем карбоксилирования ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА). Синтез жирных кислот через образование малонил-КоА протекает в немитохондриальной системе клетки. В результате сложных химических превращений ацетил-КоА образуется пальмитиновая кислота — один из основных компонентов молочного жира. Молекула этой кислоты может затем удлиниться путем присоединения одной или более молекул ацетил-КоА или малонил-КоА, образуя жирные кислоты с более длинной углеродной цепью. Наблюдаются кардинальные различия между жвачными и нежвачными в источниках образования жира молока. Образующийся из пирувата (глюкозы) в митохондриях ацетил-КоА почти не способен диффундировать в цитоплазму, где происходит основной синтез жирных кислот, и поэтому он предварительно превращается в легкодиффундируемый цитрат. У нежвачных цитрат с помощью цитратрасщепляющего фермента используется для синтеза ацетил-КоА и оксалоацетата (в конечном счете для синтеза липидов и углеводов). У жвачных в цитоплазме клеток молочной железы содержится активная ацетил-КоА-синтетаза и это объясняет формирование ацетил-КоА непосредственно из ацетата. Глюкоза же у жвачных используется исключительно для синтеза лактозы.

Вторая составляющая молочного жира — глицерин. Он поступает в вымя из крови, либо может синтезироваться из глюкозы непосредственно в молочной железе. При введении меченой радиоактивной меткой глицерина в артерии молочной железы выяснили, что в ткани органа глицерин может преобразовываться в лактозу и летучие жирные кислоты. Из жирных кислот и глицерина в дальнейшем синтезируется триглицерид молочного жира, причем глицерин до этого предварительно превращается в глицерофосфат. Следует отметить, что синтез жирных кислот молочного жира может происходить в межальвеолярной жировой ткани вымени с последующим переходом их в клетки альвеолярного эпителия, где и происходит окончательный синтез молочного жира. Вне лактации вымя поглощает из крови глюкозу, ЛЖК и кетоновые тела

с достоверно более низкой интенсивностью, чем вымя лактирующих коров. В молочной железе также происходит синтез ненасыщенных жирных кислот из насыщенных, причем молочная железа нелактующих коров способна выделять в кровь ненасыщенные жирные кислоты.

При сочетании автордиографии и электронной микроскопии было установлено, что уже через 1–3 мин после введения меченой жирной кислоты радиоактивная метка обнаруживается в пределах гранулярного эндоплазматического ретикулума. Кроме триглицеридов, в состав молочного жира входят в незначительных количествах фосфатиды, фосфолипиды, стерины, холестерин, цереброзиды, кетосоединения, свободные жирные кислоты, жирорастворимые витамины и каротиноиды. Эти вещества либо растворены в жире, либо находятся на поверхности жировых шариков. У различных животных концентрация этих компонентов существенно различается. Так, холестерин жира в молоке коровы составляет 0,010–0,014 %, а в молоке свиньи его в 10 раз больше.

2.4. Углеводы молока

Основным углеводом молока является лактоза, которая может синтезироваться только в клетках молочной железы. Содержание ее в молоке зависит от вида животного, рациона кормления, стадии лактации и многих других причин. Лактоза — это дисахарид ($C_{12}H_{22}O_{11}$). Под действием фермента лактазы лактоза в пищеварительном тракте детеныша гидролизуеться на моносахариды — глюкозу и галактозу. Эти углеводные компоненты являются крайне необходимыми для организма новорожденного — для покрытия энергетических трат и для пластических целей. Особое значение имеет галактоза, необходимая для синтеза цереброзидов развивающегося мозга детеныша. Взрослые организмы усваивают лактозу в меньшей мере, чем детеныши. Лактоза в молоке очень легко поддается брожению под действием молочнокислых бактерий и в результате превращается в молочную кислоту. Следует отметить, что наиболее интенсивное усвоение лактозы организмом наблюдается в самые ранние стадии постнатального онтогенеза. Оно поддерживается на определенном уровне благодаря равновесию между концентрацией лактозы и растворимыми минеральными веществами.

Проблема биосинтеза лактозы издавна привлекала внимание исследователей. Для ее решения устанавливали предшественников лактозы и механизм, который приводит к образованию составных частей и синтезу из них дисахарида. Синтез лактозы, как известно, начинается только в конце беременности и продолжается лишь в течение лактационного периода. Скорость синтеза в определенной мере зависит от концентрации синтезируемой лактозы внутри эпителиальных клеток молочной железы, которая может задерживать дальнейший синтез этого компонента молока. Предполагается также, что скорость синтеза

лактозы зависит и от синтеза молочных протеинов. Имеются сведения, что у определенных видов животных синтез лактозы может косвенно задерживаться не только протеином, но и жиром. В свою очередь лактоза может задерживать синтез жиров. Поскольку лактоза имеет низкий молекулярный вес, а концентрация ее в молоке высока (у некоторых видов до 6,5–7 %), то следует также учитывать возможность влияния осмотических причин на концентрацию лактозы в молоке. В синтезе лактозы, кроме рибосом, принимает участие комплекс Гольджи. Выход лактозы (экструзия) из клетки в полость альвеолы осуществляется из вакуолей Гольджи одновременно с экструзией белковых гранул.

В молекулу лактозы, как уже говорилось, входят глюкоза и галактоза. В настоящее время наиболее обоснованна точка зрения, в соответствии с которой основным предшественником обеих составных частей лактозы является глюкоза, поступающая в молочную железу из крови. У коз, например, молочная железа поглощает из 100 мл крови в среднем 19,36 мг глюкозы. Многочисленные исследования артериовенозной разницы отчетливо показали сорбцию молочной железой глюкозы из крови. Об этом же свидетельствуют и данные по синтезу лактозы из глюкозы срезами и гомогенатами молочных желез. Предшественниками лактозы могут служить и другие субстраты: крахмал, пропионат, карбонат, каприлат, ацетат, глицерин и др. Их включение в лактозу происходит, видимо, после их преобразования в глюкозу в печени или в молочной железе. Некоторые исследователи предполагают, что лактоза может находиться внутри секреторных клеток в виде осмотически неактивной молекулы, будучи связанной с какой-нибудь макромолекулой.

Если в результате многочисленных работ было установлено из чего синтезируется лактоза, то механизмы превращения глюкозы в галактозу и образование лактозы в процессе секреции пока остаются неустановленными. До недавнего времени считалось, что акцептором галактозы в конечной реакции биосинтеза лактозы является глюкоза-1-фосфат. Однако в последние годы было выявлено, что акцептор галактозы конечной реакции биосинтеза лактозы не глюкоза-1-фосфат, как полагали ранее, а свободная глюкоза.

В целом схема синтеза лактозы в современной интерпретации выглядит следующим образом. Фермент, катализирующий эту реакцию, — лактозо-синтетаза, состоящая из двух белковых субъединиц: А и Б. Субъединица А обладает N-ацетиллактозоаминной синтетазной активностью и является неспецифической галактозилтрансферазой, катализирующей перенос галактозы из УДФ-галактозы (при биосинтезе глюकोпротеидов), но не на глюкозу. Этот фермент присутствует во многих других тканях, а в молочной железе он, действуя в комплексе с α -лактоальбумином — субъединицей В, выполняет функцию переноса галактозы только на глюкозу. α -лактоальбумин — это субъединица, «специализирующая» фермент. Установление этого факта связывается

с открытием нового типа метаболической регуляции, который обнаружен пока только в молочной железе, когда один из белковых продуктов железы (α -лактоальбумин) ограничивает скорость синтеза специфического углевода.

Помимо лактозы, молоко может содержать следы моносахаридов и небольшие количества олигосахаридов и гексозаминов. Например, в молоке коровы и в молоке свиньи моносахара представлены глюкозой и галактозой, в молоке человека — только глюкозой; молоко крысы не содержит ни глюкозы, ни галактозы. Молоко женщины содержит более 12 олигосахаридов; все они содержат глюкозу и большинство из них глюкозамин и фруктозу. Кроме лактозы, в молоке был найден нейрамин. Затем было установлено, что небольшое количество галактозы связано с белками молока. Казеин коровьего молока содержит в процентах к сухому весу 0,24 гексозы, 0,18 гексозамина, 0,39 сиаловой кислоты; казеин козьего молока — 0,22 гексозы, 0,16 гексозамина, 0,030 сиаловой кислоты.

ГЛАВА 3. ВЫВЕДЕНИЕ МОЛОКА И ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОВ ДОЕНИЯ

Выведение молока осуществляется не спонтанно, а лишь при наличии определенных специфических воздействий на железу — сосания или доения. Секретция компонентов секрета в альвеолярном эпителии проходит циклически — фазы секреторного цикла, включающие транспорт предшественников, синтез и оформление секторного продукта и его выведение за пределы клетки завершаются за промежуток времени, который занимает от 55 до 70 мин. За время между сосанием или доением в секреторном эпителии может проходить несколько секреторных циклов и при накоплении избыточных количеств молока в альвеолярном эпителии наблюдается торможение секреторного процесса. Естественным стимулом для начала нового секреторного цикла является удаление ранее синтезированного молока, которое заполняет емкостную систему органа: полости альвеол, протоки, молочную цистерну и цистерну соска. Рефлекс выведения молока — сложный акт, включающий изменение тонуса гладкой мускулатуры протоков и цистерны молочной железы, сокращение миоэпителиальных клеток альвеол, изменение тонуса кровеносных сосудов и, наконец, расслабление сфинктеров соска.

Принято разделять молоко, находящееся в емкостной системе органа на цистернальную и альвеолярную порции. Альвеолярная порция секрета заполняет полость альвеол и мелких межальвеолярных протоков и составляет от 25 до 48 % разового удоя. К моменту доения в цистерне содержится около 25 % удоя, но при полноценной преддоильной подготовке (массаже, обмывании вымени) основная масса молока (85–97 %) перемещается в цистерну. Это достаточно условное разделение удоя необходимо для описания фаз рефлекса выведения молока: нервной и нервно-гуморальной.

Нервная фаза рефлекса связана с раздражением рецепторов молочной железы при сосании или доении — в результате замыкания рефлекторной дуги происходит расслабление соскового сфинктера и сокращение гладкой мускулатуры протоков и цистерны. В эту фазу выделяется цистернальная порция молока. Первая фаза рефлекса возникает непосредственно вслед за механическим раздражением рецепторов железы (через 2–6 с) и продолжается первые 25–30 с.

Нейрогуморальная фаза рефлекса является продолжением первой и связана с освобождением окситоцина из нейрогипофиза, который с током крови поступает к молочной железе и вызывает сокращение миоэпителиальных клеток альвеол. Раздражение рецепторов сосков при сосании или доении обеспечивает мощный поток афферентной импульсации, которая по нервам молочной железы (наружный семенной, подвздошно-подчревный, подвздошно-паховый, и промежностный) и дорсальным корешкам поступает в спинной мозг. Проводящие пути спинного мозга (латеральные и вентральные столбы) проводят импульсацию в вышележащие отделы нервной системы. В каудальной части среднего мозга проводящие пути рефлекса выведения молока локализуются в латеральной покрывке, а более рострально молоковыделительные ответы регистрируются в четверохолмии и центральном сером веществе среднего мозга. На уровне вентромедиального коленчатого тела афферентный путь раздваивается и дорсальный пучок достигает гипофизарной ножки и ядер медиального и дорсального гипоталамуса. Вентральный путь проходит субталамус, латеральный гипоталамус. В межоточном мозгу ответы наблюдали при раздражении вентрального таламуса, латеральной, дорсальной и передней области гипоталамуса, дорсо- и вентромедиального, супраоптического и паравентрикулярных ядер.

Выделение окситоцина из нейрогипофиза предопределяется синтезом его в крупноклеточных ядрах гипоталамуса — супраоптическом и паравентрикулярном и транспортом его по супраоптико-гипофизарному тракту. Перемещающийся по аксонам нейросекреторных нейронов окситоцин в сопровождении белка-носителя нейрофизина достигает аксовазальных синапсов, обеспечивающих перемещение окситоцина в кровеносное русло. С током крови окситоцин достигает молочной железы и взаимодействует со специфическими окситоциновыми рецепторами миоэпителиальных клеток. Сокращение миоэпителия обеспечивает переход молока в молочные протоки и далее в цистерну. Латентный период второй фазы рефлекса длится 25–50 с и процесс выделения молока длится несколько минут. Наряду с удалением ранее синтезированного молока уже в ходе этой фазы рефлекса за счет миоэпителиально-секреторного взаимодействия начинается новый секреторный цикл в железистых клетках альвеолы.

Обнаружено, что величина и динамика окситотической активности крови во время доения несколько различаются у разных коров. Полученные результаты свидетельствуют о приспособлении гормональных функций к условиям дойки и процессам извлечения (выведения) молока. Резкое повышение окситотической активности крови, взятой из яремной вены, начинается спустя 20–30 с после начала подготовки вымени к доению и за короткое время достигает максимума — 120–720 мкЕД в 1 мл плазмы крови. Затем окситотическая активность резко снижается. Период резкого повышения окситотической активности крови, взятой

из яремной вены, на 18–20 с предшествует началу нарастания внутрицистернального давления, а пик окситотической активности предшествует пику (максимуму) внутрицистернального давления на 1–1,5 мин. Повышенная концентрация окситоцина в крови сохраняется в течение 3–5 мин, у тугодойных коров — более продолжительное время. Окситотическая активность крови резко снижается на второй–третьей минуте доения, затем она уменьшается более медленно. Пульсирующее или порционное выделение окситоцина не обнаружено. Окситотическая активность крови, взятой из сонной артерии, обычно не превышает 30–60 мкЕД в 1 мл плазмы крови. При доении выделяется лишь 2–3, максимум 5 ед. окситоцина. Повышенная окситотическая активность крови, способная вызвать сокращения миоэпителия альвеол, сохраняется до конца доения и близка по времени продолжительности доения.

Любые нарушения стереотипа содержания коров снижают молочную продуктивность, что часто связано с развитием эмоционального возбуждения и стрессорного состояния. Как следствие этого часто наблюдается торможение рефлекса молоковыведения — либо полное (не удается выдоить молоко, особенно из альвеолярного отдела), либо частичное (замедляется выделение молока, увеличивается латентный период рефлекса молоковыведения, в вымени остается большее количество остаточного молока). В основном торможение рефлекса выведения молока реализуется через гипоталамо-гипофизарную систему — увеличение выброса в кровоток катехоламинов из мозгового вещества надпочечника и усиление тонуса симпатической нервной системы существенно нарушают нейросекреторную активность супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Кроме того, присутствие катехоламинов в нейрогипофизе блокирует выделение ранее синтезированного окситоцина. Не следует забывать и то, что повышение фона катехоламинов крайне неблагоприятно и для секреции других лактогенных гормонов и, например, пролактостатин (PIF) по своей химической природе (допамин) относится к катехоламинам — является физиологически активным предшественником адреналина.

Под влиянием катехоламинов происходит усиление тонуса соскового сфинктера, сужение его канала и спазм устьев протоков, что препятствует выделению молока. Особенно важным обстоятельством влияния катехоламинов является их взаимодействие с адренорецепторами, расположенными на мембране миоэпителиальных клеток. В результате адренергического воздействия наступает блокада сокращений миоэпителиальных клеток, и выведение молока из полости альвеол прекращается — развивается лактостаз. Учитывая ключевую позицию миоэпителия во взаимодействии клеток в альвеолярном клеточном сообществе, следует ожидать и отсутствие полноценной стимуляции секреторных клеток, и нарушение продукции молока.

Большое значение для выведения молока имеют типологические особенности нервной системы животных. Экспериментально установлены

различия в кортикальной регуляции выведения молока в зависимости от характеристики высшей нервной деятельности: силы, подвижности и уравновешенности нервных процессов. Для промышленного молочного животноводства наиболее предпочтительны коровы сильного уравновешенного подвижного типа, для которых характерно быстрое образование условных рефлексов. Наиболее сильное торможение условного рефлекса выведения молока и последующее снижение продуктивности наблюдается у коров сильного уравновешенного инертного типа. Животные сильного неуравновешенного типа обычно тормозят рефлекс выведения молока в меньшей степени.

Емкостная система альвеолярного отдела молочной железы содержит альвеолы и сеть мелких протоков диаметром до 3–4 мм. Внутренний объем альвеол имеет зубчатую овальную форму размером 0,2 мм. Отходящие от альвеол мелкие протоки последовательно соединяясь, образуют сеть молочных протоков и полостей. На стенках крупных протоков и емкостей имеется множество складок и борозд разного направления. Молоковыделительный процесс сопровождается повышением давления в емкостной системе в течение 10–15 с от среднего уровня $1,8 \pm 0,2$ кПа до $2,2 \pm 0,3$ кПа и изменением электрического сопротивления тканей органа на 4–10 Ом. Одновременно с этим регистрируется повышение температуры в разных отделах железы на 1–3 °С. Продолжительность выведения альвеолярного молока, измеренная в протоках расходомером, составляет 10–12 с. У коров по сравнению с козами реакции двигательного аппарата молочной железы более выражены. Цистернальное давление у коров при молоковыведении достигает 4–6 кПа, а изменение температуры вымени — до 3–6 °С. При машинном доении в емкостной системе железы коровы часто возникают ритмические процессы продолжительностью до 2 мин с частотой 2 колебания в минуту и амплитудой ритмики до 1,5–2 кПа. Наиболее интенсивное выведение молока возникает при сосании и ручном доении. При этом наблюдается наиболее активная деятельность двигательного аппарата молочной железы, а развиваемая им биомеханическая мощность для осуществления молоковыведения достигает 4 Вт у коз и 20 Вт у коров. Гидравлические расчеты и модельные эксперименты показывают, что наибольшее влияние на молоковыделительный процесс оказывает сопротивление канала соскового сфинктера, ограничивающее скорость выведения молока из соска до 5 мл/с, что в несколько раз меньше интенсивности выведения альвеолярного молока в емкостной системе железы.

3.1. Основы доения животных

В настоящее время в практику животноводства все шире внедряется машинное доение, но во многих хозяйствах еще применяется ручная дойка. Даже в хозяйствах, полностью перешедших на машинное доение, часть коров в силу ряда причин приходится нередко доить вручную.

В отдельных случаях (высопродуктивные коровы, первотелки и животные с различными отклонениями от нормы) ручное доение коров может быть даже более продуктивно, чем машинное. Кроме того, для некоторых видов сельскохозяйственных животных машинное доение недостаточно разработано и потому до сих пор не нашло широкого применения.

Доение не только обеспечивает опорожнение молочной железы от молока, но и является мощным стимулом для секреции молока в промежутке между дойками. Этим объясняется более высокий уровень молокообразовательного процесса в первые часы после доения.

Подготовка к дойке. Хорошо известно, что при создании единообразия всей обстановки перед дойкой у коровы вырабатывается определенный стереотип, включение которого, обычно стимулирует молоковыведение. При этом обстановка, предшествующая дойке, время доения, другие сопутствующие факторы приобретают важное сигнальное значение. Изменение этой привычной обстановки может, в зависимости от типа высшей нервной деятельности коровы, частично полностью затормаживать реализацию молоковыделительного рефлекса. Однако при постепенном изменении окружающей обстановки корова может быть приучена к любым условиям дойки. Использование метода условных рефлексов ускоряет процесс приучения животных к новым условиям дойки.

Комплекс условных и безусловных раздражителей, сопутствующих подготовке коровы к дойке, еще до начала выдаивания молока вызывает рефлекторное выделение окситоцина, расслабление сфинктеров соска, мускулатуры цистерн и протоков. Все это создает благоприятные условия для перехода молока из альвеол в протоки и цистерны и реализации молоковыделительного рефлекса. Весьма важно при этом, сократить до минимума время от окончания подготовки коровы к дойке до начала ее. Обмывание, массаж вымени и другие подготовительные манипуляции необходимо проводить быстро, после чего сразу же надо начинать дойку. Увеличение времени между подготовкой коровы к дойке и началом доения обычно приводит к удлинению общей продолжительности выдаивания, снижает удои и жирность молока.

Обмывают вымя теплой водой. При этом обмывание бывает наиболее действенным при температуре воды 53–56 °С. Теплые обмывания и массаж возбуждают тактильные и термические рецепторы вымени и могут восстановить заторможенный вследствие каких-либо причин рефлекс молоковыведения. Обтирание вымени коров перед доением полотенцем, смоченным теплой водой, стимулирует выведение молока и сокращает время доения на 70 %. Помимо этого, горячие обмывания значительно снижают количество микробов в выделенном молоке, а у многих коров заметно увеличивают и жирность молока. После обмывания вымя вытирают чистым полотенцем, а затем его массируют, включая и соски. Установлено, что массаж оказывает рефлекторное воздействие на тонус сократительных элементов, протоков, цистерн и сосков. Наряду с этим он вызывает и чисто механическое перемещение молока из верхних

в нижележащие отделы железы, чем создает благоприятный фон для второй фазы молоковыделительного рефлекса. Массаж рефлекторно стимулирует также приток артериальной крови к органу и способствует более интенсивному оттоку венозной крови и лимфы от вымени, что особенно важно при отеках молочной железы. В связи с этим при массажировании необходимо учитывать ход лимфатических и венозных сосудов и направление их клапанов. Особое значение имеет массаж сосков, их основания, где сосредоточено наибольшее число нервных окончаний.

Массаж должен воздействовать не только на кожные рецепторы, но и на глубокие участки паренхимы органа, что стимулирует сокращения миоэпителия альвеол и мелких протоков. Имеются данные, что глубокий заключительный массаж, стимулируя сокращение миоэпителия секреторной ткани, дает возможность получить более жирное молоко. Необходимо отметить, что приемы массажа могут иметь индивидуальные особенности применительно к каждой корове (в зависимости от особенностей строения вымени и реактивности животного). Совершенно необходим массаж при доении таких тугодойных животных, как буйволицы.

Массаж молочной железы оказывает определенные влияния на различные стороны рефлекса выведения молока. При массажировании вымени коров в сухостойный период продолжительность доения в последующую их лактацию сокращается на 1–2 мин. При этом уменьшается также количество дооя (молока удаляемого вручную после машинного доения). Следует учитывать, что массаж молочной железы оказывает благотворное влияние на весь организм лактирующего животного, вызывая повышенный обмен веществ, усиливая деятельность сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и пищеварения.

Подготовка вымени перед машинным доением (как и перед ручным) совершенно необходима не только для более полноценного выдаивания коров, но для предупреждения мастита. При надевании доильных стаканов на соски без предварительного массажа вымени, то есть до появления полноценного рефлекса молоковыведения, молоко из цистерн и сосков выделяется уже в первые секунды доения, а затем, до наступления рефлекторного выделения молока, доильный аппарат работает «вхолостую». В результате время доения увеличивается, а скорость его снижается. Нередко при этом в сосковый канал проникает вакуум, что приводит к воспалительным процессам в вымени. В настоящее время делаются попытки заменить ручной массаж специальной массажной машиной или особыми приспособлениями. Исследования многих ученых и практический опыт свидетельствуют о том, что машинное доение без предварительной подготовки вымени не обеспечивает в должной мере раздоя коров. Стремление же обойтись без предварительной подготовки вымени перед дойкой почти всегда отрицательно сказывается на молочной продуктивности и качестве выдаивания животных.

Между предварительным и заключительным массажем вымени есть существенные различия. Если предварительный массаж или обмывание

вымени, которое может его заменить, служит для вызова рефлекса выведения молока, для создания молоковыделительной доминанты, то заключительный способствует более эффективному выведению последних наиболее жирных порций молока. После предварительного массажа (или обмывания) вымя обычно розовеет, становится упругим и считается подготовленным к доению. Подобная подготовка вымени к дойке практикуется как при ручном, так и при машинном доении. Отметим, что в последнее время при машинном доении чаще применяется лишь одно обмывание вымени. Тем не менее многие исследователи вполне справедливо считают, что ни обмывание, ни обтирание вымени не заменяют подготовительный массаж как самостоятельный прием в проведении операций при подготовке к доению. Это вполне понятно, так как только правильно осуществленный массаж в состоянии вызвать раздражение наряду с экстерорецепторами и интерорецепторами паренхимы вымени. Предварительный массаж увеличивает скорость доения, в зависимости от типа доильной установки, на 35–40 %. Кроме того, массаж вымени влияет на развитие молочной железы. Под влиянием систематического массажа происходят существенные изменения и в микроструктуре молочной железы. В частности, увеличивается количество железистой ткани и размеры альвеол.

3.1.1. Ручное доение

Техника доения коров должна не только облегчать труд доярки и увеличивать его производительность, но и способствовать более эффективной реализации молоковыделительного рефлекса. Ручное доение характеризуется следующими показателями: способ дойки (кулаком, пальцами, щипком), порядок очередности выдаивания четвертей вымени и темп, или скорость, доения. При ручном доении наиболее эффективно удается координировать все действия доярки (предшествующие дойке и во время нее) с различными фазами двигательной реакции молочной железы. Подобная координация действий не только обеспечивает интенсивную реализацию рефлекса молоковыведения, но и стимулирует его. Последнее, позволяет снижать затраты труда и времени на дойку.

Из способов дойки наиболее рациональным следует признать доение кулаком. Доярка большим и указательным пальцами захватывает и крепко сжимает наполненный сосок у его основания, в результате чего полость соска и цистерна железы разъединяются. Далее, последовательным сжиманием всеми пальцами (указательным, средним, безымянным и мизинцем) она выдавливает из полости соска молоко, после чего все пальцы разжимаются сосок вновь наполняется молоком. Затем цикл сжатия повторяется в той же последовательности. При таком способе дойки сосок травмируется значительно меньше, чем при доении щипками. Этот способ легче для доярки, и, кроме того, он оказывает наибольшее воздействие на поверхностные и глубокие рецепторы соска

у его основании, вызывая тем самым сильное раздражение этой важной рефлексогенной зоны, что, естественно, сказывается на силе проявления рефлекса молоковыведения. При доении кулаком на выдаивание 1 л молока требуется 100–120 зажимов. Если соски очень длинные, то перед сжатием всех пальцев необходимо сдвигать кулак вниз до верхушки соска и затем уже последовательно зажимать сосок пальцами. Щипком обычно доят только тех коров, у которых слишком короткие соски и кулаком их нельзя захватить. В этом случае кожу соска целесообразно смазывать вазелином. Так доят и некоторых других сельскохозяйственных животных с короткими сосками. Правильные приемы доения имеют большое значение не только для сохранения здоровья животного, но и для повышения удоев молока и его жирности.

Темп доения должен обеспечивать наиболее полное опорожнение вымени. Обычно оптимальная частота сжатия соска зависит от фазы лактации и индивидуальных особенностей животного. В среднем она находится в пределах 90–100 сжатий в минуту. В процессе дойки доярки изменяют как частоту, так и силу нажимов на сосок в зависимости от индивидуальных реакций коровы и дойку и интенсивности проявления молоковыделительного рефлекса. Это явление физиологически вполне оправдано, поскольку известно, что теленок также меняет силу сосания, в зависимости от интенсивности выделения молока.

В начале доения внутривыменное давление начинает повышаться примерно в течение 2,5 мин (до 30–50 мм рт. ст.), что способствует выведению молока. Затем оно удерживается около 2 мин на достаточно высоком уровне. После этого наблюдается снижение давления внутри вымени вследствие ослабления тонуса сократительных элементов и уменьшения количества молока. В результате этого часть молока может задерживаться в глубоких частях вымени. Продолжительность доения более 4–5 мин неблагоприятно сказывается на молоковыведении, величине удоя и жирности молока. Таким образом, длительность доения коровы не должна превышать 4–5 мин. Более медленное доение может значительно снизить удой и содержание в молоке жира. Высокая скорость доения — важнейшее качество опытной доярки.

О порядке выдаивания четвертей вымени нет единого мнения. Обычно применяется одностороннее, крестовое и прямое доение. Большинство доярок практикуют прямое доение, при котором выдаивают сначала передние, затем задние четверти, или наоборот. При прямом способе доения обеспечивается наиболее полное опорожнение желез, увеличивается удой (на 3,8 %) и даже жирность молока. Поскольку передние четверти вымени, как правило, менее развиты, то доярка успевает выдоить их и перейти к доению задних четвертей раньше, чем начинается снижение энергии молоковыведения. В отличие от перекрестного способа доения прямой способ позволяет закончить доение передних (или задних) четвертей вымени одновременно, поскольку они развиты более или менее равномерно. При перекрестном же способе передняя доля выдаивается

раньше, чем задняя. Это может привести к неполному извлечению из нее молока. Следует также иметь в виду, что четверти вымени, которые выдаивают первыми, обычно дают относительно больше молока. Неполное выдаивание вымени не только снижает продуктивность животного, но и может привести к заболеванию молочной железы. Частичное или неполное выдаивание иногда практикуется лишь при запуске коровы.

Поскольку рефлекторное выделение молока после подготовки вымени начинается одновременно во всех отделах молочной железы, то с физиологической точки зрения наиболее целесообразно доить сразу все четверти. В этом отношении машинное доение имеет определенные преимущества. В хозяйствах обычно применяют двух-, трех- и четырехкратное доение (в сутки) коров. Опыт отечественных и зарубежных передовых молочных хозяйств убедительно показывает, что двукратное доение экономически более выгодно, чем трех- и четырехкратное. Установлено, что даже коровы с удоем до 25 кг молока в сутки не снижают своей продуктивности при доении с интервалом в 12–13 ч. Следует, однако, отметить, что при переводе коров, например, с трех- на двукратную дойку в первые дни нередко наблюдается снижение удоев, но уже через несколько дней продуктивность достигает прежнего уровня. Более того, известны случаи, когда у некоторых коров суточный удой, составляющий при трехкратном доении 14–15 л молока, при переходе на двукратное доение увеличивался.

Несмотря на то что двукратная дойка в большинстве случаев не снижает удоев коров и позволяет наиболее рационально организовать весь распорядок работы на животноводческой ферме, у нее имеется немало противников. Предполагается, что у большинства коров емкость вымени недостаточна, чтобы вместить все молоко, секретлируемое за 12 ч, а введение лишней дойки может увеличить надой молока, поскольку при более частых дойках не происходит снижения молокообразования перед доением. Однако надо иметь в виду, что емкость вымени обусловлена не только анатомическим его строением, но и активной регуляцией тонуса гладкой мускулатуры протоков и цистерн. В связи этим емкость вымени может изменяться в зависимости от тренировки емкостной функции железы. У большинства коров, как установлено в последние годы, повышенное давление в емкостной системе вымени не тормозит секреторный процесс, как, например, у овец. Даже у нетренированных животных секреция молока не угнетается, пока емкостная система не заполнится примерно на 80 %. У большинства же коров это происходит не ранее чем через 12 ч.

Хорошо известно, что в ряде случаев дополнительные дойки увеличивают надой молока, особенно у первотелок. Это, видимо, свидетельствует о том, что в определенных условиях емкость вымени может ограничивать интенсивность секреции молока. Таких коров, а также коров, находящихся на раздое в начале лактации, целесообразно доить три-четыре раза в сутки, пока емкостная система вымени не разовьется

в соответствии с интенсивной секрецией молока. Следовательно, к решению о кратности доек необходимо в значительной мере индивидуальный подход с учетом конкретных условий того или иного хозяйства. При определении числа доек надо также учитывать, что на эффективность проявления рефлекса молоковыведения существенное влияние оказывает степень наполнения вымени перед дойкой. Оптимальное заполнение емкостной системы перед доением способствует сокращению продолжительности скрытого периода молоковыделительного рефлекса, увеличивает скорость выдаивания молока.

Целесообразно кратко остановиться на специфических чертах дойки некоторых других сельскохозяйственных животных. У буйволиц, например, в отличие от коров и коз, цистернальная порция молока отсутствует, и все молоко выделяется при доении лишь в период нейрогуморальной (второй) фазы молоковыведения. Латентный период этой реакции у них более продолжительный, чем у коров. Поскольку продолжительность скрытого периода рефлекса молоковыведения у буйволиц больше, чем у коров, то и подготовка вымени этих животных к доению (массаж) более длительна. Если методы ручного доения буйволиц в принципе не отличаются от методов доения коров, то выведение молока у этих животных имеет ряд особенностей. В частности, при ручном доении для преодоления силы сжатия сфинктера соска буйволиц требуется значительно большее давление (до 240–440 мм рт. ст.). К концу доения тонус сфинктера соска у буйволиц возрастает и доярка увеличивает давление на сосок, снижая частоту сжатия. Все это свидетельствует о том, что буйволицы более тугодойные животные, чем коровы. Для буйволиц характерна и более легкая тормозимость молоковыделительного рефлекса. В связи с незначительной емкостью вымени их доят более часто. Коз обычно доят, как и коров, 2–3 раза в сутки. Увеличение интервала между дойками свыше 16 ч приводит к торможению секреции молока. У овец же торможение секреции начинается через 7–8 ч после дойки. В связи с этим овец необходимо доить чаще, чем коз. При этом кратность доек должна согласовываться с удоями. Коз доят теми же приемами что и коров, а для овец помимо этого, применяется и так называемый молдавский способ, который будет описан в следующей главе. Выведение молока у овец легко тормозится при нарушении стереотипа доения и по другим причинам. Доение кобыл, верблюдов и северных оленей существенным образом отличается от доения коров и будет рассмотрено особо.

3.1.2. Машинное доение

В России доильные машины иностранного производства появились в 1928 г. Однако они не нашли широкого применения в силу ряда конструктивных недостатков. В 1931 г. специалистами была предложена трехтактная доильная машина. Трехтактный способ доения отличается

от двухтактного наличием дополнительной фазы отдыха, вводимой в рабочий цикл машины между фазами сжатия и отсасывания. Фаза отдыха предназначалась для восстановления кровообращения в сосках молочной железы, нарушенного вакуумом в фазе отсасывания. В 1933 г. было проведено сравнительное испытание ряда зарубежных и отечественных машин. Трехтактная доильная машина оказалась лучшей по всем показателям: физиологическим, клиническим и эксплуатационным. Широко проводятся исследования по внедрению в практику машинного доения буйволиц, лошадей, овец, коз и верблюдиц. Для машинного доения этих животных используются обычно трехтактные вакуумные доильные аппараты. Однако анатомические особенности строения молочной железы и специфика протекания рефлекса молоковыделения у этих животных требуют соответствующих изменений в конструкции аппаратов и прежде всего доильных стаканов.

Физиологическое обоснование машинного доения призвано обеспечить наибольшее соответствие процессов воздействия на молочную железу и физиологических реакций органа. Для поддержания молочной продуктивности на высоком уровне коров нужно доить быстро, не более 7 мин, что, собственно соответствует времени действия окситоцина и сократительной реакции миоэпителиальных клеток. В этом случае не только опорожняется молочная железа, но и появляется мощный стимул для секреции молока между дойками. Система подготовительных мероприятий включает обмывание вымени теплой (53–56,5 °С) водой — возбуждаются тактильные и терморцепторы, что обеспечивает поток адекватной импульсации и способствует полноценному выделению окситоцина и вместе с этим благоприятно влияет на гемодинамику вымени. После обтирания вымени проводится массаж, который оказывает рефлекторное воздействие на гладкую мускулатуру протоков и цистерны, что усиливает моторную функцию органа и способствует своевременному проявлению рефлекса выведения молока. Наряду с притоком крови рефлекторно стимулируется вазодилатация и отток лимфы. Кроме того, необходимо отметить наличие определенной механической чувствительности миоэпителиальных клеток — непосредственное изменение поверхности альвеол приводит к развитию сокращений и удалению ранее синтезированного молока. Для успешного доения необходимо обеспечение наибольшего уровня адекватной рецепторной импульсации. Комплекс условных и безусловных раздражителей, сопутствующих подготовке животного к доению, способствует рефлекторному выделению окситоцина, расслаблению сфинктера соска, мускулатуры цистерны и протоков.

Нет надобности доказывать преимущества машинного доения. Оно получило широкое признание, ибо позволяет значительно повысить производительность труда на молочных фермах и значительно облегчить труд человека. Поскольку непосредственное воздействие на молочную железу при машинном доении производится через доильные стаканы,

остановимся на устройстве этого важного узла доильного аппарата и анализе его работы с точки зрения физиологических данных о деятельности молочной железы.

Двухкамерный доильный стакан имеет двойные стенки: наружные — из твердого материала и внутренние — резиновые. Между упругой и жесткой стенками стакана образуется кольцевой зазор (межстенная камера), куда в процессе работы поступает пульсирующий вакуум. Когда в межстенной камере устанавливается вакуум, резина не препятствует отсасыванию молока, так как, находясь с обеих сторон под одинаковым давлением, она не деформируется. В этот момент сосок удлиняется, его сфинктер открывается, и молоко поступает в стакан — происходит такт сосания. В следующий момент в межстенную камеру поступает воздух под атмосферным давлением, сосковая резина сжимается, сдавливая сосок, и в значительной степени перекрывает поступление к нему вакуума. Происходит такт сжатия, и из сжатого соска молоко не выделяется. Частота пульсаций у различных доильных машин с двухкамерным стаканом находится в пределах 30—180 колебаний в минуту, преимущественно 40—60, амплитуда вакуума составляет 200—650 мм рт. ст.

Трехтактная доильная машина также имеет двухкамерные стаканы, однако при работе по этому циклу между тактами сжатия и сосания вводится такт отдыха, когда с помощью специального устройства в подсосковой камере так же, как и в межстенной, устанавливается атмосферное давление. Во время такта сосания под соском и в межстенном пространстве доильного стакана создается вакуум; во время такта отдыха под соском и в межстенном пространстве — атмосферное давление. Время, за которое происходит по одному такту сосания, сжатия и отдыха, называется пульсационным циклом. При 60 пульсациях в минуту оно равно одной секунде. Длительность такта сосания при трехтактном способе доения соответствует продолжительности акта сосания двухтактного, а длительность такта сжатия доведена до 10—15 % продолжительности пульсационного цикла. При частоте пульсаций 45—60 в минуту акт сосания при трехтактном способе доения составляет 45—60 %, сжатия — 15—10 и отдыха — 40—30 % времени полного цикла. Принципиальной разницы между двух- и трехтактными доильными машинами не существует, поэтому любую двухтактную машину с двухкамерными стаканами можно превратить в трехтактную (и наоборот) путем замены коллектора. Основные узлы современного доильного аппарата следующие: доильные стаканы, коллектор и пульсатор, который преобразует постоянный вакуум, поступающий в доильные стаканы от вакуум-насоса, в переменный. В вакуумных доильных машинах доильные стаканы с помощью резиновых шлангов соединяются с коллектором. В коллекторе собирается выдаваемое из всех четырех сосков молоко, откуда по шлангу направляется в доильное ведро.

Таким образом, для поддержания высокого уровня молочной продуктивности необходима правильная обработка вымени и соблюдение

наиболее адекватных режимов доения: оптимальной длительности доения (4–5 мин), необходимой степени вакуума (306–320 мм рт. ст.) а также выбор соотношения тактов сосания к сжатию и частоты пульсаций. В ходе реакций молочной железы, развивающихся при доении и последующей интенсификации секреторных процессов, несомненно важной является рабочая гиперемия вымени — капиллярный кровоток возрастает на 64 %, что определяется как рефлекторными, так и местными механизмами. На уровне альвеол молочной железы при сокращении миоэпителиальных клеток и выделении холинергического медиатора вслед за кратковременной вазоконстрикцией (связанной с прессорным действием окситоцина) развивается интенсивная и стойкая вазодилатация. Расширение микрососудов органа значительно увеличивает объемный кровоток через молочную железу и обеспечивает повышенный уровень поступления предшественников молока.

Механорецепторы соска отличаются очень высокой возбудимостью по отношению к адекватным раздражителям, к восприятию которых они специально приспособлены. Другие неадекватные раздражители не вызывают процесса возбуждения, и при определенной силе начинают воздействовать на болевые рецепторы, вследствие чего возникают различные отрицательные, тормозные реакции. Это обстоятельство нельзя не учитывать при разработке способов машинного доения, при котором раздражения, производимые доильным стаканом, не всегда бывают адекватными.

Результаты опытов показали, что при машинном доении обнаруживается меньшее повышение температуры и оно наступает значительно медленнее, чем при ручном доении. Иными словами, при ручном доении кровоснабжение цистернального отдела было почти в 9 раз больше, чем при машинном. Более слабую реакцию сосудистой системы молочной железы и тем более уменьшение кровоснабжения протоково-цистернального отдела следует отнести, видимо, за счет специфического действия на ткани железы отрицательного давления. Были подробно изучены изменения в содержании окситоцина в крови во время машинного доения коров. Условно-рефлекторное увеличение концентрации окситоцина в крови наблюдали в ответ на появление дояра в помещении и его приближение к корове. Обмывание вымени и сдаивание первых струй молока вызвало у коров кратковременное повышение концентрации окситоцина в крови. Подготовка вымени к дойке сопровождалась также повышением внутривыменного давления, что являлось косвенным доказательством освобождения окситоцина из нейрогипофиза. В ответ на надевание доильных стаканов наблюдалось кратковременное повышение концентрации окситоцина в крови. Уже через 1 мин после начала машинного доения, которому предшествовало обмывание вымени и сдаивание первых струй молока, концентрация окситоцина в крови достигла максимальной величины. Затем содержание окситоцина быстро снизилось. Это снижение

влечет за собой прекращение сократительной реакции миоэпителиальных клеток альвеол, а следовательно, и прекращение молокоотдачи. Результаты этих исследований показали, что основное количество молока должны выдаивать в первые 3–4 мин дойки, когда окситоцин находится в крови в достаточно высокой концентрации, поддерживающей миоэпителиальные клетки в состоянии сокращения. Обнаружено, что величина и динамика окситотической активности крови во время доения несколько различаются у разных коров. Полученные результаты свидетельствуют о приспособлении гормональных функций к условиям дойки и процессам извлечения (выведения) молока. Резкое повышение окситотической активности крови, взятой из яремной вены, начинается спустя 20–30 с после начала подготовки вымени к доению и за короткое время достигает максимума — 120–720 мкЕД в 1 мл плазмы крови. Затем окситотическая активность резко снижается. Период резкого повышения окситотической активности крови, взятой из яремной вены, на 18–20 с предшествует началу нарастания внутрицистернального давления, а пик окситотической активности предшествует пику (максимуму) внутрицистернального давления на 1–1,5 мин. Повышенная концентрация окситоцина в крови сохраняется в течение 3–5 мин, у тугодойных коров — более продолжительное время. Окситотическая активность крови резко снижается на второй-третьей минуте доения, затем она уменьшается более медленно. Пульсирующее или порционное выделение окситоцина не обнаружено. Окситотическая активность крови, взятой из сонной артерии, обычно не превышает 30–60 мкЕД в 1 мл плазмы крови. При доении выделяется лишь 2–3, максимум 5 ед. окситоцина. Повышенная окситотическая активность крови, способная вызвать сокращения миоэпителия альвеол, сохраняется до конца доения и близка по времени продолжительности доения.

Полнота опорожнения вымени прямо пропорциональна дозе окситоцина и времени сохранения его повышенной концентрации в крови. Полная молокоотдача наблюдается при введении в яремную вену коровы 2–5 ед. экзогенного окситоцина, а пороговый эффект при 0,02–0,005 ед. Пороговая концентрация окситоцина в крови, вызывающая сокращение миоэпителия альвеол, равна 2 мкЕД в 1 мл плазмы крови, поступающей в молочную железу коров. Применение количественных методов определения содержания окситоцина в крови открывает новую страницу в изучении моторной функции молочной железы. Эти методы найдут широкое применение не только при изучении основных закономерностей рефлекса молокоотдачи, но также при исследовании влияния машинного доения на процесс молокоотдачи у коров и оценке эффективности работы доильных машин, а вероятно, и в селекционной работе по отбору животных, пригодных для машинной дойки.

Достигнув с током крови молочной железы, молекулы окситоцина вступают в контакт с химическими рецепторами миоэпителиальных клеток альвеол, что дает начало сложной цепи биохимических

и биофизических процессов, обеспечивающих сократительную реакцию клетки. В настоящее время нет никаких сомнений в том, что нейрогормональный рефлекс молокоотдачи является основным физиологическим механизмом, обеспечивающим опорожнение альвеолярного отдела железы во время доения. Однако наряду с рефлексом молокоотдачи существуют, по крайней мере, еще два физиологических механизма, которые могут играть известную роль в опорожнении емкостной системы вымени во время доения.

Первый из этих механизмов — сегментарный рефлекс молокоотдачи. Афферентное звено этого рефлекса представлено афферентными нервами молочной железы, а эфферентное — симпатическими нервами, иннервирующими сократительный аппарат емкостной системы вымени. В его основе лежит рефлекторное торможение тонуса сократительных элементов цистерны железы и крупных протоков. Биологическое значение этого феномена заключается в том, что торможение тонуса сократительных элементов нижнего этажа емкостной системы приводит к снижению давления в этом отделе железы, что облегчает поступление туда молока из альвеолярного отдела. Другой физиологический механизм, обеспечивающий опорожнение альвеолярного отдела вымени во время доения, заключается в сократительной реакции миоэпителиальных клеток альвеол в ответ на их прямое механическое раздражение. Сократительная реакция миоэпителиальных клеток, возникающая в ответ на прямое механическое раздражение паренхимы железы, не носит рефлекторного характера, а обусловлена непосредственным механическим раздражением миоэпителиальных клеток альвеол. Этот феномен наблюдается также и у коз. У коз с денервированным выменем с помощью массажа, то есть прямого механического раздражения паренхимы железы, можно извлечь молоко, находящееся в альвеолярном отделе. Весьма вероятно, что сокращение альвеол в ответ на механическое раздражение вымени происходит также у коров. Если бы в последующих исследованиях это предположение получило бы экспериментальное подтверждение, то тем самым были бы созданы предпосылки для конструирования таких доильных машин, которые, наряду с воздействием на соски, оказывали бы механическое раздражение вымени, что стимулировало бы сокращение миоэпителиальных клеток и вело к более полному опорожнению альвеолярного отдела.

Торможение процесса молокоотдачи является одной из существенных причин снижения молочной продуктивности скота. Поэтому изучение физиологических механизмов торможения рефлекса молокоотдачи и разработка на этой основе эффективных мер по предупреждению возникшего торможения составляет одну из важных задач, стоящих перед исследователями, изучающими физиологические основы машинного доения. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что определенную роль в торможении рефлекса молокоотдачи играют эфферентные нервы молочной железы, а также

катехоламины, рефлекторно освобождаемые надпочечниками. Денервация молочной железы у коз приводит к ослаблению торможения рефлекса молокоотдачи. Дальнейшее уменьшение торможения этой рефлекторной реакции наступает после денервации надпочечников. Тормозное влияние эфферентных нервов и катехоламинов на процесс молокоотдачи осуществляется путем сужения кровеносных сосудов, препятствующее поступлению циркулирующего в крови окситоцина, сужения и закрытия устьев выводных протоков, а также благодаря блокированию катехоламинами хеморецептивных структур миоэпителиальных клеток, чувствительных к окситоцину. При периферическом торможении молокоотдачи адреналин и норадреналин вызывает вследствие стимуляции адренергических α -рецепторов сужение артериальных сосудов вымени. Это приводит к сильному уменьшению кровоснабжения вымени, вследствие чего окситоцин не достигает совсем или достигает частично эпителиальных клеток альвеол, в результате чего происходит полное или частичное торможение молокоотдачи. После внутривенного введения адреналина (α - и β -адреномиметика) у коров перед торможением молокоотдачи почти всегда наблюдается незначительная частичная молокоотдача, соответствующая в среднем 1–23 % альвеолярного молока и имеющая короткий латентный период в среднем 36 с. Такая частичная молокоотдача не наблюдается, если перед адреналином вводится α -адренолитик обсидан или β_1 -адренолитик корданум. Введение α -адренолитика перед адреналином ослабляет торможение рефлекса молокоотдачи и в этом случае адреналин вызывает частичную молокоотдачу. Внутривенное введение новодрина (изадрина) — β -адреномиметика — вызывает молокоотдачу, составляющую, в зависимости от дозы, от 61 до 91 % альвеолярного молока. При быстром введении новодрина (0,5 мг) латентный период молокоотдачи небольшой — в среднем 28 с. Такие же результаты были получены после введения 1 мг кленбутерола (β_2 -адреномиметик). Небольшая величина латентного периода свидетельствует о том, что вызванная новодрином и кленбутеролом молокоотдача обусловлена прямым действием этих веществ на миоэпителиальные клетки. Внутривенное введение окситоцина вызывает молокоотдачу в среднем через 26 с (0,1 МЕ) или 22 с (2,0 МЕ). Если новодрин и кленбутерол оказывают одинаковое воздействие на миоэпителиальные клетки вымени, то кленбутерол, в отличие от новодрина, не вызывает тахикардии. Предварительное введение β -адренолитика обсидана полностью блокирует вызываемую новодрином и кленбутеролом молокоотдачу. В отличие от этого, предварительное введение β -адренолитика корданума приводит лишь к частичной блокаде эффектов молокоотдачи, вызываемой новодрином и кленбутеролом. Обсидан и корданум блокируют действие окситоцина на миоэпителиальные клетки лишь в незначительной степени. Таким образом, миоэпителиальные клетки вымени коров содержат наряду со специфическими окситоцинергическими рецепторами также

адренергические β -рецепторы, главным образом β_2 -рецепторы. Стимуляция β -рецепторов миоэпителиальных клеток у коров приводит к их сокращению, а не релаксации, как это допускалось в отношении крыс и кроликов. Однако наиболее важным физиологическим механизмом, торможение рефлекса молокоотдачи, по—видимому, является центральное торможение освобождения окситоцина из нейрогипофиза.

Современные доильные машины основываются главным образом на вакуумном принципе. Однако с точки зрения физиологической, раздражители, воздействующие на рецепторный аппарат соска при вакуумном способе машинного доения, во многом отличаются от стимулов, которые воздействуют на сосок при сосании или ручном доении. И хотя создатели вакуумного метода пытались имитировать акт сосания, в действительности параметры работы современного вакуумного аппарата имеют очень мало общего с актом сосания детеныша. Как показали рентгенографические исследования с одновременной регистрацией давления в цистерне молочной железы козы, между актом сосания и работой вакуумного доильного стакана имеется ряд существенных различий. При акте сосания сосок забирается в рот детеныша и при опускании нижней челюсти и языка цистерна заполняется молоком, затем нижняя челюсть и кончик языка поднимаются и полностью пережимают основание соска, почти так же, как это происходит при ручном доении кулаком. Затем передняя часть языка начинает передавливать сосок к верхнему небу, причем давление в цистерне возрастает до 80—100 мм рт. ст. Молоко начинает выходить через сосковый канал. Этот процесс усиливается благодаря опусканию корня языка, в результате чего в цистерне соска создается отрицательное давление, достигающее 40 мм рт. ст. Таким образом, опорожнение соска достигается сложным сочетанием движений языка и нижней челюсти, причем сначала разобщается цистерна железы и соска, затем молоко эвакуируется в рот детеныша в результате выдавливания (положительное давление) и высасывания (отрицательное давление). Когда полость цистерны соска практически опорожнена, цикл повторяется, причем новому заполнению цистерны способствует имеющийся к этому моменту вакуум в ротовой полости.

Эти данные заставляют пересмотреть распространенное мнение о первенствующем значении вакуума. Главная роль принадлежит здесь не отсасыванию, а выдавливанию, то есть акт сосания в некотором отношении сходен с ручным доением кулаком, поскольку и при сосании, и при ручном доении главная роль принадлежит выдавливанию молока. Раздражение рецепторов молочной железы, производимое современными аппаратами машинного доения, часто не является адекватными и поэтому нередко не вызывает у коров активного проявления молоковыделительного рефлекса, или же вызывает слабый рефлекс с большим латентным периодом. Раздражения являются неадекватными потому, что в современных аппаратах для извлечения молока из вымени применяется слишком большое отрицательное давление (320—400,

а в отдельных случаях 685 мм рт. ст.) и недостаточно используется положительное давление. Произошло это, видимо, потому, что инженеры при конструировании доильных аппаратов стремились моделировать прежде всего процесс сосания теленком, считая, что высасывание молока осуществляется вследствие создания высокого вакуума в ротовой полости теленка. На самом деле теленок использует, в первую очередь, положительное давление. Отрицательное же давление имеет важное вспомогательное значение: оно служит для удержания в ротовой полости соска и быстрого заполнения сосковой цистерны молоком. То обстоятельство, что отрицательное давление не имеет решающего значения для извлечения молока из вымени, подтверждается тем фактом, что при ручном доении совершенно не используется отрицательное давление, но именно благодаря тщательному ручному доению и кормлению удалось раздоить коров и увеличить их молочную продуктивность до такой степени, что теперь они дают в 20–40 раз больше молока, чем их неодомашенные предки.

Раздражение при машинном и ручном доении отличается потому, что сжатие соска в доильном стакане осуществляется от его кончика к основанию, тогда как и теленок, и доярка сжимают сосок от его основания к верхушке. При современном машинном доении в такте сжатия молоко, находящееся в сосковой цистерне, часто забрасывается обратно в цистерну вымени, что является сигналом к снижению тонуса молочной железы и приводит к ослаблению выведения молока. Мала также скорость выдаивания. Из-за медленного выдаивания при слабо выраженном рефлексомолоковыведения корова иногда не успевает выдаиваться, развивается торможение, сфинктер соска закрывается при еще не выдоенном вымени, а повторное его раскрытие достигается с большим трудом и не всегда. К тому же современными аппаратами выдаивание часто осуществляется не полностью. В среднем недодой составляет 10–20 % молока и до 2,5 % жира. Невыдоенное молоко тормозит секрецию следующей порции молока. При использовании ручного додаивания снижается производительность труда, и применение машинного доения становится неэффективным.

Неадекватность современного машинного доения проявляется также в том, что раздражения, производимые доильным стаканом, адресуются, главным образом, рецепторам нижней и средней частей соска, основная же рефлексогенная зона, расположенная у основания соска, недостаточно подвергается раздражению. Доярка и теленок в процессе доения и сосания осуществляют энергичный массаж вымени, тогда как при машинном доении последний часто отсутствует. Доение с использованием высокого вакуума нередко вызывает в сосках молочной железы обильную гиперемию, венозный застой, иногда разрыв сосудов, кровотечения и, как следствие этого, развитие различных воспалительных процессов. Эти явления усиливаются при передержках доильных стаканов на сосках во время так называемого холостого доения.

Важной проблемой, возникающей при машинном доении, является неравнозначность долей вымени — задние доли вымени продуцируют молока и молочного жира больше, чем передние. Если количество молока и молочного жира, извлеченного из передних долей вымени, принять за 100 %, то из задних долей вымени можно получить 160 % молока и 158 % молочного жира. Различия между правой и левой половинами вымени были выражены в незначительной степени. Эти различия между передними и задними долями вымени определяют динамику молоковыведения и продолжительность доения. Длительность выдаивания передних долей вымени как минимум на 28 с меньше задних и поскольку доильные стаканы со всех сосков снимаются только после завершения машинного выдаивания задних долей, совершенно очевидно, что каждую дойку передние доли почти минуту подвергаются «холостому» доению. Это вызывает нарушение гемодинамики в сосках, травмирование секреторного эпителия, что способствует возникновению мастита.

Задачи развития молочного животноводства, анализ работы действующих доильных машин и новые данные по физиологии молочной железы позволяют сделать заключение относительно того, какими качествами должна обладать более совершенная доильная машина. Во-первых, она должна обеспечивать высокую скорость доения при минимальных затратах ручного труда.

Во-вторых, она должна оказывать более адекватное воздействие на рецепторный аппарат молочной железы лактирующего животного как перед началом, так и в процессе доения. Стимулы, создаваемые доильным аппаратом и действующие на молочную железу, должны вызывать у животного полноценный рефлекс выведения молока и состояние молоковыделительной доминанты. При этом латентный период молокоотдачи будет минимальным, сосковый сфинктер максимально расслаблен, а внутривыменное давление хорошо выражено. Воздействие на сосок исполнительного механизма машины должно наиболее полно отражать характер воздействия сосательного аппарата теленка и работу руки доярки. Машина должна обеспечивать регулируемое изменение величин положительного и отрицательного давлений и частоты пульсаций в соответствии с индивидуальными физиологическими особенностями коровы и процессом выведения молока, то есть по мере выдаивания молока из вымени. Соответственно должен изменяться режим доения, а в зависимости от степени тугодойности коровы должны изменяться доильные усилия. Исполнительное устройство доильной машины должно обеспечивать возможность свободного оттока молока от сосков в период наиболее активного выделения его из вымени в первые минуты доения.

Идеальная доильная машина не только не должна уступать теленку или доярке, но и превосходить их по скорости доения, поскольку машина выдаивает сразу все четыре соска, а не один или два, как это осуществляется при сосании или ручном доении. Такая машина может быть

создана только объединенными усилиями физиологов, зоотехников, инженеров-конструкторов доильных машин. Справедливости ради нужно сказать, что физиологи пытались создать механический аналог руки доярки. Находящиеся в доильном стакане тороидальные резиновые составляющие моделировали при поочередном нагнетании ручное доение «кулачком». Применение этого устройства повысило эффективность доения, но исключительно высокая стоимость такой доильной установки, конечно, не позволила ей занять место в доильных комплексах.

В ходе подготовки нетелей к лактации на 6–8 мес. стельности положительное влияние оказывает вакуумный массаж молочной железы — в течение 5 мин на вымя воздействовали разряженным (отрицательным) давлением. Во время сеанса декомпрессии кровь, насыщенная кислородом при нормальном атмосферном давлении, попадает в участок тела, находящийся под воздействием отрицательного давления. Вследствие этого происходит диффузия кислорода из крови в ткань, за счет чего изменяется метаболизм ткани, активизируется тканевое дыхание в зоне воздействия локального отрицательного давления. Таким образом, повышение трансмурального давления в капиллярах сосудистого русла ведет к интенсификации окислительного обмена тканей, вследствие этого происходит более эффективная оксигенация клеток. Данный эффект декомпрессии очень важен, так как для успешного осуществления развития молочной железы необходимо полное ее снабжение кислородом, потребность которого в период лактации еще более возрастает. При воздействии отрицательного давления происходит активация трансмембранного обмена веществ. Причем данный эффект существенно увеличивается с расширением площади диффузионной поверхности транскапиллярного обмена и мобилизацией других физиологических механизмов. При этом происходит не просто изменение окислительных процессов, а их качественная перестройка. Помимо увеличения диффузионной поверхности капилляров в результате их растягивания, происходит расширение пор и фенестр, которое делает их более проницаемыми для высокомолекулярных соединений, играющих важную роль в метаболизме.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ЛАКТАЦИИ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

4.1. Лактация буйволиц, ячих и коров зебу

В некоторых районах земного шара наряду с коровами немалое значение имеет молочная продукция и других родственных им видов копытных — буйволов, зебу и яков.

4.1.1. Лактация буйволиц

Буйволы широко распространены в странах с умеренным и жарким климатом. В ряде стран это основное молочное животное. По внешнему виду вымя буйволиц имеет много общего с выменем коровы. Оно также состоит из симметричных правой и левой половин, которые, в свою очередь, делятся на переднюю и заднюю доли. На каждую долю приходится по одному соску, имеющему один сосковый канал. Задние доли, как и у коров, обычно крупнее. Передние и задние доли вымени различаются не только по объему продуцируемого молока, но и по его жирности. Кожа вымени буйволиц темно- или светло-бурого цвета толще, чем у коров. Волосистой покров кожи вымени развит относительно слабо. Молочные вены и колодцы менее заметны, чем у коров, а объем вымени также относительно меньше. Подсчитано, что на коже соска у нетелей буйволов располагается 40—50 рядов многослойного эпителия, в то время как у нетелей крупного рогатого скота их не более 30—40.

Беременность у буйволиц продолжается в среднем 307 дней (от 285 до 380 дней). У новорожденных буйволиц уже хорошо заметны соски. В 5-дневном возрасте у основания сосков ясно выражены цистерны и молочные ходы, однако основу молочной железы составляет соединительная ткань. К половозрелому состоянию у буйволиц происходит увеличение объема вымени вследствие разрастания жировой ткани (особенно интенсивно с 1-го месяца до 11-го). К 12-месячному возрасту отмечается рост единичных железистых клеток, которые на втором году залегают отдельными островками. Буйволицы, довольно поздноспелые животные, половой зрелости они достигают в 2 года, а иногда

и позже. С наступлением первой беременности рост, развитие и дифференцировка тканей молочной железы усиливаются. Однако в первые два месяца стельности основную массу железы составляют соединительная и жировая ткани. Обилие жировой ткани в молочной железе нетелей связывается с последующей высокой жирномолочностью. На 4–5-м месяце стельности альвеолы становятся более отчетливыми, хорошо видны просветы выводных протоков. Цистерны увеличиваются в основном в длину. Жировая ткань в это время еще обильна и имеет крупноклеточную структуру. Интенсификация роста железистой ткани начинается с шестого месяца стельности. В этот период эпителиальные клетки альвеол преимущественно цилиндрической формы, в их протоплазме встречаются жировые капли. Увеличивается капиллярная сеть органа. На восьмом месяце стельности альвеолы еще более увеличиваются в размере. Эпителиальные клетки принимают кубическую форму, а ядро этих клеток сдвигается к базальной части клеток, имеет овальную форму.

Перед отелом буйволиц вымя увеличивается в размере в результате разрастания железистой ткани. Просветы альвеол хорошо выражены, а их стенки выстланы эпителиальными клетками различной формы, в которых обнаруживаются жировые капельки. Диаметр альвеол у буйволиц в это время составляет 52–58 мкм. Соединительнотканые прослойки утоньшаются и в них хорошо заметны пучки коллагеновых и эластических волокон. Просвет сосковой цистерны увеличивается в размере. В строении стенок соска у буйволиц отмечается ряд видовых особенностей. Внутри сосковой цистерны имеются многочисленные сосочкообразные выступы, в которых было отмечено наличие альвеол с выводными протоками. Внутренние стенки соска выстланы плоским эпителием. Складчатость слизистой соска у буйволиц выражена слабее, чем у коров. В плотной соединительнотканой основе под слизистой соска мышечный слой (особенно циркулярные мышцы) развит сильнее, чем у коров. В связи с большой толщиной мышечного слоя стенок соска внутренний просвет его очень сужен.

У лактующих буйволиц отношение железистой и соединительнотканной частей составляет 4,5:1, а у сухостойных — 1,43:1. В вымени нелактирующих буйволиц средний диаметр альвеол равен 42,2–68,2 мкм и практически мало отличается от размера альвеол у нелактирующих коров. Альвеолы молочной железы буйволиц в период лактации бывают самой разнообразной величины, но почти в 2 раза меньше, чем у коров в период лактации. Средний диаметр их в этот период равен 114,8–120,0 мкм. Эпителиальные клетки мелких выводных протоков идентичны эпителию альвеол и во время лактации вырабатывают секрет. В средних выводных протоках молочной железы буйволиц секретирующих клеток нет и протоки выстланы цилиндрическим эпителием. Вокруг протоков видны мышечные пучки. Крупные выводные протоки вымени буйволиц имеют такое же строение и форму, как у коров, и слизистая

оболочка цистерны соска у буйволиц также покрыта цилиндрическим эпителием, состоящим обычно из двух рядов.

Особенности секреторной и выделительной функции молочной железы буйволиц изучены еще крайне недостаточно. Между тем процессы образования секрета буйволиц, отличающегося очень высоким содержанием жира, создают большие возможности для изучения физиологической природы процессов синтеза, секреции и выведения молока. Известно, что в поддержании уровня секреторной деятельности молочной железы важное значение имеет щитовидная железа. При экспериментальном гипертиреозе отмечается повышение удоя. В зависимости от стадии лактации буйволицы гипертиреозное состояние по-разному сказывается на секреции молочного жира и белка.

Установлено, что у буйволиц, в отличие от коров, молоко в цистернах перед дойкой не накапливается. Лишь после начала активного молоковыведения, наступающего в ответ на раздражение соска (сосущим буйволенком или рукой доярки), наблюдается поступление молока из верхних отделов емкостной системы в цистерны. Следовательно, у буйволиц, в отличие от коров и коз, цистернальной порции молока не существует. Таким образом, емкостная система буйволиц, не смотря на близость этих двух видов, относящихся к одному и тому же роду, имеет ряд особенностей, заключающихся прежде всего в том, что в накоплении синтезированного молока не все ее отделы принимают участие в равной мере.

Следует подчеркнуть, что молочные цистерны и цистерны соска буйволиц, как и многих диких млекопитающих, не подвергавшиеся систематическому доению, развиты относительно слабо. Связано это, видимо, с тем, что в отличие от культурных пород крупного рогатого скота буйволицы в процессе domestikации не использовались в качестве молочных животных с такой интенсивностью, как коровы. Степень их одомашнивания еще невелика. Так, для буйволов характерна сезонность полового цикла, что сближает их с дикими животными. Подсосное выращивание молодняка также способствовало сохранению у буйволиц такого характера секреции молока (высокая жирность и калорийность) и особенностей его накопления (в цистерне молоко между дойками отсутствует), которые свойственны для многих диких видов млекопитающих.

Из практики ручного доения буйволиц также известно, что выведение молока у этих животных заметно отличается от выведения его у коров. При ручном доении для преодоления силы сжатия сфинктера соска у буйволиц требуется значительно большее положительное давление для извлечения молока, чем у коров. Если у коров для выдаивания одного литра молока при ручном доении достаточно производить от 100–120 до 267 доильных движений, то при доении буйволиц требуется в 1,5–2 раза больше доильных движений. Скорость опорожнения вымени колеблется у буйволиц в широких пределах (от 86 до 155 мл/мин). Любые нарушения обычного режима доения приводят к изменению скорости опорожнения вымени.

Изменение скорости выведения молока в последовательных порциях у буйволиц происходит параллельно с изменением внутривыменного давления во время доильного процесса. В начале дойки внутривыменное давление равно 20–38 мм рт. ст., затем оно постепенно повышается до 40–43 мм рт. ст. и вновь снижается к концу доения. Массаж вымени перед доением обычно увеличивает положительное внутривыменное давление. Чтобы вызвать полноценный рефлекс молоковыведения у буйволицы при подготовке ее к доению, приходится долго массировать соски и вымя. По сравнению с коровами продолжительность латентного периода этого рефлекса у буйволиц очень велика и зависит от многих факторов. В среднем она находится в пределах двух минут (иногда до шести минут). В связи с тем что лактация буйволиц имеет сезонный характер, лактационная деятельность их прогрессирует в летне-осенний период, когда проходят массовые отелы. В осеннее время продолжительность латентного периода уменьшается до 117 с. Летом этот период возрастает в среднем до 129 с, а в зимнее-весенний период — до 141 с.

4.1.2. Лактация ячих

Яки, как и буйволы, относятся к подсемейству быков. Наибольшее количество яков сосредоточено на Алтае, Памире и в прилегающих к ним районах. Большое хозяйственное значение имеют яки на Тибете, в Непале и Монголии. Домашний як во многом похож на дикого, от которого он и произошел. Давность одомашнивания яка весьма значительна. Имеются, например, сведения, что на Алтае яков разводили уже в середине первого тысячелетия до нашей эры. В высокогорных районах як — основной «поставщик» молока и молочных продуктов. Однако поскольку селекцией яков в этом направлении начали заниматься сравнительно недавно, то они имеют относительно низкую молочную продуктивность.

Особенности строения и функции вымени ячих изучены недостаточно. Вымя у них покрыто довольно густым волосом и по своим размерам значительно меньше вымени коров почти всех пород (обхват вымени в среднем равен 55 см, глубина 28 см, расстояние между передними сосками 8 см). Молочная железа имеет резко ограниченные доли и четыре конических небольших соска длиной 2–3 см. У нетелей яков, в отличие от нетелей коров, молочная железа почти целиком занята жировой молочной тканью. Продолжительность беременности у ячих равна 244–282 дням (среднее 258). Активное развитие альвеол у самок яков начинается примерно с середины беременности. У взрослых ячих в состоянии усиленной деятельности молочной железы жировой ткани в вымени почти нет. Выводные протоки увеличены, средний размер альвеол достигает 58,70 мкм. Размеры альвеол в среднем меньше, чем у местного крупного рогатого скота. Прослойки межальвеолярной соединительной

ткани узки и в них много капилляров. У лактирующих ячих соотношение железистой и соединительной тканей составляет в среднем 0,19:1, у местных коров — 0,17:1, а у их гибридов — 0,26:1.

Продолжительность лактации у самок яков равна в среднем 5–7 мес. (256 дням). Она зависит от многих причин и в первую очередь от условий кормления и возраста животных. Суточный удой ячих не превышает 2 л молока, а удой за весь лактационный период в среднем составляет 390–450 л. Отдельные животные дают до 700 л и более молока за лактацию при содержании в нем жира 5,8–8 %. Удои ячих медленно растут до 9-летнего возраста, затем медленно снижаются. В связи со скудным кормлением этих животных часто встречаются самки настолько маломолочные, что их телята плохо развиваются даже на полном подсосе. Основным методом повышения продуктивности яков принято считать улучшение кормления, особенно в зимний период. В зависимости от месяца отела величина удоев может меняться. Обычно при ранневесеннем отеле лактация у ячих более продолжительная, а удои выше. Доят ячих руками обычным способом. Доильных установок не применяется. Доеение сочетают с подсосом теленком. При доении ячих сначала подпускают теленка, затем их доят, после чего вновь подпускают теленка для получения последних порций молока. Ячихи не могут накапливать в вымени большое количество молока из-за недостаточного развития емкостной системы вымени, поэтому необходима и большая кратность доек, которая увеличивает продукцию молока. Считается, что увеличение кратности доек (до 4–5) может привести к значительному увеличению молочной продуктивности этих животных.

Содержание белка в молоке колеблется от 4,52 до 5,82 % и достигает 6 %. Калорийность молока составляет в среднем 1107 ккал. Молоко ячих не только калорийнее, но и питательнее, чем у коров.

Особенно перспективно разведение гибридов яков с крупным рогатым скотом. Гибриды по молочности иногда даже превосходят исходные формы, сохраняя высокий процент жира в молоке. Кроме того, у них большая длительность лактации. Молочная продуктивность гибридов яков с крупным рогатым скотом в Горном Алтае составляет 800–900 л за лактацию (с учетом выпитого молока теленком) при жирности 5,0–5,1 % среднесуточный удой достигает 10 л. В Киргизии удои гибридов яков с местным скотом составляют 1124 л при жирности молока 5,7 %. Гибриды первого поколения (як плюс крупный рогатый скот) дают за лактацию 1503 л молока при 5,1 % жирности. При добавлении концентратов в рацион (120 л на голову в год) удои повышаются до 2021 л (5,3 % жира) — гибриды яков с сибирским и симментальским скотом при интенсивном кормлении дают в среднем 3332 л молока за лактацию при 4,52 % жирности.

По калорийности молоко гибридов (952 ккал) превосходит молоко коров всех пород, уступая только молоку ячих, буйволиц и самок зебу. По органолептическим свойствам оно также оценивается очень высоко.

4.1.3. Лактация коров зебу

Зебу или горбатый скот — один из подвидов крупного рогатого скота. Характерная особенность общего габитуса зебу — горб — сложное образование, возникшее в области холки в результате преобразования остистых отростков и ряда мышц. Зебу распространены в жарких засушливых странах Южной Америки, Африке, на островах Индийского океана и особенно в Индии, где имеется не менее 35 пород. Зебу разводят в основном в среднеазиатских государствах (где его называют зебу-видный скот) и в Закавказье. Зебу устойчивы к ряду паразитарных заболеваний, в том числе к пироплазмозу и поэтому широко используется для метизации с другим скотом в степных районах и областях распространения этого заболевания, поскольку помесные животные наследуют устойчивость к пироплазмозу.

В недалеком прошлом зебу, считавшихся в ряде стран священными животными, использовали лишь как рабочий скот. В настоящее время создаются как мясные, так и молочные породы, отличающиеся высоким процентом жира в молоке. Морфологические и функциональные особенности молочной железы зебу изучены относительно слабо. Вымя зебу внешне похоже на вымя буйволиц и коров, но меньших размеров. Однако по гистологическому строению вымя зебу существенно отличается от вымени коров и буйволиц. Альвеолы у зебу в среднем мельче, чем у буйволиц и крупных альвеол у них значительно меньше. У зебу, в отличие от буйволиц, в секрете альвеол содержится гораздо меньше лейкоцитов, межальвеолярная соединительная ткань тоньше. Секреторные клетки в период функциональной активности железы имеют ширину от 7 до 10 мкм, а высоту — от 6 до 9 мкм. Известно, что ширина секреторных клеток в состоянии секреции прямо пропорциональна их функциональной деятельности, то есть чем шире клетка, тем больше выделяется секрета. Например, более крупная величина секреторных клеток у буйволиц соответствует и большему надою молока за лактационный период по сравнению с зебу.

Продолжительность лактации зебу колеблется от 180 до 210 дней и даже до 295–300 дней, достигая у отдельных животных 360 и даже 395 дней. При этом после второго в третьего отела молочная продуктивность зебу выше, чем после первого. В обычных условиях экстенсивного горного скотоводства среднегодовые удои зебу составляют 470–570 л. При улучшенном кормлении отдельные животные могут давать до 2000 л и даже более молока при 5 % жира в нем. Однако обычно средние удои зебу колеблются от 500 до 800 л за лактацию при 4,95–5,53 % жира в молоке. Среднесуточный удой зебу составляет 4,0 л. Среднее содержание жира в молоке азербайджанского зебу равно 5,26 %. У отдельных животных жирность молока превышает 6 %. При этом в течение лактации жирномолочность — от 4,5 % в первый месяц до 6,09 %, а в десятый — 5,33 %. Максимальный процент жира в молоке в среднем за лактацию

составляет 6,8 %. С повышением удоев обычно повышается и содержание в нем жира. Содержание белка в молоке зебу в среднем равно 3,96 %, а концентрация молочного сахара составляет 5,01 %. Общее количество сухих веществ в среднем равно 15,21 %. За период лактации цвет, запах и вкус молока зебу по органолептической пробе остаются без заметного изменения, калорийность 1 л молока составляет в среднем 914,34 ккал (до 1110 ккал).

Высокой молочной продуктивностью отличаются гибриды зебу с крупным рогатым скотом. Так, у гибридов зебу с красным степным скотом удои бывают выше 4000 л молока. По жирномолочности гибриды зебу и красного степного скота (первого, второго и третьего поколений) уступают зебу, но значительно превосходят красный степной скот. Молоко гибридов первого поколения по всем основным показателям (содержание сухих веществ, жира, белка, казеина) превосходит молоко гибридов второго и третьего поколений. У многих гибридных коров наблюдается положительная связь между живым весом и молочной продуктивностью.

4.2. Лактация мелких жвачных

4.2.1. Лактация коз

Строение молочной железы. Морфологические особенности молочной железы козы изучены достаточно подробно. Как и у большинства сельскохозяйственных животных, молочная железа козы расположена в паховой области. Она имеет характерную конусовидную форму, состоит из двух половин, снаружи разделенных продольным желобом. Каждая половина имеет по одному соску, но иногда встречаются дополнительные рудиментарные соски. Размеры сосков, как и самого вымени, колеблются в значительных пределах. Вымя коз относительно крупное. Альвеолы молочной железы имеют шаровидную или удлиненную форму. Отдельные альвеолы протоками объединяются в молочные дольки, которые, в свою очередь, объединяются в более крупные доли.

Слизистая цистерна вымени выстлана двухслойным эпителием и имеет много продольных складок, между которыми открываются протоки добавочных молочных желез. Кольцевая складка слизистой у основания соска разделяет общую полость цистерны на сосковую и железистую. Однако, в отличие от коров, у коз, как и у овец, не всегда обнаруживается резкая граница между сосковым и железистым отделами цистерны. В железистую часть ее открывается от 6 до 12 молочных протоков. Диаметр сосковой части цистерны колеблется в пределах от 1 до 2 см при длине в 2,5–4 см. Цистерна соска переходит в выводящий сосковый канал. У козы всего лишь один сосковый канал (длина 0,4–1,0 см), который начинается за молочной цистерной. Его слизистая

оболочка выстлана многослойным плоским эпителием. В соске можно различить четыре мышечных слоя. К сосковому каналу примыкает слой циркулярных мышц, далее находится смешанный слой, в нем пучки мышечных волокон могут идти во всех направлениях. В этом слое проходит кровеносная сеть к соску и от него. Самый наружный слой очень рыхлый, в нем мышечные пучки идут радиально, то есть перпендикулярно к поверхности соска. Мощный сосковый сфинктер вокруг соскового канала образован внутрикольцевым мышечным слоем.

Развитие. Закладка молочной железы козы впервые наблюдается у эмбриона на 25-й день развития в виде млечной линии. Млечные бугорки появляются у эмбрионов только в возрасте 2,8–3 мес., то есть несколько позднее, чем у других жвачных. На ранних стадиях развития вымя козы во многом схоже с развивающимся выменем коровы. Однако, в отличие от коровы, у козы на коже формирующегося соска обнаруживаются зачатки волос. После рождения и до половой зрелости вымя коз, как и у коров, развивается очень медленно. К моменту достижения половой зрелости (через 6 мес. после рождения) у коз начинается интенсивное развитие системы протоков. Во время беременности (около 150 дней) вымя козы, состоящее уже из цистерны с развитой системой протоков, претерпевает значительные изменения. Оно увеличивается в размерах, усложняется его структура. После 25-го дня беременности система протоков расширяется, начинают образовываться альвеолярные дольки. В связи с этим железа увеличивается в размере. На 37-й день в области, ближайшей к цистерне, хорошо видны дольки и развивающиеся альвеолы. К 88-му дню железа имеет хорошо развитую паренхиматозную ткань, которая большей частью представляет собой сферические альвеолы, выстланные однослойным кубическим эпителием. Просветы альвеол невелики, но заполнены секретом. Между 108-м и 145-м днями наблюдается увеличение просветов альвеол и усиление секреции молока в них.

В начале лактации коз обычно доят 3 раза в сутки. Рекомендуется проводить массаж вымени в начале и конце доения. Доение начинают через час после кормления теми же приемами, что при доении коров. Доят коз обычно с той же периодичностью, что и коров. Увеличение интервала между дойками коз свыше 16 ч приводит у высокопродуктивных животных к торможению секреции молока. Интересно, что у овец торможение секреции наступает значительно раньше — уже через 7–8 ч. Частота доек сказывается и на составе молока. У коз эффективное выведение молока, вызванное сосанием козлятами (или введением питуитрина), не сопровождается резким возрастанием внутрицистернального давления. Первоначальная величина давления в цистерне молочной железы (при одинаковой продолжительности изоляции детенышей) у коз (25,1 мм рт. ст.) и овец (18,5–25,9 мм рт. ст.) примерно одинаковая. Однако количество молока в цистерне молочной железы у коз (127–394 мм) значительно больше, чем у овец (25–102 мм).

Следовательно, у коз при одинаковой величине цистернального давления объем цистернального молока в 3 раза с лишним больше, чем у овец. В отличие от овец, у которых цистернальный отдел вымени не приспособлен к вмещению больших порций молока в промежутках между опорожнениями железы, у коз объем цистернального молока, как и у коров, весьма значителен. В процессе доения существенную роль играют гормональные и медиаторные факторы этого процесса.

Было показано, что длительность латентного периода реакции выведения молока у коз весьма изменчива как у отдельных животных, так и у одного и того же животного на протяжении лактации. Она довольно изменчива в зависимости от внешних и внутренних раздражителей. Обычно величина латентного периода колеблется в пределах от 30 до 180 с. Однако если взять средние величины скрытого периода рефлекторной реакции у отдельных коз за всю лактацию, то колебания его будут составлять 39,4–63,9 с. Было установлено, что наименьшая величина скрытого периода этой рефлекторной реакции обнаруживается в первые месяцы лактации, а в последние месяцы она увеличивается. Длительность латентного периода обнаруживает связь с интенсивностью секреции: чем выше секреторная деятельность молочной железы, а соответственно и количество продуцируемого молока, тем меньшую величину имеет латентный период молоковыделительного рефлекса. У легкотормозимых животных смена обстановки может приводить к увеличению латентного периода. В самом конце лактации, когда молоко секретруется на очень низком уровне (50–90 мл/сут), латентный период молоковыделительного рефлекса увеличивается в 2–3 раза.

4.2.2. Лактация овец

Овец издавна разводили в Азии, Африке и Европе. В Америку европейские породы овец были завезены лишь около 500 лет тому назад, в Австралию — в начале XIX века. Из всех домашних животных овца обладает самой разносторонней продуктивностью. От нее получают шерсть, смушек, кожу, мясо, сало и молоко. Ни у одного домашнего животного не проявляется такой тесной связи между направлением продуктивности и местом разведения, как у овец. В качестве молочных используются овцы лишь некоторых пород: каракульские, сокольские, грозненские, осетинские, тушинские и некоторых местных пород, разводимых в южных районах страны.

Строение молочной железы. Вымя овцы, как и козы, состоит из двух половин, расположенных в паховой области. Много общего имеет не только в форме, но и в гистологической структуре этого органа. Вымя удерживается подвешивающей связкой, поверхностной и глубокой фасциями, а также кожей. Подвешивающая связка начинается на белой линии живота — длина ее у каракульских овец равна 11–15 см,

ширина — 4–5 см. Подвешивающая связка делит вымя на правую и левую доли. Каждой половине соответствует один, реже два соска конической формы добавочные соски обычно имеют рудиментарный характер. Длина соска овцы в среднем 2–4 см; у овец, которых систематически доят, соски (и вымя) большего размера. Кожа вымени богата потовыми и сальными железами и волосяными луковицами. Кожа соска также покрыта тонкими волосками, возле которых наблюдаются потовые железы. По бокам вымени в особых щелевидных углублениях (паховых кармашках) кожа несколько толще и в большей мере снабжена потовыми и сальными железами. Слой эпидермиса соска у овцы тоньше, чем у коровы и козы. На верхушке соска открывается одно отверстие соскового канала шириной 2–3 мм. Слизистая оболочка его выстлана многослойным плоским эпителием. В стенке соска имеются гладкомышечные кольцевые слои, однако они относительно тоньше, чем у козы и коровы.

Средняя емкость вымени многоплодных каракульских маток 1011 г, а одноплодных — 695 г. Размер молочных альвеол у животных разных пород может быть различен. Так, у балбасской овцы молочные альвеолы в 2–2,5 раза крупнее, чем у карабаха и азербайджанского горного меринуса. Цвет паренхимы вымени овец бледно-розовый, железистые дольки по периферии железы крупнее, чем в центральной части. Между секреторными дольками располагаются участки соединительной ткани, в которой проходят нервы, кровеносные и лимфатические сосуды. Снаружи железы соединительная ткань образует два слоя — поверхностную и глубокую фасции.

Развитие молочной железы имеет некоторые особенности. Млечная линия появляется впервые при длине эмбриона овцы от 0,9 до 1 см. У эмбриона, достигшего 1,5 см, начинают развиваться млечные бугорки, а при длине в 2 см они уже хорошо развиты. Около паховых складок на задних бугорках появляются складки кожи, которые скорее связаны с паховыми карманами, чем с сосками. Из каждого млечного бугорка образуется по одной первичной почке. Таким образом, сосок этих животных имеет только один выводной канал. Эпителиальный тяж появляется у эмбриона длиной 6–7 см. Остальные стадии развития молочной железы овцы вплоть до начала лактации полностью совпадают со стадиями развития этого органа у коз.

Особенности рефлекса выведения молока и доения. Лактационный период у овец обуславливается продолжительностью подсоса. Отъем ягнят от матери в Молдавии обычно производят в 3-месячном возрасте, и дойный сезон продолжается 2–3 мес. Доят овец обычно ручным способом. Кратность доения зависит от удоев. Ее желательнее устанавливать так, чтобы интервал между доениями не превышал времени, при котором вымя заполняется молоком, иначе происходит торможение секретобразования. Известно, что при однократном доении суточная продукция молока значительно ниже, чем при двукратном. В Молдавии

овец доят молдавским способом, сзади. Он включает три приема. Ухватив вымя овцы левой рукой, дояр быстрыми движениями пальцев правой руки 4–5 раз вытягивает каждый сосок и выдавливает первые порции молока. Затем он сжимает вымя с боков обеими руками и движениями сверху вниз выдавливает порцию молока из обеих половин сразу. После этого кистью руки выдавливает из сосков последние порции молока. Нормальная нагрузка на одного дояра обычно не превышает 80–120 овец (в зависимости от сезона года). На отару дойных маток в количестве 400 голов требуется 4–5 дояров. В ряде районов овец доят сбоку. Способ доения овец сзади более удобен, но дойка сбоку гигиеничнее.

В отличие от коз, у овец основная масса молока разового удоя содержится в альвеолярном отделе вымени. Количество цистернального молока у овец почти в 4 раза меньше, чем у коз. Латентный период рефлекса молоковыведения у овец колеблется (в зависимости от характера и силы раздражителя) от 15 до 80 с и даже до 110 с. Скорость молоковыведения у овец также находится в прямой зависимости от силы раздражителя и степени подготовленности животного. У овец, еще не приученных к доению, без подсоса ягненокм рефлекс выведения молока обычно не возникает. При показе овцам ягненка рефлекс молоковыведения усиливается. У дойных овец, в отличие от подсосных, в результате «тренированности» вымени наблюдается более полное молоковыведение и значительное повышение внутрицистернального давления при относительно большем количестве молока в цистерне вымени. Следовательно, у овец наблюдается зависимость роста внутрицистернального давления от количества молока в цистерне вымени. Выведение молока легко тормозится вследствие самих разнообразных причин. Преодолеть торможение этого рефлекса можно лишь тщательным предварительным массажем вымени либо введением питуитрина.

В ряде районов страны молочная продукция овец служит важным источником белкового питания (молоко, брынза) местного населения. Продолжительность лактации овец разных пород, как и молочная продуктивность, различна. Тонкорунные овцы грозненской породы лактируют в среднем 192 дня, а тушинские — 178 дней. Смешанные овцы, ягнят которых забивают на смушек, дают за лактацию больше всего молока. Доятся они 4–5 мес., а в Молдавии лактация их обычно продолжается до 5–6 мес. — с апреля по сентябрь. Наивысшая продуктивность отмечается в мае. Молочная продуктивность овец по сравнению с другими видами сельскохозяйственных животных небольшая. Тем не менее у отдельных пород овец она все же может быть достаточно высокой. Например, у овец одной из древнейших пород — каракульской средняя молочность за лактацию продолжительностью 122 дня составляет 63–67 л молока жирностью 6,9–8,5 %. У сокольских и решетиловских овец, молочная продуктивность колеблется в пределах 41–120 л (за 92–203 дня лактации). Молочность осетинских овец составляет около 50 л за лактацию. Цыгайские овцы дают в среднем 112–114 л молока за 160-дневную

лактацию, а балбаские (одни из наиболее молочных) — 165–175. Наивысшие месячные удои независимо от общей продуктивности у овец всех пород обычно приходятся на третий месяц лактации, после чего продуктивность резко снижается. У животных скороспелых пород максимальные удои наступают раньше, чем у позднеспелых.

За рубежом очень высокой молочностью отличается остфризская молочная овца. Одна матка этой породы за лактацию дает 500 л молока с содержанием жира 6 % и белка 5 %. Максимальная молочная продуктивность этих овец достигает 1000 л и более. Суточный удой после отъема ягнят составляет 2–5 л. Высокой молочностью отличаются и многие итальянские породы овец, количество молока у которых доходит до 300 л. Лактационные кривые овец характеризуются острой вершиной, приходящейся на май, то есть когда ягнятам исполняется 2 мес. За этот период овцы выделяют до 45 % молока общего его количества за всю лактацию. Молочная продуктивность зависит не только от породы, но и от ряда других факторов: возраста животного, условий кормления, индивидуальных особенностей и др. Установлено, что наибольший удой у овец в Новой Зеландии бывает во время третьей лактации. Имеются также сведения, что они могут давать максимальные удои и в шесть лет.

4.3. Лактация верблюдиц

Верблюды отличаются весьма высокой молочной продуктивностью. В некоторых районах, где коров сравнительно немного, верблюды чуть ли не главный поставщик молока населению. Род верблюдов включает два вида, дромедаров (одногорбых) и бактрианов (двугорбых). Дромедаров разводят в Туркменистане, Таджикистане, Узбекистане и Азербайджане, бактрианов — в Казахстане, Киргизии, Узбекистане, Азербайджане и Астраханской области. За рубежом дромедары распространены в Иране, Индии, Турции, Аравии, Африке; бактрианы — в Монголии и Китае. В нашей стране имеются четыре породные группы бактрианов — казахские, калмыцкие, туркменские и гибриды разных генераций. Из всех пород двугорбых верблюдов астраханские наиболее крупные. Продолжительность их жизни достигает 35 лет, а срок хозяйственного использования — 20–25 лет. Беременность верблюдов длится около 13 мес., а лактация — более года (до 500–560 дней).

Вымя верблюдиц чашевидной формы покрыто гладкой сильно пигментированной кожей с редкими тонкими волосками. Кожа вымени у них толще, чем у коров. Как и у коров, вымя верблюдиц делится на две половины, каждая из которых подразделяется на переднюю и заднюю четверти или доли. Передние четверти развиты обычно меньше задних. На каждую четверть вымени приходится по одному соску. Соски у верблюдиц несколько короче, чем у коров, но длиннее сосков

кобылы. Обычно они имеют коническую форму, несколько сжаты с боков и не превышают 5 см в длину. У дромедаров соски длиннее (иногда до 8 см) и лучше развиты, чем у бактрианов. Оценку вымени и сосков у бактрианов проводят по трехбалльной системе: хорошо — объемистое вымя с сосками длиной 3 см и более, удовлетворительное — средних размеров вымя с сосками длиной 2,5–3 см и плохо — небольшое вымя с сосками длиной менее 2,5 см. При этом хорошему вымени бактрианов соответствует молочная продуктивность свыше 1500 л, удовлетворительному — 1204 л и плохому — 878,8 л молока. Дромедары отличаются большим объемом вымени, вместимость которого может достигать 5 л. На верхушке соска вымени верблюдов имеется только одно отверстие соскового канала, ведущего в цистерну. В цистерну соска открывается 12–15 молочных протоков. Вся емкостная система вымени (полость цистерны и молочных протоков) относительно небольшая. Железистая часть вымени относительно велика и состоит из молочных альвеол, между которыми залегают лишь тонкие прослойки соединительной ткани, богатой кровеносными сосудами и нервами.

Продолжительность лактации и молочная продуктивность

У верблюдов разных пород и их гибридов продолжительность лактационного периода несколько различна. У дромедаров она составляет 500–560 дней, а в среднем — 539,4 дня. Лактационный период у бактрианов колеблется от 517 до 539 дней. В Астраханской области лактация продолжается 16–18 мес. Продолжительность лактации верблюдов в сильной степени зависит от срока выжеребки. Максимальную продолжительность лактационного периода обычно имеют матки, ожеребившиеся в конце февраля — начале марта, и наиболее короткую — матки, ожеребившиеся в апреле. Случают верблюдов на 10–12-м месяце лактации. К 5–7-му месяцу жеребости лактация резко снижается или прекращается совсем. При прохолостении лактация продолжается до конца второго года после выжеребки. Бывает, что мать не признает своего детеныша-годовика после стрижки и не подпускает к вымени. В таких случаях лактация быстро заканчивается (за 3–5 дней). Одногоорбые верблюды по молочной продуктивности приближаются к культурным породам крупного рогатого скота. Средний удой дромедаров составляет 2003, а максимальный — 2938 л. Высокая молочная продуктивность верблюдиц-дромедаров, несомненно, результат длительной селекционной работы. Молочная продуктивность бактрианов ниже и колеблется от 769,46 до 1716,2 л, надой за 9 мес. лактации от бактрианов в среднем составляет 1455 л.

На молочной продуктивности верблюдов сказываются условия кормления и содержания. Она зависит от возраста и повышается с каждой последующей лактацией. Старые верблюды снижают интенсивность лактации. Наиболее высокие удои у бактрианов зарегистрированы на четвертой и пятой лактации. В целом по молочности одногоорбые

верблюды значительно превосходят буйволов, яков, зебу, а также местные азиатские породы крупного рогатого скота. Таким образом, в условиях пустыни верблюд — лучшее молочное животное, способное обеспечить местное население молоком. Дромедары имеют двухвершинную лактационную кривую. Максимальная молочная продуктивность наблюдается в первые 6–7 мес. лактации, совпадающие с пастбищным периодом во время весны, лета и начала осени. С ухудшением пастбищных условий глубокой осенью и зимой и с наступлением холодов молочность их сокращается. Весной вновь отмечается небольшой подъем удоев, после идет постепенное их снижение. Повышение удоя в весенний период объясняется появлением в рационе обильной зеленой пищи. У бактрианов характер лактационной кривой даже при разном уровне лактации обычно одинаков. За первую треть лактации (шесть месяцев) от двугорбых верблюдов получают 50–52 % всего количества молока, за вторую треть (следующие шесть месяцев) — 30–32 % и за оставшееся время — 17–18 %. К осени снижение удоев обычно сопровождается повышением жирности молока. Особенно резкое снижение удоев бактрианов происходит на шестом месяце лактации.

Максимальный суточный удой дромедаров доходит до 10 кг. В дальнейшем идет постепенное снижение удоев. Наибольшие суточные удои бактрианов, как и дромедаров, также приходится на второй месяц лактации. Среднесуточный удой бактрианов может составлять 5,3 л с колебаниями от 3,0 до 6,3 л при 5–6 %-ной жирности молока. Суточный удой казахских бактрианов в пастбищных условиях колеблется в пределах от 6,2 до 14,4 л. К концу лактации молочность самок снижается до 0,7–1,5 л молока в сутки.

Доение верблюдиц

У верблюдиц в период лактопоеза кровь обладает определенной окситотической активностью еще до нанесения раздражения на молочную железу. Так, до сосания окситотическая активность крови из яремной вены составляла в среднем 0,0071 мкЕД/мл плазмы с колебаниями от 0,002 до 0,200 мкЕД/мл. Через 1 мин после начала сосания окситотическая активность крови резко повышалась до 112,2 мкЕД/мл плазмы с колебаниями от 23,8 до 250,2 мкЕД/мл. Через 2 мин от начала сосания верблюжонком концентрация окситоцина в крови возросла до 186,46 мкЕД/мл плазмы с колебаниями от 40,8 до 508,6 мкЕД/мл. Окситотическая активность крови через 3 мин от начала сосания снизилась до 140,6 мкЕД/мл плазмы. После прекращения сосания верблюжонком окситотическая активность крови резко снизилась и через 3 мин составила 0,0004 мкЕД/мл плазмы с колебаниями от 0,0002 до 0,0012 мкЕД/мл плазмы. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что освобождение окситоцина из нейрогипофиза у верблюдиц происходит небольшими порциями как при сосании, так и при

доении. Отмеченное положение подтверждается исследованиями, которые показали, что молокоотдача у верблюдиц происходит неравномерно и ее периодическое усиление связано с дроблением этого процесса. У верблюдиц стимулы сосания и доения вызывают выделение окситоцина из нейрогипофиза в значительных количествах лишь на второй минуте, в то время как у других видов животных выделение такого количества окситоцина происходит в первые 30 с от начала действия раздражителя. В период лактопоза стимулы сосания вызывают выделение окситоцина из нейрогипофиза в несколько больших количествах, чем стимулы доения. У «подсосной» группы окситотическая активность крови составила в среднем за 3 мин сосания 146,2 мкЕД/мл плазмы, а при доении она была равна 118,4 мкЕД/мл. У «подсосной» группы наблюдается более высокая исходная окситотическая активность крови, чем у «дойной» группы. Некоторые количества окситоцина были обнаружены в крови беременных верблюдиц — 0,0024 мкЕД/мл плазмы. Имитация доения у животных в сухостойный период не вызывает повышения окситотической активности крови. Следовательно, в период лактопоза стимулы сосания и доения у верблюдиц, как и у других животных, вызывают значительное повышение окситотической активности крови. Этого не наблюдается в период инволюции молочной железы.

Доение верблюдиц совмещается с подсосным выращиванием молодняка. Вымя верблюдиц невелико по размерам, но богато железистой тканью. Отсутствие хорошо развитой емкостной системы вызывает необходимость доить верблюдицу чаще, нежели корову. В обычных условиях лактирующие верблюдицы подпускают детенышей 4–5 раз в первую половину лактации и 3 раза во вторую половину лактации, каждый раз в определенное время. Ночью верблюдицы, как правило, не кормят детенышей. На этих наблюдениях основана и кратность доений. Установлено, что трехкратное доение в летний период снижает количество выдоенного молока, а пятикратное почти не увеличивает молочности. Наиболее оптимальная — четырехкратная дойка. Однако в отдельные периоды число доек для высокомолочных верблюдиц целесообразно увеличить до 5–6. Верблюдиц со средней молочностью (1,5–2 л за одну дойку) достаточно доить 3–4 раза, а маломолочных (0,5–1 л за одну дойку) — 1–2 раза.

Существует два основных способа доения верблюдиц, каждый из которых предусматривает предварительный подпуск верблюжонка к вымени матери. При первом способе верблюжонок сосет поочередно два соска, а доярка выдаивает два других. При втором способе к верблюдице подпускают верблюжонка, которому дают возможность сделать 3–4 глотка, чтобы вызвать рефлекс выведения молока. После этого детеныша отводят, молоко матери сдаивают, оставляя, однако, в вымени достаточное его количество для питания верблюжонка. Этот способ позволяет получать наибольшее количество молока. С подпуском верблюжат доят дромедаров и бактрианов. В ряде мест верблюжат до 2–3-месячного возраста содержат с матками, и они почти полностью высасывают молоко.

В это время отдают только излишки молока, не выпиваемые верблюжонком. После того как верблюжата окрепнут и приучатся пользоваться пастбищем, их отделяют от матери и подпускают к ней, лишь 2–4 раза в сутки во время дойки. При подкормке молодняка дойка маток не отражается на развитии верблюжат и от верблюдиц можно получать молоко в качестве дополнительной товарной продукции.

У гибридов обоих видов верблюдов проявляется значительный гетерозис, выражающийся в быстром росте молодняка и в крупных размерах взрослых особей. При выведении гибридов имелось в виду сочетать большую шерстность бактрианов с молочностью дромедаров. Гибридов первого поколения называют нарами (самки — нармайя). Гибридов не разводят в себе, так как потомство от них получается неполноценное. В хозяйствах гибридных самок обычно покрывают самцами как одного, так и другого вида верблюдов. От гибридных самок и самцов бактрианов получают потомство, называемое бал-коспаки. Эти животные имеют два горба, объединенные складкой. От самок бал-коспаки и самцов бактрианов рождаются коспаки, имеющие два сближенных горба. От самок наров и самцов дромедаров получаются одnogорбые верблюды кохерт (самцы) и кердары (самки). Молочность гибридов значительно отличается от исходных форм. По молочной продуктивности гибриды (нармайя и коспаки) занимают промежуточное положение. При этом коспаки по продуктивности ближе стоят к одnogорбым верблюдам. Таким образом, гибридные формы хотя и не превосходят по молочной продуктивности дромедаров, тем не менее они более молочны, чем бактрианы, и могут с успехом использоваться для получения молока.

Утренние удои верблюдиц бывают наибольшими, вечерние — наименьшими. При трехкратной дойке утром получают 33,16–40,20 %, а вечером — 27,64–32,1 л молока суточного удоя, а при четырехкратной соответственно 25,61–31,68 и 19,28–23,96. Молоко вечернего удоя отличается наибольшей жирностью. Продолжительность скрытого периода рефлекса молоковыведения верблюдов колеблется от 30 до 90 с (у высокомолочных в среднем 55 с, а у малопродуктивных в среднем 75 с).

4.4. Лактация северного оленя

Среди большого количества видов семейства оленерогих настоящим домашним животным стал лишь северный олень. Северный олень, в отличие от всех других оленей, проживает в арктических и таежных областях. В природе существует три вида северных оленей: американский, или карибу, шпицбергенский и тундровый. На территории нашей страны представлен лишь один вид северного оленя — тундровый. Большие стада диких северных оленей встречаются на Таймыре и в северной Якутии, обитают они также в Восточной Сибири, на Сахалине и Камчатке. Домашних северных оленей разводят на огромной территории, включая

Архангельскую, Сахалинскую и Камчатскую области, Коми, Бурятии, Таймырский и Эвенкийский национальные округа, Красноярский и Хабаровский края, а за рубежом — в тундровых районах Скандинавских стран. В Америке северные олени (карибу) никогда не одомашнивались. Хотя процесс одомашнивания северного оленя начался очень давно (в эпоху неолита), условия его жизни почти не изменились по сравнению с дикими оленями. Как их предки и современные дикие родичи, одомашненные северные олени в течение всего года находятся на выпасе и добывают себе корм в основном сами.

Во многих областях оленеводы уже давно пытаются использовать оленей в молочном направлении. Известно, что в некоторых районах местными жителями практиковался даже примитивный отбор молочных самок-важенок. Широко применяют доение северного оленя и даже запасают молоко на зиму тунгусы, эвенки, долганы, якуты и другие народности.

В соответствии с притоком питательных веществ лактационная кривая имела крутой подъем к четвертой, затем резкое снижение к девятой декаде, далее снижение идет постепенно. Первый порог снижения удоев совпадал с периодом массового нападения на оленей гнуса, второй — с началом гона. Если удой за первую декаду принять за 100 % к четвертой декаде среднесуточный удой возрастает до 140, к восьмой и девятой снижается до 80, а в конце лактации составляет 3 удои в первую декаду. Эти данные дают общее представление о типе и характере лактационной кривой у северного оленя. В целом удои важенок невелики и составляют за лактацию 30–50 л. Абсолютное количество молока, выдаиваемое в сутки, колеблется от 40 до 1500 мл, а в среднем суточный удой составляет 200–300 мл. Среднесуточный удой у лучших самок достигает 500–600 мл. Максимальный суточный удой достигал 630–635 мл. В каждом стаде наблюдается большая индивидуальная изменчивость как суточных, так и общих удоев. С окончанием летнего вегетационного периода и переходом важенок на кормление ягелем удои обычно резко падают и лактация заканчивается. Конец лактации совпадает не только с переходом оленей на ягельный рацион, но и с разгаром гона и отъемом телят. Подкормка оленей концентрированными кормами удерживает падение удоев.

Молоко важенок отличается исключительно ценными качествами — большим содержанием жира и белка. Оно по виду и вкусу напоминает сливки, поскольку содержание жира в нем может достигать 20 % и более. Жировые шарики оленьего молока неправильно округлой формы размером 5–6 мкм (от 1 мк до 15 мк). При кипячении свежее молоко быстро сворачивается. Жирность молока в утренние удои (18,75 %) выше, чем в вечерние. Весной после отела и летом при относительно больших удоях жирность молока меньше, чем осенью и зимой. По некоторым данным жирность молока важенок достигает 23,1 % при среднем проценте жира 20,39 %. В отдельные дни жирность молока может достигать даже 25 %. В среднем один литр оленьего молока по содержанию жира равноценен 4,5 л молока якутской коровы, по сухому веществу и белку — 3, а по зольности — 2 л.

Следует отметить, что молоко дикого американского северного оленя (карибу) также весьма богато жиром — в среднем 16,9 % и белком. Меньшей жирностью молока обладают другие виды оленей, обитающие в более южных районах. Например, у белохвостого оленя жирность молока колеблется в пределах от 8,1 до 10,3 %. По количеству сухих веществ оленьё молоко в 3 раза превосходит коровье. Плотность оленьего молока составляет 1,048. По калорийности оно почти в 4 раза превосходит коровье. Высокая жирность и калорийность молока северных оленей обеспечивают быстрый рост телят и высокую их устойчивость к низким температурам воздуха. Родившиеся весной телята весом 6–7 кг к осени достигают 68–70 кг. Оленьё молоко содержит необходимые витамины и минеральные вещества. В период спаривания, наряду с падением величины удоев, молоко оленей приобретает неприятный вкус. Из молока оленей местное население изготавливает сметану, масло, сыр.

Молозиво оленей отличается желтоватым цветом, густой, тягучей консистенцией, большим содержанием альбумина и глобулина, и повышенной плотностью (до 1,056). Молозиво карибу также имеет высокое содержание белка — 11,6 % и жира — 23 %. Молозиво белохвостого оленя (жир — 8,0 %, белок — 8 %) уступает по этим показателям молоку северного оленя и карибу.

Особенности доения оленей. Доить важенок обычно начинают, когда олененок окрепнет, появится достаточное количество зеленого корма и увеличатся удои. При доении матку держат за шею или привязывают. Доярка массирует вымя, затем толкает его, подражая теленку, в результате чего резко усиливается молоковыделение. Доят обычно все соски, не придерживаясь какого-либо порядка. Важенок доят раз в день, реже 2 раза, в разное время суток. Весь процесс доения продолжается 1–6 мин. Подзывают важенок на соль и после дойки также дают соль. Следует, однако, отметить, что частота доения не соответствует кратности кормления теленка. При подсосном выращивании телят в первые 2–3 нед. матки кормят своих детенышей обычно до 30–50 раз в сутки, хотя продолжительность каждой кормежки (сосания) не превышает 0,5–1 мин. Доят оленей в течение 2–3 мес. Очевидно, оленей доить целесообразно, особенно в тех районах, где нет крупного рогатого скота. Отбором высокомолочных важенок и направленной селекционной работой вполне реально в ближайшем будущем создать отдельные стада, отличающиеся высокой молочной продуктивностью.

4.5. Лактация лошадей

Лошадь распространена повсеместно, однако как молочное животное используется не везде. Молоко от нее получают в районах Нижнего Поволжья, в Башкирии, Казахстане, Киргизии и в некоторых других

местностях. Только в Казахстане насчитывается свыше 200 тыс. дойных кобыл. Приготавливаемый из кобыльего молока кумыс обладает высокими лечебными свойствами. Еще в древности кочевые племена распознали благотворное влияние кумыса на организм человека.

Строение молочной железы

Вымя кобылы по анатомическому строению существенным образом отличается от вымени коровы, козы и некоторых других домашних животных. Оно расположено в паховой области, состоит из двух половин с одним соском на каждой и имеет продолговато округлую форму. Гладкая кожа, покрывающая снаружи вымя, обычно сильно пигментирована и содержит большое количество сальных и потовых желез. Эти железы открываются в сумки тонких нежных волос, покрывающих не только кожу самой железы, но и соска. У маломолочных кобыл вымя обычно более густо покрыто волосами и почти не уменьшается после доения. У хорошей молочной кобылы соски крупные, кожа на них блестящая и без волос. После доения вымя и соски сильно уменьшаются в размере. Форма и размеры вымени и сосков — важный признак молочности кобыл.

На коже вымени, между правой и левой его половинами, хорошо выражена продольная борозда. Окружность основания вымени равна в среднем 54 см, а вес его составляет 1600 г. Обе половины вымени внутри разобщаются продольной соединительнотканной перегородкой, играющей роль поддерживающей связки. Через перегородку устанавливаются кровеносные и нервные анастомозы между обеими половинами. Форма сосков — коническая, несколько сдавленные с боков, длина соска 3–5 см. На верхушке соска имеется 2–3, реже четыре отверстия сосковых каналов разного диаметра и длиной 5–12 мм. Обособленные сосковые каналы, в свою очередь, сообщаются с цистернами. Молочные цистерны невелики по размеру, и поэтому в них может накапливаться лишь незначительная часть молока. Сосок кобылы имеет более тонкую стенку, чем сосок коровы. Эпидермис также развит значительно слабее. Эти различия объясняются тем, что сосок лошади не подвергался в процессе ее одомашнивания раздражению в такой мере, как у коровы. Однако в целом строение соска лошади во многом напоминает строение его у коровы. В стенке соска лошади различают четыре мышечных слоя. Вокруг каждого соскового канала круговые гладкомышечные волокна образуют сфинктер. Сосковые каналы выстланы многослойным эпителием, часто пигментированным. Соединительная ткань, окружающая каждый канал, содержит многочисленные эластические волокна. В каждую молочную цистерну открываются 10–20 крупных и большое количество мелких протоков, выстланных двухслойным эпителием и окруженных пучками гладких мышечных волокон. В слизистой цистерны, выше основания соска, находятся добавочные мелкие молочные

железы. На слизистой цистерны хорошо выражена складчатость. Общий объем молочных протоков в 9–10 раз превышает объем сосковой и надсосковой цистерн. Именно из-за такой особенности строения вымени можно выдоить лишь около 10 % молока, находящегося в цистернальных полостях, а 90 % молока можно получить лишь в результате наступления у кобылы рефлекса молоковыведения. Концевые отделы очень ветвистых молочных протоков заканчиваются альвеолами, имеющими на срезах круглую или удлинненную форму и объединенных в молочные дольки. Молочные дольки окружены междольковой соединительной тканью, являющейся продолжением глубокой фасции вымени. Каждая альвеола окружена межальвеолярной соединительной тканью.

Вымя кобылы невелико по размерам, но богато железистой тканью. Соотношение железистой и соединительной тканей вымени во многом зависит от функционального состояния железы. К концу лактации в железистой ткани наблюдаются признаки инволюции. Альвеолы уменьшаются в диаметре, железистые клетки становятся более плоскими, отмечается скопление лейкоцитов. Между альвеолами увеличивается количество интерстициальной ткани, большинство кровеносных капилляров застывает, и кровь частично по артериальным анастомозам поступает в вены. Постепенно полость альвеол исчезает, значительная их часть, а также мелкие молочные протоки разрушаются, и на их месте развивается жировая ткань. В сухостойный период железа сильно уменьшается и почти сливается с кожей брюшной стенки. Соски также уменьшаются в размере, и в стадии инволюции железы имеют вид сплюснутых с боков небольших отростков. Со второй половины беременности вновь происходит образование альвеол, которые постепенно замещают жировую ткань. Полости альвеол начинают наполняться и растягиваться секретом, напоминающим молозиво.

Развитие молочной железы кобыл в эмбриогенезе изучено недостаточно. Известно лишь, что впервые млечная линия в закладке молочной железы лошади наблюдается у эмбриона длиной 2,5 см. Развитие зачатка соска начинается у эмбриона, достигшего в длину 8 см. Основные стадии развития железы имеют много общего со стадиями развития железы других сельскохозяйственных животных.

Секреторная функция и выведение молока

Хотя по размерам вымя кобыл в несколько раз меньше коровьего, по количеству производимого в сутки молока в разгар лактации оно не уступает вымени коров средней продуктивности. Высокая молочная производительность вымени кобыл при небольших его размерах говорит об интенсивной деятельности альвеолярного эпителия. Интенсивность секреторного процесса в молочной железе определенным образом зависит от степени заполнения молоком различных отделов емкостной системы вымени.

Ёмкость вымени кобыл определяют по величине максимального разового удоя. Средняя оптимальная емкость составляет 1–1,5 л, а максимальная — 2–2,5 л. Время накопления этого количества молока в первом случае составляет 2–2,5, во втором — 3,5–4,5 ч. По другим данным средней емкостью вымени кобыл следует считать 2 л, однако индивидуальные отклонения могут быть очень велики. В любом табуне можно встретить животных с максимальным разовым удоем не выше 1,2 л и с удоем более 3–3,5 л. Возраст, особенно число лактаций, оказывает большое влияние на формирование емкостной функции вымени. Установлено, что у кобыл молодых и старшего возраста емкость вымени значительно меньше, чем у кобыл среднего возраста (8–10 лет). На оптимальную емкость вымени оказывают также влияние уровень молочной продуктивности, период лактации, порода, частота доек и ряд других факторов.

Было установлено, что секретированное молоко в первую очередь накапливается только в альвеолярном отделе железы, затем постепенно ритмически переходит в цистернальный отдел. В связи с тем что у кобыл отсутствуют развитые молочные цистерны, молоко сравнительно быстро заполняет крупные и мелкие протоки и альвеолы. Нарастающее при этом избыточное давление в системе протоков вымени тормозит дальнейшее молокообразование. Внутривыменное давление у кобыл перед очередным доением составляет 15–20 мм рт. ст. При доении или сосании оно поднимается до 40–60 мм рт. ст. Доение вызывает резкий подъем давления, а сосание — плавный, но в обоих случаях давление достигало примерно одних и тех же величин. После окончания доения (сосания) внутривыменное давление падает до нуля.

У кобыл внутривыменное давление 40–50 мм рт. ст. характеризует оптимальную емкость, до заполнения которой образование и накопление молока не нарушается. После этого молокообразование продолжается, но скорость его заметно снижается и может начаться самопроизвольное выделение молока.

Выведение молока у кобыл происходит в две фазы. В первую фазу (при доении) молоко выделяется тонкими струйками. Вскоре выделение его совсем прекращается, несмотря на продолжение доения. В первую фазу выделяется от 30 до 200 г молока, что составляет 5–10 % разового удоя. Эту порцию молока, извлекаемую из сосковой и надсосковой частей цистерны, называют сосково-цистернальной порцией. На ее выдаивание затрачивается от 2 до 50 с (в среднем 20,6 с). Пауза продолжается в среднем 23,8 с, однако даже у одной и той же кобылы она заметно колеблется в различные дни лактации и часы дойки. Иногда этой паузы совсем нет, и выделение цистернальной порции сливается с выделением молока из протоково-альвеолярного отдела в единый процесс, выделения молока, как это происходит у коров. Во время паузы доение обычно продолжается и чередуется с массажем вымени. По истечении 15–30-секундного перерыва соски начинают наполняться молоком, и наступает период активного молоковыведения. С этого момента необходимо фор-

сировать доение ускоренными темпами. В период активного молоковыведения молоко начинает выделяться из сосков более мощными струями. Эта вторая фаза выделения молока отличается от первой не только внешне. Если в первую фазу в одну секунду выделяется 10–20 мл молока, то во вторую фазу — 30–60 мл. Выделение молока во вторую фазу продолжается от 12 до 70 с (в среднем 45,8 с), а надой за это время составляет от 0,8 до 2,3 л. Иногда вторую фазу выделения молока не удается вызвать обычными доильными стимулами, и она проявляется только при сосании жеребенком.

Латентный период молоковыделительного рефлекса, продолжающийся от начала доения и до наступления рефлекторного выделения молока равен в среднем 44,4 с. При увеличении интервала между дойками скрытый период сокращается на 5–8 с. За этот период выделяется только до 10 % молока разового удоя. Эта порция выдаивается без активного участия двигательного аппарата молочной железы простым преодолением сопротивления соскового сфинктера и выжиманием скопившегося молока из цистерны и крупных молочных протоков. Таким образом, вся первая фаза молоковыведения вместе с паузой составляют латентный период второй фазы рефлекса выведения молока. Основная порция молока, составляющая 90 % от среднеразового удоя (альвеолярная порция молока), выдаивается во вторую фазу. В это время в выведении молока активное участие принимает двигательный аппарат железы, и молоко удаляется не только из молочных протоков, но и из альвеолярного отдела.

Процесс молоковыведения тесно связан с факторами внешней среды (присутствие жеребенка или доярки, механические и термические раздражения рецепторов молочной железы, окружающая обстановка, время доения и др.), которые могут служить определенными сигналами для животных и на которые у них образуются натуральные условные рефлексы. В экспериментальной обстановке можно выработать искусственные условные рефлексы. На образование рефлекса молоковыведения влияет тип нервной системы, У кобыл с сильным неуравновешенным типом нервной системы условный рефлекс молоковыведения вырабатывается на третий день (сочетание) и является довольно стойким. У кобыл сильного уравновешенного подвижного и инертного типов он появляется на 4–5-й день и также отличается стойкостью. Латентный период рефлекса у этих кобыл более короткий (33 с), а период активного молоковыведения — более длинный (69 с). Общая молочная продуктивность таких животных высокая, без резких колебаний в течение лактации, и повышается в процессе раздоя. Внешние воздействия обычно не вызывают сильного возбуждения, лишь значительное нарушение стереотипных условий доения может вызвать у них торможение рефлекса выведения молока. При этом латентный период рефлекса удлиняется. Таким образом, кобылы, отнесенные к сильному уравновешенному, подвижному и инертному типам, по своим реакциям почти не отличаются

друг от друга. У всех относительно быстро образуется стойкий рефлекс молоковыведения. Первая и вторая фазы выведения молока у этих животных хорошо разграничены.

Кобылам слабого типа требуется значительно больший срок для образования условного рефлекса молоковыведения (9 дней, 66 сочетаний), причем этот рефлекс обычно нестойкий. Малейшее нарушение обстановки во время доения вызывает торможение рефлекса выведения молока. Латентный период и период активного выведения молока у них обычно невозможно разграничить. Сам процесс молоковыведения прерывист и очень продолжителен (10–15 мин). Общая молочная продуктивность таких животных низкая и медленно увеличивается при раздое.

Поскольку жеребенок — лучший стимулятор молоковыведения и с первых дней лактации круглосуточно находится при матери, то частым сосанием он не только обеспечивает выведение скапливающегося молока из молочной железы, но и рефлекторно стимулирует его секрецию. Выделение молока можно вызывать не только непосредственно стимуляцией рецепторов сосков, но и показом жеребенка. Условный молоковыделительный рефлекс образуется и на определенную доярку. У многих кобыл полноценный молоковыделительный рефлекс можно получить только при «своей» доярке. При смене доярок удои обычно снижаются и кобылы преждевременно запускаются.

Рефлекс выделения молока у кобыл легко тормозится под влиянием различных раздражителей внешней среды: шума, появления новых лиц, необычных звуков и т. п. В практике доения применяют ряд приемов, которые в какой-то степени снимают это торможение (изоляция кобылы во время дойки от посторонних раздражителей, показ жеребенка и др.).

Особенности доения

Доение кобыл имеет ряд особенностей, обусловленных интенсивностью секреции молока, спецификой строения вымени и подсосным методом выращивания жеребят. В целом для лошадей характерна малая емкость железы, слабость сфинктера соска, легкость торможения молоковыведения. Кроме того, рефлекс молоковыведения у них тесно связан с инстинктом материнства, особенно в первые дни после выжеребки.

На протяжении многих столетий у кочевников широко применялся так называемый подсосный метод доения. При этом кобылу доили через два часа в присутствии жеребенка. С вечера прекращали доить кобыл, и жеребят на всю ночь выпускали к матерям. В настоящее время при доении также часто пользуются жеребенком для стимуляции молокоотдачи. В связи с созданием специализированных хозяйств молочного направления назрела необходимость приучения кобыл к бесподсосному доению. Оказалось, что чем раньше после родов кобылу переводили на бесподсосное доение, тем скорее у нее прекращается

секреция молока. Однако более поздние исследования показали, что перевод кобыл на круглосуточное бесподсосное доение вполне возможен. Было установлено, что перевод на бесподсосное доение должен осуществляться не ранее чем через 20–30 дней после выжеребки, когда наступает ослабление материнского инстинкта и кобылы на дойку начинают отвечать выделением молока. При этом очень важно правильно выбрать режим доения, что обеспечивает более легкое и быстрое привыкание животных к дойке.

Хотя большинство маток приучается к доению без подсоса, все же около 10 % кобыл без жеребенка доятся плохо. В связи с этим в доильном зале всегда находятся один-два жеребенка подсоска. По мере надобности их подводят к кобылам, дают им сделать несколько глотков, после чего доярки приступают к доению. Известны случаи, когда кобылы в первые дни лактации не доятся даже в сочетании с подсосом. Поэтому очень важно добиться с первых же дней доения животных реализации молоковыделительного рефлекса. Кобылы, которых удается выдоить с первых же дней дойки в присутствии жеребенка, в дальнейшем продолжают хорошо отдавать молоко и без него. При этом весьма важным фактором является ласковое отношение к кобыле и доверчивое отношение животного к человеку. Труднее всего к дойке приучаются кобылы заводских пород и их помеси, а также молодые матки с первым жеребенком. Но в конечном итоге обычно всех их удается приучить к дойке. Бесподсосное доение приводит к быстрому угасанию материнского инстинкта. Поскольку в первые дни после родов молоко непригодно для изготовления кумыса, но весьма необходимо для роста и развития жеребенка, то обучение маток, особенно молодых, целесообразно начинать с выработки условного молоковыделительного рефлекса на базе сосания, сочетая его с другими раздражителями. Этот подготовительный период необходим для того, чтобы быстрее перевести животных на бесподсосное доение. Затем переходят к доению с подсосом и, наконец, оставляют одно доение. Латентный период молоковыведения без подсоса обычно несколько продолжительнее, чем с предварительным подсосом. Однако это не сказывается заметно на скорости выведения молока.

Таким образом, выработкой условного рефлекса у кобыл можно довольно легко приучить их к дойке и затем перевести на бесподсосное доение.

Установлено, что условный рефлекс выведения молока при сочетании индифферентного раздражителя, например звукового, с показом жеребенка и доением образуется быстрее, чем при сочетании его с сосанием. У маток, которых ранее доили с предварительным подсосом, условный рефлекс молоковыведения вырабатывается значительно быстрее, чем у кобыл первой лактации. Доение должно как можно более полно имитировать сосание. Доят кобыл обычно с левой стороны всеми или тремя пальцами. Сосок при этом не оттягивают, а своеобразно зажимают.

Обычно правой рукой выдаивают правую сторону, левой — левую. Во время дойки кобылы принимают положение, удобное для сосания или доения. В естественных условиях вымя кобылы опорожняется жеребенком очень часто — не менее 20 раз/сут. В начале лактации жеребята сосут еще чаще — до 50–80 раз/сут. В связи с довольно интенсивными секреторными процессами в молочной железе кобыл (до 15–20 л молока в сутки) при незначительной емкости вымени доить их следует чаще коров. В первые два месяца лактации наполнение вымени происходит в среднем за 1,5–2 ч, в конце лактации (на шестом месяце) только через 3–4 ч. В соответствии с этими промежутками и устанавливается кратность доек. У кобыл образование молока идет равномерно в течение суток, поэтому и ночью необходимо выдаивать молоко из вымени с той же кратностью, что и днем (если не оставлять на ночь с кобылой жеребенка).

Молочная продуктивность

Исследования показали, что молочная продуктивность кобыл колеблется от 10 до 30 л/сут или от 1000 до 3000 л за лактацию. Как и у других животных, молочная продуктивность лошади зависит от породы. Суточные удои маток верховых, рысистых и местных улучшенных пород достигают 10–12 л, тяжеловозных пород — 15–30 л. У некоторых кобыл уровень молочной продуктивности наиболее высок в первые два месяца лактации. За первые пять месяцев кобылы могут давать в среднем по 14,8–13,9 л (до 15,9 л) молока в сутки. После 5–8 мес. у части кобыл лактация прекращается, однако у многих она продолжается и дольше. Обычно маломолочные кобылы отличаются укороченной лактацией, а обильно-молочные и хорошо раздоенные дают молоко более продолжительное время. В наиболее благоприятных условиях протекает лактация у кобыл мартовской и апрельской выжеребки. У кобыл июньской выжеребки уже на 4–5-й месяц лактации отмечается резкое снижение молочной продуктивности.

Высокомолочные кобылы характеризуются рядом специфических особенностей. Они имеют нежную кожу, отчетливые молочные вены, большое вымя и хорошо развитые соски. Они при одинаковом весе тела относительно ниже, широкотелы и более костисты, хорошо удерживают вес.

4.6. Лактация свиней

Одомашнивание диких свиней началось в глубокой древности. Еще за 2000 лет до н. э. свиноводство, например, в Китае играло большую роль в хозяйстве. Свинья — почти единственный вид крупных сельскохозяйственных млекопитающих, молочная продукция которых не используется человеком в хозяйственных целях.

Строение молочных желез

Молочные железы свиньи — множественные, расположены на абдоминальной стенке в два ряда вдоль белой линии живота. Отдельные молочные железы располагаются группами в виде пакетов, чаще по две, реже по одной или по три, иногда и по четыре около одного соска. Каждой железе соответствует своя слабо развитая молочная цистерна, открывающаяся на верхушке соска сосковым каналом. В каждом соске обычно две или три цистерны и столько же выводных сосковых каналов. В последних (шестой и седьмой) парах сосков выводных протоков обычно меньше, чем в передних и средних.

Молочные цистерны у свиней очень малы и представлены лишь незначительно расширяющимся выводным протоком. В связи с этим молоко в них практически не собирается. Выводные протоки соска имеют 3–4 мм в длину и плотно закрыты складками, выходящими из цистерны. Отдельные молочные железки, открывающиеся выводными каналами в одном и том же соске, между собой связи не имеют. Передние молочные железы свиньи развиты лучше, чем задние. Наряду с равномерно расположенными развитыми железами и сосками у свиней часто встречаются неравномерно развитые молочные железы. В каждом ряду насчитывается от 4 до 9, а иногда и 10 таких желез. Обычно в хозяйствах для репродукции стада отбирают свиноматок, имеющих не менее 12 сосков. В связи с этим большинство свиней современных пород имеют в среднем по 12 сосков. Нередко встречается нечетное количество сосков (15, 17, 19). Количество сосков у особей женского и мужского пола обычно одинаково. Расположение сосков по парам в обоих рядах чаще всего симметрично, но может быть и асимметричным.

Кожа молочной железы и сосков у свиньи лишена волосяного покрова, потовых и сальных желез и очень тонкая. Эпидермис соска значительно тоньше, чем у коров и многих других сельскохозяйственных животных. На вершине соска в области сосковых каналов кожа загибается внутрь в виде небольших воронок, переходящих в очень узкий сосковый канал. Этот канал выстлан многослойным эпителием, который постепенно переходит в двухслойный эпителий цистерны. В слизистую цистерны могут открываться протоки добавочных молочных желез. Мышечные волокна соска образуют внутренний (циркулярный) и наружный (продольный) слои. Сосковые каналы окружены пучками эластических соединительнотканых волокон с незначительным количеством мышечных волокон, однако ясно выраженных сосковых сфинктеров нет. На поперечном срезе цистерна имеет звездчатую форму, образованную складками эпителия. От молочной цистерны отходят во все стороны молочные протоки, располагающиеся в несколько ярусов один под другим. При наличии в соске одной цистерны они располагаются радиально и, ветвясь на более мелкие протоки, заканчивающиеся альвеолами, образуют железу в форме розетки. Молочные альвеолы, как и у других

млекопитающих, состоят из железистого эпителия, окруженного сетью миоэпителиальных клеток и соединительной тканью, богатой кровеносными сосудами.

Млечная линия может быть обнаружена у эмбриона при его длине в 1,5 см. На ней постепенно образуются утолщения, или бугорки, по числу будущих желез. У эмбриона длиной 2 см между этими утолщениями млечная линия исчезает, а у эмбриона длиной 5 см начинает уже формироваться сосок. Дифференцировка эмбрионального зачатка молочной железы происходит у эмбриона длиной в 5–5,7 см. На стадии развития эмбриона, достигшего длины 13 см, от основного эпителиального тяжа отходят вторичные эпителиальные тяжи, хорошо развитые у эмбриона длиной 20 см. Эти тяжи впоследствии превращаются в полости цистерны, соска и молочные протоки железы. Цистерна железы начинает формироваться у эмбриона длиной 20 см. У плодов перед рождением хорошо развита система молочных протоков. Развитие молочной железы в постэмбриональный период фактически происходит почти так же, как и у других животных. До 4-месячного возраста включительно у свиней происходит только рост и развитие главных выводных протоков без заметного увеличения их ветвистости. В грудных железах 5-месячных животных находят уже хорошо развитую систему протоков. Наиболее интенсивное развитие органа начинается в возрасте шести месяцев. Молочные железы в это время увеличиваются в размерах. В области протоков, ближе к основанию сосна, образуются многочисленные первичные и вторичные протоки, значительно увеличивающиеся в диаметре. Диаметр железы достигает 2 см.

Начиная с 9-месячного возраста у всех свиней в молочных железах появляется альвеолярная ткань. Однако степень ее развития неодинакова у разных животных даже одного и того же возраста. Различно также соотношение железистой, жировой и соединительной тканей. К 12-месячному возрасту размер молочных желез достигает 8 см, а ветвистость протоков увеличивается. Железы состоят из сильно развитой системы молочных протоков, расположенных уже в несколько ярусов. Многие мелкие протоки заканчиваются молочными альвеолами. В этом возрасте в период охоты у непокрытых свиней иногда наблюдается даже процесс секреции.

У супоросных свиней на 45-й день появляется множество развитых альвеол, группирующихся в отдельные дольки, а на 60-й день развитие дольчато-альвеолярной системы полностью завершается. К 70-му дню супоросности дольки лишь увеличиваются. Стенки альвеол состоят из кубического эпителия, в котором можно видеть отдельные капли жира. На 75-й день в просветах альвеол и протоков появляется хорошо различимый секрет. На 90-й день интенсивность секреции возрастает, а сама железа заметно увеличивается в размерах. Ко времени родов (на 114-й день) дольки альвеолы полностью наполняются секретом.

Таким образом, перед опоросом молочная железа свиньи уже подготовлена к лактации. Однако наибольшего развития молочные железы

достигают в первые 2 нед. после опороса. В этот период их диаметр достигает 13—15 см. В молочных железах подсосных свиноматок очень мало соединительной ткани, всего 12 %. Альвеолы образованы цилиндрическим железистым эпителием, находящимся в различной стадии секреции. Реже встречаются альвеолы, стенки которых выстланы кубическими плоским эпителием. Форма альвеол обычно округлая. В зависимости от функционального состояния органа в железе имеются участки как активно развивающиеся, так и начинающие инволюцию (в железах, не отсасывающихся поросятами). К концу второго месяца лактации у свиней снижается уровень секреции. Одновременно уменьшается размер альвеол и их количество. Затем большинство альвеол разрушается. Паренхима железы в это время в основном состоит из молочных протоков, значительно разрастается междольковая соединительная ткань. Через 15 дней после отъема поросят секреция молока почти полностью прекращается. Процесс инволюции молочных желез начинается с периферии железы. Сначала исчезают альвеолы на конечных веточках молочных протоков и уже затем, постепенно, — лежащие ближе к главным протокам. Процесс инволюции заканчивается полным исчезновением альвеол.

Передние соски снабжаются кровью обильнее, чем задние. Этим подтверждается и общеизвестное наблюдение свиноводов, что передние соски вымени богаче молоком, чем задние. Снабжение кровью передних молочных желез осуществляется через межреберные и наружную грудную артерии. Задние железы питаются в основном через наружную половую (срамную) артерию. Передняя группа молочных желез свиньи (с первой по пятую) питается главным образом ветвями надчревной артерии, являющейся продолжением внутренней грудной артерии. В кровоснабжении этой группы желез некоторое участие принимают также межреберные артерии. В кровоснабжении других желез, начиная с 6—7-й, участвуют ветви наружной половой артерии. К пятой железе подходят последняя межреберная артерия и концевые ветви наружной половой артерии. Задняя группа молочных желез питается ветвями наружной половой и частично поясничных артерий.

У взрослых свиноматок мелкие вены каждой молочной железы, сливаясь между собой, образуют 3—4 ветви, которые от передней группы молочных желез вливаются в подкожную брюшную и переднюю подчревную вену. Последняя с каждой стороны бывает чаще всего двойная. Часть крови из этой области оттекает через межреберные вены. К венам задней группы молочных желез относятся наружная половая и поясничные вены, несущие кровь в заднюю полую вену. По подкожной брюшной вене кровь из молочных желез оттекает в краниальную полую вену, а по наружной половой вене — в каудальную полую вену. Подкожная брюшная вена представляет собой анастомоз между внутренней грудной и наружной половой венами. Разные направления кровотока (краниально-каудальное) у свиноматок из области пятого или шестого

сосков создаются еще в период утробного развития вен молочной железы у плодов свиней.

Лимфатические сосуды схематично могут быть подразделены на сосуды кожи, молочной железы и соска. Часть лимфатических сосудов кожного покрова железы после прохождения в подкожном слое внедряется в ее ткань и присоединяется к лимфатическим сосудам органа. Лимфатические сосуды железы большей частью подходят к лимфатическим узлам по тому же пути, что и кровеносные сосуды. Лимфатические сосуды соска образуют сеть, состоящую в среднем из 4–8 сосудов, поднимающихся к основанию соска. Эти сосуды, соединяясь между собой, попадают в ткань железы и смешиваются с глубинными сосудами. Лимфоотток по сосудам, начинающимся в области четвертой или пятой молочных желез, идет к добавочному подмышечному лимфатическому узлу и к поверхностному паховому лимфатическому узлу. Между пятой и шестой молочными железами встречаются добавочные мелкие лимфатические узлы.

Иннервация молочных желез с 1-й по 5-ю пару осуществляется в основном 7–14 парами межреберных нервов. Задняя группа молочных желез иннервируется поясничными нервами. Наружная ветвь подвздошно-подчревного нерва делится на 3–4 тонкие ветви. Из них две идут в область шестой, а одна ветвь — к пятой молочным железам. Ветви подвздошно-пахового нерва подходят к шестой и седьмой молочным железам. Наружный половой нерв с ветвью подвздошно-пахового нерва, проходя через паховый канал, иннервирует заднюю поверхность последней и предпоследней молочных желез. В сосках свиньи имеются свободные и несвободные нервные окончания. К свободным относятся окончания, имеющие форму клубочков и ветвящихся кустиков. Среди несвободных окончаний можно наблюдать генитальные тельца и окончания типа Гольджи–Маццони. В паренхиме железы находятся главным образом свободные кустистые окончания, реже клубочки без капсул. В некоторых случаях наблюдаются рецепторы с тонкими капсулами, лежащими у стенок протоков.

Молочная продуктивность и особенности выведения молока

У домашних свиней половое созревание наступает значительно раньше, чем у диких (самки становятся половозрелыми в 7–8 месяцев). Интенсивность роста молодняка у них также более высокая. Однако продолжительность лактации у домашних свиней по сравнению с дикими изменилась весьма незначительно. Подсосный период у самок крупной белой породы продолжается в среднем 93 дня (дикие свиньи лактируют около трех месяцев). Однако в хозяйствах отъем поросят от матки обычно практикуют в 2-месячном возрасте, а в ряде стран при специальных видах подкормки и еще раньше. Молочная продуктивность свиней, как и других животных, зависит от многих факторов. В зоотехнической практике

молочность свиноматок обычно определяют по изменению веса поросят. Было показано, что свиньи за лактацию дают довольно много молока — в среднем 3–4 л в сутки, а иногда и до 8–9 л. Молочная продуктивность их зависит от породы, возраста, индивидуальных особенностей, характера кормления, числа поросят в помете, сезона опороса и других факторов. Повышенная молочная продуктивность обычно свойственна свиньям высокопродуктивных многоплодных пород (крупная белая, миргородская, украинская степная). В процессе лактации суточные удои свиноматок закономерно изменяются. Высшая точка лактации у большинства животных наблюдается между второй и четвертой неделями лактации, или во второй декаде подсосного периода. В целом в первый месяц лактации свиньи дают больше молока, чем во второй. В третьем месяце лактации количество выделяемого молока резко падает.

Во вторую лактацию свиноматки более продуктивны, чем в первую. Количество молока у них обычно увеличивается до третьего опороса. Первоопороски, которых случают в очень молодом возрасте (7–8 мес.) живым весом 60–70 кг, дают молока значительно меньше, чем хорошо развитые первоопороски более старшего возраста. Среднее число сосков у свиноматок соответствует среднему числу поросят в помете. Из практики свиноводства известно, что число нормально функционирующих сосков определяет число остающихся в живых поросят в помете. Таким образом, число сосков у свиней влияет на их молочность, величину и развитие помета. Кроме того, имеются сведения, показывающие связь молочности свиней с количеством протоков в соске. Для свиноматок характерно, что чем больше сосущих поросят, тем большее количество молока выделяется из молочных желез. Это объясняется следующим. Развитие молочной железы к моменту опороса не заканчивается, а продолжается еще какой-то период, и ее дальнейшее развитие определяется функциональной нагрузкой на молочную железу, то есть числом поросят. В связи с этим молочность свиноматок определяют с учетом привеса помета и числа поросят в помете.

В свою очередь, молочность свиней имеет решающее значение для роста и развития поросят. Издавна существует мнение, что передние соски молочнее задних. Тем фактом, что во время лактации передние железы выделяют молока больше, чем задние, некоторые авторы пытаются объяснить, почему новорожденные предпочитают обычно сосать передние железы. Молочность того или иного соска зависит не столько от его расположения, сколько от силы, здоровья и энергии сосущего этот сосок поросенка. Этот факт вполне возможен, если учесть, что поросенок, завладевший с первого момента каким-нибудь соском, до конца лактации в большинстве случаев сосет только из этого соска.

Активная секреция в молочной железе свиньи начинается за 1–2 дня до опороса. В первые дни после опороса она настолько интенсивна, что во время кормления поросят молоко самопроизвольно струйками вытекает из незанятых сосков. На этой стадии лактации достаточно лишь

легкого прикосновения поросенка к соску, чтобы началось молоковыделение, сопровождающееся выпрыскиванием молока наружу. Это явление особенно выражено у обильно-молочных маток. С течением лактации быстрота и сила этой ответной реакции на прикосновение к соскам заметно уменьшается, снижается и молокопродукция.

Если в начале лактации рефлекс молоковыделения, возникающий от прикосновения поросенка к одному соску, распространяется на другие соски, то позднее выделение молока происходит только из сосков, непосредственно раздражаемых поросятами, да и то далеко не сразу. В этом и состоит своеобразие выделения молока у свиной. Уже через неделю после рождения поросёта перед сосанием длительное время массируют молочные железы. Предварительный массаж молочных желез в этот период совершенно необходим для реализации молоковыделительного рефлекса у свиной. Во время этого массажа поросёта, захватив сосок ртом, начинают энергично разминать молочную железу, что продолжается от двух до пяти, а иногда до 10 мин, и более. При отсутствии систематического раздражения молочной железы сосанием и выведением секрета молочной железы очень быстро подвергается инволюции. Следовательно, массаж вымени у свиной имеет очень важное значение для нормального осуществления молоковыведения. Свиноматки подпускают поросёта к вымени в начале лактации всего лишь на 3–4 мин. В начале лактации длительность выделения молока из сосков составляет 1–2 мин, а к концу лактации этот период измеряется секундами. При этом поросёта сначала энергично массируют вымя, после чего затихают, и начинается акт сосания. Он длится, как считают многие ученые, 40–50 с. По другим данным, выделение молока у свиноматок продолжается 13–18 с и реже 30–32 с.

В течение суток поросёта сосут свиной в среднем 10–14 раз и иногда 17 и даже 28 раз. Свиноматка кормит поросёта круглосуточно с более или менее равномерными интервалами. Чем больше интервалы между кормлениями, тем ниже молочная продуктивность свиной. Поэтому, увеличивая частоту кормления поросёта, можно повысить молочность свиноматок. При часовых интервалах продуктивность свиноматок достигает в 8,87 л молока, при двухчасовых только 6,1 л. Интервалы между кормлениями обычно увеличиваются по мере развития лактации. В ее начале свиной кормят поросёта чаще (через 55 мин), чем в конце (через 90 мин и более).

Новорожденный получает за одно активное сосание 25–45 мл молозива. Общее количество молозива, выделяемое маткой за одно сосание, колеблется от 140 до 545 мл в первые и от 80 до 405 мл во вторые сутки. На одного поросенка в начале лактации (первая пятидневка) приходится в среднем 1375 мл молока в сутки, а в конце лактации (12-я пятидневка) — 1254 мл. Максимальное количество молока на поросенка приходится с четвертой по восьмую пятидневку лактации — 2457–2608 мл. Между числом поросёта в помете и общим их весом

существует зависимость. Однако вес приплода — не всегда правильный показатель наследственной молочности. На молочность свиноматок оказывает большое влияние уровень кормления. Основными методами повышения молочной продуктивности свиней являются отбор, подбор, селекция, правильный уход, полноценное кормление и содержание животных. Увеличения молочности свиней можно достичь при помощи массажирования (особенно глубинного) вымени. Массаж вымени в практике животноводства также применяют для стимулирования половой функции свиноматок. Было показано, что четырехдневный массаж вымени даже молодых нерожавших свиней рефлекторно вызывает появление охоты и овуляцию. Предполагается, что массаж усиливает гонадотропную функцию гипофиза.

Состав и свойства молока

Молоко свиней существенно отличается по своему составу от молока других сельскохозяйственных животных. Оно представляет собой белую, клейкую, сладковатую на вкус жидкость с характерным запахом и может долго сохраняться в свежем виде. Сухого вещества в молоке свиней содержится от 16 до 20 % (в среднем 18 %). Содержание жира в молоке свиней очень велико. Его концентрация колеблется от 3 до 16 % и зависит от возраста животных, числа опоросов, месяца лактации, расположения сосков и других факторов. Белка в молоке свиней содержится от 4,9 до 7,6 %. В его состав входит 57–58 % казеина, 7–8 % альбуминов, 10 % глобулинов, 17–18 % протеозан-пептона и 7–8 % небелкового азота. Интересно, что между белками молока и сывороткой крови свиней имеется определенная взаимосвязь. Содержание лактозы в молоке колеблется от 3,6 до 6,64 %. Минеральный состав молока свиней изучен еще недостаточно. Однако известно, что на 100 г сухого вещества в молоке свиней приходится 0,068 г фосфора, 0,26 г кальция, 0,202 г хлоридов и 1,39 г золы. Молоко свиней очень богато витаминами. В нем обнаружен витамин А, тиамин, рибофлавин, пантотеновая, никотиновая и аскорбиновая кислоты. Удельный вес молока равен в среднем 1,032 г. В процессе лактации происходят существенные изменения ряда составных частей молока.

Из органических компонентов молока наибольшим изменениям в процессе лактации подвержено содержание жира. Жирность молока к концу лактации обычно увеличивается. Содержание белка убывает ко второй пятидневке и затем с восьмой пятидневки вновь увеличивается (до 6,4 %), хотя и не достигает первоначального уровня. Закономерных изменений концентрации лактозы в молоке в зависимости от стадии лактации не обнаружено. О динамике концентрации минеральных веществ в ходе лактации известно, что содержание кальция в молоке свиноматок увеличивается к концу лактации с 0,9 до 1,56 г/л, фосфора 1,1 до 1,7 г/л. Содержание в молоке свиноматок калия и натрия уменьшается к концу лактации:

калия — с 1,06 до 0,425 г/л и натрия — с 0,794 до 0,450 г/л. Общее содержание золы по ходу лактации имеет тенденцию к увеличению. Установлено, что на содержание сухого вещества, золы, кальция и фосфора в молоке существенное влияние оказывает комплекс микроэлементов: железа, цинка, меди и кобальта. Существенные различия наблюдаются в составе молока, полученного из разных сосков одного и того же животного. Особенно отличается молоко передней и задней пар сосков. В передних сосках молоко несколько беднее сухим веществом, жиром. Свиноматки — первоопороски имеют несколько большую жирность молока, чем свиньи старшего возраста. В отличие от других видов сельскохозяйственных животных у свиноматок в порциях молока разового удоя жир распределен относительно равномерно. Свойства молока зависят и от сезона лактации. Летнее молоко обычно более питательное.

Как и у других видов животных, молозиво свиней заметно отличается по своему составу от зрелого молока. В молочных железах свиноматок секреторная активность наступает уже в середине супоросного периода, однако выделение молозива начинается лишь за несколько часов до опороса или спустя 5—10 ч после него.

Сразу же после опороса молозиво имеет светло-коричневый цвет, по консистенции напоминает сметану, вкус его приторный, сладковатый. На второй день молозиво имеет уже желто-коричневый цвет, оно более тягучее, клейкое и слаще молозива первого дня. Секрет молочных желез свиней в начале лактации характеризуется высоким содержанием протеина и низким содержанием жира и лактозы. Содержание жира в молозиве в начале увеличивается с 7,2 до 12 %, а уже на 4—6-й день снова снижается до 8,8 %. В целом содержание жира в молозиве колеблется от 6,43 до 9,20 %. Содержание белка в молозиве у свиней колеблется от 13,27 до 14,43 % в зависимости от опороса и сезона года. Его концентрация уже через 24 часа резко уменьшается. Лактозы в молозиве свиней в первый день содержится 3,22 % на второй день — 4,49, на третий — 4,81, на четвертый — 5,46 и на пятый — 5,96 %. Количество сухого вещества на второй день уменьшается с 24,31 до 17,8 %, а затем вновь постепенно увеличивается и на пятый день составляет 19,52 %. Содержание золы уменьшается до четвертого дня (с 1,96 до 0,85 %). Уменьшается и содержание витамина С (с 29,59 мг/100 мл в первый день до 14,33 мг/100 мл на пятый день). Калорийность молозива свиней выше калорийности молока других животных. В первый день она составляет 155 % калорийности молока, во второй день — 106,59 %, в третий — 113,02 %, в четвертый — 110,63 % и в пятый — 120 %.

ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫРАБОТКУ МОЛОКА

5.1. Кормление молочных коров

По расчетам многих авторов полноценное кормление относится к числу важнейших условий, формирующих уровень продуктивности. В структуре продуктивности (молочной) на долю кормления приходится от 35 до 59 %. И это не случайно, так как пища является не только источником энергетического и пластического материала, но и регулятором обменных процессов. Понимание природы воздействия питания на продуктивность в значительной степени определяется степенью расшифровки конкретных путей влияния пищевых веществ на метаболизм. В самом общем виде требования к питанию состоят в его соответствии потребностям организма в количественном (энергетическом) и качественном отношениях. У высокопродуктивных животных потребность в питательных веществах повышена. Объясняется это тем, что питательные вещества используются не только на поддержание жизнеспособности организма и самообновление тканей, но и на обеспечение сильно возросших в связи с созданием продукта синтетических процессов.

5.1.1. Регуляция пищевого поведения и физиологический контроль потребления корма

Понимание физиологических механизмов, регулирующих прием корма, относится к числу центральных проблем питания сельскохозяйственных животных. В общем можно сказать, что животные, способные к поеданию больших количеств корма, способны и наиболее эффективно преобразовывать его в соответствующую продукцию. Поэтому уровень потребления корма является одним из главнейших факторов, определяющих продуктивные возможности животных. Процесс приема корма и его регуляция отличаются у каждого вида своими особенностями, но есть и общие закономерности. Прием корма можно рассматривать как функциональную систему, в которой взаимосвязаны:

- условия внешней среды (климат, условия содержания, технология и частота кормления, вид и состав корма);
- пищеварительные процессы (степень наполнения желудка, растяжение его стенок, биохимические процессы расщепления и всасывания, скорость прохождения содержимого через пищеварительный тракт);
- факторы, обусловленные обменом веществ (изменение состава крови, гормональные реакции, промежуточный обмен веществ);
- информация, поступающая от органов чувств (оптическая, акустическая, обонятельная, вкусовая, тактильная);
- процессы, связанные с нервной системой (образование и торможение условных рефлексов, информация из сферы анимальной и автономной нервной системы).

Для выявления потребности животных в определенных кормах применяется методика свободного выбора, когда животному предлагается несколько рационов, из которых оно отдает предпочтение одному. Избирательность пищи, то есть потребность в определенных компонентах определяется физиологическим состоянием животного. Известно, что крупный рогатый скот на пастбище поедает не все растения подряд, а инстинктивно выбирает определенные виды. Коровы избегают болотные травы, сено с торфяных низин с осоками и камышами. Естественный рацион сельскохозяйственных животных отрабатывался в ходе длительного эволюционного развития их диких предков, поэтому все, к чему домашнее животное испытывает влечение, следует расценивать как полезное для здоровья. Установлено, что при свободном доступе к естественным кормам у животных не отмечается нарушений обмена веществ. В условиях привязного содержания, особенно при даче однообразных кормов, животное лишено возможности выбора, в связи с этим выпадает серия пищедобывательных реакций. Нарушается сложная цепь рефлексов, предшествующих еде, что приводит к торможению функций пищеварительной системы и снижению продуктивности. Прием пищи регулируется двумя факторами — голодом и насыщением. Прием корма регулируется двумя основными состояниями пищевой функциональной системы — голодом и насыщением. *Голод* возникает при отсутствии или недостатке в организме питательных веществ и исчезает после их поступления. *Насыщение* характеризуется как отказ от корма.

Различают предрезорбционное (сенсорное, первичное) насыщение, которое наступает еще до поступления продуктов переваривания в кровь в результате стимуляции обонятельных, вкусовых рецепторов и рецепторов пищеварительного аппарата. Пострезорбционное (обменное, вторичное) насыщение связано с поступлением продуктов гидролиза в кровь. Таким образом, аппетит — это не реакция на истощение, а механизм, задолго предупреждающий такое истощение.

Разрушение центра голода приводит к отказу от еды (афагия), а электрическая стимуляция вызывает «волчий аппетит» (гипербулемию),

поглощение всех доступных предметов вплоть до экскрементов. Разрушение центра насыщения ведет к гиперфагии и ожирению. После электрокоагуляции центра насыщения привесы у оперированных свиней были на 44–56 % выше, чем у контрольной группы. Раздражение центра насыщения ведет к отказу от корма, вплоть до гибели от истощения. Между центрами голода и насыщения, по-видимому, существуют реципрокные (взаимообратные) отношения.

Все структуры нервной системы, которые регулируют пищевое поведение, обозначаются как пищевой центр. Пищевой центр обеспечивает регуляцию приема корма, интегрирует сигналы, поступающие из внешней и внутренней среды организма, и координирует работу соматических и вегетативных аппаратов, обеспечивающих пищевую деятельность. С этой точки зрения пищевой центр не может быть локализован в каком-либо одном участке ЦНС (например, в гипоталамусе). Пищевой центр надо понимать как ассоциацию мозговых структур, включающих в себя ретикулярную формацию продолговатого и среднего мозга, зрительные бугры, стриопалидарную систему, гиппокамп, лимбическую систему и кору головного мозга.

Таким образом, регулирование приема корма обеспечивается совокупным действием целого комплекса физиологических, биохимических и поведенческих факторов и механизмов, повреждение которых ведет к снижению продуктивности и даже гибели животного.

5.1.2. Система пищевого поведения

Согласно теории Ананда–Бробека регуляцию приема корма осуществляет гипоталамус, в котором локализованы центр голода (латеральные ядра) и центр насыщения (вентро-медиальные ядра). Ключевое положение в регуляции приема пищи принадлежит гипоталамусу. Известны две зоны, ответственные за начало и окончание приема пищи. Центральное расположенный в среднем отделе гипоталамуса участок — вентромедиальное ядро является центром насыщения, а латерально расположенный — центром аппетита.

Регуляция аппетита направлена на сохранение жирового депо как важнейшего резерва энергии, что можно считать основой для регуляции баланса энергии в целом, поскольку последний тесно связан с системой аппетит—насыщение. Центры насыщения и аппетита рассматриваются как некая «запоминающая система» для регуляции баланса энергии, действие которой может иногда перекрываться влиянием других факторов (концентрацией энергии в корме, температурой, заболеваниями и др.).

Существование терморцепторов в гипоталамусе позволило обосновать термостатическую теорию регуляции приема корма. Охлаждение преоптического центра терморегуляции гипоталамуса вынуждало

насытившихся коз продолжать прием корма, в то время как нагревание вызывало прекращение приема корма у голодных животных. Роль центральной нервной системы выявляется и в других взаимосвязях. Жвачка вызывается непрерывным раздражением латеральной области гипоталамуса. При раздражении в двух местах продолговатого мозга удалось вызвать возобновление приема корма. Здесь находится центр координации рефлексов, связанных со жвачкой. Совокупность этих данных привела к заключению, что в среднем и продолговатом мозге расположены рефлекторные центры приема пищи, управляемые гипоталамусом.

Органы чувств участвуют в выборе корма; их влияние на контроль приема корма пока еще мало изучено. В этом смысле более важное значение имеют ощущения вкуса и запаха. Вкус и запах влияют в большей степени на появление аппетита, чем на величину потребления корма, в регуляции которого, как уже указано, значительная роль принадлежит термостатическим и особенно хемостатическим факторам.

Термостатическая регуляция, и ее зависимость от различных факторов

Поскольку в гипоталамусе имеется чувствительный к температуре центр терморегуляции, дополнительная теплопродукция вследствие разной интенсивности образования и отведения тепла может оказаться действенным фактором. Существует тесная взаимосвязь между температурой окружающей среды и количеством выделяющегося во время приема корма тепла и ассимиляцией питательных веществ. При низких окружающих температурах прием корма увеличивается, при очень высоких — уменьшается на 10 % и более. Жара (29 °С против 18 °С) в сочетании с высокой относительной влажностью воздуха (85 % против 50 %) вызывает в жидкости рубца не только снижение рН и редокспотенциала, но и возрастание концентрации аммиака и молочной кислоты. Это можно было бы объяснить усиленной деятельностью микроорганизмов рубца или снижением скорости превращения веществ. Более справедливым представляется первое предположение, поскольку у обитающих в тропиках зебу скорость ферментации в рубце (на 1 г сухой массы рубца) выше, чем у европейских пород. Однако предпосылкой этого различия является тепловая адаптация.

Большое значение принадлежит, по-видимому, выделяющемуся в рубце теплу. Постепенное нагревание содержимого рубца приводило к снижению потребления корма и доли ацетата. Температура в рубце в результате теплового воздействия повышалась на 3,3–5,6 °С.

Снижение доли уксусной кислоты в жидкости рубца при высоких температурах воздуха действует как компенсаторный механизм, поскольку при ассимиляции последней образуется больше тепловой энергии, чем при превращениях других летучих кислот.

Хеомостатическая регуляция и ее зависимость от различных факторов. Хеомостатическая регуляция приема корма зависит от генетического потенциала, то есть от продуктивных способностей животного. При высокой продуктивности потребность и энергии возрастает.

Липиды. В отношении жвачных отсутствуют доказательства приложимости теории липостатической регуляции приема корма в том виде, как она предложена для моногастричных животных. Однако увеличение концентрации свободных жирных кислот может сопровождаться снижением потребления корма. Регуляцию такого рода следует рассматривать как долговременную, и в этой связи можно представить себе, что в период интенсивной мобилизации жиров к началу лактации у коров происходит торможение центра аппетита.

Белки. Высокобелковые рационы способствуют снижению приема корма у животных с однокамерным желудком, которое постепенно компенсируется при последующей адаптации. В результате потребления богатого белками корма, концентрация свободных аминокислот в плазме крови адаптированных животных снижалась быстрее, чем у неадаптированных, а активность трипсина возрастала быстрее.

Природа регуляторного механизма, который в условиях недостатка отдельных аминокислот снижает прием корма, неизвестна. В экспериментах последних лет показано, что путем вливания небольших доз аминокислот в сонную артерию (но не в вену) удается устранить снижение потребления корма. Судя по этому, при несбалансированности аминокислот мы имеем дело не с гипоталамусом, а каким-то другим механизмом центральной нервной системы. Существовавшее до сих пор представление о том, что гипоталамус является единственным регуляторным центром, сейчас воспринимается критически.

Глюкоза. Показано, что у моногастричных животных уровень сахара в крови оказывает кратковременное регуляторное действие на потребление корма, и здесь определенную роль играет артериовенозная разница. Напротив, у жвачных глюкоза не влияет на механизмы, контролируемые потребление корма. Концентрация глюкозы в крови вообще невысока и мало изменяется после приема корма, артериовенозная разница мала, так же, как и портально-артериальная. Прямые внутривенные вливания глюкозы, составлявшие до 25 % общей потребности энергии, ни в одном случае не оказали влияния на прием корма.

Метаболиты. Первостепенная роль ацетата в регуляции приема корма становится очевидной, если учесть, что в пищеварительном тракте жвачных резорбируется больше ацетата, чем глюкозы. Между потреблением корма и венозным уровнем ацетата обнаружили отчетливо выраженную корреляцию. Однако такая зависимость справедлива только для определенных условий и может перекрываться действием других факторов. Так, при возрастающем уровне ацетата в крови удавалось поднять свободное потребление корма путем вливания NH_4 ацетата. Отказ от корма снимается введением 300 г уксусной кислоты плюс 257 г ацетата

аммония, хотя концентрация летучих жирных кислот (ЛЖК), представленных преимущественно ацетатом, возрастала. Здесь мы имеем дело с синергизмом действия аммиака, содержащегося в оптимальной концентрации, и ацетата.

Пропионовая кислота как важный предшественник глюкозы содержится в крови в очень малых количествах. Вливаниями часто удается достичь нефизиологического уровня содержания этой кислоты в крови. Этими соображениями можно объяснить депрессию потребления корма под влиянием пропионата, еще более очевидную при сравнении с действием ацетата. В последнее время показана возможность вызывать депрессию приема корма масляной кислотой, равно как и кетоновыми телами, повышенная концентрация которых после приема корма активирует гипоталамический центр насыщения.

В заключение отметим, что метаболиты рубцового обмена оказывают на прием корма хемостатическое регуляторное действие. Речь идет не об отдельных метаболитах, например ацетате, как это предполагали раньше, а о многих факторах, взаимно влияющих друг на друга и способных действовать даже как синергисты. Эти факторы следует рассматривать в связи с термостатической регуляцией приема корма. При изучении механизмов регуляции путем введения добавочных количеств летучих жирных кислот решающую роль играют форма и время аппликаций, а также состав основного рациона.

Осмолярность. После поедания корма внеклеточный объем уменьшается и осмолярность плазмы крови возрастает, очевидно, в связи с выделением слюны. Через некоторое время после приема корма осмолярность рубцовой жидкости начинает превосходить осмолярность плазмы, и тогда жидкость плазмы поступает в рубец уже непосредственно через его стенку. Отсюда сильное снижение потребления корма, отмечаемая после введения летучих жирных кислот в рубец, может быть объяснена повышением осмолярности рубцовой жидкости. Однако в практических условиях кормления высокая осмолярность обычно не достигается и, следовательно, не может рассматриваться в качестве важного фактора регуляции потребления корма. У моногастричных животных, напротив, осмолярность однозначно влияет на прием корма. Увеличение или уменьшение поедаемости корма у крыс тесно связано с увеличением или уменьшением внеклеточного объема.

5.1.3. Продуктивность животных

Если высокая концентрация различных метаболитов в крови снижает прием корма, то, естественно, возникает вопрос о факторах, обеспечивающих быстрое исчезновение этих метаболитов. Большую роль здесь играет взаимодействие отдельных метаболитов. Так, введенная в кровь уксусная кислота при низком поступлении энергии

исчезала значительно медленнее, чем при высоком, поскольку для ассимиляции ацетата одновременно требуются и глюкогенные вещества. Если, например, в результате высокой способности к синтезу или большой физической активности животного создается повышенная потребность в энергии, то активаторы центра насыщения могут оттекать быстрее, тем самым давая возможность повторной стимуляции центра аппетита.

Существенные корреляции между продукцией молока и количеством потребленного корма были установлены при пастьбе, при кормлении сеном гранулированной, высушенной горячим воздухом травяной мукой или концентратами. Эта зависимость проверена на парах монозиготных близнецов, причем одно животное из пары было неоплодотворенным, а другое находилось в стадии лактации. Прием перевариваемой энергии (ПЭ) составлял соответственно 30 000 и 40 000 ккал. В других опытах было показано, что лактирующий близнец из пары потреблял на 47 % больше брутто-энергии, чем неоплодотворенный. При свободном доступе к корму (высушенная горячим воздухом прессованная трава) холостые матки потребляли 100 %, лактирующие с одним ягненок — 160 %, с двумя — 180 % корма.

Самое низкое потребление корма отмечается у откормочного скота. Это и есть главнейший лимитирующий фактор его относительно низкой по сравнению с другими группами растущих животных метаболической активности. Не следует переоценивать влияние массы тела на уровень потребления корма, хотя и обнаружена тесная связь между массой тела и скоростью поедания корма. При исследовании потребления корма у высокопродуктивных коров установлено возрастание этого показателя с ростом числа лактации и живой массы.

5.1.4. Обмен веществ и энергии у лактирующих коров

Энергия измеряется в мегаджоулях (МДж) или мегакалориях (Мкал). В системе СИ используются джоули, хотя калории тоже встречаются. Ниже представлены коэффициенты для пересчета одной единицы в другую:

$$1 \text{ Мкал} = 4,18 \text{ МДж};$$

$$1 \text{ ккал} = 4,18 \text{ КДж}.$$

Только около 20 % всей потребляемой коровой энергии используется для выработки молока. Остальные 80 % используются для поддержания жизнедеятельности и уходят через теплообмен, переваривание и с мочой. Чем выше молокоотдача, тем больше энергии используется для выработки молока.

Основными источниками энергии для коровы являются углеводы и жир.

Для описания потребностей животного в энергии и составления рациона используются понятия перевариваемой энергии (ПЭ), метаболической энергии (МЭ) и чистой энергии (ЧЭ) (рис. 4). Наиболее часто используется чистая энергия.

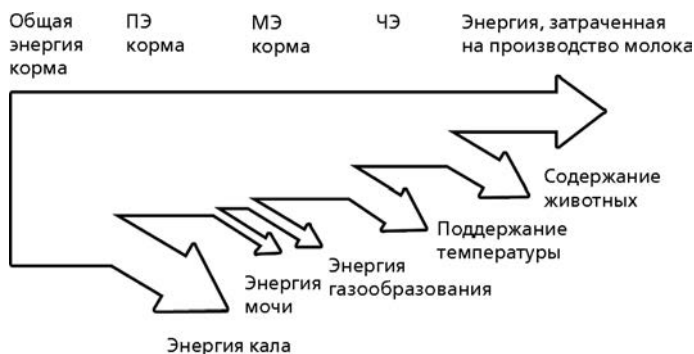


Рис. 4. Распределение энергии корма

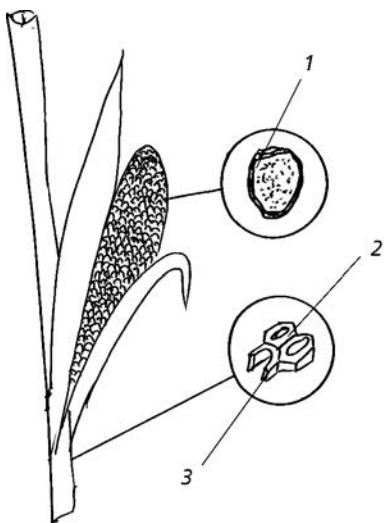


Рис. 5. Распределение переваримых веществ в дермосодержащих кормах:

1 — крахмал, 2 — пектин,
3 — целлюлоза, гемицеллюлоза,
лигнин

Углеводы

Карбогидраты являются основными источниками энергии для коровы. Они крайне необходимы для жизнедеятельности, образования телесного жира и выработки молока. Разные виды углеводов трансформируются в различные летучие жирные кислоты, которые поглощаются в виде энергии в рубце желудка коровы.

Сахар

Сахар быстро переваривается рубцом. Многие корма, содержащие много сахара, такие как кормовая патока, вкусны и поэтому охотно поедаются коровой. Сахар не содержит клетчатки и является чистым углеводом (рис. 5).

Крахмал — это быстроперевариваемый углевод, не содержит клетчатки. Все зерновые и кукуруза имеют высокое содержание крахмала. В кукурузе крахмал содержится в зернах.

Клетчатка

Клетчатка — углевод клеточных стенок, состоящий из четырех компонентов: гемицеллюлозы, целлюлозы и лигнины. Пектин быстро ферментируется, и его усвояемость аналогична сахару.

Гемицеллюлоза и целлюлоза содержатся в клеточных оболочках. Они содержат лигнин, который является нелетучим компонентом и связан с целлюлозой и гемицеллюлозой. Эта связь делает целлюлозу и гемицеллюлозу менее доступной для микроорганизмов, живущих в рубце желудка коровы. Высокое содержание лигнина снижает усвояемость корма.

Нейтрально-детергентная клетчатка (НДК)

Как видно на рис. 6, НДК содержит целлюлозу, гемицеллюлозу и лигнин. В практике кормления показатель НДК тесно связан с общим потреблением сухого вещества. Если большая часть НДК в рационе поступает с незрелым кормом и субпродуктами, то отношение к потребляемому сухому веществу не так важно.

Кислотно-детергентная клетчатка (КДК)

КДК содежит целлюлозу и лигнин. Лигнин является показателем усвояемости корма. Солома имеет высокое содержание КДК.

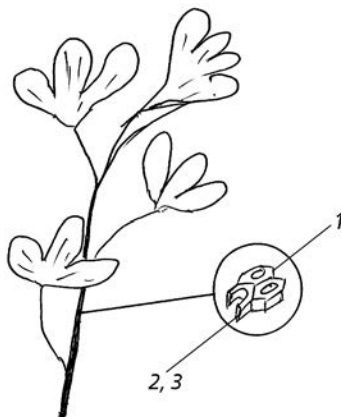


Рис 6. Распределение переваримых веществ в травянистых (пастбищных) растениях:

1 — пектин, 2 — целлюлоза, гемицеллюлоза, 3 — лигнин

Описание углеводов и их элементов

Углеводы ферментируются в рубце желудка и трансформируются в различные ЛЖК, которые поглощаются стенками рубца и являются основным источником энергии для коровы. В табл. 3 показано содержание кислот при нормальном рационе питания.

Таблица 3

Содержание летучих жирных кислот

Углеводы	Уксусная кислота, 60–70 % Пропионовая кислота, 15–20 % Масляная кислота, 10–15 %
----------	--

Уксусная кислота необходима для выработки молока, поэтому она должна присутствовать в рубце желудка коровы в достаточном количестве. Основным источником ферментации уксусной кислоты является усваиваемая клетчатка, которая содержится в рано заготовленном силосе или сене.

Другая важная кислота — **пропионовая**. Она влияет на молокоотдачу и содержание в молоке протеина. Так как пропионовая кислота нужна для откорма, она должна присутствовать в кормах для убойного скота. Образованию пропионовой кислоты способствует, в частности, зерновой крахмал.

Масляная кислота важна для образования молочного жира. Выработка молочной кислоты увеличивается при включении в рацион сахарной свеклы и ячменя.

Жир

Жир содержит вдвое больше энергии, чем углеводы. Жирные кислоты проходят через рубец желудка и поступают в тонкий кишечник. Жир может использоваться для увеличения удельной энергии рациона. При скармливании большого количества жира жвачным животным важно использовать защищенный жир, чтобы нарушать процесс ферментации в рубце желудка.

Таким образом, продуктивные возможности животного и связанная с ними потребность в энергии являются решающим фактором, определяющим интенсивность процессов пищеварения. Молочные коровы со средним удоем 16,4 кг молока 4 %-ной жирности потребляли на каждый килограмм молока на 280 г сухого вещества корма больше. В первой трети периода лактации (исключая первые недели после отела) при удое 16–30 кг молока 4 %-ной жирности потребление сухого вещества корма возрастало на 250 г на каждый килограмм молока. Эти соотношения справедливы в особенности для первых 100 дней лактации, так как впоследствии удой снижается, в то время как потребление корма уменьшается лишь спустя 150 дней. Базирующаяся на этом хеMOSTАТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ может быть полностью эффективной только в том случае, если продолжительность пребывания корма в рубце или степень наполнения рубца не ограничивают потребление.

5.1.5. Скорость прохождения и расщепления корма и его переваримость

Под скоростью прохождения корма понимают время, необходимое для того, чтобы непереваренные компоненты рациона появились в кале или в каком-либо другом месте пищеварительного тракта. Со скоростью прохождения непосредственно связана продолжительность пребывания корма в пищеварительном тракте. Измерения производятся

при помощи окрашенных непереваренных частиц корма. При этом важно не общее прохождение всех частиц, а время, потребное для прохождения 80 % корма. Скорость расщепления — это время, требуемое для изменения состава корма в пищеварительном тракте. Напротив, понятие переваримости охватывает степень расщепления вне зависимости от времени. Поэтому скорость продвижения и скорость расщепления являются важнейшими факторами, определяющим прием корма. Связь между переваримостью и поедаемостью очень тесна, однако ее часто представляют слишком упрощенно. Сказанное в особенности справедливо для отдельных кормовых растений.

5.1.6. Факторы пищеварения в ротовой полости

С химическим составом и физической формой корма тесно связана регуляция через отделы пищеварительного тракта, примыкающие к ротовой полости (оральные) и глотке (фарингальные), а также слюноотделение, моторика преджелудков и длительность пребывания частиц корма в рубце. Слюна способствует продвижению корма через пищевод и поддержанию буферной емкости содержимого рубца. Качественный состав и количество выделяемой слюны до известной степени зависят от характера корма.

Наряду со слюноотделением потребление корма может лимитироваться и другим фактором, связанным с ротовой полостью, а именно утомлением жевательного аппарата. Такая точка зрения существовала раньше и основывалась на факте снижения скорости поедания корма во время кормления. Однако на основании анализа проб проглоченного корма убедительно показано, что утомлению жевательного аппарата принадлежит лишь второстепенная роль.

Моторика рубца и сетки складывается из первичного (охватывающего сетку) перистальтического и вторичного, исключая сетку, антиперистальтического движения. У коров измерено от 1400 до 2000 сокращений сетки, частота которых во время приема корма составляет 1,5, а до или после него 1,25 в минуту. Она возрастает с ростом потребления корма и повышением концентрации сырой клетчатки.

5.1.7. Виды кормовых растений и их химический состав

Углеводы и компоненты клеточной стенки. Связи между химическим составом и переваримостью и поедаемостью корма весьма специфичны для злаков и бобовых. По мере снижения переваримости уменьшается их потребление. Однако при равных коэффициентах переваримости поедается больше бобовых, чем злаков. Внутри одного вида растений снижение поедаемости корма с увеличением доли компонентов клеточных стенок и снижением переваримости всегда однозначно.

В клевере и люцерне содержание компонентов клеточной стенки возрастает позже, чем у злаков. Поэтому на практике сочетание злаков с бобовыми благоприятно сказывается на поедаемости. Подобные различия существуют и между отдельными злаками. Так, тимофеевка и лихость поедаются хуже, чем райграс английский, причем диплоидные сорта с более высоким содержанием пепсинрастворимого материала потребляются на 16 % лучше, чем тетраплоидные. Скорость прохождения зависит также от происхождения сырой клетчатки и лигнина. При изучении скорости расщепления компонентов клеточных стенок — пектина, гемицеллюлозы, целлюлозы и лигнина оказалось, что пектин исчезал из рубца быстрее, чем гемицеллюлоза и целлюлоза, расщепление которых начиналось лишь через 3 ч после приема корма.

С увеличением доли компонентов, клеточных стенок скорость прохождения кормовой массы и переваримость снижаются. В этой связи скошенные в ранние сроки травы стимулируют поедаемость. Так, с травой, скошенной в середине июня, поступало на 64 % больше переваримой энергии, чем в том случае, когда траву косили на четыре недели позже. Коровы поедали сена вдвое больше, чем соломы, причем частицы соломы задерживались в рубце дольше. Непосредственный анализ содержимого рубца сразу по окончании приема корма показал, что при кормлении соломой сухого вещества находилось в рубце на 35 % больше, чем при кормлении сеном; к моменту следующего кормления это различие составляло лишь 6 %. В дальнейших опытах в рубце обнаруживали 16 кг сухого вещества, если ежедневно оттуда исчезало 8 кг. В следующее кормление потреблялось столько, чтобы к моменту очередного кормления оставалось 8,5 кг сухого вещества. При скармливании коровам вволю грубого корма трех различных видов установили, что количество вещества в пищеварительном тракте было одинаково для трех видов корма. Очевидно, что потребление корма определяется вместимостью пищеварительного тракта в целом.

Содержание сырого протеина. При высокой концентрации протеина потребление корма у животных с однокамерным желудком снижается, однако разница по сравнению с контрольной группой стирается по мере адаптации. Корреляции с концентрацией свободных аминокислот в плазме крови не найдено, но отмечена зависимость от активности трипсина в кишечнике.

Показано четкое снижение аппетита на рационах, несбалансированных по аминокислотам. У жвачных при очень низком содержании сырого протеина в корме (от 3 до 4 %) поедаемость снижается. При добавке 75 г мочевины через фистулу рубца с помощью капельницы поедаемость повысилась на 40 %. В дальнейших же опытах суточные дозы в 25 и 150 г мочевины оказывались одинаково эффективны, если критерием служила скорость расщепления волокон хлопка. Благодаря добавкам мочевины продолжительность пребывания корма в желудочно-кишечном тракте снижалась со 104 до 82 ч.

При таком же потреблении соломы при следующем кормлении с добавкой мочевины в рубце было найдено на 2,6 кг меньше сухой массы. Если в грубом корме содержалось 7 % сырого протеина, эффект азотистой добавки уже не наблюдался. Азот дольше оставался в рубце при низких концентрациях протеина в корме, чем при высоких. С другой стороны, при больших концентрациях аммиака в соке рубца потребление корма снижалось.

Минеральные вещества и вода. По имеющимся данным высокое содержание фосфора в корме способствует его поеданию. Для рационов жвачных оптимальным считается содержание 0,4 % фосфора в сухом веществе корма. В опытах с молочными коровами показано, что при содержании 0,27 % серы в сухом веществе рациона потребление корма существенно выше, чем при 0,19 %. Рекомендуются, чтобы содержание серы в рационе составляло 0,2 %. При высоких концентрациях кобальта (оптимальное содержание 0,1 мг/кг сухого вещества корма) прием корма уменьшается равно как и при избытке фтора. Данные о влиянии щелочных добавок противоречивы. Сообщается, что при добавке к рациону из богатого концентратами гранулированного корма 2,5 % $\text{Ca}(\text{OH})_2$ или 5 % NaHCO_3 у молодняка крупного рогатого скота, а также у овец существенным образом возрастало потребление корма. То же отмечалось и при кормлении силосом. У лактирующих коров такого рода добавки вызывали снижение поедаемости. Добавка 2,6 % NaHCO_3 приводила к снижению потребления корма на 6 %; при щелочных добавках отмечено существенное увеличение потребления воды и повышение pH мочи.

Добавки NaCl , KCl или ацетата Na способствуют повышению осмолярности сока рубца, в результате чего снижается потребление корма. Еще больше оно снижалось при добавке KNC1 и KCl , если животные получали мало воды. Следовательно, осмолярность рубцовой жидкости необходимо рассматривать как важный фактор регуляции приема корма. Причиной снижения поедаемости может быть вода, содержащаяся главным образом в корме, которая оказывает влияние на объем. Потребление сочного корма увеличивалось, если животные длительное время имели к нему доступ. Однако на высокопереваримой пастбищной траве воздействия высокого содержания воды не наблюдалось. Сочетание райграса с сеном, напротив, вызывало отчетливое увеличение поедаемости. Питьевая вода или вода, имеющаяся на растениях, не играют никакой роли; добавка воды к сену или введение ее в рубец перед кормлением не снижали приема корма. При даче смешанных рационов следует учитывать, что при кормлении вволю соотношение сухое вещество : вода составляет 1:5.

5.1.8. Уровень потребления корма

При изучении на овцах и крупном рогатом скоте влияние уровня потребления корма на переваримость использовали широкий спектр рационов, а именно, с содержанием сырого протеина от 13 до 27 %, сырого

жира от 1 до 12 %, сырой клетчатки от 15 до 28 % и безазотистых экстрактивных веществ от 42 до 62 %. В качестве мерила уровня питания (УП) была принята потребность в корме для поддержания жизни (уровень основного обмена). Если дачу корма увеличивали на один уровень питания, переваримость падала на 0,9–5,1 единицы, в среднем — на 3,0 единицы. Рационы с низким содержанием сырой клетчатки (< 19 %) оказывали более сильное депрессивное действие (3,7 единицы), чем рационы с содержанием клетчатки более 19 % (2,1 единицы). Снижение переваримости вследствие повышенного потребления корма сопровождалось уменьшением потерь в виде метана и мочевины приблизительно на 1 % на каждую единицу УП, в результате чего обменная энергия снижалась только на 1 %. Таким образом, $\frac{2}{3}$ энергетических потерь вследствие высокого потребления корма компенсируются благодаря снижению количества энергии, выделяемой с мочой и метаном.

Физическая форма корма. Уменьшение размеров частиц корма достигается путем размола и прессования. При скармливании тонкоразмолотого грубого корма скорость его прохождения возрастает. Связанное с этим повышение потребления корма детально изучено. Так, при свободном доступе добавка 25 % груборазмолотого грубого корма в неразмолотые смеси для волов, способствует лучшему поеданию кормов, в отличие от той же смеси, даваемой в гранулированной форме.

Значение физической формы рациона и структуры составляющих его частиц продемонстрировано в опытах на овцах. Рационы содержали 0,20–40 или 60 % овсяной мякины в размолотой (сито 3 мм) и неизмельченной форме. Корма были или в натуральной форме, или гранулированными (12 мм). Поедаемость натуральных смесей особенно возрастала при добавлении размолотой овсяной мякины, причем и в том случае, когда доля мякины в рационе была высокой. У ягнят массой менее 27 кг этот эффект не обнаруживался.

Таким образом, жвачные способны и при скармливании «измельченных» рационов потреблять большое количество переваримой энергии. Решающая роль здесь принадлежит размеру частиц и способу обработки рациона. Эффективность размалывания и прессования повышается с увеличением доли сырой клетчатки в грубых кормах; при использовании кормов более высокого качества она может снижаться. Так, механическая обработка соломы гранулированием или брикетированием способствует увеличению потребления, как это установлено в опытах на овцах, откормочных быках и молочных коровах.

Плотность корма. Плотность корма зависит от его химического состава и физической формы и тесно связана с его потреблением. Путем умножения величины плотности корма на величину переваримости можно получить показатель для характеристики кормовых средств. Разработанная с этой целью практическая система показала самое высокое потребление энергии в том случае, когда произведение плотности корма на коэффициент переваримости всего рациона составляло около 40.

Потребление корма возрастает до определенной, «калорической плотности» (концентрации энергии), которая составляет 2,5 ккал перевариваемой энергии на 1 г корма. При превышении этой величины поедаемость снижается. Приводимые в литературе данные по плотности отдельных кормовых средств сильно различаются в зависимости от того, рассчитаны ли они по сухому весу или по испарению воды.

Кратность кормления. По мере увеличения кратности кормления возрастает потребление обычных рационов. При непрерывном доступе к корму поедаемость сена была на 21 % выше, чем при доступе в течение 4,5 ч. Увеличение кратности кормления особенно повышает потребление неохотно поедаемого корма. Частое кормление небольшими порциями способствует тому, что жвачные лучше переносят корм чрезмерно тонкой структуры, поскольку обеспечивается более равномерная ферментация. Воздействие кратности кормления на потребление корма и продуктивность до сего времени еще недостаточно выяснено.

Скорость поедания корма. Существует положительная корреляция между количеством поедаемого за 1 мин корма и уровнем его потребления. В числе других факторов здесь играют роль и нижеследующие.

Химический состав и структура грубого корма. Грубый корм позднего укоса поедается медленнее, чем скошенный в более ранние сроки. Гранулирование старого грубого корма отчетливо увеличивает быстроту его поедания. Для поедания 1 кг искусственно высушенного клевера позднего укоса в виде резки высокопродуктивные коровы затрачивают 10,1 мин и 4,4 мин в прессованной форме. Для клевера более раннего укоса эти показатели составляли соответственно 7,2 и 3,9 мин.

Физическая форма концентрированного корма — гранулированные концентраты — поедаются значительно быстрее. Для поедания 1 кг плющеного, дробленого и гранулированного концентрированного корма высокопродуктивные коровы затрачивают 3,40; 3,71 и 2,39 мин соответственно.

Состав концентрированного корма. Коровы отдают предпочтение отдельным видам зерна злаков в следующей последовательности (по мере убывания): ячмень — овес — пшеница. При добавках мочевины (>1,5 %) у крупного рогатого скота снижается скорость поедания корма, а следовательно, и его потребление. Добавками 5 % сахара, 10 % зеленой люцерновой муки или 1,5 % эгустереи (90 % NaH_2PO_4 + 10 % лимонной кислоты) удается компенсировать отрицательный эффект мочевины. Комплексные смеси концентрированных кормов, включающие многочисленные компоненты, в том числе минеральные вещества, поедаются медленнее, чем чистое зерно.

Другие факторы. Отмечены большие как индивидуальные, так и межпородные различия в скорости поедания корма (от 2 до 7 мин на 1 кг корма). Коровам черно-пестрой породы требовалось 4,8 джерсейской — 6,6 мин на 1 кг. На своем месте, в стойле, затрачивалось 4,8 мин, при ожидании в доильном зале — 4 мин, при больших дачах — 3,7, при малых — 4,4 мин.

Отмечено увеличение скорости поедания корма при ограничении времени доступа к нему. Из пары однояйцовых близнецов нестельные поедали корм быстрее, чем стельные, а лактирующие коровы быстрее нестельных. Наряду с этими факторами укажем и на значение социального ранжирования в стадах, которое оказывает влияние на формирование индивидуальных привычек при поедании корма.

Экзогенные факторы. Формы консервации в сравнении с сеном силос того же происхождения поедается примерно на 20 % хуже. Хотя причины этого явления еще окончательно не выяснены, можно допустить участие следующих факторов:

а) депрессивный характер действия силосного сока, молочной кислоты и других органических кислот, а также продуктов распада. Однако к этим данным, полученным путем вливания указанных веществ в рубец, следует отнестись критически. Во всяком случае, слишком высокие концентрации молочной кислоты вызывают снижение поедаемости, что удается предотвратить добавками нейтрализующих веществ;

б) частицы силоса дольше задерживаются в рубце, чем частицы сена. При кормлении силосом в равной мере удлиняются время поедания и время жвачки. В отличие от силоса, частицы сена обладают большей ломкостью, что могло бы ускорить их механическое измельчение. Однако сухого вещества в рубце при кормлении силосом всегда было меньше, чем при кормлении сеном, поэтому вместимость рубца не может служить лимитирующим фактором. Более быстрое исчезновение силоса по сравнению с сеном наблюдалось в течение первых трех часов после кормления. При кормлении силосом на 1 кг сухого вещества потребляется больше воды, чем при кормлении сеном. Осмолярность сока рубца при кормлении силосом возрастает. Удалось установить, что при гиперосмолярности потребление корма снижается;

в) депрессивное действие оказывает также высокое содержание в силосе сырого протеина и образующихся в нем азотистых метаболитов. В связи с тем что гистамин угнетает моторику рубца, изучалось содержание этого соединения в силосах как возможного фактора, влияющего на поедаемость корма. Однако никакой связи между концентрацией гистамина и потреблением корма обнаружить не удалось.

При одинаковом исходном материале поедаемость силоса снижается в следующей убывающей последовательности: измельченный до длины частиц 2–4 см — неизмельченный — раздавленный. Лучшему потреблению силоса способствуют также добавки мелассы, ферментных препаратов, специальных консервантов в момент силосования. Положительное действие приписывается и муравьиной кислоте, поскольку она подавляет нежелательное при силосовании брожение, вызываемое бактериями группы коли. Добавка метабисульфита натрия ухудшает вкусовые качества силоса, как и попадание в силос дождевой воды. Хорошо сохраняющийся силос, который к концу силосования не содержит остатка сбраживаемых углеводов (как, например, богатый белком силос

из подвяленной массы), охотно поедается даже через несколько дней после выемки из силосной башни, в отличие от силоса с большим количеством остаточных углеводов (кукурузный силос).

Если коровы привыкли к употреблению определенного силоса, его поедаемость не снижается и при временной замене другим кормом. Различия в потреблении сена и сенажа при добавках концентратов пропадают. При одновременном скармливании легкорастворимых углеводов, например в виде кормовой свеклы, поедаемость увеличивается, что связано с повышением целлюлолитической активности микроорганизмов.

Пастбище. В условиях естественного поведения степень мотивационного возбуждения можно охарактеризовать по работе, проделанной животными с целью добыть себе пищу (поиск пищи) и по количеству съеденной пищи.

Для изучения питания растительноядных животных применяется методика кормовых площадок. Суть ее в том, что на определенном участке тщательно регистрируется растительность, а затем туда помещают животных, после чего производится вторичный количественный учет растительности. Для определения количества корма, поедаемого животными на пастбище, ему дают навеску окиси хрома. После собирают кал, определив степень разведения окиси хрома, рассчитывают количество съеденного корма. Методика кормовых площадок дополняется хронометражными наблюдениями за пасущимися животными. Измерить потребление корма в условиях пастбища значительно труднее, чем в помещении. Для этой цели используют вещества, содержащиеся в растениях, такие как хромогены, азот или добавляемые извне индикаторы типа окиси хрома. Животное на пастбище находится в значительно более сложных условиях окружающей среды, чем в помещении. Наряду с уже отмеченными факторами, влияющими на потребление корма, в условиях пастбища приходится учитывать следующие:

- изменение вкуса различных видов растений в зависимости от сезона. Райграс особенно вкусен весной и осенью, лисохвост — весной, тимофеевка — летом и осенью, овсяница луговая — в течение всего сезона вегетации, клевер и злаки потребляются особенно хорошо по окончании периода быстрого роста, если только они не содержат избытка воды и не имеют достаточно сырой клетчатки. Листьям отдается предпочтение перед стеблями;

- райграс поедается лучше, чем тимофеевка и лисохвост. Диплоидные сорта райграса поедаются лучше тетраплоидных (потребление выше на 16 %), что может объясняться более высоким содержанием легкорастворимых углеводов;

- отсутствие явного отрицательного влияния на потребление корма высоких доз удобрения пастбищ азотом;

- движение животных во время пастыбы и связанная с этим возможность выбора способствуют более высокому потреблению корма, чем в условиях стойлового содержания. В среднем суточное потребление

сухого вещества у коров составляет 13–14 кг (2,3–2,5 кг на 100 кг живой массы); ранней весной до выгона скота на выпас эти цифры ниже. Сочетанием различных благоприятных обстоятельств удается достичь приема корма более 18 кг сухого вещества на одно животное в день.

5.2. Прогнозирование поедаемости корма

Вопросы прогнозирования приема корма представляют большой интерес, особенно при содержании на приготовляемых промышленностью рационах и кормлении вволю. Для свиней и птицы имеются достаточно полные данные, которые являются важным вспомогательным средством в организации рационального кормления. Из-за большого разнообразия состава кормовых средств этот вопрос в приложении к жвачным еще не получил удовлетворительного решения.

До настоящего времени исходят из следующих положений:

- балласт представляет собой непереваримую часть органического вещества корма, причем в суточном рационе крупного рогатого скота массой 500 кг содержится 4,3 кг балласта;

- из других показателей применяются такие, как степень насыщения, скорость поедания корма, содержание сырой клетчатки и единица поедаемости;

- индекс питательной ценности учитывает взаимосвязь между переваримостью и потреблением корма.

Большинство данных получено для отдельных кормовых средств, кроме того, потребление сухого вещества корма может в значительной мере зависеть от типа рациона. Исходя из классификации грубого корма 1 кг крахмального эквивалента концентрированного корма может заменить от 0,20 до 0,54 кг крахмального эквивалента грубого корма. Коэффициент для замены концентрированного корма возрастает с улучшением качества грубого корма. Другим фактором, затрудняющим прогнозирование потребления корма, являются большие индивидуальные различия между животными одной породы и одного направления продуктивности. Сюда присоединяются и такие факторы, как продуктивность, число лактации, беременность и кондиция. Поэтому точное прогнозирование с помощью одной единственной переменной представляется маловероятным.

Потребление корма является решающим этапом сложного процесса регуляции обмена энергии в организме животного. Механизм контроля процесса потребления корма весьма сложен и находит свое объяснение в трех предложенных теориях регуляции; термостатической, хемостатической, а также в теории о роли физических факторов в растяжении стенок желудочно-кишечного тракта. В то время как у животных с однокамерным желудком сильнее выражена регуляция метаболитами крови, у жвачных дополнительно действует такой специальный фактор, как

вместимость рубца, который утрачивает свое значение лишь при более высоком содержании энергии в корме.

Эти взаимосвязи получили свое объяснение лишь в интенсивных исследованиях последнего времени. Если переваримость энергии составляет менее 68–69 %, то в регуляции потребления корма начинают доминировать физические факторы. В этом случае следует более четко разделять оценку и скорость прохождения, время, требующееся для появления непереваренных компонентов рациона в кале или в каком-либо определенном месте желудочно-кишечного тракта. За счет физической формы скорость прохождения корма в отдельных отрезках тракта может несколько изменяться, поскольку, например, малые частицы корма быстрее покидают рубец, но дольше задерживаются в кишечнике. Помол и гранулирование грубых кормов, как это хорошо видно на примере соломы, в значительной мере способствуют повышению потребления корма. Если соотношение основных питательных веществ в корме находит свое выражение в переваримости, химический состав имеет значение и в смысле содержания специфических компонентов. Так, чувствительность увеличивается в такой последовательности: сладкое, соленое, кислое, горькое. Отмечено предпочтительное потребление отдельных кормовых растений. Заслуживает внимания и вариабельность в поедаемости определенных кормов у животных одного направления продуктивности.

Следует различать долговременную и кратковременную регуляцию приема корма. Первая включает ежедневно возникающий дефицит энергии как выражение потенциала продуктивности животного и его физиологического состояния (например, отложение жира). Кратковременное действие оказывают специфические вещества (например, ацетат) и факторы, способствующие более сильному наполнению рубца и всего пищеварительного тракта при низкой переваримости, а также экзогенные факторы, например консервирование. При этом имеет значение адаптация животных.

Регуляция потребления корма зависит от многих факторов, интенсивность действия которых в различных условиях меняется. Современное состояние наших знаний еще не позволяет точно выделить причинные связи в регуляции, однако данные последних лет способствовали более четкому пониманию значения потребления корма для продуктивности жвачных. Точное прогнозирование потребления какого-либо кормового средства или рациона было бы очень желательным для современных систем кормления, однако сейчас оно еще недостижимо и возможно лишь для малых групп животных определенного направления продуктивности. В то же время наших знаний достаточно для того, чтобы сформулировать определенные принципы составления рационов. Уровень потребления энергии, который решающим образом определяет продуктивность, зависит от концентрации энергии в корме и от потребления корма. В отношении жвачных речь всегда будет идти и о том, чтобы наиболее полно использовать их способность к поеданию богатых клетчаткой кормовых средств для покрытия потребности в энергии.

5.2.1. Особенности пищеварения у жвачных животных

Особенности пищеварения в ротовой полости

Прием пищи коровы осуществляют, используя все компоненты ротовой полости: язык, губы, зубы, щеки, десны, твердое и мягкое небо и слюнные железы. Поиск корма, его оценка происходят с использованием анализаторов: зрительного, обонятельного и тактильного. Примером высокой значимости обоняния в приеме корма является отказ от выпаса на территории, где недавно вносились минеральные удобрения, тогда как скошенная на этом участке трава охотно поедается. Используя возможности анализаторов можно сделать корм привлекательным для животных, используя вкусовые и запаховые добавки.

Крупный рогатый скот пользуется для захвата травы, сена, силоса языком, имеющим острые ороговевшие сосочки. На пастбище корова захватывает траву и удерживает ее между резцами нижней челюсти и дентальной пластинкой резцовой кости. Обрывание пучка травы происходит в результате рыбка головой. Прием сочного корма из кормушки в основном проходит с использованием языка, а поедание мучнистых комбикормов происходит с помощью губ. Овцы захватывают корм раздвоенной верхней губой и языком, траву подрезают резцами. Мелкие жвачные способны использовать травостой после выпаса крупного рогатого скота, поскольку могут подрезать растения на более низком уровне. Во время жевания корм измельчается в результате координированных движений челюстей, причем коренные зубы способны перемещаться и в вертикальном, и в боковом направлении. Боковыми движениями корм попеременно перетирается на одной стороне челюсти. В ходе жевания корм измельчается, смачивается слюной и подготавливается к проглатыванию. Растворение слюной вкусовых веществ обеспечивает возникновение вкусовых ощущений. Грубые корма измельчаются до частиц размером 12–15 мм. При кормлении недробленным зерном большая часть зерен поступает в рубец неразжеванными. Для подготовки одного пищевого кома корове необходимо сделать 15–30 жевательных движений, а овцам 5–10. Жевание способствует слюноотделению и может влиять на состояние насыщения. Корова жует корм практически подряд, что отличает ее от других животных, например свиней. После короткого пережевывания с добавлением слюны корм проглатывается в виде комка. Когда корова жует жвачку, корм возвращается в рот и снова пережевывается. Основное размельчение корма происходит именно во время такого пережевывания.

В чем важность пережевывания?

1. Пережевывание. Процесс размельчения увеличивает поверхность пищи, что облегчает процесс ее разложения рубцовыми бактериями и желудочным соком.

2. Добавление слюны. Во время жевания в пищу поступает большое количество слюны. Корова вырабатывает от 90 до 190 л слюны в день

в зависимости от вида получаемого корма. Грубый корм усиливает, а концентрат уменьшает жевательную деятельность.

Слюна выполняет две функции.

1. Защитные свойства. Слюна с показателем рН около 8,2 выполняет защитную функцию в рубце желудка. Это означает, что слюна не позволяет кислотообразующим продуктам, таким как крупы, кормовая патока, картофель и кормовая свекла, понижать уровень рН слишком сильно.

2. Предотвращение образования пены. Слюна снижает риск тимпаниии и предотвращает образование пены в рубце.

Особенности слюноотделения у жвачных. Образование у жвачных функциональной связи системы пищеварения с определенными видами симбионтов требует и соответствующей специфики секретлируемых пищеварительных соков и в первую очередь слюны.

Значение слюны состоит:

- в обеспечении микроорганизмов жидкостью и электролитами;
- в регуляции кислотно-щелочного равновесия рубца, рН слюны 8,1–8,8;
- в смачивании и мацерации корма при жевании, глотании и отрыгивании жвачки;
- в обеспечении процессов всасывания и поддержания водного баланса организма;
- в участии в азотистом обмене (экскреция мочевины);
- в секреции аскорбиновой кислоты. Со слюной у крупного рогатого скота выделяется в сутки около 86 мг аскорбиновой кислоты, которая активизирует микрофлору рубца и подавляет рост некоторых патогенных микроорганизмов;
- в выполнении защитной роли при пищевых отравлениях.

Количество слюны, ее состав определяются структурой корма, моторикой рубца, интенсивностью жвачки и особенно характером броодильных процессов в рубце, в первую очередь рН содержимого рубца (оптимум рН рубца около 6,8). В слюне взрослых жвачных ферменты отсутствуют. У коровы в сутки отделяется 90–190 л слюны, у овцы 6–16 л. Околоушные слюнные железы жвачных секретируют непрерывно («спонтанная» или хроническая секреция). Подчелюстные и подъязычные железы секретируют только при приеме корма. Повышает уровень секреции грубый корм, снижает — размельченные и влажные корма. В осуществлении непрерывной секреции участвуют рефлекссы с механорецепторов (растяжение стенок рубца) и хеморецепторов преджелудков. Накапливающиеся в ходе брожения кислоты могли бы повысить кислотность рубцового содержимого, однако существенного подкисления не происходит из-за того, что рефлекторно выделяется большое количество щелочной слюны, нейтрализующей кислые продукты. Введение в рубец растворов уксусной и молочной кислот приводит к усилению секреции слюны, а если на фоне усиленной секреции слюны ввести в рубец соду, то секреторная активность околоушных слюнных желез

существенно снижается. Скармливание животным кислого силоса, содержащего большое количество органических кислот, вызывает активную секрецию слюны. При этом слюна становится более щелочной, и содержит больше органических веществ.

На характер слюноотделения оказывает влияние различное физиологическое состояние животного, в частности беременность и лактация. В период плодоношения отмечается снижение условно-рефлекторного слюноотделения и повышение уровня безусловно-рефлекторного отделения слюны. Общее повышение объема секретируемой слюны в период беременности связывается с повышенной возбудимостью пищевого центра в связи с усилением обмена веществ. Еще более демонстративны результаты исследования секреции слюны в период лактации. В опытах на лактирующих овцах показано, что наивысшие показатели секреции слюны наблюдаются в первый месяц лактации, затем в связи со снижением уровня секреции молока уменьшается и объем секретобразования в слюнных железах. Минимум секретобразования в слюнных железах приурочен ко времени запуска.

Определенная взаимосвязь отмечается между химическими компонентами слюны и составом молока у лактирующих животных. При уменьшении количества жира и белка, наблюдающемся в конце лактационного периода, существенно снижается и содержание основных компонентов слюны. Усиление работы слюнных желез с наступлением лактации объясняется интенсивным обменом веществ, усилением функции органов пищеварения, которое напрямую не связано с объемом потребляемой пищи, а является следствием функциональных перестроек организма, наступающих в этот период. Следует учитывать, что слюна не только регулирует состояние кислотно-щелочного равновесия в рубце, но и является источником белковых, минеральных и азотистых веществ, которые, поступая в пищеварительный тракт, используются организмом как пластический и энергетический материал, необходимый и для образования составных частей молока.

Эксcretируемое со слюной азотистое вещество мочевины при попадании в рубец разрушается уреазой микрофлоры до аммиака, который используется в процессах микробиального синтеза для образования аминокислот и последующего синтеза микробного и протозойного белка. Наиболее эффективно проходит эксcretия мочевины в околоушной железе (20–30 мг%), что выше содержания этого соединения в крови (10–15 мг%), тогда как в секрете подчелюстной и подъязычной желез мочевины явно меньше (10–15 и 8–10 мг%).

Слюна является источником значительного количества электролитов, необходимых для нормального течения пищеварительных процессов. Из катионов в слюне коров (до 85 %) преобладает натрий и только 4 % приходится на долю калия. Поступление кальция и магния со слюной имеет меньшее значение для ионного равновесия. Среди анионов слюны особое значение имеют бикарбонаты, определяющие щелочные свойства слюны.

Со слюной в пищеварительный тракт поступает до 28 г-экв. электролитов, в том числе натрия в 14 раз, фосфата и хлоридов в 2 раза больше чем с кормами рациона. Бикарбонаты же восполняются только за счет слюны, и их доля в суточном электролитном балансе у высокопродуктивных коров может составлять более 10 г-экв. Отведение слюны через канюли вызывает тяжелые последствия: из-за нарушения кислотно-щелочного равновесия животные теряют в весе и погибают.

В период молочного питания, когда симбионтная микрофлора не участвует в процессах рубцового брожения, спонтанная секреция слюнных желез отсутствует. Слюна нижнечелюстных желез имеет большое значение в период молочного вскармливания молодняка жвачных — смешиваясь с молоком, она способствует образованию в сычуге рыхлого сгустка, эффективно перевариваемого сычужным соком. Вместе с этим слюна в период молочного вскармливания содержит липазу, способную переваривать эмульгированный жир молока.

Выделение слюны может поддерживаться путем контроля рациона кормления. Чем больше корова жует, тем больше слюны выделяется. Порядок, в котором ингредиенты скапливаются, размер частиц корма, количество раз кормлений в течение дня, а также вид корма — все эти обстоятельства могут напрямую влиять на выработку слюны. Длинноволокнистое сено в наибольшей степени влияет на продолжительность пережевывания, поедания, жвачки и выработку слюны. Грубые корма, содержащие большое количество клетчатки, будут способствовать увеличению продолжительности жвачки. Продолжительность жвачки может быть существенно сокращена, например, в случае скормливания большого количества концентратов или мелкоизмельченных грубых кормов. Корма с особой влажностью, например свежая трава или силос, могут также изменять выработку слюны — в пересчете на сухое вещество до 50 %. При кормлении зерном или гранулированным кормом выработка слюны может составлять всего 20 % от количества, выделяемого при поедании длиноволокнистого сена.

Регуляция слюноотделения. Околоушные слюнные железы крупного рогатого скота и других жвачных животных функционируют непрерывно, но уровень секреции увеличивается во время жвачки и приема корма. Качество и количество секрета слюнных желез зависит от характера и состава пищи, прежде всего ее физико-химических показателей.

Состав слюны может существенно варьироваться в зависимости от участия в регуляции слюноотделения тех или иных нервов. При стимуляции симпатических нервов слюна выделяется обычно в небольшом количестве и содержит значительное количество органических веществ. Слюна, выделяющаяся при раздражении парасимпатических нервов, является более жидкой и содержит меньше органических веществ. Поэтому симпатические нервы называют трофическими, а парасимпатические — секреторными. Парасимпатические влияния на слюнные железы являются более сильными, чем симпатическими.

Регуляция слюноотделения происходит сложнорефлекторным путем. Основное рецепторное поле безусловного слюноотделительного рефлекса — слизистая оболочка языка и ротовой полости, где имеются механорецепторы и хеморецепторы. Механорецепция обеспечивает анализ плотности корма, его консистенцию и содержание влаги. Хеморецепторы принимают участие в анализе вкусовых качеств корма. На деятельность слюнных желез влияют рецепторные поля различных отделов пищеварительного тракта. Так, раздражение рецепторов пищевода вызывает обильное слюноотделение. Возбуждение от рецепторов ротовой полости по афферентным волокнам тройничного и языкоглоточного нервов, верхнегортанной ветви блуждающего нерва и лицевого нерва передается в первичный центр слюноотделения. Он находится в продолговатом мозге, где расположены ядра лицевого, языкоглоточного и блуждающего нервов. Из продолговатого мозга по восходящим путям возбуждение передается на структуры таламуса, гипоталамуса и коры головного мозга.

Из нервного центра сигналы поступают к слюнным железам по симпатическим и парасимпатическим нервным волокнам. Парасимпатические волокна идут к околоушной железе в составе языкоглоточного нерва, а к подчелюстной и подъязычной — лицевого нерва, барабанной струны и оканчиваются на нейронах, расположенных в самой железе. Симпатические нервные волокна выходят из спинного мозга на уровне II—VI грудного сегмента в составе его вентральных корешков. Они направляются до верхнего шейного симпатического ганглия, где переключаются на постганглионарные симпатические нейроны.

Существует альтернативный механизм регуляции слюноотделения, осуществляемый по принципу условного рефлекса. Он может иметь место еще до попадания корма в ротовую полость и, соответственно, до раздражения рецепторов ротовой полости. Первым звеном осуществления условного слюноотделительного рефлекса являются анализаторы (зрительный, обонятельный и др.), на которые действуют вид и запах пищи, звуки, сопутствующие ее приготовлению. От них возбуждение передается в соответствующие зоны коры больших полушарий головного мозга, а также в передние и задние группы ядер гипоталамуса. Отсюда по нисходящим проводящим путям возбуждение передается в слюноотделительный центр продолговатого мозга. Однако запах и вид пищи будут вызывать выделение слюны только в том случае, если ранее они действовали совместно с раздражением рецепторов ротовой полости. Условные слюноотделительные рефлексы могут образовываться и на раздражители, не имеющие прямого отношения к пище (искусственные раздражители). Для их выработки и осуществления необходимо участие коры больших полушарий головного мозга.

Гуморальная регуляция деятельности слюнных желез имеет второстепенное значение. Установлено, что при раздражении парасимпатических нервов слюнной железы в ней образуется тканевый гормон

калликреин, который вызывает расширение кровеносных сосудов, изменение проницаемости мембран и может изменять секрецию денервированной слюнной железы.

Глотание — двигательная реакция, благодаря которой пищевой комок переводится из полости рта по пищеводу в желудок. Акт глотания делится на две фазы: произвольную и непроизвольную.

В произвольной фазе пищевой комок движениями языка передвигается к его спинке. Затем происходит прижатие комка к твердому небу и перемещение его в глотку. С момента перемещения комка за небные дужки начинается непроизвольная фаза глотания. Наступающее раздражение рецепторов мягкого неба вызывает сокращению некоторых мышц, в том числе приподнимающих мягкое небо. При этом полость рта отделяется от глоточного пространства и замыкается носоглоточное пространство, где находятся хоаны и отверстия евстахиевых труб. Язык, проталкивая пищевой комок, надавливает на надгортанник и закрывает вход в дыхательные пути. Подъязычная кость и гортань поднимаются вверх. В результате вход в гортань плотно замыкается. Пищевой комок может теперь попасть только в отверстие пищевода, расширенного в результате сокращения некоторых мышц. Весь этот процесс занимает 0,5–1,0 с.

При глотании продвижение плотного пищевого комка по пищеводу обеспечивается перистальтическими движениями его стенки. Движения пищевода вызываются рефлекторно при каждом глотательном акте.

Глотание является типичным рефлекторным актом. До поступления пищи за небные дужки все процессы сокращения мышц являются произвольными. С момента поступления пищи за небные дужки процесс не зависит от коры головного мозга. Обязательным условием глотания является возбуждение рецепторов мягкого неба. Если его слизистую оболочку смазать новокаином, то глотание становится невозможным. Центр глотания находится в продолговатом мозгу. Во время глотания тормозится возбуждение дыхательного центра и происходит некоторое учащение сердцебиения.

Особенности желудочного пищеварения у жвачных

Рубец желудка коровы похож на ферментационную емкость. В нем живут более 200 разных бактерий и 20 видов простейших, которые помогают корове усваивать питательные вещества. Кормление коровы по существу означает кормление бактерий, живущих в рубце желудка. Когда корм попадает в рубец, он попадает в его заднюю часть, состоящую из неусваиваемого материала, содержащего 15 % сухого вещества. Бактерии прилипают к корму и постепенно разлагают усваиваемые вещества. Когда корова жует пищу, происходит отрывивание жвачки из передней части рубца. В рот поступает слюна, и поверхность пищи увеличивается под воздействием микроорганизмов. Частички пищи становятся меньше по мере того, как бактерии делают свою работу и продолжается процесс жевания.

Пища оседает в нижней части рубца. Теперь содержание в нем сухого вещества составляет 5 %. Рубец желудка сокращается каждую минуту. Эти сокращения помогают оторвать содержание рубца или переместить его в другой отдел желудка в зависимости от размера частиц пищи.

Рубец и второй отдел желудка составляют практически одну часть желудка, но с разными функциями. В отличие от рубца, второй отдел желудка выполняет скорее логарифмическую функцию: он решает, следует ли переместить содержимое рубца в книжку или оторвать.

Жвачные животные имеют самый сложный желудок среди растительноядных млекопитающих. Желудок жвачных является классическим примером целесообразной соразмерности части и целого, единства формы и функции. Причинами возникновения многокамерного желудка следует считать следующее:

1) темп накопления пищевой массы и поглощение ее больших количеств значительно превосходит скорость ее химической обработки, в связи с чем часть желудка превращается в «депо» пищи;

2) часть желудка превращается в «бродильный чан», где трудноперевариваемая пища до усвоения подвергается бактериальному брожению.

Строение желудка жвачных

Желудок жвачного морфологически и функционально состоит из четырех отделов: рубца, сетки, книжки и сычуга. Три первые отдела не имеют желез и составляют в совокупности, так называемый преджелудок, где пища подвергается механической и бактериальной обработке. Сычуг устроен как типичный однокамерный желудок, слизистая оболочка которого содержит железы, выделяющие желудочный (сычужный) сок. У коров массой в 550–650 кг желудок весит 75–25 кг. У взрослой коровы на долю рубца приходится 57 %, книжки — 20 %, сетки — 7 %, сычуга — 11 % от общего объема.

Стенка преджелудков образована тремя оболочками: серозной, мышечной и слизистой. Доля слизистой оболочки от всей массы органа составляет примерно 51–75 %. Слизистая оболочка рубца представлена плоским многослойным эпителием, слегка ороговевшим и образующим ворсинки, которые увеличивают поверхность рубца примерно в 7 раз. У крупного рогатого скота насчитывается около 520 тысяч ворсинок. Ворсинками покрыто около 80–85 % всей поверхности слизистой. Встречаются ворсинки разной формы — лентовидные, листовидные, куполообразные, в виде язычков, бородавок и т. п. Размеры их колеблются в пределах от 2 мм (длина) · 1 мм (ширина) до 9 мм · 3 мм. В различных зонах рубца за счет образования ворсинок активная поверхность может увеличиваться в 14–21,6 раза. Нередко в рубце крупного рогатого скота встречаются ворсинки размером более 12 мм · 5 мм. Наибольшая плотность крупных ворсинок у всех изученных животных наблюдается в преддверии рубца. Описаны как видовые различия в строении рельефа

слизистой оболочки рубца, так и независящие от видовой принадлежности принципиально сходные структуры, определяемые типом питания. Рельеф слизистой оболочки рубца у диких животных, питающихся грубым кормом, соответствует таковому у домашних жвачных. У животных, предпочитающих мягкую пищу (жираф, газелей), во всех зонах рубца слизистая плотно и равномерно покрыта ворсинками. Самые крупные ворсинки, по-видимому, имеются в рубце жирафа (22·7 мм).

Многослойный эпителий толщиной 200–300 мк насчитывает 15–20 рядов клеток, разделенных на 4 слоя — базальный, остистый, переходный, роговой. Базальный слой (*Str. basale*) состоит из одного ряда клеток, непосредственно контактирующего с базальной мембраной, разделяющей эпителий и собственную пластинку слизистой оболочки (*Lamina propria*). Клетки примыкают к базальной мембране либо своим уплощенным основанием, либо длинными цитоплазматическими отростками, которые отходят как от основания клетки, так и от боковых ее поверхностей. Клеточные ядра округлой или овальной формы располагаются в нижней трети клетки. В клетках много митохондрий. Остистый слой (*Str. spinosum*) состоит из 2–20 рядов клеток неправильной многоугольной формы, только вытянутые отростки которых могут достигать базальной мембраны. Шиповатая форма клеток объясняется наличием многочисленных коротких отростков, при помощи которых соседние клетки контактируют друг с другом. Ядра клеток имеют округлую форму, а митохондрий отмечается меньше чем в клетках базального слоя. По мере приближения к переходному слою (*Str. transitionale*) клетки эпителия уплощаются и ориентируются параллельно поверхности слоя. Этот слой морфологически неоднороден и состоит из 2–3 рядов сильно уплощенных клеток со складчатыми мембранами. В клеточных ядрах наблюдается уплотнение ядерного материала и сморщивание. По периферии клеток накапливается плотный фибриллярный материал. Клетки содержат как более крупные гранулы, так и тонкие фибриллярные и ламеллярные структуры. Переход к роговому слою (*Str. corneum*) происходит внезапно, как своего рода «скачок в ороговении». При этом во многих ороговевших клетках сохраняются дериваты ядер, содержащие ДНК. Различают три типа клеток. В чешуевидных роговых клетках можно обнаружить максимум одну щелевидную полость. Эти клетки состоят из однородного или ячеистого рогового вещества. Веретеновидные клетки характеризуются наличием широкой периферической зоны кератина и расширенным внутриклеточным пространством с аморфным и гранулярным содержимым. Клеточные мембраны обоих типов клеток сильно складчаты. Чешуевидные клетки особенно тесно скреплены между собой. Отмечены также и грушевидные клетки, которые характеризуются наличием толстой ороговевшей стенки, в центре большого клеточного пространства располагается фибриллярный материал. При слущивании (десквамации) отделяются связанные между собой роговые чешуйки или отдельные роговые клетки.

В местах соединения соседних клеток в эпителии рубца образуются десмосомы, пронизанные тонофибриллами. Клетки *Str. basale* связаны с базальной мембраной гемидесмосомами (полудесмосомами). В *Str. spinosum* и *Str. transitionale* образуется значительно больше десмосом, чем в *Str. basale*. Размеры межклеточных пространств уменьшаются по мере перехода от *Str. basale* к *Str. transitionale*. Уже в *Str. basale* и *Str. spinosum* обнаруживаются слияния наружных листков клеточной мембраны. Эти *Macule occludentes* располагаются в области десмосом двух соседствующих клеток. На границе между *Str. transitionale* и *Str. corneum* располагаются вытянутые в длину слияния мембран, которые в виде *Zonulae occludentes* замыкают межклеточные пространства. Межклеточные щели между чешуевидными роговыми клетками *Str. corneum* очень узки.

Детальный анализ ультраструктуры эпителиального слоя, выстилающего поверхность рубца, показывает, что слизистой оболочке принадлежат важные физиологические функции, в первую очередь в поддержании постоянства рубцового содержимого. Благодаря системе замыкательных пластинок (*Zonulae occludentes*) внутреннее содержимое рубца надежно отгораживается от внутренней среды организма, прежде всего от собственной пластинки слизистой (*Lamina propria mucoae*). Слизистая обладает двусторонней проницаемостью, благодаря чему обеспечивается пассивный транспорт воды и ионов в кровь и обратно по законам осмоса и активный перенос веществ путем фаго-, пино- и экзоцитоза. Особую роль играет базальный слой, осуществляющий активный транспорт метаболитов, в первую очередь летучих жирных кислот (ЛЖК) и аммиака. Благодаря возможности транспорта метаболитов из крови в полость рубца организм хозяина может влиять на популяцию микроорганизмов.

Роговой слой эпителия рубца выполняет роль надежного бактериального фильтра. Бактерии обнаруживаются лишь в лопнувших грушевидных роговых клетках или широких межклеточных промежутках между этими клетками. Поверхностные слои определяют прохождение воды и растворимых метаболитов через эпителий. Если на поверхность слизистой со стороны полости рубца воздействует гидростатическое давление порядка 20–40 см вод. ст., то прохождение воды в сторону серозной оболочки усиливается. Давление со стороны серозной оболочки вызывает постепенное и сильное увеличение потока воды в сторону полости. В этих условиях наблюдается расширение межклеточных пространств и повреждение эпителия, выражающееся в образовании вакуолей. Такое состояние может способствовать поступлению воды в рубец и разжижению его содержимого при ацидозе.

Барьерные функции поверхностных слоев связаны главным образом с областью *Zonulae occludentes*. Именно здесь прохождение веществ затруднено, если не становится совсем невозможным. Не исключено, что эта область выполняет функцию избирательного абсорбционного фильтра, проницаемого для высокомолекулярных веществ с величиной частиц 75 нм. Сильноразветвленная подсистема канальцев *Zonulae*

occludentes, образованных щелевидными межклеточными промежутками, создает благоприятные условия для транспорта веществ между клетками. Внутриклеточному транспорту способствуют многочисленные контакты между соседствующими и даже сильно удаленными друг от друга клетками. Предполагается, что в глубоких слоях эпителия рубца существует еще один функциональный барьер, лимитирующий поток воды через стенку рубца.

Поглощение, накопление и внутриклеточное переваривание высокомолекулярных веществ, а также транспорт их через поверхностные слои слизистой оболочки рубца осуществляются системой фагосом, и гетеролизосом, осуществляющих контролируемый транспорт через эпителий рубца. Даже роговые клетки сохраняют способность к образованию мембранных везикул, в связи с чем клетки могут выполнять такие важные функции, как фаго- и экзоцитоз. Мембранные везикулы могут продвигаться внутри клеток, минуя ячейки кератинового скелета роговых клеток. Диффузно распределенные в *Str. corneum* гидролазы (эстеразы, кислая фосфатаза) начинают переваривание веществ, оказавшихся в результате фагоцитоза в гетеролизосомах.

Процессы диффузии через эпителий рубца в значительной степени определяются более высокой проницаемостью для липофильных метаболитов, чем для гидрофильных. Это объясняется тем, что липиды легче проходят через липидные участки мембран, тогда как гидрофильные вещества должны диффундировать через заполненные водой поры. Таким образом, диффузия зависит не только от химических или электрохимических градиентов, но и от физико-химических свойств самого диффундирующего метаболита. Качественные различия в проницаемости цитоплазматических мембран в условиях неодинакового распределения этих параметров в клетке составляет предпосылку активного направленного транспорта, что особенно важно в тех случаях, когда не участвуют специфические переносчики. Это положение получило следующее экспериментальное подтверждение. Торможение транспорта Na^+ убаином (специфическим ингибитором Na^+ , K^+ -АТФ-азы) отмечается только в том случае, если ингибитор воздействует серозной стороной слизистой оболочки. По отношению к крови содержимое рубца электроотрицательно и этот электрохимический потенциал объясняется транспортом Na^+ . Трансэпителиальная разность потенциалов увеличивается с ростом концентрации Na и исчезает при подавлении транспорта убаином или при кислородном голодании. В опытах *in vitro* в рубце овец зарегистрирован максимальный потенциал 15 мВ, а у телят — 36 мВ; *in vivo* разность потенциалов у овец составляет около 30 мВ. Таким образом, более половины Na из корма и слюны (у овец 1200 экв) активно транспортируется через эпителий рубца.

Наряду с механизмом ионного насоса для сильных электролитов в рубцовом эпителии обнаружен и неспецифически действующий насос для активного транспорта слабых электролитов. Движущей силой такого

насоса является постоянство электрохимической разности потенциалов водородных ионов между тканью и окружающими внутренними жидкостными средами (кровь, лимфа). При этом в клетки эпителия могут входить и диссоциированные и недиссоциированные молекулы, а в кровь поступают только недиссоциированные соединения.

Метаболизм рубцового эпителия оказывает влияние и на пассивный транспорт, осуществляемый путем диффузии. Это происходит, во-первых, при транспорте диссоциированных веществ под действием рубцового потенциала, который стимулирует диффузию из рубца в кровь анионов и тормозит этот процесс для катионов. В соответствии с электрохимической разностью потенциалов диффузия одновалентных катионов становится возможной при трехкратном, а двухвалентных катионов при девятикратном превышении концентрации этого иона в крови. Во-вторых, на химический градиент влияет использование диффундирующих метаболитов в обмене веществ эпителия рубца. Градиент потенциала утрачивает непрерывность и становится ступенчатым. В этих случаях поглощение метаболитов тканями ускоряется, а дальнейший транспорт (в пределах ткани) замедляется. Эти выводы основаны на исследовании транспорта летучих жирных кислот. В опытах *in vitro* скорость поглощения слизистой оболочкой в сторону полости рубца оказалась прямо пропорциональной, а скорость транспорта в сторону серозной оболочки обратно пропорциональной скорости превращений уксусной, пропионовой и масляной кислот. При подавлении обмена веществ в условиях аноксии различия в направлении диффузионных процессов исчезают.

Количественная сторона обмена веществ в рубце тесно связана с абсолютной величиной площади внутренней поверхности. При этом на свободных от ворсинок поверхностях поглощение веществ на $\frac{1}{3}$ ниже, чем на тех участках, где плотно располагаются ворсинки. Уменьшение скорости всасывания метаболитов в рубце при склеивании ворсинок можно объяснить уменьшением площади активной поверхности всасывания.

Летучие жирные кислоты. Концентрация ЛЖК в рубце определяется равновесием между образованием ЛЖК и их превращением, с одной стороны, и всасыванием и переходом в другие отделы — с другой. В кровь поступает от 13 до 15 % всех образовавшихся в рубце ЛЖК. Проникновение ЛЖК через рубец происходит очень быстро — спустя 5, максимум 30 мин после введения в рубец смеси ЛЖК их концентрация в яремной вене достигала «пика». Транспорт ЛЖК из просвета рубца можно представить как диффузию, модифицированную в результате функциональной активности тканей. Факторами, влияющими на всасывание ЛЖК, и их транспорт в эпителии являются: рН абсорбируемого раствора, степень диссоциации компонентов, общая концентрация ЛЖК, липофильность, метаболизм кислот в ткани стенки рубца и активные транспортные механизмы.

Показатель рН рубца желудка

Идеальный показатель рН рубца желудка — между 6 и 7. Это оптимальные условия для работы микроорганизмов. Если показатель рН значительно снижается, некоторые микроорганизмы не могут функционировать, что приводит к ухудшению усвояемости корма. Микроорганизмы, отвечающие за переваривание клетчатки (сено, силос и т. д.), не могут работать при показателе рН ниже 6,0.

Если корова потребляет большое количество концентратов, ее рацион должен распределяться на весь день. Если концентрат скармливать только один или два раза в день, это приведет к значительным колебаниям показателя рН в рубце.

На рис. 7 показано, что произойдет, если корова будет получать концентраты два раза в день, 12 раз в день или в составе смешанного пищевого рациона (СПР).

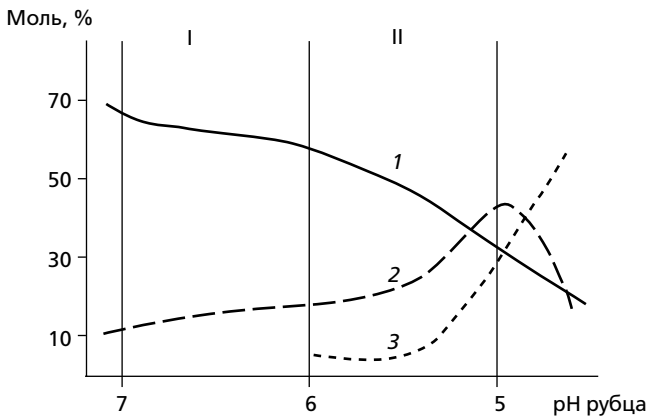


Рис. 7. Особенности микробиологических процессов в зависимости от кислотно-щелочного состояния рубца:

I — активность целлюлозолитической микрофлоры; II — активность амилитической микрофлоры; 1 — уксусная кислота; 2 — пропионовая кислота; 3 — молочная кислота

Скорость всасывания возрастает со снижением рН и составляет *in vivo* при рН более 7,5. При ацидозе рубца (рН 4–5) следует ожидать увеличения скорости роста всасывания в 2–4 раза, возрастающая по мере увеличения общей концентрации кислот. Такая зависимость справедлива для физиологического диапазона рН от 5,7 до 6,7, когда ЛЖК присутствуют в виде анионов. При этом скорость всасывания различных ЛЖК характеризуется следующей последовательностью: масляная кислота—пропионовая кислота—уксусная кислота. В венозной крови, оттекающей от рубца, последовательность концентраций для всасываемых кислот обратная. Одной из причин различной скорости

всасывания ЛЖК заключается в увеличении липофильности недиссоциированных кислот по мере возрастания числа С-атомов в молекуле. Другая причина состоит в различном масштабе превращений отдельных кислот в эпителии рубца. В опытах *in vitro* за 2,5 ч 1 см² слизистой оболочки рубца абсорбирует со стороны рубца 6,48 мкМ уксусной, 14,1 мкМ пропионовой, 13,8 мкМ масляной кислот. Со стороны серозной оболочки были обнаружены 2,14 мкМ уксусной, 2,66 мкМ пропионовой, 1,18 мкМ масляной кислоты. Недостающее количество кислот было израсходовано в процессе обмена веществ. При повышении концентрации ЛЖК со стороны рубца существенно возрастает транспорт масляной кислоты в сторону серозной оболочки за счет насыщения реакций обмена. Транспорт пропионовой кислоты в сторону серозной оболочки ускоряется в присутствии бутирата и ацетата. Очевидно, необходимая для транспорта разность электрохимических водородных потенциалов постоянно поддерживается за счет диссоциации угольной кислоты карбоангидразой, локализованной в стенке рубца.

Концентрация в рубце молочной кислоты, образующейся в ходе брожения, при высоком содержании углеводистых кормов в рационе может достигать 150 мМ/л. Повышение концентрации молочной кислоты сопровождается резким понижением рН. При рН < 5,5 наблюдается линейная зависимость увеличения всасывания лактата от его концентрации в полости рубца. Затрудненная диффузия молочной кислоты через плазматические мембраны объясняется, по-видимому, сильной гидратацией ее молекул — при рН 5,2 всасывание ЛЖК происходит в 5–10 раз быстрее, чем всасывание молочной кислоты. Возможно, что ЛЖК оказывают конкурирующее влияние на всасывание лактата.

Глюкоза активно транспортируется (транспорт блокируется мочевой кислотой) через эпителий рубца. Всасывание глюкозы возрастает по мере увеличения концентраций, вплоть до насыщения транспортных механизмов. При обычных условиях кормления концентрация глюкозы исключительно мала и процесс ее всасывания из рубца не имеет значения. Лишь при высоком содержании в рационе крахмала концентрация глюкозы возрастает до 27 мг%, что приводит к тяжелым расстройствам пищеварения.

Небелковые соединения азота. Для NH₃ и мочевины эпителий рубца представляет собой своего рода «промежуточную станцию». В физиологических условиях имеет значение всасывание NH₃ из полости рубца и транспорт мочевины в обратном направлении, NH₃ очень быстро диффундирует через стенку рубца, тогда как для NH₄ слизистая мало проницаема. Для азотистого баланса жвачных животных существенное значение имеет обратный поток мочевины через слизистую оболочку рубца. Особенно ярко это проявляется при бедном белковом питании — при дефиците белков клиренс рубца для мочевины может превышать почечный клиренс.

Представления об активном транспорте мочевины обоснованы данными о возможном перемещении ее против градиента концентрации

и необходимости АТФ для поддержания необходимого уровня транспорта. От 60 до 70 % мочевины при обратном поступлении ее в полость рубца расщепляется уреазой слизистой оболочки, что приводит к образованию новых порций аммонийного азота. Можно думать, что транспорт мочевины ускоряется благодаря ее гидролизу в пределах слизистой, поскольку более мелкая и более липофильная молекула NH_3 может легче, чем мочевина, преодолеть диффузионный барьер эпителия. Таким образом, уреолитическая активность стенки рубца и транспорт мочевины связаны положительной корреляцией. При повышении осмолярности содержимого рубца увеличивается и поступление мочевины, входящей вместе с «растворителем» — водой.

Аминосоединения. Ориентировочные подсчеты показывают, что всасывание аминного азота в рубце может достигать 6 % всего абсорбируемого в рубце азота. Из 11 различных аminosоединений, появляющихся в рубце после кормления сеном или концентратами, через рубцовый эпителий транспортируются глицин, серин, треонин, аспарагиновая кислота, изолейцин, лейцин, аспарагин, глутамин, а также метионин в форме метионинсульфоксида. Имеются сведения об участии активного транспорта аминокислот, поскольку их перенос через слизистую стимулируется в присутствии веществ, богатых энергией (глюкоза, ЛЖК) и подавляется ингибиторами энергетического обмена (2,4-динитрофенол, моноиодацетат). На всасывание и транспорт аммонийного и аминного азота, а также мочевины оказывают влияние специфические процессы азотного обмена, происходящие в эпителии рубца (аминирование, дезаминирование, переаминирование, синтез мочевины).

В слизистой оболочке рубца биохимическими методами обнаружена активность многих ферментов и гистохимически определена их локализация. Это свидетельствует о высокой метаболической активности тканей слизистой оболочки рубца, причем ферменты локализованы преимущественно в эпителии и в меньшей степени связаны с *Lamina propria* слизистой оболочки. Активность НАД-зависимой малатдегидрогеназы наиболее высока в слизистой оболочке сетки, а НАДФ-зависимого малатфермента — в слизистой оболочке рубца. Фермент оксиметилглутарил-КоА-синтетаза в покрытых ворсинками зонах рубца вдвое активнее, чем в лишенной ворсинок дорсальной зоне. Следует отметить, что слизистая рубца у овец весит 0,6 кг, а у коров 3 кг, то есть почти столько, сколько весит печень у этих видов животных. Достоверно установлена «взаимозаменяемость» этих органов в обмене жирных кислот и азотистых соединений. Выполняя роль «функциональной предпечени», слизистая оболочка рубца гипертрофируется при избытке летучих жирных кислот. Присутствие ферментов лимоннокислого цикла, пентозофосфатного пути и цитохромоксидазы свидетельствует о том, что в слизистой оболочке проходят процессы генерации энергии.

Эпителий рубца метаболически активен по отношению ко всем летучим жирным кислотам, однако превращения уксусной кислоты

происходят в других тканях (особенно в молочной железе в период лактации). Обмен пропионовой кислоты связан преимущественно с печенью. Обмен масляной кислоты главным образом осуществляется в эпителии рубца, а также в печени. Обмен отдельных кислот начинается с их активирования КоА, причем скорость обменных процессов определяется наличием ацетил-КоА-синтетазы и, возможно, КоА-трансфераз. Превращение ЛЖК в эпителии рубца зависит от присутствия кислорода, однако до CO_2 окисляется лишь небольшая часть кислот. Из масляной и, частично, из уксусной кислот образуются кетоновые тела. Фракция кетоновых тел состоит в основном из β -оксимасляной кислоты. Как последовательно включаемые системы обмена веществ, слизистая оболочка рубца и печень путем синтеза кетоновых тел препятствует проникновению масляной кислоты в кровь, где она может вызвать выделение глюкагона и гипергликемию. Однако в силу особенностей метаболизма слизистая оболочка рубца способна производить кетоновые тела в значительных количествах, что крайне опасно при заболевании кетозом. Вместе с масляной кислотой кетогенными являются насыщенные жирные кислоты с неразветвленной цепью от C_8 до C_{10} , которые образуются в рубце из галактозилгликозидов растений.

Обмен пропионовой кислоты идет иными путями и в качестве продукта обмена в крови обнаруживается молочная кислота. Пропионовая кислота действует как антикетогенный фактор и тормозит образование кетоновых тел. Имеются доказательства утилизации глюкозы в синтетических процессах, происходящих в слизистой рубца — образовании мукоидных соединений и синтезе гликопротеидов крови.

В слизистой оболочке рубца NH_3 подвергается метаболическим превращениям, причем поглощение кислорода, необходимое для этих процессов, возрастает пропорционально концентрации аммиака. Путем восстановительного аминирования при присоединении NH_3 к молекуле кетоглutarовой кислоты образуется глутамин. Синтез глутаминовой кислоты и глутамина необходим для обезвреживания аммиака и экономии азота. Соединенный с глутаминовой кислотой аммонийный азот может в конечном итоге путем трансаминирования включаться в молекулы различных аминокислот. В слизистой оболочке рубца обнаружено несколько аминотрансфераз и при введении в рубец смеси меченых предшественников, содержащих ^{15}N , метка включается в белки рубца и аланин, цистин, гистидин, изолейцин, лейцин и валин. Из аммонийного азота в слизистой оболочке рубца образуется мочевины. Важно отметить, что ферменты, ответственные за синтез и гидролиз мочевины имеют различную локализацию: синтез происходит в нижних, метаболически активных слоях эпителия, а уреазная активность в верхних. Возможно, верхний роговой слой эпителия импрегнирован уреазой бактериального происхождения.

Таким образом, стенка рубца выполняет следующие функции: всасывательную, выделительную, трансформирующую, детоксикационную,

синтезирующую, защитную, обеспечение рубцового брожения. Ряд факторов, связанных с характером, формой и количеством поедаемого корма, может оказывать влияние на структуру и функцию слизистой оболочки рубца. Формирование специфического рельефа слизистой оболочки рубца в зависимости от типа питания может служить примером воздействия пищевых факторов в процессе филогенетического развития. Однако в ходе индивидуального развития, в связи с переходом к питанию, характерному для жвачных животных, наблюдается рост и развитие ворсинок рубца, формирование абсорбционных и метаболических механизмов. Влияние питания можно наблюдать визуально и при микроскопическом исследовании ворсинок рубца. В зависимости от характера питания изменяются длина и толщина ворсинок, а также густота их распределения. Обнаружена положительная корреляция между длиной ворсинок и потреблением корма, а также суточным приростом массы тела.

Обращено внимание на пигментацию слизистой рубца. Окраска также определяется характером корма. При кормлении соломой бывает желтоватой, сухим зеленым кормом — от светло- до темно-коричневой, силосом — коричневой, зерновыми продуктами — серой, свекольной ботвой — от темно- до черно-коричневой, мелассой — от черно-коричневой до черной. Оказалось, что густо пигментированные участки более активно участвуют в метаболизме и всасывании веществ. Темное окрашивание объясняется присутствием флавоноидов кормовых растений, образующих с Fe^{2+} окрашенный комплекс. Интенсивность пигментации слизистой рубца коррелирует с привесами животных.

Рубцовая жидкость

Двусторонний обмен и транспорт метаболитов между кровью и содержимым преджелудков осуществляется через рубцовую жидкость. В ее состав входит вода, слюна, аминокислоты, липиды, мочевины, ЛЖК, грубый остаток корма, микроорганизмы. Благодаря постоянному поступлению органических и минеральных веществ с кормами и со слюной, процессам микробиальной ферментации органических соединений, эвакуации смешанных измельченных пищевых масс и транспорту веществ через стенку преджелудков, в содержимом рубца сохраняется слабощелочная среда с рН от 6,1 до 6,9 и общая ионная концентрация от 150 до 190 м.экв./л. В качестве катионов на натрий приходится более половины, на калий 30 %, на магний, кальций и аммоний — от 5 до 7 %. Среди анионов основную часть (свыше 60 %) занимают органические кислоты, 18–20 % — фосфаты и хлориды и около 1 % — сульфаты. Различают щелочной и кислотный характер ионного равновесия при различных типах рационов. Следует учитывать, что всасывание ацетата в стенке рубца сопровождается выделением эквивалентного количества бикарбонатов. С этим связан повышенный расход CO_2 при усиленном всасывании органических кислот. Углекислый газ образуется в значительных

количества при интенсивных процессах брожения (до 70 % из всех 300 л газов в сутки). За минуту может всасываться от 800 до 1200 мл углекислоты. В клетках сосочков слизистой рубца с помощью фермента карбоангидразы происходит гидратация молекулы CO_2 в молекулу угольной кислоты, которая мгновенно разлагается на ионы H^+ и HCO_3^- . Аналогичный процесс может протекать и в некоторых бактериях, способных поглощать в ходе своего метаболизма углекислый газ. Бикарбонаты вместе со всосавшимися катионами натрия поступают в кровь, создавая «щелочной резерв» организма. Избыток щелочных ионов выводится через почки в основном с калием, при этом моча приобретает щелочную реакцию. Часть анионов бикарбонатов возвращается в полость желудка в ходе избирательного эквивалентного ионообмена на анионы летучих жирных кислот и хлориды. Понимание значения скорости размножения микроорганизмов имеет большое значение при внесении изменений в рационы кормления любых жвачных животных. Большие изменения в рационах кормления требуют времени для адаптации и популяции различных видов микробов к изменению состава питательных субстратов. Такая адаптация может занять несколько дней. Одна из наиболее распространенных проблем, наблюдающаяся в управлении кормлением, состоит в быстрой смене рационов кормления у жвачных и связана с включением большого количества легко ферментируемых углеводов. Рационы кормления такого типа приводят к последовательности изменений в популяции рубцовой микрофлоры во время адаптационного периода, особенно с участием бактерий, которые производят или утилизируют молочную кислоту. В этом сценарии более чувствительные к кислотности бактерии, использующие молочную кислоту, замещаются на устойчивые к кислотности виды. Молочно-кислый ацидоз возникает в связи с резким переходом к концентратному виду кормления. Это приводит к снижению рН в рубце до очень низкого уровня, менее 5,5. рН рубца — один из наиболее переменчивых факторов, который может влиять на микробные популяции и количество производимых ими летучих жирных кислот (см. рис. 7). Имеется две основные группы бактерий, которые функционируют при различных уровнях рН. Бактерии, переваривающие клетчатку, наиболее активны при рН в пределах от 6,2 до 6,8. Целлюлозолитические и метанпроизводящие бактерии могут сократить свою численность при падении рН ниже 6. Бактерии, которые специализируются на расщеплении крахмала, предпочитают более кислую среду, от 5,2 до 6,0. Некоторые виды простейших могут быть очень сильно подавлены при снижении рН ниже 5,5. Для согласования всех этих требований к рН различных видов микрофлоры в нормальной практике кормления рН должно быть в пределах 5,8 и 6,4.

В зависимости от условий питания в организме жвачных животных чаще всего наблюдается нарушение ионного равновесия с ацидотическими явлениями. Особенно это проявляется при увеличении доли концентрированных кормов при одновременном уменьшении грубых и сочных.

Даже при непродолжительном кормлении «кислым» рационом у коров уменьшается концентрация бикарбонатов в слюне, причем их недостаток компенсируется увеличением выделения слюны. В рубцовом метаболизме при поступлении «кислого» рациона наблюдается снижение рН среды, увеличение количества аммиака, изменение соотношения летучих жирных кислот. За счет деятельности слюнных желез в рубцовом содержимом происходит значительное изменение ионного состава — уменьшение доли катионов калия, иногда кальция и магния а также фосфата. Изменение соотношения ЛЖК и увеличение доли аммиачного азота приводит к изменению эквивалентного избирательного ионообмена через стенку преджелудков. Неусвоенная часть органических и минеральных соединений выбрасывается через пищеварительный тракт с каловыми массами, что приводит к удалению фосфатов кальция и магния. В этот период химический состав мочи оказывается тесно связанным с основными изменениями ионного состава крови. У лактирующих коров при общей высокой ионной концентрации рН мочи уменьшается до 5,9. Уменьшение катионов калия, анионов хлорида и бикарбонатов сопровождается увеличением органических анионов и аммония.

На долю жидкой части приходится 67–78 %, грубого остатка корма — 19–30 %, бактерий — 1,2–3,4 %, инфузорий — 1,1–2,9 %. Соотношение различных частей рубцового содержимого непостоянно и зависит от структуры и характера рациона. Кормовые частицы рубцового содержимого являются раздражителями рецепторов слизистой, которые обеспечивают моторику преджелудков. Кроме того, поверхность кормовых частиц адсорбирует микробиальные ферменты и реагирующий субстрат, то есть участвует в пищеварении как функциональная единица.

Содержимое располагается в рубце послойно и зависит от физических свойств корма, а не от очередности его поступления. В верхней части располагаются газы, в средней — плотные частицы, причем чем они мельче, тем ниже они располагаются. Внизу располагается жидкость с небольшой взвесью плотных частиц. Такое трехслойное размещение рубцового содержимого характерно для регулярного включения в рацион сена. При скармливании грубого корма мелкой резки или одних свекольных листьев возникает чрезмерное уплотнение содержимого рубца, и возникают серьезные нарушения его моторики. В зависимости от наполненности рубца и промежутков времени между кормлениями соотношение между слоями изменяется, но примерное их расположение всегда сохраняется.

Моторика рубца. Нормальное течение пищеварительных процессов в рубце зависит от сокращения стенок рубца. Учащение и усиление сокращений рубца (и сетки) во время еды обеспечивает быстрое перемещение поступающего корма с уже имеющейся в преджелудках пищевой массой. Сетка и пищеводный желоб сокращаются в форме двухфазного сокращения, а во время жвачки перед каждым двухфазным сокращением появляется дополнительное сокращение сетки. В первую фазу сетка стягивается примерно на 50 % объема, а затем, чуть расслабившись, вновь

стягивается максимально, уменьшаясь до 25 % начального объема. Двухфазные сокращения сетки повторяются каждые 30–60 мин. Во время каждого сокращения содержимое выжимается в преддверие рубца и частично в книжку. Если мышцы рубца растянуты больше чем сетка, книжка и сычуг, то обязательно после каждого сокращения сетки наступают два тура сокращений частей рубца, а если наполнение более или менее равномерное, то повторное сокращение отделов рубца появляются только по мере накопления газов под куполом дорсального мешка рубца.

Сокращения рубца проходят в следующей последовательности: вначале в каудальном направлении в форме поочередного стягивания сокращаются преддверия, дорсальный мешок, вентральный мешок, каудодорсальный слепой выступ. Затем повторно сокращаются друг за другом дорсальный и вентральный мешки. Тяжи гладкой мускулатуры, сконцентрированные в рубце в складки, играют роль неполных сфинктеров в процессе продвижения содержимого. Серповидная складка, располагающаяся между сеткой и преддверием рубца, слегка приподнимается во время первого сокращения сетки, но больше напрягается во время сокращения преддверия рубца и этим самым разобщает сетку и рубец. При этом задерживается продвижение плотной массы корма из рубца в сетку и таким образом происходит сортировка жидких и плотных частей содержимого. Когда, сокращаясь, стягивается вентральный мешок рубца, плотная масса выжимается в сторону левой голодной ямки, а разжиженная масса выжимается преимущественно в сторону преддверия рубца и сетки и частично в каудовентральный слепой выступ. В итоге плотная масса содержимого рубца медленно вращается против часовой стрелки (если смотреть на животное слева), а жидкое содержимое выжимается вперед и заполняет преддверие рубца и сетку.

Свежепроглоченный комок корма, попадая в преддверие рубца, быстро обсеменяется жидкостью, выбрасываемой сеткой. Видимо, при этом происходит «закваска» корма микроорганизмами, что является необходимым условием для последующего течения микробиологического гидролиза питательных веществ. Через 1,5–2 ч после сложных перемещений пищевой комок возвращается к пищеводному желобу и отрыгивается в ротовую полость. Жвачка возникает при раздражении тактильных рецепторов внутренней поверхности преджелудков. Особенно чувствительны рецепторы сетки и пищеводного желоба. При наличии в сетке грубых частиц корма обязательно возникает жвачка. При растяжении отделов преджелудков и раздражении барорецепторов наступление жвачки тормозится.

Жвачка (руминация)

Одна из особенностей сложного процесса пищеварения у жвачных состоит в том, что корм дважды подвергается пережевыванию в ротовой полости. Отрыгивание, повторное пережевывание и заглатывание корма

называется жвачкой. Начинается жвачка через 30–70 мин после кормления. Жвачка происходит определенными жвачными периодами продолжительностью в 30–60 мин. В течение суток у взрослого животного может быть 6–12 жвачных периодов. Каждый период включает в себя от 5 до 80 жвачных циклов. Каждый цикл состоит из четырех фаз:

- открытие кардиального отверстия с дополнительным сокращением сетки, благодаря чему кормовая кашица поступает в дистальную часть пищевода;
- отрыгивание корма и антиперистальтика пищевода;
- поступление кормовой кашицы в ротовую полость и проглатывание избыточной жидкости;
- пережевывание и проглатывание пищевого кома.

Каждый цикл продолжается 50–60 с, перерыв между фазами жвачки приблизительно 3–5 с. При пережевывании корма животное делает около 55 жевательных движений в минуту. Общее время жвачки у крупного рогатого скота приблизительно семь часов в сутки. Во время жвачки происходит дополнительное измельчение корма, который, разбухая, заполняет весь рубец и на время ограничивает дополнительный прием корма; во время жвачки усиливается эвакуация корма в сычуг; учитывая, что жвачка происходит в лежачем положении, возможно, экономится энергия.

С точки зрения организации нервных процессов — жвачка — сложный рефлекторный акт, обусловленный деятельностью продолговатого мозга. Однако в регуляции жвачного процесса участвуют и другие структуры мозга: ретикулярная формация — гипоталамус, лимбическая система — кора больших полушарий. Жвачка подвержена экзогенным и эндогенным влияниям. Последовательность событий, развивающихся при жвачке, следующая: раздражение механорецепторов рубца и сетки, передача импульсов в жвачный центр, формирование возбуждения в жвачном центре, передача импульсов на центробежные пути, в результате чего происходит глубокий вдох, расслабляется диафрагма, открывается отверстие пищевода с одновременным расслаблением его стенок, образуется «пустое» пространство в пищеводе. Затем происходит выдох, отверстие пищевода закрывается и начинается его антиперистальтика. В итоге пищевой ком попадает в ротовую полость, где пережевывается и проглатывается. В передаче возбуждения из жвачного центра к исполнительным органам важная роль принадлежит блуждающим нервам. После их перерезки жвачка прекращается. Жвачка — проявление сложного висцеромоторного цепного рефлекса, включающего: раздражение тактильных рецепторов многокамерного желудка, проведение импульсации по центrostремительным нервным волокнам в составе вагосимпатического ствола, раздражение нейронов центра жвачки, переключение нервных импульсов на ядро блуждающего нерва и на дыхательный центр, передача импульсов по центробежным путям, обслуживающим мускулатуру сетки, пищеводного желоба, гортани и дыхательную мускулатуру. Последовательность рефлекса:

1. Сначала появляется дополнительное сокращение сетки и пищеводного желоба, в результате чего жидкое содержимое сетки поднимается к кардиальному отверстию.

2. Одновременно с сокращением сетки появляется остановка дыхания в фазе выдоха, а затем происходит попытка вдоха при закрытой гортани. При этом легкие не растягиваются, отрицательное давление (46–75 мм рт. ст.) в грудной полости растягивает пищевод, и содержимое сокращающейся сетки оказывается в грудной части пищевода. При этом большее значение имеет сила насасывания со стороны грудной клетки, чем нагнетание со стороны сетки.

3. После заполнения пищевода грудная клетка осуществляет выдох, а в пищеводе возникают антиперистальтические сокращения. При этом пищевые массы направляются в ротовую полость.

4. После попадания отрываемой массы в ротовую полость, животное, процеживая, пьет маленькими глотками жидкую часть, а плотную массу пережевывает в течение 20–60 с, а затем, оформив в комок, проглатывает.

Моторика рубца контролируется ЦНС через блуждающий нерв. На моторику рубца влияют экзогенные и эндогенные факторы. К числу экзогенных факторов относится физическая форма корма и его химический состав, а также активность потребления корма. Сокращение преджелудков регулирует находящийся в продолговатом мозге нервный центр. Парасимпатические нервы усиливают, а симпатические — тормозят сокращения преджелудков. На сокращения преджелудков влияет также кора больших полушарий. Раздражение рецепторов ротовой полости при пережевывании корма учащает и усиливает сокращения преджелудков. Раздражение рецепторов двенадцатиперстной кишки тормозит сокращение преджелудков. Отделы преджелудков рефлекторно влияют на моторику друг друга. Например, переполнение сычуга тормозит сокращения книжки, а переполнение книжки тормозит сокращения рубца и сетки. Моторика преджелудков сохраняется и при нарушении их связи с ЦНС, однако при этом различные отделы сокращаются несогласованно. Эти сокращения зависят от интрамуральных нервных сплетений.

Среди эндогенных факторов ведущую роль играет раздражение механо- и хеморецепторов пищеварительного канала. Чрезмерное растяжение стенок рубца вызывает замедление моторики. Сдвиг кислотно-щелочного равновесия, например, при кормлении легкоперевариваемыми углеводами, когда интенсивно образуется молочная кислота, ведет к торможению моторики преджелудков. Через кровь усиливают моторику хлористые соли натрия, калия, магния, бария.

Продолжительность пребывания корма в рубце

Корм остается в рубце до тех пор, пока 70–85 % его общей массы не подвергнется микробной ферментации. Оказалось, что разные корма задерживаются в рубце разное время. Так, солома у крупного рогатого

скота и овец находится в рубце 14 дней, иногда до 20 дней. В среднем корм находится в рубце 7–8 дней, при этом чем мельче частицы корма, тем скорее происходит их эвакуация в сычуг и тем сильнее ослабевает преджелудочное пищеварение. Таким образом, степень измельченности кормов определяет продолжительность их пребывания в преджелудках и время воздействия микроорганизмов на корм. Давно ведутся поиски оптимального индекса измельченности, то есть процентного соотношения тонкоизмельченных и крупностебельчатых компонентов. Считается, что максимум ферментации кормов в преджелудках, а также их переваривание и всасывание достигается при индексе измельченности, равном единице.

Увеличение коэффициента измельченности кормов, главным образом из-за снижения доли грубых кормов (сена, соломы) в рационах, приводит к тому, что переход корма в сычуг ускоряется, что отрицательно сказывается на переваривании клетчатки. Из-за этого содержание жира в молоке может снизиться на 0,25 %. Особенно резко снижается жирность молока в первые месяцы после отела, в период так называемого раздоя, когда доля концентратов составляет более половины питательности рациона. К такому же результату приводит большой удельный вес в рационе сочных кормов и недостаток крупноволокнистых. Особенно резкое снижение жирномолочности, иногда более чем на 1 %, может быть в ранний период пастбищного содержания, что связано с низким содержанием клетчатки в траве.

Симбионтное пищеварение

Симбиоз — такой тип пищеварения, при котором снабжение организма хозяина необходимыми питательными веществами, пригодными к всасыванию и ассимиляции, осуществляется симбионтами — бактериями и простейшими. Термин симбиоз предложил в 1879 году А. Де Бари. Обычно этот термин используется для обозначения взаимовыгодных для обоих партнеров отношений. В данном случае речь идет о трофическом симбиозе. Симбиоз у жвачных облигатный, то есть существование одного партнера без другого невозможно. Переход млекопитающих к питанию растительными кормами повлек за собой возникновение специализированных форм симбиоза. Только благодаря усилению связи с симбионтами пищеварительного тракта организм жвачного может широко использовать растительные корма (рис. 8).

Биологическая сущность симбиоза заключается в том, что микроорганизмы обеспечивают за счет деятельности своих энзиматических систем переработку таких составных частей корма, которые организм хозяина не способен расщеплять (например, клетчатку). В свою очередь организм хозяина создает оптимальные условия для жизнедеятельности микроорганизмов, то есть для их роста и размножения. В процессе сопряженной эволюции жвачные получили возможность широкого

использования энзиматических систем микроорганизмов. Растущая на пищеварительном субстрате масса микроорганизмов имеет огромную поверхность, чем обеспечивается высокая эффективность их метаболизма. При этом функции преджелудков организма хозяина сводятся в основном к всасыванию питательных веществ и секреции субстанций, регулирующих размножение и рост микроорганизмов. О масштабах симбионтного пищеварения говорят следующие данные: в преджелудках расщепляется до 60 % клетчатки, до 95 % легкопереваримых углеводов, 60–80 % белков корма. Видовой состав микроорганизмов рубца достаточно хорошо изучен. Это бактерии, инфузории и низшие грибы.

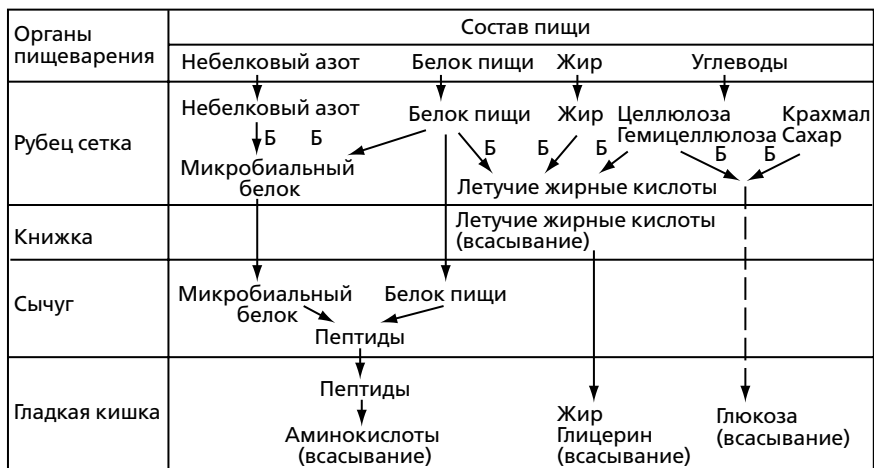


Рис. 8. Метаболические пути компонентов корма в пищеварительной системе:

Б — воздействие бактерий

Бактерии рубца. Общая бактериальная масса рубца коровы составляет 4–7 кг, это примерно 10 % содержимого рубца. В 1 мл рубцового содержимого находится от 6 до 40 млрд бактерий.

Бактерии могут быть разделены на 3 основные группы в соответствии с формой клеток (круглые, палочки, спиралевидные), их размером (в основном между 0,3 до 50 нм) и с различиями в строении. Они также могут быть классифицированы в соответствии с типом субстрата, который они могут ферментировать и делаться на 8 отдельных групп, в соответствии с ролью, выполняемой в рубце (табл. 4). Эти виды бактерий разрушают или используют такие продукты или соединения, как целлюлоза, гемицеллюлоза, крахмал, сахара, органические кислоты, белки и жиры, а также они продуцируют метан. Расширенная классификация может включать в себя виды, потребляющие пектин и вырабатывающие аммиак.

Классификация микроорганизмов в микрофлоре рубца

Основные разновидности Cellulolytic <i>Bacteroides succinogenes</i> <i>Ruminococcus flavefaciens</i> <i>Ruminococcus albus</i> <i>Butyrivibrio fibrisolvens</i>	Major Ammonia-producing Species <i>Bacteroides ruminicola</i> <i>Megasphaera elsdenii</i> <i>Selenomonas ruminantium</i>	Major Hemicellulolytic Species <i>Butyrivibrio fibrisolvens</i> <i>Bacteroides ruminicola</i> <i>Ruminococcus sp.</i>
Major Pectinolytic Species <i>Butyrivibrio fibrisolvens</i> <i>Bacteroides ruminicola</i> <i>Lachnospira multiparus</i> <i>Succinivibrio dextrinosolvens</i> <i>Treponema bryantii</i> <i>Streptococcus bovis</i>	Major Proteolytic Species <i>Bacteroides amylophilus</i> <i>Bacteroides ruminicola</i> <i>Butyrivibrio fibrisolvens</i> <i>Streptococcus bovis</i>	Major Amyolytic Species <i>Bacteroides amylophilus</i> <i>Streptococcus bovis</i> <i>Succinimonas amyolytica</i> <i>Bacteroides ruminicola</i>
Major Ureolytic Species <i>Succinivibrio dextrinosolvens</i> <i>Selenomonas sp.</i> <i>Bacteroides ruminicola</i> <i>Ruminococcus bromii</i> <i>Butyrivibrio sp.</i> <i>Treponema sp.</i>	Major Lipid-utilizing Species <i>Anaerovibrio lipolytica</i> <i>Butyrivibrio fibrisolvens</i> <i>Treponema bryantii</i> <i>Eubacterium sp.</i> <i>Fusocillus sp.</i> <i>Micrococcus sp.</i>	Major Methane-producing Species <i>Methanobrevibacter ruminantium</i> <i>Methanobacterium formicicum</i> <i>Methanomicrobium mobile</i>
Major Acid-utilizing Species <i>Megasphaera elsdenii</i> <i>Selenomonas ruminantium</i>	Major Sugar-utilizing Species <i>Treponema bryantii</i> <i>Lactobacillus vitulinus</i> <i>Lactobacillus ruminus</i>	Source: Church, D. C., ed. <i>The Ruminant Animal: Digestive Physiology and Nutrition</i> . Englewood Cliffs, N. J.: Prentice Hall, 1988.

Большинство видов бактерий способны ферментировать несколько видов субстрата.

Бактерии, продуцирующие метан, представляют собой особый класс микроорганизмов, ответственных за регуляцию общей ферментации в рубце. Производство метана позволяет поддерживать количество водорода в рубце на низком уровне, что позволяет бактериям, которые производят метан, стимулировать рост других видов бактерий и обеспечивать более эффективную ферментацию. Эффективная утилизация водорода этими видами бактерий способствует развитию бактерий, продуцирующих водород. Такой эффективный путь развития приводит к образованию микробных клеток и увеличивает количество доступного протеина для жвачных животных.

Видовой состав бактерий достаточно обширен. Насчитывается около 150 видов, которые классифицируются: по форме — палочки, кокки, спирохеты, вибрионы и др.; по используемому субстрату — клетчатка, липиды, мочевины; по конечному продукту — молочная, янтарная кислоты, аммиак, метан.

Среди бактерий рубца имеются: амилолитические (расщепляют крахмал и мальтозу до янтарной, уксусной и муравьиной кислот); протеолитические (расщепляют белки последовательно до пептидов, аминокислот, аммиака); липолитические (расщепляют жиры до глицерина

и жирных кислот); целлюлозолитические, составляющие до 5 % бактериальных клеток, расщепляют клетчатку до ди- и моносахаридов; молочнокислые (переваривают крахмал и сахар, продуцируют молочную кислоту). В состав популяции бактерий входят клостридии, селеномонады, бактериоиды, уреолитические (аммиакообразующие), метанообразующие и другие, многие из которых еще не идентифицированы. Кроме так называемой облигатной микрофлоры в преджелудки вместе с кормом попадает большое количество бактерий, которые следует рассматривать как факультативную микрофлору.

Практический интерес имеет вопрос о стимуляции роста рубцовых бактерий. Такие стимуляторы обнаружены в листьях люцерны, в клевере, тимофеевке, соевых бобах, в пивных дрожжах, некоторых силосах, кровяной муке. Из гидролизата казеина выделен пептид-фактор, стимулирующий рост бактерий. Рост бактерий стимулирует смесь аминокислот: валина, лизина, изолейцина, пролина, аланина, метионина, а также витамины группы В и минеральные вещества, содержащиеся в оптимальных дозах железа, цинк, кобальт, а также кальций, фосфор, натрий, калий и др.

Грибы рубца. Описано 23 вида грибов (дрожжи и плесени), которые обладают целлюлозолитической активностью, участвуют в синтезе аминокислот и гликогена, в синтезе липидов, сбраживают простые сахара, синтезируют витамины группы В, возможно вырабатывают антибиотики (стрептомицин, тетрациклин). Количественный вклад грибов в процессах переваривания и биосинтеза изучен недостаточно.

Простейшие рубца. В преджелудках жвачных встречается до 120 видов инфузорий: у коров около 60 видов, овец — 30 видов, козы и северного оленя — 20 видов. Это микроскопические организмы, продольно-овальной или овальной формы, в большинстве своем имеющие реснички. Величина их варьируется от 20 до 200 мкм. Снаружи тело инфузории покрыто трехслойной кутикулой. Под ней располагается слой мелкозернистой эктоплазмы. Остальная часть тела, по данным электронной микроскопии, представлена цитоплазмой, состоящей из набора внутриклеточных органоидов. В цитоплазме располагается одно или несколько ядер (макро- и микронуклеус), сократительные вакуоли, скелетные пластинки, митохондрии и т. д. Цитоплазматическая сеть, обеспечивающая синтез белков, богата рибосомами. На переднем конце тела инфузории располагается ротовое отверстие (цитостом), окруженное ресничками. Эти зоны ресничек служат для перемещения и захватывания пищи. Ротовое отверстие ведет в глотку, через которую пища попадает в центральную зону эктоплазмы — своеобразную внутриклеточную пищеварительную полость. Пищеварительная полость в задней части тела сообщается с системой, через которую у простейших выделяются продукты метаболизма.

Выделительная система представлена многочисленными (до 15) сократительными вакуолями. Обычно в рубце конкретного животного обнаруживается их 14–16 видов. Все инфузории рубца — анаэробы. Это

высокоспециализированная группа, способная жить и размножаться только в условиях рубца. В рубце жвачных встречаются две большие группы инфузорий — равноресничные и малоресничные, главным образом семейства офриосколецидов. Количество и видовой состав инфузорий рубца в значительной степени зависит от состава рациона и разных технологических схем кормления. Общая биомасса инфузорий в рубце коровы около 3 кг. В 1 мл содержимого рубца насчитывается от нескольких тысяч до нескольких миллионов инфузорий (в среднем 100–120 тыс.). Период деления у инфузорий 4–6 ч (у бактерий 1–1,5 ч); продолжительность жизни 6–54 ч. Процент инфузорий увеличивается при повышении в рационе доли грубостебельчатых кормов. Высокий коэффициент измельченности (более 50 %) и концентрированные корма резко снижают количество инфузорий. Отрицательно влияют на биомассу гранулированные корма, дача карбамида увеличивает количество инфузорий.

При голодании животного в течение 3–4 дней инфузории почти полностью исчезают из рубцовой жидкости, а количество бактерий снижается наполовину. Переваримость целлюлозы снижается на 70–90 % и нормализуется только через 3–4 дня после возобновления кормления. Во время кормления и в первые три часа после кормления биомасса инфузорий увеличивается, а через 48 ч после кормления катастрофически падает. Небелковые азотистые вещества и жировые добавки увеличивают биомассу инфузорий, а некоторые антигельминтики и сульфат меди резко снижают численность простейших рубца.

Простейшие рубца не образуют цист. В преджелудках молодняка жвачных простейшие появляются с началом потребления ими грубых кормов в первый месяц жизни при тесном контакте со взрослыми животными. Инфузории могут передаваться через слюну, попадающую на корм, воду, предметы ухода за животными. Постоянными обитателями рубца телят простейшие становятся с 2–3-месячного возраста. Функциональное значение инфузорий до конца не изучено. Раньше считалось, что простейшие не имеют сколько-нибудь существенного значения для организма хозяина. Однако исследования последних лет показали, что инфузории активно участвуют в обмене углеводов (расщепление крахмала и целлюлозы, накоплении гликогена), обладая протеазной и пептидазной активностью, гидролизуют белки до пептидов и аминокислот, а также синтезируют протеины. Оказалось, что инфузории обладают липидосинтезирующей функцией, а также сбраживают углеводы до ЛЖК. Установлено, что жирномолочность коров положительно коррелирует с биомассой инфузорий, содержанием фосфолипидов и ацетата в рубцовом содержимом. Рационы, отрицательно отражающиеся на указанных показателях, вызывают снижение жирности молока. Инфузории являются поставщиками высокоценных белков, углеводов и липидов для организма хозяина, которые используются как питательное вещество на 100 %. Не случайно некоторые ученые сравнивают жвачных с планктоноядными млекопитающими, которые культивируют собственный планктон.

Экосистема рубца. Взаимоотношения между симбионтами рубца (бактериями, грибами, инфузориями) очень сложны и недостаточно изучены. Широко распространенное раньше мнение о синергизме между бактериями и простейшими все больше подвергается сомнению. В популяциях микроорганизмов рубца возникают антагонистические отношения. Так, офрилсколециды рубца могут питаться не только тканями растений, разрывая их на более мелкие части, но также бактериями и более мелкими инфузориями, то есть ведут себя как хищники. Голотрихи, не способные сами утилизировать клетчатку, поглощают вместе с ней целлюлозолитических бактерий. Таким образом, можно констатировать, что условия кормления оказывают решающее влияние на численность и видовой состав инфузорий в преджелудках жвачных. Простейшие, принадлежащие к различным родам и видам, существенно различаются по размерам, особенностям метаболизма и химическому составу, в частности аминокислотному, поэтому изучение родовой и видовой структуры их в преджелудках приобретает не только теоретическое, но и практическое значение, потому что протозойная фауна принимает непосредственное участие в обеспечении животного необходимыми метаболитами, а сама является важным источником высокоценного белка. Поэтому естественно, что от того, как сложатся взаимоотношения между простейшими преджелудков при разных условиях кормления, во многом зависит их вклад в питание животного. Так, при повышении в протозойной фауне доли крупных инфузорий из родов *Diplodinium*, *Isotricha* и *Ophryoscolex* можно ожидать большего накопления биомассы простейших в преджелудках без заметного увеличения их количества, а при сдвиге в сторону — *Entodinium* в протозойном протеине возрастает содержание лизина.

Микробиальное переваривание корма в рубце

Рубец представляет собой место, где рубцовая микрофлора имеет возможность осуществлять переваривание углеводов, протеинов и клетчатки, потребляемых животным вместе с кормом. Благодаря этому процессу пищеварения образуется энергия летучих жирных кислот и микробиальный протеин, которые используются животным.

Углеводы. Когда углеводы, в том числе структурные (клетчатка) и неструктурные (сахара и крахмал), подвергаются микробной ферментации, из них образуются летучие жирные кислоты (табл. 5).

К числу основных ЛЖК относятся (в соответствии с их долей) уксусная, пропионовая, масляная, изомасляная, валерьяновая, изовалериановая, а также следы различных других кислот. ЛЖК могут обеспечивать до 80 % от всех потребностей в энергии животного, при этом доля уксусной кислоты может составлять от 50 до 60 % от всей доли ЛЖК. Ее количество преобладает при скармливании травянистых кормов. Уксусная кислота используется в организме для синтеза жирных кислот и является главным предшественником для синтеза жира в тканях

вымени. Некоторое количество уксусной кислоты также используется для метаболизма в мышечных тканях и для отложения жира в теле. Образование достаточного количества уксусной кислоты в рубце является необходимым для поддержания адекватного содержания жира в молоке. Содержание уксусной кислоты может уменьшиться, если в рационе будет недостаток эффективной клетчатки (травянистых кормов). Это может обнаруживаться при кормлении животных рационами с высоким содержанием концентратов или в гранулированном виде, обработанных паром или экструдированных в процессе приготовления. Потребление большого количества масла подавляет образование уксусной кислоты.

Таблица 5

Эффект фуражно-концентратного отношения на соотношение летучих жирных кислот у лактирующих коров

Фуражно-концентратное отношение	Молярное отношение, %		
	Ацетат	Пропионат	Бутират
100:00	71.4	16.0	7.9
75:25	68.2	18.1	8.0
50:50	65.3	18.4	10.4
40:60	59.8	25.9	10.2
20:80	53.6	30.6	10.7

Пропионовая кислота может составлять от 18 до 20 % от общего количества ЛЖК. Она достигает максимального содержания при скармливании зерна. Пропионовая кислота снабжает организм энергией через конверсию в глюкозу крови в печени. Она принимает участие в образовании лактозы (молочный сахар).

Масляная кислота обеспечивает энергией клетки стенок рубца, ее доля достигает 12–18 % от общего количества ЛЖК. Она преимущественно конвертируется в кетоны в процессе абсорбции через эпителий рубца. β -гидроксимасляная кислота составляет более 80 % кетонов. β -гидроксимасляная кислота используется для синтеза запасного жира и жира в молочных железах.

На соотношение ЛЖК в большой степени влияет состав рациона и статус популяции микроорганизмов, синтезирующих метан в рубце. Несмотря на широкие колебания в составе микробных популяций и различий в составе потребляемого корма, соотношение ЛЖК в рубце весьма стабильно. Однако соотношение кислот в сильной степени зависит от pH среды в рубце. Как правило если соотношение травяного корма к концентрированному уменьшается, доля пропионовой кислоты снижается (см. табл. 5). Если соотношение целлюлозы и гемоцеллюлозы увеличивается по отношению к растворимым углеводам и крахмалу, то соотношение уксусной

и пропионовой кислот растёт. Однако образование ЛЖК из конкретно взятого субстрата, как, например, целлюлоза или крахмал, меняется в зависимости от рациона (см. табл. 5). И хотя целлюлоза и гемицеллюлоза, как правило, перевариваются одновременно в травянистых кормах, конечные продукты расщепления могут изменяться в зависимости от рациона.

Большая часть ЛЖК пассивно абсорбируется через стенку рубца. Это постепенное удаление жирных кислот путем абсорбции из рубца является важным для поддержания стабильного рН среды в рубце. Удаление кислот также очень важно для обеспечения постоянного роста целлюлолитических микроорганизмов. ЛЖК, которые остаются в перевариваемой массе и переходят из рубца в нижние отделы пищеварительного тракта, абсорбируются в книжке и в сычуге.

На скорость абсорбции ЛЖК из рубца влияет длина молекулярной цепочки отдельных кислот и рН среды в рубце. Увеличение длины молекулярной цепи кислот приводит к ускорению абсорбции в следующей последовательности: у масляной больше чем у пропионовой и уксусной. Снижение рН среды в рубце и увеличение общего содержания кислот в рубце способствуют ускорению абсорбции ЛЖК. Общее количество каждой ЛЖК, попадающей в кровь, зависит от ее концентрации в рубцовой среде и от количества, которое используется самой стенкой рубца. Масляная кислота используется больше, чем пропионовая и уксусная. В наибольшем количестве в кровь попадает уксусная кислота, а за ней пропионовая. Очень небольшое количество масляной кислоты попадает в кровь.

Молочная кислота ферментируется в уксусную, пропионовую или масляную кислоты. Молочная кислота никогда не накапливается до значительного содержания у молочных коров, которых кормят хорошо сбалансированными естественными кормами. При постепенном вводе в рацион зерновых продуктов развиваются бактерии, утилизирующие молочную кислоту, при этом происходит лишь временное увеличение содержания молочной кислоты. Проблемы возникают, когда скармливаются большие количества крахмала или зерновые концентраты. В крайних случаях общее количество молочной кислоты может достигать от 50–90 % всех рубцовых кислот. Абсорбция большого количества молочной кислоты через стенки рубца приводит к формированию системного ацидоза и приводит к отказу животного от пищи, развитию ламинита и снижению продуктивности.

Образование микрофлорой пищеварительного тракта витаминов, каротиноидов, антибиотиков

Синтез витаминов. Еще Герант и Дутчер (1935) показали, что фекалии крыс оказывали благоприятное действие при скармливании их животным, которые получали рацион, недостаточный по рибофлавинолу. Вагнер с сотр. (1941) установили, что в рубце животных, получавших естественные корма, витаминов группы В содержалось больше, чем в корме.

Особенно большая разница была при скармливании животным синтетического рациона. По данным Тири с сотрудниками (1951), у молочных коров экскреция витамина B_{12} может в 50 раз превышать поступление его с кормом. Стродэ (1955) сообщает, что у телят содержание витамина B_6 в кале увеличивается в двухмесячном возрасте и продолжает нарастать до трехмесячного. В кале телят было найдено больше витамина B_6 , чем поступило с кормом, что свидетельствует о биосинтезе его кишечной микрофлорой. Из микроорганизмов желудочно-кишечного тракта в наибольшем количестве синтезируют витамины группы *B. Bact. coli*, *Propionibacterium*, *Str. bovis*. Однако большая часть витаминов в желудочно-кишечном тракте животных образуется в результате симбиоза различных микроорганизмов. Он установил способность синтезировать витамин B_6 кишечной палочкой, энтерококками и *Bact proteus*, выделенных из фекалий телят. *E. coli* способна синтезировать девять витаминов группы *B*. В рубце жвачных животных витамин B_{12} продуцируют пропионовокислые бактерии. Драйден с сотр. (1962) в результате изучения 48 штаммов бактерий рубца, принадлежащих к 211 виду, пришли к выводу, что основными микроорганизмами рубца животных, синтезирующими витамин B_{12} , являются *Selenomonas ruminantium* и *Peptostreptococcus elsdenii*. Эти культуры продуцируют не только витамин B_{12} , но и пропионовую кислоту. Известна способность *B. megatherium* синтезировать витамин B_{12} , который можно изолировать из помета птиц. В экспериментах Кона и Портера (1954) изолированные из рубца пять штаммов *Str. bovis* и пять штаммов *E. coli* синтезировали никотиновую кислоту, рибофлавин, тиамин, биотин, витамин B_{12} , пантотеновую кислоту, витамин B_6 и фолиевую кислоту.

Роль микрофлоры рубца в обеспечении животных витаминами группы *B* и факторы, влияющие на активность этой группы микроорганизмов

Витамины, образуемые микрофлорой пищеварительного тракта животных, выполняют нижеследующие функции:

Витамин К. Всасывается в тощей кишке, причем всасывание витаминов K_1 и K_2 не зависит от их концентрации в слизистой и серозной оболочках кишечника и является активным процессом. Введение желчи усиливает всасывание K_1 и не влияет на всасывание K_2 и K_3 . Витамин К — единственный жирорастворимый витамин, который синтезируется бактериями рубца и кишечника. Его необходимо добавлять в рационы птицы, хотя в кишечнике у них он тоже синтезируется. В печени откладывается 25–51 % витамина К, причем у разных животных он может депонироваться в разных формах. Известно, что в процессе свертывания крови происходит превращение протромбина в тромбин. Протромбин образуется из протромбиногена при участии витамина К. Этот витамин ускоряет заживление ран. Многие исследователи считают его стимулятором клеточных элементов печени, в которых формируются основные

компоненты, участвующие в процессе свертывания крови. При дефиците витамина К наблюдается торможение процессов дыхания и фосфорилирования. У сельскохозяйственных животных всех видов недостаток витамина К приводит к снижению свертываемости крови и образованию геморрагий.

Витамин В₁ (тиамин). Поскольку в молекуле витамина обнаружены сера и аминокетильная группа его назвали тиамин. Соединение тиамин с фосфором образует кокарбоксилазу — кофермент, который вместе с белком образует декарбоксилазу, участвующую во многих реакциях обмена веществ. При дефиците тиамин пиридоксальдегидная кислота накапливается в крови, тканях и мозге, вызывает токсикоз, нервные расстройства и полиневрит.

Витамин В₂ (рибофлавин). Выделен в 1933 г. и синтезирован в 1934 г. Свое название он получил в связи с тем, что в состав его молекулы входит рибоза. Желтые светочувствительные кристаллы рибофлавина растворимы в воде, имеют горьковатый вкус, сравнительно устойчивы к воздействию высокой температуры. Этот витамин входит в состав ферментов, принимающих участие в процессах окисления и восстановления многих промежуточных продуктов обмена. Он необходим для нормального функционирования половых желез и нервной системы, развития плода, синтеза гемоглобина. При дефиците его в рационе белки, некоторые аминокислоты и жир плохо усваиваются организмом. Витамин В₂ слабо резервируется в организме и при его недостатке в рационе быстро наступает авитаминоз у птицы, замедляется рост животных, ухудшается использование питательных веществ.

Витамин В₃ (пантотеновая кислота). Это стимулятор роста дрожжей и антидерматитный фактор известен давно. В чистом виде выделен в 1939 г., синтезирован в 1940 г. Недостаток витамина В₃ в организме животных может возникнуть, если корма подвергаются варке или автоклавированию, при поражении желудочно-кишечного тракта или печени, а также при дефиците в рационе других витаминов (В₁₂, С, фолиевой кислоты). В₃-авитаминоз вызывает общие для животных симптомы: замедление роста, потерю живой массы, дерматит, огрубение шерсти, нарушение координации движений, понос, рвоту, возникновение язв в кишечнике, торможение образования антител, гипертрофию надпочечников и их гипофункцию.

Витамин В₅ (никотиновая кислота, ниацин, витамин РР). Синтезирован в 1867 г., но как биологически активное вещество стал известен лишь в 1937 г., когда из печени было получено кристаллическое вещество, излечивающее пеллагру собак. Попадая в организм животного, никотиновая кислота или ее амид превращаются в кодегидрогеназу I — никотинамидаденин-динуклеотид (НАД) или в кодегидрогеназу II — никотинамидаденин-динуклеотидфосфат (НАДФ). Эти кодегидрогеназы участвуют более чем в 150 важных ферментных реакциях превращения углеводов, жиров и многих продуктов внутриклеточного обмена, катализируют окислительные процессы в организме, способствуют

образованию пищеварительных соков, улучшают кровообращение, участвуют в других реакциях.

Витамин В₆ (пиридоксин, адермин). Выделен из дрожжей в 1938 г. Пиридоксин непосредственно не участвует в обмене веществ. В организме он превращается в пиридоксаль или пиридоксамин. Витамин В₆ в растениях содержится в виде пиридоксина, в животных тканях — в форме пиридоксаль-5-фосфата и пиридоксамин-5-фосфата. В животных тканях из всех фосфопиридоксальных ферментов наибольшее значение и распространение имеют трансминазы. Они свидетельствуют об уровне обеспеченности животных витамином В₆.

Общие симптомы В₆-авитаминоза следующие: задержка роста, изменения кожи, шерсти, нарушение обмена триптофана с выделением кантуреновой кислоты с мочой, конвульсивные припадки, нарушение воспроизводительных функций.

Витамин В₁₂. Состоит из кобальтсодержащего циклического соединения (кобамида) и перпендикулярно к нему расположенного нуклеотидного соединения, основанием которого является 5,6-диметилбензимидазол. Обе части соединения связаны между собой аминопропанолом и обозначаются кобаламином. При соединении с кобальтом группы циана образуется цианкобаламин. Содержание кобальта в витамине В₁₂ обуславливает красный цвет его кристаллов и растворов. Биологическая активность производных витамина В₁₂ почти такая же, как и у цианкобаламина.

В анаэробных условиях кишечника жвачных и других животных микроорганизмами продуцируются главным образом псевдовитамины В₁₂, которые в большом количестве находятся в содержимом кишечника и фекалиях, но в тканях организма их нет. Это объясняется тем, что стенка кишечника проницаема только для настоящего витамина. Если же они попадают в ткани, то быстро удаляются из организма вследствие слабой фиксации тканями. Псевдовитамины В₁₂ являются ростовыми факторами для некоторых микробов, но они не обладают витаминной активностью.

В организме витамин В₁₂ осуществляет две весьма важные функции: метилирование гомоцистеина с образованием метионина и изомеризацию метилмалоновой кислоты в янтарную. Синтез метильной группы *in vitro*, используемый в первой реакции, осуществляется системой фолиевой кислоты из одноуглеродистых остатков, которые последовательно восстанавливаются на ней до метилтетрагидрофолиевой кислоты (метил-Н₄ ФК). Метильная группа метил-Н₄ ФК вначале переносится на витамин В₁₂, а с него — на гомоцистеин с образованием метионина. При недостатке витамина В₁₂ нарушается ресинтез метионина, так как он является единственным в организме метилирующим агентом; снижается синтез холина, креатина, адреналина, метилированных РНК, ДНК и др. Кроме того, происходит накопление метил-Н₄ ФК, которая не может иначе отдать метильную группу, как только в реакции с витамином В₁₂. Вследствие этого истощаются

другие формы фолиевой кислоты, принимающие участие в синтезе пуринов, пиримидинов и др. Все это ведет к ряду нарушений, в том числе синтеза нуклеиновых кислот и белка.

Витамин В_с (фолиевая, птероилмоноглутаминовая кислота, фолацин). В 1941 г. из листьев шпината было выделено чистое вещество, стимулировавшее рост *L. casei* и получившее название фолиевой кислоты (от латинского *folium* — лист). Она была аналогична выделенному ранее из печени активному веществу, названному витамином В_с. В 1945 г. фолиевая кислота получена синтетически и установлено ее химическое строение. Витамин В_с дает начало большому количеству активных производных (птеропротеинов), ускоряющих перенос одноуглеродистых остатков муравьиной кислоты, формальдегида и метальной группы. Их производные участвуют в синтезе пуринового и пиримидинового ядра нуклеиновых кислот и холина, вызывают распад гистидина и образование форменных элементов крови. Антагонисты фолиевой кислоты (аминоптерин, аметоптерин) нашли применение при лечении лейкозов.

Витамин Н (биотин). Было замечено, что при скармливании яичного белка у крыс возникают характерные кожные заболевания и облысение. Заболевание предотвращалось при даче им дрожжей и печени. Из них и было извлечено активное вещество, оказавшееся аналогичным ранее выделенному из яичных желтков фактору роста дрожжей, названному биотином. Как фактор, предупреждающий кожные заболевания, его назвали витамином Н (от первой буквы слова *Haut* — кожа), одновременно сохранив и название биотин (*bios* — жизнь).

Определить потребность жвачных в витаминах группы В довольно сложно, так как она тесно связана с биосинтезом этих витаминов микроорганизмами, который, в свою очередь, зависит от состава и структуры рациона. Активность микроорганизмов и биосинтез витаминов В₂, В₆, пантотеновой и никотиновой кислот усиливаются при введении в рубец козы экстракта клевера. Более активный биосинтез витамина В₁₂ наблюдался при включении в рацион быков люцернового сена, чем лугового. Рацион из измельченного люцернового сена в большей степени стимулировал образование рибофлавина, чем рацион из цельного сена или дробленой кукурузы в початках. При скармливании коровам долго хранившегося сена синтез тиамин в рубце снижается. В исследованиях на валухах наименьшее количество витамина В₂ было обнаружено в рубце при использовании рациона, состоящего только из степного сена. Дополнительное введение в него сортового силоса, кукурузных початков и соевой муки или только кукурузных початков и соевой муки в 3–5 раз увеличивало количество витамина В₁₂ в рубце по сравнению с принятым. Оптимальный синтез тиамин наблюдался в рубце телят при отношении в рационе сена к комбикорму 1:1 и 3:2. При отношении клеверо-тимофеечного сена и комбикорма 2:1 отмечалось более активное образование и рубце телят рибофлавина. Увеличение сена в рационе или концентратов приводило к снижению уровня В₂ в рубце.

При работе с овцами выявлена прямая зависимость биосинтеза витаминов V_1 , V_2 и никотиновой кислоты в рубце от фактической обеспеченности животных протеином. Многочисленными исследованиями показано, что замена 20 % общего азота рациона азотом некоторых азотсодержащих солей или мочевиной не оказывает отрицательного воздействия на синтез витаминов микроорганизмами желудочно-кишечного тракта. При скармливании силоса, обогащенного серосодержащими аминокислотами, в рубцовой жидкости повышается концентрация тиамин и витамина V_{12} .

Пропионовокислый аммоний также стимулирует синтез витаминов V_1 , V_2 и V_{12} в рубце крупного рогатого скота. С увеличением дозы сернокислого аммония содержание в рубце витамина V_2 уменьшалось, а V_1 и V_{12} возрастало, вероятно, в результате благоприятного действия серы на жизнедеятельность микроорганизмов. Повышение содержания (свыше 20 %) азота в виде уксусно-кислого аммония и мочевины в рационе в большинстве случаев отрицательно сказалось на синтезе всех этих витаминов. При использовании рациона, бедного углеводами, в рубце синтезировалось 16,6 мкг/г витамина V_2 со средним содержанием — 17,0 и с высоким — 24,4 мкг/г, а на фоне углеводистых кормов добавка в рацион азота в виде мочевины способствовала образованию рибофлавина в рубце. Эндогенный биосинтез витамина V_{12} находится в большой зависимости от обеспеченности животного кобальтом. Что касается действия антибиотиков на синтез витаминов микроорганизмами желудочно-кишечного тракта жвачных, то результаты опытов противоречивы. При скармливании с рационом хлортетрациклина (по 400 мг бычкам и 200 мг баранам ежедневно) обнаружено снижение образования тиамин в рубце соответственно на 35 и 40 %. Такое же уменьшение витамина V_1 наблюдалось и в моче. Биосинтез рибофлавина под действием хлортетрациклина увеличивался на 100 % и рубце баранов и на 50 % в рубце бычков. Резко возросло его содержание в кале. Включение окситетрациклина в рацион семинедельного теленка незначительно стимулировало синтез витаминов V_1 и V_2 . Уровень этих витаминов в рубце телят старшего возраста при даче антибиотика значительно повышался. Высокая доза пенициллина в рационе ухудшала переваримость клетчатки, но не влияла на синтез витамина V_{12} в рубце.

Микрофлора не только рубца, но и слепой кишки активно реагирует на состав рациона. Следовательно, видовой состав микрофлоры и ее витаминсинтезирующая активность во многом зависят от входящих в рацион кормов, их качества и физиологического состояния животных.

Известно, что многие представители эпифитной микрофлоры (грибы, дрожжи, микобактерии, коринобактерии и др.), которые попадают с кормом в пищеварительный тракт животных, обладают способностью синтезировать каротины. Известно также, что каротинов в содержимом желудочно-кишечного тракта жвачных животных может быть больше, чем в съеденном корме. На основании таких данных

высказано предположение о возможном синтезе каротинов микрофлорой пищеварительного тракта.

Характеристика и основные функции отдельных видов каротинсинтезирующих микроорганизмов. Исследуя нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта животных, выделили каротинсинтезирующие микроорганизмы из рубца тонкой, толстой, слепой и прямой кишок овец. Было выделено 190 штаммов микроорганизмов, образующих желтые пигменты, 126 из которых показали каротинсинтезирующую активность. Эти штаммы синтезировали 0,5–98,6 мкг каротинов на 100 мл питательной среды.

Была проведена идентификация каротинсинтезирующих культур, из которых 62 % отнесли к семейству *Bacteriaceae* рода *Flavobacterium* и группе не идентифицированных микроорганизмов, а 38 % — к семейству *Coccaceae*, из которых 28,8 % оказались представителями рода *Streptococcus* и *Micrococcus*. Наибольшее количество продуцентов каротинов было изолировано из рубца, затем примерно в одинаковых количествах — из содержимого тонкой и слепой кишок, несколько меньше — прямой и толстой. В 1 мл содержимого рубца, тонкой, слепой и прямой кишок количество пигментных бактерий достигает 10^6 и более. Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что в желудочно-кишечном тракте жвачных функционируют микроорганизмы, синтезирующие каротин, оказывая положительное влияние на обеспеченность им организма. Эти микроорганизмы представлены видами родов *Flavobacterium*, *Brevibacterium*, *Micrococcus* и неидентифицированной группой бактерий. Выделены они были из всех отделов желудочно-кишечного тракта животных и во все сезоны года. В опытах *in vitro* эти микроорганизмы в условиях анаэробно-синтезируют каротины, что имеет важное значение в определении их роли в процессах питания. Возможность стимуляции каротиногенеза микроорганизмами пищеварительного тракта путем скармливания ацетата натрия, антибиотиков и живых микроорганизмов открывает перспективы регулирования микробиологического синтеза каротинов в желудочно-кишечном тракте и обеспечении потребности животных в каротине и витамине А принципиально новым способом.

Антибиотики. Пищеварительный тракт животных населяет микрофлора, которая постоянно образует определенное количество антибиотических веществ. Концентрация этих веществ сильно колеблется в зависимости от состава корма. Антибиотики стимулируют синтез витаминов кишечной микрофлорой. Так же, как и витамины, ферменты и гормоны, они выполняют специфическую функцию в обмене веществ. Таким образом, роль антибиотических веществ в организме весьма разнообразна, поэтому они получили широкое применение в животноводстве как ростостимулирующие добавки.

Молочнокислые бактерии. Широким спектром антагонистического действия обладают молочнокислые бактерии пищеварительного тракта. Наиболее распространены из них следующие: *Streptococcus lactis*, *Bact. acidophilum*, *Lactobacterium bulgaricum*, *Lactobacterium casei*. Они

подавляют развитие таких видов микроорганизмов, как гемолитические стрептококки, протей, пневмококки, патогенные кишечные палочки, возбудители тифа и паратифа, коринобактерии, стрептококки, микрoкокки, туберкулезные палочки, стафилококки и др. Антагонистические свойства ацидофильной палочки сильнее проявляются при интенсивном размножении ее в пищеварительном тракте. Она устойчива к кислой среде, благодаря чему сохраняет жизнеспособность в желудке и тонком отделе кишечника. Некоторые авторы объясняют антагонистическое действие ацидофильных бактерий образованием главным образом бактерицидных веществ. Метаболиты ацидофильной культуры подавляли рост патогенных *E. coli* и *Staph. aureus* в разведениях 1:9, когда титруемая кислотность практически была сведена к нулю. При обогащении пищеварительного тракта ацидофильными бактериями активизируется секреторная деятельность желез желудка и кишечника, активируются ферментные функции, усиливается перистальтика.

Бифидобактерии являются также облигатными представителями кишечной микрофлоры. Они синтезируют витамины группы В и обладают антагонистическим действием, которое связано с образованием как кислот, так и антибиотических веществ. При изучении способности различных штаммов бифидобактерий к кислотообразованию установлено, что они продуцируют уксусной кислоты больше (60 %), чем молочной (около 40 %). Это один из признаков, отличающих их от молочнокислых бактерий. Титр антибиотической активности бифидобактерий по отношению к кишечной палочке колеблется в пределах $1/4-1/16$, а протеолитическая активность ниже, чем у молочнокислых палочек (200–340 и 400–600 мкг/мл тирозина). Бифидобактерии безвредны; находясь в больших количествах в кишечнике, они не вызывают заболеваний и имеют важное физиологическое значение для организма — препятствуют развитию гнилостных и газообразующих микробов, подавляют грамотрицательную микрофлору, продуцируют витамины группы В, улучшают перистальтику и способствуют всасыванию кальция, витамина D и железа.

Кишечная палочка. Это представитель нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Она обладает весьма широким спектром антагонистического действия на различные микроорганизмы, подавляет развитие. Антагонизм кишечной палочки впервые был установлен Бинштоком в 1889 г. в отношении *B. putrificus* и других гнилостных микроорганизмов. Колиантагонизм объясняется рядом факторов: изменением рН среды, электропотенциала, митогенетическим излучением, удалением питательных веществ из среды и выделением антибиотиков. Установили, что антагонизм кишечной палочки в искусственных средах проявляется при сбраживании сахара, когда происходит подкисление среды. Однако в дальнейших исследованиях параллелизма между отношением рН и усилением антагонистического действия кишечной палочки не наблюдалось. Антагонистическая активность кишечной палочки

обусловлена изменением окислительно-восстановительного потенциала среды. При повышении потенциала антагонистическая активность кишечной палочки усиливалась; когда активность микрофлоры падала — снижался и окислительно-восстановительный потенциал. Опытами на агаровых пластинках показано, что кишечная палочка оказывает влияние на рост тифозной палочки на расстоянии. Установлено, что митогенетическое излучение *Bact. coli* в зависимости от интенсивности может подавлять или стимулировать рост других микробов. Истощение питательной среды как момент антагонистического влияния микробов друг на друга отмечалось многими исследователями — частичное угнетение роста шигелл в смешанных культурах начиналось в период, когда клетки антагониста накапливались в максимальном количестве. Полное угнетение роста достигалось при пропускании в среду вместо воздуха азота с примесью углекислого газа. При этом если в среду добавляли глюкозу или пропускали воздух, то угнетающее действие прекращалось. Многие микроорганизмы не способны расти и развиваться при отсутствии определенных витаминов и аминокислот. Кишечная же палочка хорошо приспособляется к этим условиям. Она имеет развитую ферментную систему и может расти на самой скудной питательной среде.

Колицины (антибиотики, выделяемые кишечной палочкой) продуцируются и другими видами кишечных бактерий, возбудителями тифопаратифозных инфекций, сальмонеллами, шигеллами, протеем, к которым чувствительна типичная кишечная палочка. Образуются они и патогенными штаммами кишечной палочки. Рядом исследователей отмечено усиление синтеза колицинов и распространение колициногенности при желудочно-кишечных заболеваниях разной этиологии. Наличие колициногенности среды патогенных микробов и подавление этими колицинами нормальной кишечной палочки — весьма нежелательное явление для организма животных. Колициногенность свободно передается от одного вида энтеробактерий к другому, от представителей нормальной кишечной флоры к патогенной, и наоборот. Из-за такого свойства колицины не могут быть антагонистами в межвидовой борьбе.

Колицины имеют большое сходство с фагами. В действии их, как и фагов, существует строгая специфичность, то есть ими поражаются близкородственные виды. Синтез колицинов и лизогения способны индуцироваться одними и теми же индукторами, например ультрафиолетовыми лучами. Кроме колицинов, кишечная палочка продуцирует бактерицидные вещества. При культивировании кишечной палочки обнаружили антибиотик колиформин. Он активен в отношении грибов. Ряд авторов антагонизм кишечной палочки объясняет непосредственным контактом ее с подавленным микробом. Кишечная палочка не обладает наследственно закрепленной способностью выделять антибиотик в чистой культуре и для проявления своей антагонистической активности нуждается в непосредственном контакте с микробом, который она подавляет.

Микроорганизмы пищеварительного тракта находят широкое применение в практике. Еще Мечников предложил использовать молочнокислые бактерии для борьбы с гнилостной микрофлорой кишечника. По его мнению, эта микрофлора выделяет ряд ядовитых продуктов обмена, которые постоянно отравляют организм. Для изменения микрофлоры кишечника ученый рекомендовал использовать молочнокислую бактерию — болгарскую палочку.

Идея приживления в желудочно-кишечном тракте сельскохозяйственных животных полезных видов микроорганизмов с целью повышения резистентности организма и улучшения использования кормов привлекает внимание многих исследователей. Ведутся разработки по применению бактериальных препаратов в качестве кормовых добавок с целью активизации процессов пищеварения, улучшения переваримости и усвояемости корма, а также стимуляции роста молодняка. Для производства препаратов используют в основном молочнокислые бактерии как представителей нормальной флоры. Так, в США в 1975 г. запатентован способ приготовления кормовой добавки, состоящей из двух культур молочнокислых бактерий — *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*. Культивируют их в течение 3–5 ч на снятом или цельном молоке, сыворотке или бульоне, затем высушивают при низкой температуре до получения порошкообразной массы.

В Чехословакии разработана технология получения препарата, названного микробиотиком, основу которого составляет концентрат бактерий *Streptococcus faecium*. Введение этого препарата в рационы животных способствует увеличению приростов и улучшению использования кормов. В США в 1973 г. запатентована кормовая добавка, приготовленная на основе культуры *Streptococcus faecium*. Эти бактерии обладают способностью размножаться в пищеварительном тракте животных, синтезируют молочную кислоту, подавляют патогенные кишечные бактерии и нормализуют кишечную микрофлору. Особенно эффективно скармливание этого препарата телятам-молочникам. При использовании четырех штаммов лактобацилл изготовлен препарат, названный пробиотиком. Этот препарат оказывает стимулирующее действие на рост животных. Изучена возможность использования ассоциаций рубцовых бактерий, взятых от быка, адаптированного к зерну, и рубцовых бактерий *Peptococcus asaccharolyticus* для быстрой адаптации крупного рогатого скота к высокоэнергетическому рациону. В опыте животным ввели зондом по одному литру культуры бактерий или литр свежего, процеженного через 4 слоя марли, рубцового содержимого от быка-донора. После этого животные в течение 21 дня получали высокоэнергетический рацион (кукуруза — 68,4 %, соя — 15 %, лузга хлопковая — 15 %, известняк — 1 %, минеральные соли — 0,6 %, витамин А — 3300 ИЕ/кг). Приросты и использование корма были выше в обеих опытных группах на 30,5 и 21,5 %. Использовали также лиофилизированное рубцовое содержимое от взрослых животных для ускорения адаптации телят в условиях

раннего отъема. Телята опытной группы получали препарат лиофилизированного рубцового содержимого в течение пяти дней. Опыт продолжался 3 мес. За период опыта в опытной группе была получена экономия заменителя цельного молока 20 % при одновременном увеличении прироста живой массы на 5 %. Влияние лиофилизированного рубцового содержимого на рост молодняка крупного рогатого скота и овец при интенсивном откорме бычкам, переведенным на новый рацион заключительного периода откорма, в течение 5 дней давали по 3 г препарата «Валонор» на голову в день, содержащего 1,5 г лиофилизированного рубцового содержимого, а ягнятам — по 1 г препарата. Дача препарата повышала среднесуточные приросты у бычков с 1,0 кг (у контрольных животных) до 1,47 кг в опыте, у ягнят — с 245 г в контроле до 386 г в опыте. Препараты *Bact. acidophilum* широко изучены и внедряются в практику. Изучено формирование микрофлоры пищеварительного тракта у новорожденных телят при скармливании им культур *Bact. acidophilum*. Опыт был проведен на телятах в возрасте 1–30 дней, содержащихся изолированно (в специально построенных камерах с подачей в них очищенного подогретого воздуха), и в обычных условиях хозяйства. Установлено, что условия содержания и скармливание ацидофильной культуры оказывают существенное влияние на формирование микрофлоры желудочно-кишечного тракта в первые сутки жизни животных. Через трое суток количество молочнокислых бактерий в кале телят, содержащихся изолированно, особенно тех, которые получали ацидофилин, было значительно больше, чем в кале телят, выращиваемых в хозяйстве. По количеству кишечной палочки таких различий не наблюдалось.

Получены интересные данные о соотношении количества кишечной палочки и молочнокислых бактерий. У телят, помещенных в изолятор и получавших ацидофильную культуру с первых дней жизни, численность кишечной палочки и молочнокислых бактерий стабилизируется и соотношение их равно 1:1 до 30-дневного возраста. У телят, находившихся в изоляторе, но не получавших ацидофильной культуры, соотношение этих видов микроорганизмов в пищеварительном тракте составило 2:1, а у телят в условиях хозяйства — 5:1. Было выявлено, что соотношение количества кишечной палочки и молочнокислых бактерий характеризует физиологическое состояние организма и в частности пищеварительного тракта телят. При соотношении этих групп микроорганизмов 5:1 наблюдались частые расстройства пищеварения, а при соотношении 1:1 состояние телят было хорошее. Оценка состояния здоровья молодняка по соотношению кишечной палочки и молочнокислых бактерий — новый метод, позволяющий прогнозировать болезни желудочно-кишечного тракта молодняка крупного рогатого скота.

В последнее время был разработан и внедрен в производство новый микробиологический препарат, полученный в результате культивирования штамма *Bacillus pantothenicus* № 1–85, предназначенный для иммобилизации и включения в состав гранулированных комбикормов.

В результате этой разработки получен препарат Целлобактерин Т, который сохраняет свои свойства даже при термообработке, сопровождающей технологические процессы приготовления комбикорма.

Газы рубца. Соотношение газов зависит от условий в рубце и процессов ферментации. Обычно количество углекислого газа в 2 или 3 раза превышает количество метана. Примерно от 500 до 1000 л газа производится благодаря ферментации и выводится из организма наружу каждый день с помощью отрыжки.

Выведение газов таким способом является важным для предотвращения вздутия рубца. Эпителий, который выстилает поверхность рубца, характеризуется большим количеством сосочков, которые обеспечивают всасывание питательных веществ. Распределение сосочков, их размер и число в большой степени зависит от соотношения грубых концентрированных кормов в рационе, способа кормления, доступности корма, а также в его переваримости.

Кормление жвачных животных не должно меняться в значительной степени, например, от высокого содержания грубых кормов к высокому содержанию концентратов, или от рациона, рассчитанного для сухостойного периода, к рациону, характерному для стадии раздоя. Такие изменения должны проводиться постепенно для предоставления возможности рубцовым сосочкам адаптироваться к изменению питательной ценности корма. Как правило, адаптационный период должен составлять не менее 2–3-х нед.

Развитие рубцовых сосочков связано с образованием определенных кислот в результате ферментации корма. Увеличение доли масляной и пропионовой кислот, которое наблюдается при концентратном рационе кормления, увеличивает приток крови к эпителию рубца, что стимулирует образование сосудов и развитие клеток эпителия (пролиферация). Сосочки либо растут в размере и числе, либо уменьшаются в размере, в зависимости от рациона и состава ферментируемых кислот в рубце.

Образование метана связано с восстановлением углекислоты — примерно 4,5 г на 100 г переваренных кормов. При поедании большого количества бобовых, трав, загнивших кормов, карбамида, длительном отсутствии в рационах поваренной соли развивается алкалоз (защелачивание) рубца, при котором также нарушается рубцовое пищеварение. Экосистема рубца может быть нарушена при резком изменении рациона, заболеваниях пищеварительного аппарата, при некоторых терапевтических вмешательствах (особенно при использовании антибиотиков), поступлении в организм животных вместе с кормом гербицидов, инсектицидов, пестицидов и т. п., при воздействии различных экстремальных факторов. Таким образом, экосистема рубца может быть нарушена целым рядом специфических и неспецифических воздействий, при этом считается, что адаптивные возможности инфузорий по сравнению с бактериями ниже. Не анализируя весь комплекс факторов, нарушающих экосистему рубца, ограничимся одним примером. Известно, какое

важное значение для животного в выборе кормов имеет качественный состав и питательная ценность растений. Однако питательная ценность не является единственным фактором, определяющим, какому растению животное отдает предпочтение. Оказалось, что питательная ценность многих не поедаемых видов растений не уступает тем, которым животное отдает предпочтение. Но в не поедаемых растениях обнаружены ароматические вещества (эфирные масла), подавляющие развитие симбионтов рубца.

В зеленых кормах найдены вещества, обладающие эстрогенными и антибактериальными (фитонцидными) свойствами. Так, установлено, что еловая хвоя, скормленная зимой яловому крупному рогатому скоту, кобылам и свиноматкам стимулировала охоту и оплодотворение животных. Кал крупного рогатого скота, поедаемый цыплятами с кормом, вызывает выраженное андрогенное действие, способствуя формированию гребешков. Из зеленой люцерны выделено гормональное вещество, способное вызвать развитие вторичных половых признаков у баранчиков-кастратов.

Подведем некоторые итоги. Широкое использование растительных кормов млекопитающими могло осуществиться только благодаря их связи с симбионтами пищеварительного тракта. Бактерии и инфузории рубца становятся как бы дополнительными микроорганами, обладающими функциями гидролиза, трансформации и синтеза. Однако высокая специализация жвачных к симбионтному пищеварению, как и всякая другая, делает их легко уязвимыми. Резкие нарушения установившегося баланса симбиотических микроорганизмов, вызванные, например, резкой сменой диеты, могут привести к гибели всех бактерий и простейших как поставщиков организму-хозяину питательных веществ и даже к гибели самого хозяина от голода.

Кетоз у молочных коров на последней стадии беременности. В отличие от растущих жвачных, у высокопродуктивных коров, в особенности в начале лактации, а также у овцематок на последней стадии беременности наблюдаются кетозы (ацетонемия или ацетонурия). Они представляют собой нарушение обмена веществ, для которого характерно повышение содержания кетоновых тел в жидкостях тела и снижение уровня глюкозы в крови.

К кетоновым телам относятся β -оксималяная кислота, ацетоуксусная кислота и ацетон. Поскольку при этом нарушении обмена веществ возрастает не только содержание ацетона, но и других соединений, его называют не ацетонурией, а кетозом, что более правильно. Кетоз наиболее часто встречается у крупного рогатого скота там, где держат высокопродуктивных коров. В США ежегодно отмечается около 1 млн заболеваний кетозом (4 % поголовья коров), причем в отдельных стадах этот процент может быть выше. Эти данные носят ориентировочный характер, поскольку неизвестно, какова точность использованных диагностических показателей и какое количество субклинических случаев

учтено. По-видимому, ни порода, ни местные условия на уровень заболеваемости не влияют.

Формы и клиническая картина. Кетоз у молочных коров определяется по ряду показателей:

— по этиологии — как следствие нарушения гормонального обмена, а также кормления силосом, содержащим масляную кислоту, избытка белков в корме или недостаточного питания;

— по уровню питания — как недокорм или перекорм.

Чаще всего применяется для классификации последний критерий, так как нарушение особенно распространено среди высокопродуктивных стад. О первичном, или спонтанном, кетозе обычно говорят в случае причинно-чистого кетоза у коров, находящихся в хороших условиях кормления; о вторичном — если он возникает как следствие других заболеваний, в частности метрита, вторичного задержания последа, нефрита, затвердения матки, заболевания преджелудков, легких или молочной железы и сопровождается повышением температуры тела. Примерно одна треть всех известных случаев кетоза носит вторичный характер. При кетозе беременных овец обнаруживаются, кроме того, нарушения функции центральной нервной системы, состояние слабости, ослабление зрения и рефлекторной активности и залеживание.

Образование кетоновых тел и гипогликемия. Присутствие в жидкостях тела кетоновых тел в ограниченных концентрациях считается нормальным, как и их образование при мобилизации резервных жиров для удовлетворения энергетических потребностей организма. Кетоновые тела могут использоваться различными тканями, например молочной железой для синтеза жира или в качестве дыхательного субстрата (20–30 % CO_2 выдыхаемого воздуха). Таким образом, при кетозе речь идет не о нарушении утилизации кетоновых тел, а об их избыточном образовании. Кетоновые тела являются индикаторами для диагноза нарушенного обмена веществ. Они образуются в эпителии рубца, печени и молочной железе.

В рубцовом эпителии здорового жвачного кетоновые тела образуются из жирных кислот корма, преимущественно из масляной кислоты, которая либо потребляется с силосом, либо в большом количестве образуется в рубце из специфических, богатых сахарами кормовых средств. При выраженном кетозе большая часть избыточных кетоновых тел образуется в печени из свободных жирных кислот. В этом отношении имеют значение два фактора:

— мобилизация свободных жирных кислот из депонированных жиров тела;

— изменение путей использования свободных жирных кислот; при недостаточном обеспечении глюкозой организм стремится компенсировать энергетический дефицит путем сжигания жирных кислот.

Одновременно с этими факторами снижается интенсивность липогенеза, возникает избыток ацетил-КоА и ацетоацетил-КоА. В нормальных условиях ацетил-КоА поступает в лимоннокислый цикл в качестве

источника энергии и соединяясь с оксалоацетатом образует цитрат. Несмотря на усиленный глюконеогенез, преимущественно за счет белков, в цикл поступают недостаточные количества оксалоацетата. Это ограничивает окисление ацетил-КоА, в результате чего усиленно накапливается ацетоацетил-КоА. В дальнейшем в ходе обмена веществ он превращается в ацетоуксусную кислоту, которая восстанавливается с образованием β -оксимасляной кислоты или декарбоксилируется до ацетона. Полагают, что увеличение концентрации кетоновых тел действует по типу обратной связи, ограничивая мобилизацию жира и предотвращая глубокое нарушение обмена веществ.

Гипогликемия при кетозе встречается у высокопродуктивных коров при хорошей и очень хорошей упитанности. По данным исследований кинетики процесса с помощью меченых соединений, причиной гипогликемии является увеличение пространства распределения глюкозы. Организм не в состоянии полностью перестроить эндокринную систему в соответствии с более интенсивным обменом веществ. Это связано с повышенной активностью щитовидной железы и гипофиза. Повышенная секреция гормонов роста и щитовидной железы не сопровождается эквивалентной секрецией глюкокортикостероидов, в результате чего ограничивается глюконеогенез из пропионата и лактата и не удовлетворяется потребность молочной железы в глюкозе (1,2 кг при удое 20 кг). Всасыванием глюкозы в тонком отделе кишечника (около 500 г у крупного рогатого скота) удовлетворяется лишь малая часть потребности. Следствием такой гипогликемии является выделение адреналина и ростового гормона, что приводит к мобилизации депонированных жиров тела. Спонтанному кетозу больше подвержены коровы, у которых в последнюю стадию лактации и в течение сухостойного периода отложилось много жира. Из-за уменьшенного в связи с этим объема рубца такие коровы поедают меньше корма и не располагают достаточным количеством предшественников для синтеза углеводов.

Изменения в печени. У страдающих кетозом коров возрастает содержание жира, которое увеличивается в 7 раз по сравнению с этим показателем у здоровых животных. В печени больных кетозом коров превращения идут в двух направлениях: в направлении увеличения концентрации кетоновых тел и снижения концентрации глюкотенных оксикислот (пирувата, оксалоацетата и α -оксиглутарата) и аминокислот (аланина, глутаминовой кислоты) или их производных. Соотношение β -оксибутират : ацетоацетат сужается от 51 до 5,3. В активности ключевых ферментов, имеющих отношение к глюконеогенезу (пропионилкарбоксилаза, фосфоенолпируваткарбоксилаза, глутаматоксалоацетаттрансаминаза), не отмечено каких-либо четких различий между здоровыми и больными животными.

У заболевших коров содержание глюкозы может достигать до 25–35 мг, что связано как с высокой потребностью молочной железы в глюкозе для синтеза лактозы, так и с меньшим потреблением корма.

Отменена существенная корреляция между содержанием витамина B_{12} и глюкозы в сыворотке крови. У кетозных коров уже перед отелом отмечается самый низкий уровень витамина B_{12} .

Усиление глюконеогенеза за счет белков тела не может обеспечить поддержание более или менее нормального уровня глюкозы в крови. Второе характерное изменение в крови кетозных коров проявляется в форме повышенной концентрации кетоновых тел. Третьим компонентом плазмы крови, который подвержен изменениям при кетозе, являются свободные жирные кислоты, чья концентрация возрастает от 3–10 до 20–40 мг на 100 мл. В условиях нормального кормления корреляция между глюкозой и свободными жирными кислотами не столь тесна. У голодающих или кетозных коров корреляция между сахаром крови и свободными жирными кислотами или кетоновыми телами резко отрицательна, а между кетоновыми телами и свободными жирными кислотами положительна. Однозначно установлено, что у голодающих или кетозных коров из свободных жирных кислот в печени в большом количестве образуются кетоновые тела. Концентрацию свободных жирных кислот у кетозных коров удавалось снизить путем вливаний карнитина. Очевидно, карнитин стимулирует β -окисление жирных кислот с длинной цепью в мышцах. У кетозных коров, по-видимому, возникает дефицит карнитина, который у них выделяется с молоком в количествах, больших чем у здоровых животных.

Доля триглицеридов в липидах снижается, особенно в первой фазе кетоза. Однозначно показано далее, что во всех фракциях липидов доля жирных кислот $C_{16}:0$ и $C_{18}:1$ возрастает, а $C_{18}:0$ и $C_{18}:2$ сокращается; это связано с высоким содержанием $C_{16}:0$ и $C_{18}:1$ — жирных кислот в запаасаемых жирах.

По нетто-поступлению глюкозы и ацетата здоровые и кетозные коровы вполне сравнимы. Новым является факт образования ацетоацетата в молочной железе при кетозе. β -оксибутират и свободные жирные кислоты поступают значительно быстрее у кетозных коров, чем у здоровых, в то время как в нетто-поступлении ацетата существенных различий не наблюдается. Это подтверждается и характерными различиями при сравнении с состоянием кетоза при голодании. Продукция кетоновых тел (ацетоуксусной кислоты) в лактирующей железе достигает 173 г в день. Спустя 48 ч после внутривенной инъекции ^{14}C -ацетата в молочном жире здоровых, голодающих и кетозных коров обнаруживали соответственно 11, 4 или 2 % введенной дозы. Следовательно, выделение ацетоацетата через вымя можно объяснить тем, что у кетозных коров поступает в молочную железу столько же ацетата, что и у здоровых, но использоваться он может в значительно меньшем количестве. Решающее значение для скорости выделения молока имеет доступность глюкозы. Отсюда следует, что определяющим фактором высокой молочной продуктивности является способность коровы синтезировать глюкозу и обеспечивать ее быстрое поступление в вымя.

Из сельскохозяйственных животных кетозом страдают только жвачные и в связи с этим важно рассмотреть роль рубца в патогенезе этого заболевания. Введение в рубец ацетата не вызывало развития заболевания. Бутират, напротив, однозначно кетогенен, хотя в начале вливания возможно легкое повышение уровня сахара в крови. Концентрация ЛЖК при кетозе снижается, хотя причиной этого скорее следует считать пониженное потребление корма. Влияние различных типов рациона или различных кормовых средств на возникновение кетоза еще не выяснено окончательно. Наряду с масляной кислотой, поступающей с силосом, уровень бутирата в рубцовой жидкости может повышаться при кормлении свеклой, гранулированной кукурузой и при высоком содержании жиров в концентратах.

Хотя в настоящее время нет единого мнения о главной причине, вызывающей кетоз, известен ряд факторов, стимулирующих это заболевание.

Высокопродуктивной корове для обеспечения синтеза лактозы в сутки требуется 2 кг глюкозы и, очевидно, поэтому кетоз — это заболевание высокопродуктивных коров. Кроме того, он экспериментально может воспроизводиться при глюкозурии, снижающей уровень сахара в крови.

Недостаточная адаптация эндокринной системы. Истощение гипофиза и коры надпочечников здесь проявляется в уменьшении секреции АКТГ и глюкокортикоидов. Возможным объяснением является предотвращение последствий стресса, вызываемого высокой продуктивностью. Роль тироксина неясна, но его избыток, во всяком случае, нежелателен.

Усиленное использование депонированного жира, как и при снижении потребления корма после отела, способствует большему отложению жира в печени. Это может привести к повышению концентрации свободных жирных кислот и кетоновых тел.

Высокопродуктивные коровы, как правило, не удовлетворяют свою потребность в энергии за счет корма, поэтому невозможно предотвратить субклинический кетоз в тех случаях, когда в связи с низким качеством корма его потребление резко падает. Однако и при хорошем качестве корма наблюдаются большие индивидуальные различия в его потреблении. Введением в рацион достаточных количеств легкогидролизуемых углеводов из зерна и корнеплодов при сохранении его структуры и содержания сырой клетчатки (18 % сырой клетчатки в сухом веществе всего рациона) удается быстро восстановить равновесие.

Тот факт, что у других видов животных недостаток белка в питании приводит к ожирению печени, указывает на возможную связь недостаточного обеспечения белком или определенными аминокислотами с кетозом. Суточный синтез аминокислоты метионина составляет 3,4–4,6 г на 100 кг массы тела, а с 30 кг молока выделяется около 30 г метионина, возможность дефицита этой аминокислоты стала очевидной. При недостатке метионина снижается синтез фосфолипидов, что отрицательно сказывается на транспортной системе липидов крови. Добавка

метионина к рациону кетозных коров вызывала изменение набора жирных кислот в сыворотке крови. Лейцин и изовалериановая кислота, в отличие от валина, оказывают кетогенное действие. Не доказано, стимулируется ли кетоз избытком белка. Однако это не исключено, поскольку избыток белка вызывает снижение содержания легкопереваримых углеводов и увеличение содержания кетогенных аминокислот. При стрессе, вызываемом высокой продуктивностью, обезвреживающая способность печени может оказаться недостаточной. Коровы особенно чувствительно реагируют в том случае, если во время сухостоя они получали бедное белком, а после отела — слишком богатое белком питание.

Дефицит минеральных веществ и витаминов. В настоящее время еще не ясно, в какой степени дефицит минеральных веществ и витаминов может быть причиной первичного кетоза. Однако дефицит кобальта может ограничить продукцию витамина B_{12} , который играет важную роль в превращении пропионата через сукцинат в глюкозу. Таким образом, витамин B_{12} может предохранять от кетоза. В последнее время обнаружено, что никотиновая кислота подавляет мобилизацию свободных жирных кислот и вызывает снижение уровня кетоновых тел.

Повышенное потребление кетогенных веществ с кормом. Богатый водой и белком силос, например, из травы или листьев свеклы, содержит обычно много масляной кислоты (0,4—0,6 %), которая после скармливания вызывает повышение уровня кетоновых тел в чувствительной фазе после отела. Случаи заболевания, первично вызванные поеданием силоса с высоким содержанием масляной кислоты, неизвестны.

Низкие температуры окружающей среды. Они способствуют повышению уровня глюкозы, в крови, в то время как концентрация кетоновых тел остается неизменной. В холодных помещениях случаи кетоза наблюдаются значительно реже, чем в теплых. Неблагоприятно сказывается перевод животных из холодных помещений в теплые.

Изменение органолептических свойств молока. Коровий (хлевный) привкус обусловлен повышением в молоке концентрации кетоновых тел — ацетона, ацетоуксусной и β -оксималяной кислот. Кетоновые тела накапливаются в крови животных, больных кетозом (ацетонемией), или же попадают через органы дыхания здоровых животных из воздуха скотного двора. Причина возникновения кетоза — обильное скармливание животным кормов, богатых белком и жиром, силоса и сенажа, содержащих масляную кислоту, а также при недостатке в рационе легкоусвояемых углеводов.

К мерам предупреждения возникновения в молоке кормового, коровьего и других привкусов физиологического происхождения относятся: правильное составление рационов и подбор кормов, исключение применения некачественного корма, сена, содержащего более 10 % растений, обладающих специфическим вкусом и запахом, соблюдение правил кормления, улучшение культурных пастбищ, вентиляция помещений скотного двора.

Лечение кетоза. Содержание ацетона в молоке порядка 2 мг/100 мл с достаточной надежностью указывает на субклинический кетоз. Величины порядка 6–7 мг ацетона/100 мл молока соответствуют содержанию 300 мг кетоновых тел в 1 мл крови. Применение анализа молока из-за более простого способа взятия проб имеет преимущества перед анализом крови. Он может служить своевременным предостережением от ветеринарного врача и зоотехника об опасности заболевания. Ежедневная проверка подверженных кетозу высокопродуктивных коров в период от 2-й до 6-й нед. лактации позволяет своевременно исправить погрешности в кормлении и принять меры профилактики для предотвращения острых форм кетоза. Предложено множество рекомендаций для лечения кетоза, эффективность которых не всегда удается точно оценить из-за отсутствия данных о характере первичного кетоза. Укажем на наиболее важные.

Лечение гормонами путем инъекций глюкокортикоидов. Это приводит к возрастанию уровня глюкозы в крови благодаря стимуляции глюконеогенеза из аминокислот. Действие гормональных препаратов продолжается в течение многих дней и вызывает снижение использования глюкозы в мышцах и жировой ткани. Недостатками считаются нарушение гормонального равновесия и слишком сильный распад белков.

Внутривенное вливание глюкозы. Внутривенное введение 500 мл 50 %-ной глюкозы позволяет обеспечить организм глюкозой в кратчайшие сроки, однако глюкоза быстро расходуется и через 2 ч уровень сахара крови возвращается к исходному.

Добавки глутамата и метионина. Добавка глутаминовой кислоты используется преимущественно для глюконеогенеза и лишь в меньшей степени — для синтеза белков молока. Глутамат натрия (в дозировке 5 % в комбикорме или 5,5 г внутривенно) оказывал быстрое действие, однако больные животные потребляют мало комбикорма. Метионин при кетозе вызывает сдвиги в наборе жирных кислот, что связано с улучшением транспортной системы. Внутривенное вливание 20 г метионина после добавки в корм в течение трех дней 60 г оксиметионина оказывало благоприятное действие.

Добавки пропионата и пропиленгликоля. Обычно дают 250–500 г пропионата натрия; его действие неидеально, поскольку он подавляет кетогенез в печени, но не в слизистой оболочке рубца. Другим веществом, оказывающим глюконеогенное действие, является пропиленгликоль. Даваемые ежедневно дозы лежат в пределах от 250 до 500 г. Пропиленгликоль обеспечивает усиление образования пирувата и оксалоацетата. Добавки в течение 4–5 дней пропиленгликоля с метионином вызывали у высокопродуктивных коров четкое антикетогенное действие.

Преимуществом метода является возможность соответственно дозировать добавки применительно к конкретной ситуации (профилактика, лечение), недостатком — его трудоемкость, необходимость дачи препаратов в течение нескольких (4–8) дней. При даче более 500 г пропионата

натрия происходит нарушение баланса электролитов, слишком высокие концентрации пропиленгликоля могут вызвать диарею. Представляется целесообразным давать препараты дважды в день.

Практические профилактические мероприятия:

— не допускать чрезмерного ожирения коров перед отелом. Это отнюдь не противоречит требованию хорошей упитанности как предпосылки высокой продуктивности;

— не допускать внезапной замены кормов (особенно грубых) в критические фазы как в отношении вида, так и их качества;

— обеспечить полную поедаемость грубого корма хорошего качества. Положительно сказывается многократное (более двух раз в сутки) скармливание сена и концентратов;

— постоянно проверять рационы на сбалансированность по сырому протеину; не допускать избытка последнего, особенно при скармливании больших количеств силоса. В зимних условиях обеспечить животным полноценное витаминное и минеральное питание;

— у коров, предрасположенных к кетозам, с 1-й по 6-ю нед. лактации брать пробы молока для определения ацетона и при необходимости применять глюкогенные вещества (пропилен-гликоль);

— при селекции коров больше обращать внимания на хорошее потребление корма перед отелом. Недостаточное поступление энергии способствует возникновению кетоза. В этом случае может играть роль слишком малая масса коровы при высокой начальной продуктивности.

В сутки в организме крупного рогатого скота образуется от 1,5 до 5 л (в среднем 4 л) ЛЖК, у овец — около 0,5 л. Большая часть ЛЖК всасывается в преджелудках. Механизм всасывания изучен недостаточно.

Азотистый обмен у жвачных

Белки состоят из аминокислот, самые важные из которых — основные аминокислоты: лизин, метионин и триптофан. Недостаток аминокислот может уменьшить молочную продуктивность.

Функции белка:

— построение и восстановление тканей;

— воспроизводство;

— молочная продуктивность.

Источники белка. Белковая ценность корма оценивается содержанием азота на 6,25, исходя из допущения о том, что большинство белков содержат около 16 % азота.

Корова имеет два источника белка: микробный белок и неполноценный белок.

Белок, производимый рубцом — микробный белок. Основная часть белка, перевариваемого и поглощаемого коровой, производится микробами, живущими в рубце желудка коровы. Когда корова достигает высокопродуктивного уровня, ей необходим дополнительный белок,

который проходит через рубец и поглощается непосредственно тонким кишечником (низкокачественный белок).

Для производства белка микроорганизмы используют аммиак и углеводы. Аммиак поступает из двух разных источников:

1. Из небелкового азота, который практически сразу трансформируется в аммиак в рубце желудка. Мочевина является типичным небелковым азотом.

2. Из полноценного белка, который является естественным белком, содержащим азот. Для получения доступа к азоту микроорганизмы начинают процесс разложения пищевых продуктов. Аммиак является побочным продуктом этого процесса. Примерами легкоразлагаемых белков могут служить трава и семена бобовых.

Для роста и размножения микроорганизмов необходимы аммиак и углеводы. После своей гибели они становятся источником белка для коровы. Микробный белок проходит через пищеварительный канал и поглощается тонким кишечником.

Неполноценный белок. Неполноценный белок также является естественным белком, поступающим вместе с кормом. Белок, который не разлагается в рубце, называется неполноценным или проходным белком. Он проходит через рубец желудка и поглощается тонким кишечником. Содержание азотсодержащих соединений в растительных кормах сравнительно невелико (7–30 % сырого протеина в сухом веществе корма). Сырой протеин — это смесь белковых и небелковых азотистых веществ. В состав корма входят простые белки (альбумины, глобулины, протамины, гистоны), сложные белки (фосфо-, глюко- и хромопротеиды). Кроме того, в азотистом обмене участвуют небелковые азотсодержащие вещества (НБА) — свободные аминокислоты, пептиды, амиды, пуриновые и пиримидиновые основания, нитраты. Большая часть белков и других соединений азота подвергаются превращениям в рубце с участием микроорганизмов. Примерно $\frac{1}{3}$ белков рациона в неизменном виде переходит в сычуг и другие нижележащие отделы пищеварительного тракта.

Бактерии и инфузории рубца осуществляют гидролиз белка с помощью протеолитических ферментов до пептидов и аминокислот. В рубце происходит дезаминирование аминокислот. В результате дезаминирования аминокислот под действием бактериальных дезаминаз образуется основной метаболит азотистого обмена в рубце жвачных — аммиак. Аммиак является токсическим продуктом. Его токсичность обусловлена тем, что он:

— вызывает заметный сдвиг рН среды в щелочную сторону (алкалоз рубца), что сопровождается подавлением жизнедеятельности полезной микрофлоры вплоть до ее гибели;

— сильно ингибирует катаболизм аминокислот и образование энергии в клетке;

— существенно нарушает активный перенос одновалентных ионов через клеточные мембраны.

Все это накладывает жесткие ограничения на количество аммиака, которое может содержаться в клетках и жидкостях тела без вреда для организма. Проблема обезвреживания аммиака состоит либо в быстром его удалении из организма, либо образовании из него менее токсичных продуктов (например, мочевины) в печени. Образующаяся мочевина переходит в кровь, переносится в почки и выделяется с мочой. Но жвачным мочевина совершенно необходима, и они специально оберегают свой организм от потери этого вещества. Значительное количество образовавшейся в печени мочевины возвращается в рубец как со слюной, так и через стенку рубца — румено-гепатическая циркуляция азота. Механизм обратного потока мочевины является фактором экономии азота и непрерывного возвращения его в рубец, где он вновь используется для синтеза бактериального белка. Мочевина в рубце расщепляется бактериальной уреазой до углекислого газа и аммиака. Часть аммиака всасывается в кровь, а другая часть используется для биосинтеза аминокислот.

Одновременно с расщеплением бактериями белков растительных кормов в рубце происходит синтез микробиальных белков. В сутки у коровы может синтезироваться 500–1500 г, а у овцы — 300–100 г микробиального белка, что составляет 20–30 % суточной потребности, 50–80 % азота корма превращается в микробиальный азот. Синтезируемый микробами протеин характеризуется хорошим качеством. При этом скорость образования микробного белка в 10 раз выше, чем у позвоночных животных. Важная роль в биосинтезе белка принадлежит простейшим, которые синтезируют белок более высокого качества, чем бактерии. Микроорганизмы рубца способны синтезировать все заменимые и незаменимые аминокислоты, поэтому взрослые жвачные почти не чувствительны к недостатку аминокислот в рационе и могут существовать без кормового белка, но при полном обеспечении небелковым азотом. Однако биосинтез белка в рубце не обеспечивает интенсивного роста молодняка. Аналогичный дефицит возникает при высокой молочной продуктивности (12–15 кг/сут). Недостаток белка не допускается ни в количественном, ни в качественном отношении. Поэтому в рацион высокопродуктивных животных необходимо включать незаменимые аминокислоты, такие как метионин, изолейцин, лизин, гистидин.

Полученные с кормом белки используются у жвачных менее эффективно, чем у моногастрических животных. Вместе с тем жвачные способны более длительное время переносить неблагоприятные условия кормления в результате повторного вовлечения азота в промежуточный обмен и его утилизации рубцовыми микроорганизмами. Кроме того, в качестве источника азота жвачные могут использовать небелковые соединения этого элемента. В тонкий кишечник из рубца жвачных поступает 20–40 % нерасщепленного в преджелудках кормового белка и 60–80 % микробного белка.

Обмен липидов в рубце жвачных

В растительных кормах содержится 1–10 % липидов от общего количества сухого вещества. Особенно много жиров в подсолнечниковом и хлопковом жмыхах. В состав липидов входят моно-, ди- и триглицериды, фосфолипиды, стеролы, воск, свободные жирные кислоты. Главная составная часть растительных жиров — непредельные кислоты. Установлено, что микроорганизмы рубца (бактерии и простейшие) могут изменять липиды корма, и только незначительная их часть транспортируется в сычуг и тонкий кишечник в неизменном виде. Микроорганизмы с помощью липолитических ферментов расщепляют жиры корма до жирных кислот и глицерина. Установлено, что этот процесс происходит вне клетки.

В рубце происходит гидрогенизация жиров, то есть реакция присоединения водорода, в результате чего жирные растительные жиры превращаются в твердые. При гидрогенизации непредельные (ненасыщенные) жирные кислоты (например, линолиевая) превращаются в насыщенные (стеариновую и пальмитиновую). Преобладающей липидной фракцией становятся насыщенные жирные кислоты, которые удерживаются на поверхности кормовых частиц.

Значение гидрогенизации для жвачных:

- предупреждение токсического эффекта ненасыщенных жирных кислот на микроорганизмы;
- предупреждение образования избыточного количества свободных радикалов и ингибирование ряда ферментных систем;
- снижение потребности животных в витамине Е и других природных антиоксидантах.

Гидрогенизация, являясь, безусловно, важным процессом для жвачных, нежелательна с народно-хозяйственной точки зрения, так как между потреблением ненасыщенных жирных кислот и состоянием здоровья населения существует прямая связь. Дело в том, что ненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая) относятся к числу незаменимых факторов питания человека. Чтобы предотвратить процессы гидрогенизации в рубце, кормовые жиры или семена растений покрывают защитной оболочкой, устойчивой к воздействию микробов рубца, но разрушающейся в тонком кишечнике и не препятствующей образованию жира. При использовании этого метода наблюдается резкое увеличение содержания линолевой кислоты в тканях и молочном жире коров. Увеличение в рационе травяных гранул также достоверно увеличивает содержание линолевой кислоты в тканях и молоке. У новорожденных жвачных статус незаменимых жирных кислот можно улучшить путем добавления в молоко или заменитель молока линолевой кислоты.

Наряду с расщеплением жиров в преджелудках жвачных осуществляется микробный синтез липидов. Количество микробных липидов составляет около $\frac{1}{4}$ общего их количества. У коровы в сутки синтезируется примерно 140 г липидов. Источником для синтеза липидов

в преджелудках являются не только липидные, но и нелипидные вещества, главным образом уксусная кислота и другие ЛЖК. Установлено, что в преджелудках жвачных синтезируются стероиды. Теоретически можно допустить, что для коров с высоким уровнем стероидов должна быть характерна более высокая скороспелость и плодовитость. Однако вопрос о судьбе стероидов рубца в организме жвачных почти не изучен.

Таким образом, микроорганизмы рубца играют важную роль как в переваривании липидов корма, так и в синтезе новых липидов, поэтому метаболизм преджелудков вносит значительный вклад в липидное питание жвачных и оказывает существенное влияние на их продуктивность.

Прочие питательные вещества. Корова нуждается и в других питательных веществах, таких как минералы и витамины. При недостатке минералов и витаминов молочная продуктивность будет ограниченной даже при достаточном количестве прочих питательных веществ.

Минералы. Они необходимы для поддержания многих важных функций организма коровы. В частности, они обеспечивают водный баланс и выработку молока. Минералы делятся на макро- и микроэлементы (табл. 6).

Таблица 6

Минеральные вещества в обмене веществ у лактирующих коров

Макроэлементы	Функции
Кальций (Ca)	Кальций необходим животным для формирования костей и зубов и передачи нервных импульсов. Высокопродуктивной корове необходимо около 0,6–1 % кальция в составе ежедневного рациона. Кости служат источником запасов кальция для обмена в мягких тканях
Фосфор (P)	Уменьшение молочной продуктивности является результатом недостатка фосфора
Магний (Mg)	Недостаток магния не заметен до появления тетании. Избыток калия может привести к дефициту магния
Калий (K)	Калий необходим корове в больших количествах. Он необходим для поддержания водного баланса животного, функционирования нервной системы и выработки молока. Необходимо иметь в виду, что избыток калия приводит к уменьшению уровня магния. Если содержание калия в рационе животного превышает 2 %, уровень магния необходимо тщательно контролировать. В противном случае может появиться «травяная тетания»
Натрий (Na)	Натрий поддерживает жидкостный баланс, регулирует осмотическое давление и кислотно-щелочной баланс организма. Если корова получает недостаточное количество натрия, она начинает лизать и жевать разные предметы
Сера (S)	Сера является основным компонентом белка

Витамины — это органические соединения, выполняющие жизненно важные функции. Существует два вида витаминов: водорастворимые и жирорастворимые. Корова может производить водорастворимые витамины с помощью микроорганизмов.

Жирорастворимые витамины содержатся в жире и используются по мере необходимости. При высокой молочной продуктивности и ограниченном содержании витаминов в корме необходимо давать корове дополнительные витамины. Свежий корм содержит больше витаминов, чем запасаемый корм. Таким образом, необходимость использования запасаемых кормов обуславливает необходимость дополнительных витаминов.

Высокопродуктивная корова нуждается в большем количестве витаминов ввиду высокой нагрузки на организм. Важными жирорастворимыми витаминами являются витамины А, D, Е и К. К водорастворимым витаминам относятся витамины группы В.

Вода. Высокопродуктивная корова нуждается более чем в 130 л воды в день. Неограниченный доступ к свежей воде крайне важен для выработки молока. Вода необходима не только для поддержания важных жизненных функций организма, таких как регулирование температуры тела, пищеварение, метаболизм и выделение, — она влияет и на выработку молока. Научные эксперименты показали, что снижение потребления воды коровой на 40 % может привести к уменьшению молочной продуктивности на 25 %.

Потребность в воде для молочной коровы

Коровы более чувствительны к качеству воды, чем люди, поэтому вода должна быть высококачественной.

Высокопродуктивная корова выпивает до 130 л воды в день. Во время кормления потребность в воде может достигнуть 20 л/мин. Это налагает определенные требования на систему водоснабжения и на количество мест водопоя.

Оптимальная температура воды составляет 17 °С (Андерсен, 1984). Слишком низкая температура воды приведет к снижению уровня надоя, высокая — к тому же, но в меньшей степени.

Корова предпочитает пить из водного источника со спокойной поверхностью, например из водоема.

Поить коров можно двумя способами: из ведер и корыт. Ведро используется, главным образом, в коровниках привязного содержания. Основное преимущество этого способа — простота мытья и удобство размещения. Корыта обычно используются на фермах с беспривязным содержанием скота. Преимуществом корыт является большая емкость и большая питьевая поверхность. С другой стороны, их труднее чистить.

Другие функции рубца

Биосинтез витаминов в рубце является важной функцией желудочно-кишечного тракта жвачных. В рубце синтезируются витамины группы В: тиамин, рибофлавин, пиридоксин, никотиновая, фолиевая и пантотеновая кислоты, биотин, В₁₂ и витамин К. В 1968 году из содержимого рубца овец выделены штаммы микроорганизмов, способных

синтезировать каротины — предшественники витамина А. Масштабы биосинтеза витаминов таковы, что потребность жвачных в водорастворимых витаминах обеспечивается полностью. В пищеварительном тракте жвачных обнаружены микробы, вырабатывающие антибиотики. Они синтезируются молочнокислыми бактериями, бифидобактериями и кишечной палочкой. Установлено, что небольшие дозы антибиотиков оказывают стимулирующий эффект, что, по-видимому, объясняется уничтожением случайной флоры рубца.

В результате микробиологического расщепления корма в рубце выделяется значительное количество тепла — пропорционально количеству съеденного корма. С этой точки зрения рубец можно рассматривать как источник внешнего теплообразования, как орган терморегуляции.

Подведем некоторые итоги. Рубец жвачного можно рассматривать как реактор непрерывного действия, в котором осуществляется гидролиз и синтез различных веществ под влиянием различных микроорганизмов. Выход «конечного продукта» зависит:

- от структуры и свойств исходного сырья и его предварительной подготовки;
- скорости процесса, активности ферментов;
- условий процесса (температуры, рН, действия активаторов и ингибиторов);
- своевременного удаления продуктов реакции;
- подачи новых порций «сырья»;
- регуляции процессов.

Функции сетки

Сетка получила название за то, что слизистая образует ячеистые складки, напоминающие пчелиные соты. Ёмкость сетки у коров 5–10 л. Реакция содержимого сетки слабощелочная или нейтральная. В сетке происходит дальнейшая физическая, химическая и микробиологическая обработка корма. Сетка выполняет моторно-эвакуаторную функцию. При сокращении ее стенок крупные частицы выталкиваются обратно в рубец, а измельченные поступают в книжку. Таким образом, сетка — это своеобразный сортировочный орган, пропускающий разжиженную массу и задерживающий крупные частицы в рубце. Сетка является важной рецепторной зоной. Здесь расположены механорецепторы, при раздражении которых возбуждение передается в жвачный центр, где формируется система возбуждений, обеспечивающих жвачный процесс.

Функции книжки

Книжка — третий отдел желудка. Он характеризуется наличием большого количества листов, что обеспечивает большую поглощающую поверхность (около 4–5 м²). Эта поверхность поглощает воду (30–60 % потребляемой воды) и питательные вещества, такие как калий и натрий.

Книжка также предотвращает прохождение крупных частиц пищи через пищеварительный тракт и, возможно, осуществляет и другие функции, которые пока не изучены. Объем книжки у коров 7–18 л. Реакция содержимого слабощелочная. До недавнего времени считалось, что книжка выполняет исключительно механическую роль, отпрессовывая из пищевой кашицы жидкость и перетирая между своими листочками оставшиеся твердые пищевые частицы. Микробиологический гидролиз в книжке существенно снижается. Считается, что в книжке гидролизуется до 20 % клетчатки. Слизистая книжки является зоной интенсивного всасывания воды, электролитов, аммиака и особенно ЛЖК (до 70 %). Здесь используется принцип противотока: содержимое книжки и венозная кровь движется в противоположных направлениях, благодаря чему эффективность всасывания повышается. В слизистой книжке образуются кетоновые тела (ацетон, ацетоуксусная кислота и β -оксимасляная кислота), которые, являясь нормальными метаболитами жвачных, используются как энергетический и пластический материал.

Пищеварение в сычуге

Основная функция сычуга заключается в разложении протеина. За это отвечает желудочный сок, вырабатываемый сычугом. Показатель рН в этой части пищеварительной системы составляет 2–3. Сычуг жвачных является истинным желудком, слизистая которого содержит типично секреторный эпителий. В сычуге выделяют переходную, фундальную и пилорическую зоны. Ёмкость сычуга у коров колеблется от 8 до 20 л, у овец — 3,3–7 л. В составе химуса, поступающего из преджелудков, находятся не подвергшиеся расщеплению в рубце белки, жиры и углеводы. Большая часть протеина находится в составе микробиальной массы. В сычуге происходит начальная стадия переваривания белка, а также нерасщепленного белка растительных кормов. Здесь же происходит всасывание некоторых продуктов переваривания корма. В просвет сычуга из крови интенсивно выделяется мочевины. В сутки у коров продуцируется 40–80 л, у овец — 4–11 л сычужного сока. Чистый желудочный сок — бесцветная жидкость кислой реакции. У коров общая кислотность — 0,27–0,39 %, у овец — 0,3 %. Кислотность обеспечивается главным образом свободной соляной кислотой.

Основной фермент желудочного сока — пепсин. Он образуется главными клетками желудочных желез в форме неактивного пепсиногена, активизируется соляной кислотой. Пепсин катализирует белки до полипептидов. Второй протеолитический фермент химозин (реннин, сычужный фермент) вырабатывается у жвачных в период молочного питания в виде неактивного предшественника — прореннина. Химозин створаживает молоко, то есть переводит растворенный в молоке белок казеин в нерастворимую фазу. Это приводит к более длительной задержке казеина в сычуге, что способствует перевариванию его пепсином. В сычужном

соке содержится фермент липаза, которая катализирует расщепление жиров на глицерин и жирные кислоты. Хотя генетически и гистологически сычуг сходен с простым желудком моногастричных, в ходе эволюции в его функциях возникли некоторые особенности. Одна из характерных особенностей сычужной секреции — ее непрерывность. Механизм, обуславливающий непрерывность сычужной секреции, до конца не выяснен. Некоторые исследователи объясняют это постоянным поступлением химуса из преджелудков. Не менее важным считается постоянное напряжение пищевого центра, однако опыты на гейденгайновском, то есть денервированном желудочке, показали, что непрерывный тип секреции сохраняется и в условиях денервации, то есть непрерывная секреция сычужных желез поддерживается за счет гуморального механизма регуляции. В регуляции секреторной деятельности желез выделяют две фазы. Сычужная секреция зависит от рефлекторных раздражений, связанных с актом кормления (вид и запах корма, раздражение рецепторов полости рта и глотки). Эта фаза может быть обозначена как рефлекторная. Основной периферический нерв, регулирующий функцию сычуга, — блуждающий. После перерезки блуждающего нерва секреция сычужного сока резко снижается вследствие расстройств моторики преджелудков и задержки эвакуации корма.

Некоторые исследователи отрицают наличие у жвачных рефлекторной фазы, считая ее физиологически нецелесообразной. Усиление секреции сычужного сока при кормлении объясняется ускоренным переходом содержимого из преджелудка в сычуг. Предполагается, что функция блуждающего нерва не секреторная, а адаптационно-трофическая, обеспечивающая определенную интенсивность процессов обмена в слизистой оболочке сычуга. Вторая фаза сычужной секреции — нейрогуморальная. Установлено, что раздражение механорецепторов преджелудков и сычуга увеличивает сычужную секрецию, к такому же результату приводит раздражение хеморецепторов сычуга летучими жирными кислотами и некоторыми белками микробного происхождения. Существенную роль в регуляции сычужного сокоотделения играют собственные гормоны пищеварительной системы — гистамин, гастрин, энтерogaстрин и др. Важная роль в регуляции секреторной функции сычужных желез принадлежит эндокринной системе. Так, инсулин вызывает обильную секрецию, а внутривенное введение адреналина тормозит ее. Инъекция кортикостероидов стимулирует секрецию. Гипофункция щитовидной железы приводит к резкому снижению сокоотделения и исчезновению соляной кислоты в соке. Введение тиреоидина нормализует функцию сычужных желез.

Практический интерес представляют данные о зависимости сычужной секреции жвачных от их физиологического состояния. Оказалось, что сычужная секреция у коров зависит от фаз полового цикла. В период течки и охоты она уменьшается в среднем на 17 %, снижается также кислотность сока. Во время лактации динамика сокоотделения изменяется,

по мере развития беременности сычужная секреция постепенно повышается, максимум секреции приходится на последний месяц беременности. Особенно активизируется деятельность сычужных желез после отела в период лактации и особенно ярко выражена у высокоудойных коров. Очевидно, что повышение секреторной активности железистого аппарата во время беременности и лактации связано с перестройкой обмена веществ, направленной на обеспечение потребностей развивающегося плода и молокообразование.

Установлено, что экстрактивные вещества сена, силоса, свеклы стимулируют секрецию, так же действует раствор бикарбоната натрия и уксусная кислота, стимулирующим действием обладают и другие жирные кислоты. Учитывая, что ЛЖК покрывают у жвачных до 70 % их потребности в энергии, можно предположить, что они значительно влияют на ход секреторного процесса и являются одним из факторов, обуславливающих непрерывную секрецию желудочного сока. Отмечены изменения сычужной секреции по сезонам года. Максимальный ее уровень отмечен в осенне-зимний период, в летний период под действием высоких температур секреция, видимо, снижается. Выявлены суточные колебания секреции сычужного сока. Как правило, ночью секреция проходит на более высоких цифрах, чем днем. На сычужную секрецию влияет режим и кратность кормления. При одном и том же количестве корма в рационе, но при увеличении частоты кормления секреция повышается.

Количество сычужного сока зависит от количества воды в организме. На сычужное сокоотделение влияет вид корма, при этом отмечено, что хотя динамика сокоотделения и меняется, но весьма незначительно. Это объясняется тем, что химус, поступающий в сычуг, в значительной степени теряет свою специфичность при переваривании корма в рубце. Видимо, на характер сычужного сокоотделения влияет не столько вид корма, сколько моторика преджелудков, уровень броидильных процессов, степень наполнения рубца и другие факторы. Технологические способы подготовки кормов в виде дрожжевания, запаривания, добавки слабывающих веществ (соль, меласса), улучшая поедаемость кормов, повышают количество и качество сычужного сока (переваривающую силу и кислотность). Грубые корма усиливают сычужную секрецию в течение 6–8 ч, сочные — 4–5 ч, концентрированные — 3–4 ч. По длительности действия на сычужную секрецию корма можно расположить в следующем порядке: свежееубранное сено, зеленый овес, силос. Наибольшая секреция сычужного сока отмечается при скармливании зеленой люцерны. Сокогонным действием обладают силосованные корма, что можно объяснить наличием в них органических кислот.

Процессы всасывания в сычуге изучены недостаточно. Установлено, что в сычуге всасывается до 70 % ЛЖК. По скорости всасывания они располагаются в следующем порядке: масляная, пропионовая, уксусная. В сычуге всасываются витамины группы В и минеральные соли.

Установлено, что некоторые продукты выделяются в сычуг, в частности белковый и небелковый азот (аминокислоты, мочеви́на, аммиак). Всего в сутки в сычуг выделяется до 2 г эндогенного азота (напомним, что с кормом потребляется 8–30 г азота). Мочевина и аммиак переходят в сычуг из крови. Происхождение аминокислот точно не определено. Они либо поступают в просвет сычуга из крови, либо образуются в результате гидролиза белков сычужным соком. Установлено, что в период беременности и лактации количество поступающего в сычуг азота увеличивается в 1,5 раза. В период беременности и лактации изменяется не только секреторная функция желудка, определенные изменения наблюдаются и со стороны выделительной способности железистого аппарата его. Во время стельности и лактации у овец повышается выделение как общего, так и остаточного азота железами сычуга. Содержание аминокислот в сычужном соке у овец во время сухости и лактации ниже, чем в сухостойный период.

Таким образом, приведенный литературный материал свидетельствует, что на работу желез желудка оказывают влияние различные корма и некоторые фармакологические вещества; выявлены также видовые и возрастные особенности в функциональной активности их. Однако влияние таких факторов, как беременность и лактация, до настоящего времени изучено недостаточно. Если и имеются отдельные работы по исследованию желудочных желез у лактирующих животных, то изучались они без учета молочной продуктивности и анализа некоторых сторон их регуляции.

Результаты исследований показали, что секреция желудочного сока, так же как слюны, изменяется по ходу лактации. В первый месяц лактационного периода у подопытных животных за 4 ч выделилось $41,8 \pm 5,12$ мл желудочного сока с содержанием $1,35 \pm 0,17$ % сухого вещества. Общая кислотность сока составляет $26 \pm 5,92$ единицы, а свободная соляная кислота равна $0,05 \pm 0,007$ %. Переваривающая сила сока в этот период равна $3,2 \pm 0,22$ мм по Метту, содержание общего и остаточного азота составляет соответственно 44 и 23 мг%. Желудочный сок имеет рН $4,2 \pm 14$. Некоторое увеличение количества желудочного сока наблюдается во втором месяце лактации и достигает $53,2 \pm 91$ мл. В связи с повышением секреции сока содержание в нем сухого вещества снижается до $0,77 \pm 0,08$ %. Отмечается уменьшение переваривающей силы сока до $2,8 \pm 0,14$ мм. Общая кислотность сока в данном случае составляет $67,5 \pm 0,80$ единицы, свободная соляная кислота — $0,16 \pm 0,01$ %. Общего азота содержится $34 \pm 5,0$ мг%, остаточного азота — $1,0 \pm 5,63$ мг%. Показатель концентрации водородных ионов сока равен $3,5 \pm 0,08$. Таким образом, из приведенных данных видно, что во втором месяце лактации кислотность желудочного сока повышается, в связи с чем среда становится кислой. Содержание плотного вещества и переваривающая сила сока на белок значительно уменьшаются. Последнее связано с интенсивным выделением жидкой части желудочного сока.

При сопоставлении данных, полученных в экспериментах во второй и третий месяцы лактации, можно обнаружить разницу как в количестве, так и в качестве желудочного сока. Эта разница более отчетливо выражена в последующем месяце лактации. Так, в четвертом месяце секреция желудочного сока максимально снижается и составляет 28,6 мл, плотного вещества $0,549 \pm 0,006$, общего азота — $0,015 \pm 0,002$, остаточного азота — $0,007 \pm 0,001$ г, кислоты — $0,039 \pm 0,002$, фермента на белок — $428,0 \pm 2,02$ единицы.

Во втором месяце лактации, несмотря на некоторое увеличение сокоотделения, количество плотного вещества уменьшается до $1886 \pm 0,004$ г, содержание белкового фермента снижается до $426,1 \pm 1,02$ единицы. Величина остаточного азота, особенно количество соляной кислоты, повышается. В третьем месяце лактации уровень химических показателей желудочного сока меньше, чем во втором месяце лактационного периода. Наименьшее количество составной части сока наблюдается в последнем месяце лактации и составляет: плотного вещества — $0,251 \pm 0,001$, общего азота — $0,011 \pm 0,002$, остаточного азота — $0,007 \pm 0,001$, кислоты — $0,048 \pm 0,006$ г и белкового фермента — $257,4 \pm 0,64$ единицы.

Следовательно, к концу лактации количество выделяющихся с желудочным соком химических компонентов снизился и достиг наименьшей величины к моменту запуска животных. В течение экспериментального периода у подопытных животных определялись суточные удои и химический состав молока. С уменьшением количества молока повышается процент содержания жира и белка. Однако если последнее перевести на суточную продукцию, количество жира и белка заметно снижается и достигает минимума в конце лактационного периода. Таким образом, между желудочной секрецией и суточными удоями на протяжении лактации наблюдается закономерная динамическая связь. Причем наибольшая активность секреторной деятельности желудочных желез совпадает с интенсивной лактацией животных. По мере уменьшения количества молока снижается и уровень сокоотделения, достигая наименьшей величины к моменту запуска. Выявлена значительная роль нервной системы в регуляции деятельности сычужных желез. Очевидно и то, что нервы сычуга, как парасимпатический, так и симпатический, находятся в тесных взаимоотношениях. Малейшее нарушение их ведет к потере функционального равновесия органа.

Особенности пищеварения в других отделах пищеварительного тракта

Пищеварение в тонком кишечнике. Перевариваемая пища направляется из сычуга в тонкий кишечник и состоит из маленьких частичек, взвешенных в жидкости. По мере перемещения этой массы через тонкий кишечник значение рН постепенно увеличивается. Это имеет очень важное значение для ферментативной активности в кишечнике, так как

ферменты, вырабатываемые поджелудочной железой, в основном имеют оптимальный pH нейтральной или слабощелочной. Желчь, которая синтезируется в печени из холестерина, помогает поддерживать щелочную pH в тонком кишечнике. Желчь выступает как эмульгатор, чтобы отделить жировые капли, и обеспечивает ферменту липазе доступ к расщеплению жиров. Секреты печени и поджелудочной железы нейтрализуют желудочные кислоты и обеспечивают ферментам необходимые условия для гидролиза крахмалов, протеинов и жиров. Тонкий кишечник является основным отделом пищеварительной системы, поглощающий продукты распада этих веществ. У взрослых животных, которых кормят в основном грубыми кормами, практически все растворимые сахара и крахмал перерабатываются микрофлорой рубца. В то время как у животных, съедающих большое количество зерна в рационе, до 50 % крахмал минует рубцовое переваривание и обнаруживается в нижних отделах пищеварительного тракта. В этом случае соответствующее количество глюкозы может быть абсорбировано стенками тонкого кишечника.

Пища, пройдя сычуг, попадает в тонкий кишечник. Здесь показание pH увеличивается, так как пища смешивается с панкреатическим секретом с показателем pH 8. Основные функции тонкого кишечника следующие:

- разложение питательных веществ до усваиваемого состояния;
- поглощение аминокислот и воды через кишечник.

Протеин, который достигает тонкого кишечника, у жвачных представлен тремя основными источниками:

- протеином из рациона кормления, который избежал расщепления в микрофлоре рубца;
- протеином, содержащимся в клетках бактерий и простейших, вымытых из рубца;
- эндогенными протеинами, содержащимися в разрушенных клетках и выделениях сычуга и кишечника.

Протеаза, выделяемая поджелудочной железой и тонким кишечником, разрушает эти виды белков до аминокислот и пептида, которые в дальнейшем всасываются стенками тонкого кишечника.

Жиры, достигающие тонкого кишечника, в основном представлены соединениями сложных эфиров с жирными кислотами и с фосфолипидами. Триглицериды, которые не были разрушены в рубце, и соединения сложных эфиров с жирными кислотами, имеющими микробиальное происхождение, легко гидролизуются липазой поджелудочной железы с выделением свободных жирных кислот. Любой остальной материал, который не был использован в пищеварительном тракте, перемещается в толстый кишечник, где происходит дальнейшее впитывание воды, солей, азота и летучих жирных кислот. Кроме этого, в толстом кишечнике осуществляется электролитический баланс.

В тонком кишечнике совершаются основные биохимические процессы переваривания и всасывания. Пищеварение в тонком кишечнике

обеспечивает расщепление сложных питательных веществ до тех форм, в которых они могут всосаться из кишечника в кровь и лимфу. В кишечнике происходит окончательный гидролиз пищевых веществ под действием секретов поджелудочной железы, кишечного сока и желчи и всасывание продуктов гидролиза. К тонкому отделу кишечника относятся двенадцатиперстную, тонкую и подвздошную кишку. В полость двенадцатиперстной кишки открываются протоки поджелудочной железы и желчный проток. Натошак содержимое двенадцатиперстной кишки имеет слабощелочную реакцию (рН 7,2–8,0). При переходе в нее желудочного содержимого реакция среды становится кислой, однако быстро происходит ее нейтрализация за счет желчи, поджелудочного и кишечного сока. Эти секреты прекращают действие желудочного пепсина. Чем выше кислотность дуоденального содержимого, тем больше выделяется поджелудочного сока и желчи.

Ритм моторики кишечника не зависит от моторики сычуга. В связи с тем что панкреатический и желчный протоки впадают в кишечник на значительном удалении от пилоруса, в начальной части двенадцатиперстной кишки сохраняется кислая реакция и продолжаются характерные для сычуга процессы.

Поджелудочный сок и его значение. Роль поджелудочной железы в пищеварительном процессе определяется ее внешнесекреторной деятельностью, то есть выделением поджелудочного сока в просвет двенадцатиперстной кишки. Количество выделяемого в сутки поджелудочного сока в среднем составляет у жвачных 6–7 л. Поджелудочный сок представляет собой бесцветную жидкость щелочной реакции, которая обуславливается высокой концентрацией анионов HCO_3^- . Кроме того, в поджелудочном соке присутствуют хлористый натрий, хлористый кальций, фосфаты и другие неорганические ионы.

В поджелудочном соке содержатся ферменты, действующие на все группы питательных веществ: протеолитические, амилитические и липолитические.

Трипсин — основной протеолитический фермент поджелудочного сока. Трипсин первоначально выделяется в своей неактивной форме — в форме трипсиногена. Последний активируется под действием фермента, вырабатываемого слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки, — энтеропептидазы (энтерокиназы). Трипсин активен в щелочной среде. Этот фермент гидролизует белки и их промежуточные соединения — альбумозы и пептоны — до полипептидов, дипептидов и даже аминокислот.

Химотрипсин также выделяется в неактивном состоянии в виде химотрипсиногена и активируется трипсином. Химотрипсин расщепляет белки преимущественно после их обработки пепсином и трипсином.

Панкреатопептидаза (эластаза) — осуществляет гидролиз специфических белков соединительной ткани и мукополисахаридов, расщепляя их на пептиды и аминокислоты.

Карбоксипептидаза отщепляет от пептидов свободные аминокислоты со стороны карбоксильной группы.

Дезоксирибонуклеаза и рибонуклеаза осуществляют гидролиз нуклеиновых кислот.

Липаза поджелудочного сока обладает широким диапазоном действия на жиры, расщепляя их на глицерин и жирные кислоты. Этот фермент растворяется в воде и действует на жиры только на границе раздела вода — жир. Липаза активируется ионами кальция и желчными кислотами.

К гликолитическим (или амилолитическим) ферментам поджелудочного сока относятся:

- амилаза — расщепляет крахмал, гликоген и амилопектин на декстрины и мальтозу;

- глюкозидаза (мальтаза) — расщепляет мальтозу на две молекулы глюкозы;

- фруктофуридаза — расщепляет сахарозу на глюкозу и фруктозу.

У молодняка в молочный период в поджелудочном соке отмечается высокое содержание галактозидазы, расщепляющей молочный сахар — лактозу на глюкозу и галактозу.

Изучением секреции поджелудочного сока и отделения желчи занимались в прошлом многие исследователи (Клод Бернар, 1856, 1859; Бернштейн, 1869; Ландау, 1873; Гейденгайн, 1875; Лебедев, 1876 и др.). В частности, заслуга Клода Бернара в том, что он впервые пытался исследовать влияние нервной системы на секреторную функцию поджелудочной железы. Согласно его данным, перерезка симпатических нервов сопровождалась гиперсекрецией панкреатического сока. В 1888 г. И. И. Павлов установил роль блуждающего нерва в секреции поджелудочной железы. Несколько позднее С. Г. Метт (1889) путем раздражения блуждающего нерва электрическим током подтвердил данные И. П. Павлова. Он показал, что раздражение блуждающего нерва увеличивает количество белкового фермента в поджелудочном соке. При раздражении блуждающего нерва электрическим током наряду с усилением секреции отмечалось и ее снижение. Считается, что секреция поджелудочного сока при действии соляной кислоты происходит рефлекторно и «нервный центр» заложен интрамурально в области привратника желудка. В регуляции секреторной деятельности поджелудочной железы принимает участие симпатическая нервная система. При раздражении симпатического нерва панкреатического сока отделяется больше, чем при раздражении блуждающего. Однако в последнем случае увеличивалось количество ферментов и плотного остатка. Установлено, что в период расщепления жира в двенадцатиперстной кишке количество сока увеличивается. Введение атропина в период расщепления жира в кишечнике не снижает секрецию поджелудочной железы, но уменьшает количество сухого остатка и азота. В составе блуждающего нерва показано наличие как секреторных, так и тормозящих волокон. При этом малые дозы атропина

почти не влияли на тормозящие волокна блуждающего нерва, в то время как большие дозы снижали секрецию сока.

Существование секретина в дальнейшем было подтверждено многими исследователями. Об участии симпатической нервной системы в гуморальной фазе секреции поджелудочной железы говорят данные о том, что новокаиновая блокада чревных нервов и симпатических стволов снижает секрецию поджелудочного сока, отделяемого в ответ на введение секретина и соляной кислоты, в 2–3 раза. При этом изменяется и химический состав сока: понижается щелочность и амилолитическая активность и, наоборот, повышается протеолитическая сила сока. При введении соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку после двусторонней перерезки симпатических веток снижается секреция поджелудочного сока со снижением количества плотного остатка и концентрации ферментов. Таким образом, к деятельности поджелудочной железы имеют отношение как парасимпатическая, так и симпатическая системы. И. П. Павлов указывал, что поджелудочная железа благодаря нервной регуляции на каждый вид пищи выделяет сок соответствующего количества и качества. Полагают, что поджелудочная железа к роду пищевых режимов не приспособляется и, в отличие от слюнных и желудочных желез, регулируется преимущественно гуморальным механизмом при слабом участии нервного фактора. И это является основным моментом, объясняющим отсутствие изменений в деятельности поджелудочной железы при качественно различном питании. Возбудителем поджелудочной железы является вода и овощные соки, причем влияние последних более сильное. Сокогонное действие на поджелудочную железу оказывает также жир и продукты его расщепления.

Минеральная вода, введенная через фистулу двенадцатиперстной кишки в состоянии «натощак», понижает секрецию поджелудочного сока. В то время как та же вода, но введенная за 5–10 мин до еды, повышает сокоотделение на пищевой раздражитель. При изучении влияния высокой температуры и инсоляции на ферменто-выделительную функцию поджелудочной железы показано, что при перегревании организма концентрация ферментов в соке возрастает. При содержании животных на солнце количество поджелудочного сока и протеолитического фермента в нем становится значительно меньшим, чем в условиях оптимальной температуры. Опыты на телятах с хронической фистулой панкреатической железы показали наличие непрерывной секреции поджелудочного сока и постоянное содержание в нем белкового, углеводного и жирового ферментов. Они же впервые доказали влияние кормового рациона на непрерывную секрецию поджелудочной железы у сельскохозяйственных животных. Замена в рационе отрубей овсянкой или сена силосом увеличивает переваривающую силу сока на белок. И наоборот, замена отрубей соломой понижала протеолитическую активность сока. Скармливание животным мелассы повышало у них концентрацию

белкового фермента. В опытах на быке с фистулами сычуга, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы показано, что соляная кислота и олеиново-кислый натрий при введении их в двенадцатиперстную кишку усиливают секрецию панкреатического сока.

Наименьшая величина выделяемого сока отмечается при скармливании животным травы. Наиболее высокий уровень секреции поджелудочной железы наблюдается в дневные часы и наименьший — в ночные. Жвачка усиливает секрецию поджелудочного сока. Секреция «натошак» выше, чем после кормления. Зимой поджелудочного сока отделяется меньше, чем летом.

Изучение изменений в поджелудочном сокоотделении у телят с возрастом показало, что количество поджелудочного сока у телят с возрастом увеличивается и достигает к 6 мес. 1400 мл/сут, параллельно с этим они отметили снижение переваривающей силы сока. Кроме того, выявлено, что секреция поджелудочного сока у телят в течение суток также неравномерна и зависит от возраста животных и характера кормления. Молоко, подогретое до 45–50 °С, увеличивало амилолитическую активность сока и снижало его протеолитическую способность. Концентрированные корма для телят являются сильным раздражителем деятельности поджелудочной железы.

У сельскохозяйственных животных поджелудочная железа отделяет сок непрерывно, даже в период длительного голодания.

Желчеобразование и желчевыделение. Секреция желчи осуществляется клетками печеночной паренхимы, собранными в печеночные дольки. От печеночных клеток начинаются желчные капилляры, которые собираются в желчные протоки. Последние, сливаясь между собой, образуют печеночный проток, открывающийся в желчный пузырь. Общее количество выделяющейся желчи в сутки составляет у жвачных до 6 л, у овец — 300–400 мл. В образовании желчи основная роль принадлежит трем процессам:

- активной секреции, например билирубина, желчных кислот;
- фильтрации из плазмы крови воды и растворенных в ней веществ — глюкозы, креатинина, ионов калия, натрия, хлора;
- реабсорбции — всасывания обратно в кровь некоторых элементов первичной или печеночной желчи.

Таким образом, часть веществ, входящих в состав желчи, синтезируются клетками печени, другие поступают в нее из плазмы крови.

В желчном пузыре происходит реабсорбция из желчи некоторых солей и воды, в результате чего из печеночной желчи образуется более густая, концентрированная, так называемая пузырная желчь. Плотность печеночной желчи — 1,009–1,013, она содержит 1–5 % плотных веществ, рН 7,5. Пузырная желчь содержит 9–2 % плотных веществ, плотность ее 1,026–1,048, рН 6,8. Кроме того, в ее состав входит слизь, выделяющаяся бокаловидными клетками слизистой оболочки желчного пузыря. Образование желчи в печени идет непрерывно, однако сфинктер желчного

протока находится в сокращенном состоянии, пока в полость кишечника не поступит пищевая кашица.

В состав желчи входят вода, слизь и пигменты (билирубин и биливердин), желчные кислоты (холевая, дезоксихолевая, литохолевая), желчнокислые соли, холестерин и лецитин, соли неорганических кислот. Ферментов в желчи не содержится.

Поступление желчи в кишечник облегчает пищеварение за счет своей щелочной реакции путем нейтрализации кислого химуса, поступающего из желудка. Натриевые соли желчных кислот уменьшают поверхностное натяжение воды и жира, способствуя эмульгированию жиров пищевой кашицы, при этом их поверхность увеличивается и облегчается процесс взаимодействия с липолитическими ферментами. Кроме того, соли желчных кислот активируют липазу поджелудочного сока и ускоряют всасывание конечных продуктов расщепления жира. Желчные кислоты усиливают моторику кишечника. Они соединяются с нерастворимыми в воде жирными кислотами, в результате чего образуются водорастворимые комплексы, всасывающиеся в кишечнике.

В желчи овец содержится до 35 мг% сахара. Внутривенное введение глюкозы увеличивает количество сахара в желчи. Установлено, что с ростом и развитием ягнят и телят, их переходом от молочного питания на растительные корма количество желчи увеличивается, возрастает щелочность и изменяются другие показатели ее химического состава. Летом секреция желчи выше, чем зимой, но высокая температура и инсоляция, наоборот, угнетают желчеобразовательную функцию печени и снижают концентрацию желчных кислот. На высоте 1850 м над уровнем моря при температуре воздуха от плюс 10 до минус 24 °С секреция желчи на пищевые раздражители снижается. Желчеобразование в клетках печени является непрерывным процессом, однако оно может быть стимулировано актом еды, раздражением блуждающего нерва или гуморальным путем, например действием секретина.

Поступление желчи в двенадцатиперстную кишку регулируется нервно-рефлекторным и гуморальными механизмами. Первые порции желчи поступают в кишечник через 5–10 мин после приема пищи. Для накопления и выделения желчи важна синхронная работа мышц сфинктера желчного протока и мускулатуры желчного пузыря. При эвакуации желчи сокращение стенок пузыря сопровождается расслаблением сфинктера. При накоплении желчи наблюдается обратная картина — расслабление мускулатуры стенок пузыря и сокращение сфинктера. Эта согласованная работа мышц регулируется нервно-рефлекторным и гуморальным путем. Раздражение блуждающего нерва приводит к сокращению мышц пузыря и расслаблению круговой мышцы сфинктера, то есть эвакуации желчи. Стимуляция симпатического нерва прекращает поступление желчи в кишечник.

Гуморальная регуляция выделения желчи связана с выработкой в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки гормона холецистокинина.

Его образование стимулируют промежуточные продукты гидролиза белков и жиров. Данный гормон вызывает сокращение мышц пузыря и расслабление мышцы сфинктера желчного протока. Важным гуморальным возбудителем желчевыделения является сама желчь. Поступление желчи в кишечник способствует желчеобразованию.

Таким образом, желчеотделительная функция печени, как и секреторная деятельность поджелудочной железы, изменяется в зависимости от характера кормления, возраста животного и температуры окружающей среды.

Эксперименты показали, что секреторная активность поджелудочной железы и желчеотделения меняются в зависимости от физиологического состояния животного. Полученные данные свидетельствуют, что по ходу беременности изменяется как количество желчно-панкреатического сока, так и его качество. Причем эти изменения становятся более заметными, начиная со второй половины беременности животных.

После установления определенного фона в деятельности поджелудочной железы и желчеотделения у беременных животных приступили к основному опыту — выяснению особенностей секреции желчно-панкреатического сока в период лактации. С наступлением лактации среднесуточное количество желчно-панкреатического сока составило 2525 мл. Сок имел рН $6,8 \pm 0,12$.

Следовательно, секреторная деятельность поджелудочной железы и печени во втором месяце лактации не снижается и находится на уровне предыдущего месяца. Значительное изменение в секреторной деятельности поджелудочной железы и желчеотделительной функции печени происходит в последнем месяце лактации. Если сравнить количество желчно-панкреатического сока, отделившегося в период лактации, с характером секреции во время суягности и после отъема ягнят, то видно, что максимальная секреция сока падает на период лактации. При этом наибольшее количество сока выделяется в первый период. Со второй половины лактации интенсивность отделения сока постепенно снижается. Если нарастание количества его по ходу лактации выразить в процентном отношении, то в первом месяце лактации объем сока увеличивается на 54 % по сравнению с исходным уровнем. Увеличение количества желчно-панкреатического сока и повышение его ферментативной активности в период лактации связано, по-видимому, с физиологической перестройкой обмена веществ в организме, вызванной процессом молокообразования. Об этом свидетельствуют показатели изменения суточных удоев и химического состава молока у подопытных животных по ходу лактации.

При сравнении секреции желчно-панкреатического сока с суточным удоем подопытных животных на протяжении всей лактации обнаруживаем между ними определенную динамическую связь. Так, интенсивная секреция поджелудочного сока и желчи наблюдается в первом месяце лактации и совпадает с наибольшим суточным удоем

и высокими показателями химического состава молока. Затем по мере снижения молочности отмечается уменьшение количества желчно-панкреатического сока. Наименьший объем сока и молока устанавливается в последнем месяце лактации.

Отмеченная связь между секреторной функцией поджелудочной железы и печени, с одной стороны, и деятельностью молочной железы, — с другой, у лактирующего животного возникла не случайно, а развивалась постепенно в ходе эволюции и в своей основе имеет биологический смысл. Последняя состоит, по-видимому, в том, что обилие желчно-панкреатического сока с высокой переваривающей силой ускоряет расщепление большого количества корма и улучшает усвоение его организмом.

Указанное предположение подтверждается экспериментами по выяснению влияния частичного удаления поджелудочного сока и желчи на процессы пищеварения и молокообразования. Вне опыта поджелудочный сок и желчь через фистульную трубку поступали обратно в двенадцатиперстную кишку. При относительно длительном времени лишения животных определенного количества пищеварительных соков удалось проследить влияние их дефицита на организм. В контрольном опыте было установлено, что у лактирующих коров в сутки выделяется 4–4,3 л поджелудочного сока и 16 л желчи. Наибольшее количество поджелудочного сока и желчи выделяется в дневные часы, во время и после кормления животных. Наименьшая секреция пищеварительных соков наблюдается ночью, когда животные отдыхают. После установления фона сокоотделения у подопытных животных удаляли некоторое количество поджелудочного сока. Наблюдения показали, что исключение из процессов пищеварения 50–70 % его от общего количества поджелудочного сока, почти не отражаясь на состоянии животных, снижало жирность молока с 4,5 до 3,7 %. При этом отмечалось незначительное уменьшение суточного удоя.

Более глубокое изменение в организме подопытных животных происходило при исключении из процессов пищеварения желчи. Следует отметить, что при удалении 50 % желчи в рубцовом пищеварении и общем состоянии животных резких изменений не отмечалось: незначительно повысилась общая кислотность среды рубцового содержимого, соотношение кислот осталось неизменным (уксусной — 60–70, пропионовой — 16–19 и масляной — 12–14 %).

Надой молока снизился на 30–33 % и находился на таком уровне три дня после восстановления поступления желчи. Значительно снизилась жирность молока — в среднем на 1,5 %. Плотность и кислотность молочного жира колебались в пределах нормы. Заметно отклонился показатель Рейхерта–Мейселя: он снизился с 26 до 22,80. При исключении в течение суток 70 % выделившейся желчи общее состояние животных было несколько угнетено. Нарушилось пищеварение в желудочно-кишечном канале, удой молока снижался на 40–50 % и восстанавливался только на 4–5-й день. Жирность молока снижалась с 4,5–5 до 3,3 %

и восстанавливалась в течение четырех дней после окончания опыта. Пищеварение в рубце существенно не изменилось, претерпевало изменение только соотношение кислот. Так, концентрация уксусной кислоты на следующий день после опыта повысилась с 60 до 70 м·экв./л, а пропионовой — снизилась с 14 до 10 м·экв./л.

Как видно из приведенных данных, при исключении части указанных пищеварительных соков наступало довольно стойкое и глубокое нарушение процессов молоко- и жиroadобразования. Кроме того, было парализовано нормальное пищеварение в кишечнике, в результате большое количество питательных веществ корма, по-видимому, не использовалось организмом. При этом надо учесть, что при исключении желчно-панкреатического сока пищеварение в преджелудках не подвергалось заметному изменению. Микробиологические и биохимические процессы в рубце во время опытных дней протекали на уровне исходных величин, характерных для нормы. Эти данные еще раз свидетельствуют о том, что поджелудочный сок и желчь имеют важное значение для процесса пищеварения и обмена веществ и в конечном итоге оказывают большое влияние на продуктивность животного.

Структурно-функциональная организация эпителиального слоя тонкого кишечника. Для эпителия, выстилающего полость кишечника, характерна складчатая поверхность, проявляющаяся на разных уровнях организации кишечными складками, ворсинками и микроворсинками апикальной мембраны эпителиальных клеток. Кишечные ворсинки увеличивают поверхность эпителия в 8 раз, а микроворсинки — в 30–60 раз.

Основной структурной единицей слизистой тонкой кишки является ворсинка, имеющая свой сосудистый, мышечный и нервный аппарат. Каждая ворсинка пронизана густой сетью кровеносных капилляров, в ней также находятся несколько лимфатических синусов. Капилляры ворсинок находятся в тесном контакте с эпителиальными клетками, что облегчает путь пищеварительных субстратов и обмен между эпителием и кровеносной системой. В строме ворсинок находятся гладкомышечные клетки, благодаря которым ворсинки могут сокращаться в продольном направлении. Подобные ритмические сокращения микроворсинок способствуют микроциркуляции и продвижению питательных веществ.

Поверхность кишечных ворсинок покрывает однослойный цилиндрический эпителий с ярко выраженной полярностью. 90 % клеток эпителиального пласта представлены энтероцитами с характерной исчерченной (или шеточной) каемкой, образованной микроворсинками апикальной плазматической мембраны. Кроме них, в составе кишечного пласта встречаются бокаловидные клетки, секретирующие мукополисахариды, а также эндокринные клетки и клетки Паннета, содержащие ацидофильные гранулы. В составе эпителиального пласта присутствуют лимфоциты, проникающие в строму ворсинок через базальную мембрану. Их количество может существенно варьироваться в зависимости от физиологического состояния желудочно-кишечного тракта.

Слизистую оболочку тонкой кишки покрывает непрерывный слой так называемых слизистых наложений. В его состав входят слизь, фрагменты слущенных эпителиоцитов, мембранные везикулы, отдельные лимфоциты. Здесь могут также находиться пищевые частицы, бактерии, простейшие. От физико-химических свойств слизи зависит скорость проникновения через слой слизистых наложений тех или иных веществ. Доказано содержание в слизистом слое ряда гидролитических ферментов. В ряде экспериментов отмечались сорбционные свойства данного слоя. Таким образом, слой слизистых наложений выполняет защитную (механическую и химическую), буферную, пищеварительную и транспортную функции.

Эпителиальный пласт кишечника является чрезвычайно сложной саморегулирующейся системой, находящейся под строгим нервно-гуморальным контролем. Простейший механизм регуляции его функций локализован в пределах самого эпителия. Роль рецепторов в данном случае играют нейроэндокринные клетки, совмещающие функции нервных и эндокринных клеток. В случае изменения тех или иных условий в полости кишечника эти клетки приходят в состояние возбуждения и выделяют в базальную часть эпителиального пласта биологически активные вещества. Эти биологически активные вещества (например, серотонин) могут действовать непосредственно на клетки эпителия, изменяя их всасывающую, секреторную и др. функции.

Кроме того, в регуляции функций кишечного эпителия могут участвовать клетки интрамуральных нервных ганглиев. Регистрируемое раздражение (изменение параметров внутрикишечного содержимого) либо по нервно-синаптическим связям, либо дистантно, посредством биологически активных веществ вызывает активацию нейронов подслизистого и межмышечного сплетений. Выделяемые нейронами классические медиаторы и вещества типа коротких пептидов действуют на клетки эпителиального слоя, приводя к изменению его функционального состояния.

Состав и значение кишечного сока. В слизистой оболочке тонкого кишечника содержатся либеркюновы железы, вырабатывающие кишечный пищеварительный сок. Кишечный сок — бесцветная жидкость, которая при отстаивании разделяется на два слоя: нижний, содержащий слизистые комочки, и верхний — жидкий прозрачный слой. Слизистые комочки состоят из секрета бокаловидных желез и слущенных эпителиальных клеток, на которых адсорбировано до 70–80 % ферментов. Кишечный сок обладает протеолитической, липолитической и амилолитической активностью.

Энтеропептидаза (энтерокиназа) продуцируется в начальной части тонкого отдела кишечника. Она гидролизует трипсиноген и прокарбосипептидазу, превращая их в активные ферменты. Действие ее на другие белки ограничено вследствие высокой специфичности.

Аминопептидаза, аминотрипептидаза и другие кишечные пептидазы расщепляют в основном пептиды, образующиеся в результате

действия пепсина и трипсина. Пептидазы расщепляют пептиды до свободных аминокислот. Кишечный сок не гидролизует нативные белки, за исключением казеина. Щелочная фосфатаза принимает участие в отщеплении фосфатидов от различных соединений и фосфорилировании углеводов, аминокислот и липидов, обеспечивая их транспорт через клеточные мембраны. Щелочная фосфатаза имеется почти во всех тканях организма, но в эпителиальных клетках ворсинок тонкого кишечника ее в 30–40 раз больше, чем в печени или поджелудочной железе.

В кишечном соке имеются все ферменты, действующие на углеводы. Но особенно высока активность ферментов, расщепляющих дисахариды: глюкозидаза, фруктофуридаза, галактозидаза. Кишечная липаза расщепляет жиры, но ее содержание в кишечном соке незначительно. Фосфолипаза действует на эфирные связи в фосфолипидах, расщепляя их на жирные кислоты, глицерин и фосфаты. По сравнению с ферментами желудочного или поджелудочного сока ферменты кишечного сока действуют на продукты промежуточного гидролиза питательных веществ. Так, пептидазы кишечного сока не действуют на нативные белки или высокомолекулярные продукты их разложения, но разлагают пептиды невысокой молекулярной массы до отдельных аминокислот.

Основным возбуждающим фактором в регуляции образования и выделения кишечного сока является сама пищевая кашица — химус. Вероятно, нервно-рефлекторная регуляция выделения кишечного сока осуществляется за счет нервных сплетений (Мейснерова и Ауэрбахова), расположенных в стенке кишечника. Симпатическая и парасимпатическая регуляция осуществляется посредством чревного и блуждающего нервов. Гуморальная регуляция сокоотделения в тонком кишечнике осуществляется возбуждающими (вазоактивный кишечный полипептид, энтерокинин, холецистокинин, гастрин) и тормозящими (желудочный тормозной полипептид, секретин) гормонами.

Пристеночное (мембранное) пищеварение. В тонком кишечнике проходят заключительные этапы расщепления питательных веществ и всасывание конечных продуктов гидролиза. Ведущее место в осуществлении этих процессов занимает пристеночное или мембранное пищеварение, осуществляемое ферментными системами, локализованными на границе вне- и внутриклеточной среды. Необходимое для этого увеличение площади поверхности, на которой могут идти пищеварительные процессы, достигается, как говорилось выше, путем образования специфических выростов плазматической мембраны энтероцитов — микроворсинок, которые образуют так называемую щеточную каемку. На поверхности микроворсинок имеется слой гликопротеидов — гликокаликс. Таким образом, проникнуть к мембране, то есть к месту локализации пищеварительных ферментов, могут только небольшие по размеру молекулы. Поэтому пристеночное пищеварение наиболее эффективно для промежуточных продуктов гидролиза. Кроме того, оно происходит

в стерильных условиях, поскольку размеры бактерий и других микроорганизмов не позволяют им проникать через сеть гликокаликса. Это одно из его основных отличий от полостного пищеварения.

Другая особенность — это его топография. В отличие от полостного пищеварения, наиболее эффективного в двенадцатиперстной кишке, эффект пристеночного пищеварения максимален в тонкой кишке. Пристеночное пищеварение сопряжено с процессами всасывания питательных веществ. Питательные вещества всасываются в основном в виде мономеров. Причем если они являются продуктами расщепления олигомеров, то всасывание их происходит быстрее, чем просто мономеров, как таковых. Например, глюкоза, введенная в кишку, всасывается медленнее, чем глюкоза, которая образуется как продукт гидролиза введенного в кишку крахмала. Это говорит о сопряженности на мембранах энтероцитов процессов гидролиза и транспорта, и активизации транспорта процессами гидролиза.

Ферменты пристеночного пищеварения имеют двоякое происхождение: частично они адсорбируются из химуса, а частично синтезируются в самих эпителиальных клетках. На поверхности мембраны ферменты и их активные центры локализованы в определенном порядке, что повышает эффективность процессов гидролиза. В щеточной кайме обнаружены: щелочная фосфатаза, аминокептидаза, липаза, амилаза, фруктофуруонидаза и другие ферменты.

Моторика тонкого кишечника. Моторная деятельность кишечника обеспечивает смену пристеночного слоя химуса, повышает внутриклеточное давление, усиливает всасывание пищеварительных веществ и передвижение содержимого по пищеварительному тракту. Моторика кишечника осуществляется благодаря координированным сокращениям и расслаблениям наружного продольного и внутреннего циркулярного слоев мышц. Волокна гладкой мускулатуры кишечника обладают автоматией, то есть свойством ритмически сокращаться в отсутствие внешних раздражителей.

Известно четыре типа кишечных сокращений — ритмическая сегментация, перистальтика, маятникообразные и тонические сокращения.

Ритмической сегментацией называются ритмические (8–10 раз/мин) сокращения слоя циркулярных мышц, в результате чего возникает перетяжка шириной 1–2 см, и расслабления мышц между этими перетяжками (шириной 15–20 см). Перетяжки сегментируют кишку, делят ее содержимое на части. Растяжение расслабленного участка возбуждает миоциты, что сопровождается образованием новой перетяжки. При этом расслабляются мышцы ранее образованной перетяжки.

Перистальтические сокращения подобны волне, распространяющейся вдоль по кишке и продвигающей ее содержимое. Вдоль кишки могут одновременно осуществляться несколько перистальтических сокращений. Слабые волны перемешивают поверхностный слой химуса вблизи стенки кишки. Мощные перистальтические волны могут

распространяться по тонкой кишке вплоть до илеоцекальной заслонки и довольно быстро освобождать кишечник от пищевых масс.

Маятникообразные движения возникают при сокращении продольного, в меньшей степени циркулярного мышечных слоев. Такие движения перемещают химус «вперед-назад».

Чередование ритмической сегментации и маятникообразных движений способствует тщательному перемешиванию пищевых масс.

Тонические сокращения обусловлены определенным тонусом гладких мышц тонкой кишки. Они являются основой перистальтического, маятникообразного сокращений и ритмической сегментации. Отсутствие тонуса мышц кишечника (атония) исключает возможность любого вида сокращений. Наконец, постоянно происходят сокращения и расслабления ворсинок кишечника. Сокращения ворсинок обновляют химус, способствуют всасыванию и оттоку лимфы.

Двигательная активность тонкого кишечника регулируется нервно-рефлекторным и гуморальным путями. Сокращение мускулатуры вызывается механическим и химическим раздражением слизистой оболочки пищевой кашицей. Гуморальная регуляция двигательной активности тонкого кишечника связана с действием ацетилхолина, энтерокинаина и серотонина. Кроме того, возбуждают моторику экстрактивные вещества, желчь, соли кальция и магния.

В тонкой кишке содержимое находится около 2,5 ч, двигаясь со скоростью 11,4 м/ч. Эта скорость перемещения химуса характерна для различных представителей жвачных: крупного рогатого скота, буйволов и овец. Сочетание различных видов сокращений кишки обеспечивают активное взаимодействие содержимого кишки и слизистой оболочки кишечника.

Всасывание — это процесс транспорта компонентов пищи из полости желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма, его кровь и лимфу. Всасывание воды, электролитов, продуктов гидролиза питательных веществ осуществляется в основном в тонкой кишке, а также в подвздошной кишке и толстом кишечнике. Первостепенная роль в осуществлении этих процессов принадлежит клеткам кишечного эпителия — энтероцитам.

В зависимости от интенсивности пищеварения в процесс всасывания в тонкой кишке может включаться большее или меньшее число эпителиоцитов. Наиболее активно участвуют в процессах всасывания эпителиоциты верхней и средней части ворсинок. В среднем каждая эпителиальная всасывающая клетка обеспечивает жизнедеятельность 10^3 – 10^5 клеток организма. При длительном голодании активная всасывающая деятельность энтероцитов продолжается. В это время они абсорбируют эндогенные вещества из просвета кишки.

Различают два основных пути транспорта веществ в эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника — через клетку (транселлюлярный) и через плотный контакт по межклеточным пространствам (парацеллюлярный). Посредством последнего переносится очень небольшое

количество веществ, но наличие этого способа транспорта объясняет проникновение из полости кишечника во внутреннюю среду некоторых макромолекул (антител, аллергенов и т. д.) и даже бактерий.

Основным способом переноса веществ принято считать трансцеллюлярный. Он может осуществляться посредством двух основных механизмов — трансмембранного переноса и эндоцитоза. Эндоцитоз (пиноцитоз) — это транспорт с помощью образования эндоцитозных (пиноцитозных) инвагинаций апикальной мембраны между основаниями микроворсинок энтероцита. В результате этого процесса в цитоплазме энтероцита образуются многочисленные эндоцитозные везикулы — пузырьки, содержащие те или иные вещества. В процессе образования эндоцитозных везикул важная роль принадлежит цитоскелету микроворсинок и апикальной части эпителиальных кишечных клеток. Следует отметить, что параллельно с образованием эндоцитозных пузырьков в полость кишечника отделяются замкнутые фрагменты микроворсинок. Эти окаймленные везикулы несут на своей поверхности встроенные в мембрану ферменты и таким образом участвуют в процессах гидролиза питательных веществ.

В настоящее время основным транспортным механизмом у взрослых животных считается трансмембранный перенос, который может осуществляться с помощью пассивного и активного транспорта. Пассивный транспорт осуществляется по градиенту концентрации и не требует затрат энергии (диффузия, осмос и фильтрация). Активный транспорт — это перенос веществ через мембраны против электрохимического или концентрационного градиента с затратой энергии и при участии специальных транспортных систем — мембранных переносчиков и транспортных каналов.

Всасывание большинства веществ происходит за счет их активного «закачивания» через апикальную мембрану с затратой энергии и последующим пассивным оттоком пищевых субстратов через латеральную мембрану в межклеточные пространства. Отсюда они поступают в кровь и лимфу. В настоящее время не было обнаружено прямого использования АТФ в исчерченной каемке. Источником энергии для трансмембранного переноса субстрата, по-видимому, является градиент Na^+ , то есть постоянный поток ионов через мембрану, который создается за счет откачки этих ионов из клетки с затратой энергии $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФ}$ -азой, локализованной в базолатеральной мембране. Таким образом, транспорт большинства веществ через апикальную мембрану энтероцитов является Na^+ -зависимым. Отсутствие Na^+ в растворе приводит к снижению активного транспорта субстрата.

Всасывание углеводов. Всасывание углеводов происходит только в виде моносахаридов, в основном в тонком кишечнике. Небольшое их количество может всасываться в толстом кишечнике. Всасывание глюкозы активизируется всасыванием ионов натрия. Всасывание глюкозы не зависит от ее концентрации в химусе. Глюкоза аккумулируется в эпителиоцитах, и последующий ее транспорт в межклеточные пространства

и в кровь происходит в основном по градиенту концентрации. Парасимпатические нервные волокна усиливают, а симпатические угнетают процесс всасывания моносахаридов в тонком кишечнике. В регуляции данного процесса важная роль принадлежит железам внутренней секреции. Всасывание глюкозы усиливают гормоны надпочечников, гипофиза, щитовидной железы, серотонин, ацетилхолин. Гистамин, соматостатин тормозят этот процесс.

Всосавшиеся моносахариды из капилляров ворсинок переходят в систему воротной вены печени. В печени значительное их количество задерживается и превращается в гликоген. Часть глюкозы используется всем организмом как основной энергетический материал.

Всасывание белков. Белок, поступающий с пищей, всасывается в виде аминокислот. Поступление аминокислот в эпителиоциты происходит активно с участием переносчиков и с затратой энергии. Из эпителиоцитов в межклеточную жидкость аминокислоты транспортируются по механизму облегченной диффузии. Некоторые аминокислоты могут ускорять или замедлять всасывание других. Транспорт ионов натрия стимулирует всасывание аминокислот. Поступив в кровь, аминокислоты по системе воротной вены попадают в печень.

Всасывание жиров. Жиры в желудочно-кишечном тракте под воздействием ферментов расщепляются на глицерин и жирные кислоты. Глицерин хорошо растворим в воде, и легко всасывается в эпителиальные клетки. Жирные кислоты являются нерастворимыми в воде и могут всасываться только в комплексе с желчными кислотами. Желчные кислоты, кроме того, повышают проницаемость эпителия кишечника для жирных кислот. Липиды наиболее активно всасываются в двенадцатиперстной кишке и проксимальной части тощей кишки. Из моноглицеридов и жирных кислот с участием солей желчных кислот образуются мельчайшие мицеллы (диаметром около 100 нм), которые через апикальные мембраны транспортируются в эпителиоциты. В эпителиоцитах происходит ресинтез триглицеридов. Из триглицеридов, холестерина, фосфолипидов, глобулинов в цитоплазме эпителиоцитов образуются хиломикроны — мельчайшие жировые частицы, заключенные в белковую оболочку. Они покидают эпителиоциты через латеральные и базальные мембраны, проходя в строму ворсинок, откуда попадают в центральный лимфатический сосуд ворсинки.

Грудной лимфатический проток впадает в переднюю полую вену, где лимфа смешивается с венозной кровью. Первым органом, в который попадают хиломикроны, являются легкие, где хиломикроны разрушаются и липиды попадают в кровь.

На скорость гидролиза и всасывания жира влияет центральная нервная система. Парасимпатический отдел вегетативной нервной системы усиливает, а симпатический — замедляет этот процесс. Всасывание жиров усиливают гормоны коры надпочечников, щитовидной железы, гипофиза, а также дуоденальные гормоны — секретин и холецистокинин.

Вместе с лимфой и кровью жиры разносятся по организму и откладываются в жировых депо. Здесь они используются для энергетических и пластических целей.

Всасывание воды и солей. Всасывание воды происходит на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Большая часть жидкости поглощается в тонком кишечнике. Оставшаяся часть воды вместе с растворимыми солями всасывается в толстом кишечнике.

Всасывание воды происходит по законам осмоса. Вода легко проходит через клеточные мембраны из кишечника в кровь и обратно — в химус. Гиперосмотический химус желудка, поступив в кишечник, вызывает перенос воды из плазмы крови в просвет кишки. Это обеспечивает изосмотичность среды кишечника. По мере всасывания веществ из просвета кишки в кровь происходит снижение осмотического давления химуса, что вызывает абсорбцию воды.

Решающая роль в переносе воды через эпителиальный слой принадлежит неорганическим ионам, особенно натрия. Поэтому все факторы, влияющие на его транспорт, влияют и на транспорт воды. Кроме того, транспорт воды сопряжен со всасыванием аминокислот и сахаров.

Ионы натрия, калия и кальция в основном всасываются в тонком кишечнике. Ионы натрия переносятся в кровь как через кишечные эпителиоциты, так и по межклеточным пространствам. В разных отделах кишечника их транспорт может происходить по-разному. Так, в толстой кишке всасывание натрия не зависит от наличия сахаров и аминокислот, а в тонкой — зависит. В тонкой кишке сопряжен перенос ионов натрия и хлора, в толстой — натрия и калия. При снижении содержания в организме натрия, его всасывание в кишечнике резко увеличивается. Всасывание ионов натрия усиливают гормоны надпочечников и гипофиза, угнетают гастрин, секретин и холецистокинин.

Всасывание основного количества ионов калия происходит в тонкой кишке посредством активного и пассивного транспорта (по электрохимическому градиенту). Роль активного транспорта меньше, он, вероятно, сопряжен с транспортом ионов натрия.

Ионы хлора начинают всасываться уже в желудке, наиболее интенсивен их транспорт в подвздошной кишке, где он осуществляется по типу как активного, так и пассивного транспорта.

Двухвалентные ионы всасываются из полости желудочно-кишечного тракта очень медленно. Так, ионы кальция всасываются в 50 раз медленнее ионов натрия. Еще медленнее всасываются ионы железа, цинка, марганца.

Пищеварение в толстом кишечнике

Толстый кишечник поглощает, рециркулирует и сохраняет воду.

Из тонкого кишечника через илеоцекальный сфинктер химус поступает в начальный отдел толстого кишечника — слепую кишку. Вместимость

слепой кишки у коров около 10 л, овец и коз — 1 л. Важнейшая функция слепой кишки жвачных состоит в остаточном пищеварении нерасщепившихся в вышележащих отделах целлюлозы и растительных белков. Они расщепляются под влиянием бактерий, населяющих слепую кишку. Это, главным образом, молочнокислые бактерии и коли, вырабатывающие ЛЖК (молочную, масляную, уксусную) и газы (углекислый газ, метан, водород). Поступление химуса в толстый кишечник из тонкого регулируется специальным образованием, включающим клапанный аппарат и илеоцекальный сфинктер. Обычно сфинктер находится в сокращенном состоянии. При его кратковременном расслаблении порция содержимого из тонкого кишечника поступает в слепую кишку. Увеличение давления в толстой кишке повышает тонус сфинктера и тормозит поступление новой порции химуса. Симпатическая нервная система вызывает сокращение круговой мышцы сфинктера, парасимпатическая — вызывает его расслабление и поступление порции химуса в слепую кишку.

К моменту поступления химуса в слепую кишку гидролитическое расщепление и всасывание питательных веществ в основном заканчивается. Пищеварительный сок толстой кишки выделяется в очень небольшом количестве и имеет щелочную реакцию (рН 8,5–9,0). При механических раздражениях толстой кишки сокоотделение усиливается в 8–10 раз. Ферменты в нем практически отсутствуют. В соке толстой кишки нет энтерокиназы и сахаразы, щелочной фосфатазы в 15–20 раз меньше, чем в соке тонкого кишечника. В очень небольшом количестве содержатся пептидазы, липазы, амилазы и нуклеазы. Гидролитическое расщепление непереважившихся веществ может идти за счет пищеварительных соков, поступивших вместе с химусом из тонкого кишечника. Кроме того, в толстом кишечнике содержится богатая бактериальная флора. Ферменты бактериального происхождения расщепляют растительную клетчатку — целлюлозу, которая не поддается действию пищеварительных соков. Бактериальная флора вызывает гниение белка, в результате чего образуется ряд вредных химических веществ — индол, скатол, фенол и др. Они всасываются в кровь и обезвреживаются в печени. Микрофлора толстой кишки синтезирует необходимые для организма витамины (К, Е и группы В). Сбалансированный рацион питания уравновешивает процессы брожения и гниения в толстой кишке.

Вместимость толстого кишечника у крупного рогатого скота 30–40 л, у овец и коз — 5–6 л. Основная функция толстого кишечника — остаточное пищеварение с помощью бактериальной флоры. В толстом кишечнике происходит всасывание значительного количества воды и невсосавшихся ранее мономеров и минеральных солей, за счет чего резко уменьшается объем химуса, происходит его уплотнение и образование каловых масс.

Каловые массы содержат непереваженные остатки, пигменты желчи, холестерин, нерастворимые соли, бактерии, клетки пищеварительного тракта.

Моторика толстой кишки обеспечивает задержку кишечного содержимого, всасывание преимущественно воды и солей, формирование каловых масс и их удаление. В толстой кишке имеют место антиперистальтические движения, вызывающие ретроградное перемещение кишечного содержимого, и маятникообразные движения. Это способствует перемешиванию и сгущению химуса за счет всасывания.

Все виды моторики толстой кишки регулируются интрамуральной нервной системой. Симпатическая нервная система тормозит моторику толстой кишки, а парасимпатическая — активирует ее. Моторика толстой кишки возбуждается при раздражении пищей механо- и хеморецепторов рта, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Раздражение рецепторов прямой кишки вызывает торможение моторики толстой кишки. Высшие отделы ЦНС (эмоции, страх) могут влиять на характер движений толстой кишки. Некоторые гуморальные факторы, такие как серотонин, адреналин, глюкагон, тормозят моторику толстой кишки, а стимулирует ее кортизон.

Дефекация — выведение кала. Процесс удаления каловых масс осуществляется координированным сокращением и расслаблением мышц стенки прямой кишки, внутреннего гладкомышечного сфинктера и наружного поперечно-полосатого мышечного сфинктера, а также мышц промежности и брюшного пресса. Между актами дефекации внутренний и наружный сфинктеры находятся в состоянии тонического сокращения. До начала дефекации прямая кишка не содержит кала. Акт дефекации вызывается механическим раздражением каловыми массами нижних отделов толстого кишечника. Центр дефекации локализован в пояснично-крестцовой части спинного мозга. Акт дефекации начинается с сокращения продольных мышц прямой кишки, последующим сокращением кольцевых мышц стенки кишки и расслаблением мышц промежности одновременно с открытием сфинктеров. Акту дефекации способствует увеличение давления в брюшной полости, достигаемое сокращением брюшного пресса. Количество кала у крупного рогатого скота — 15–45 кг/сут, у овец и коз — 1–3 кг/сут. Дефекация — каждые 1–3 ч.

Кормление первотелок

Первотелка может оказаться самым заброшенным животным в стаде. Скармливание первотелкам высококачественного корма имеет большое значение, так как первотелки — это завтрашние молочные коровы. Задача состоит в превращении первотелки в высокопродуктивную корову в течение 24 мес. Для решения этой задачи она должна получать в среднем около 700 г на 1 кг живой массы. В период полового созревания (период между 6-м и 10-м месяцами) первотелку следует кормить очень осторожно. На этом этапе существует риск образования избыточного количества жировой ткани в вымени при слишком быстром выращивании первотелки. Для предотвращения этого

энергетическая ценность рациона питания должна быть ограничена. Первотелки хорошо развиваются при выпасе на пастбищах с хорошо перевариваемым травяным покровом в случае добавления минералов. Однако им недостаточно только соломы, поздно заготовленного сена или поздно заготовленного силоса.

Общие правила:

– скармливание большого количества клетчатки — средний прирост и превращение в продуктивную молочную корову.

– подходящий корм — сено, бобовые и силос из зерновых культур.

– неподходящий корм — кукурузный силос, сырая кукуруза и пшеница (слишком много крахмала).

Энергетическая ценность рациона должна быть немного уменьшена в период полового созревания (*Feeding dairy cows*).

Фаза I — сухостойный период

Сухостойный период начинается за 8 нед. до отела. Хотя молоко и не производится, этот период является очень важным. Корова, как и марафонский бегун, должна быть в прекрасной форме для лактации. Несмотря на это, сухостойных коров зачастую неправильно кормят; в одних случаях их перекармливают, в других — кормят слишком скудно — только для поддержания жизни. Для высокопродуктивной коровы сухостойный период является периодом отдыха и восстановления. В это время заживают повреждения в рубце и корова может подготовиться к новому периоду лактации. Важно, чтобы корова не накопила слишком много жира перед отелом.

Сухостойный период можно разделить на два периода в зависимости от поставленной задачи:

1. Период отдыха (3,5 нед.);

2. Переходный период (2,3 нед.).

1. Период отдыха

Потребность в энергии в этом периоде низкая. Потребление корма должно быть достаточным для поддержания жизнедеятельности и стельности. За состоянием коровы следует тщательно наблюдать. Худые коровы должны набрать вес, толстые должны быть переведены на ограниченный рацион. Подходящий рацион включает большое количество длинностебельных грубых кормов (сено и короткостебельная солома).

2. Переходный период

Переходный период начинается за 2–3 нед. до отела. Постепенно повышается содержание питательных веществ в корме. Это достигается увеличением концентрата в рационе. Цель переходного периода — плавный переход от малопитательных кормов к высокопитательному лактационному рациону, что позволяет улучшить состояние организма коровы и увеличить продуктивность. Исследования показали, что правильный

переходный период позволяет увеличить молочную продуктивность на 1000 кг за лактацию. Во время переходного периода:

а) микроорганизмы рубца перестраиваются с малопитательного рациона на новый высокопитательный рацион;

б) листовидные сосочки рубца желудка, поглощающие питательные вещества, сжимаются во время периода отдыха из-за малопитательного рациона. Рубцу нужно определенное время, чтобы перестроиться на более интенсивное кормление во время периода лактации. Увеличение питательной ценности корма приводит к увеличению бугорков рубца и обеспечивает более эффективное поглощение питательных веществ корма;

в) рацион переходного периода не должен быть слишком обильным, так как это может привести к возникновению проблем со здоровьем коровы;

г) во избежание заболевания необходимо обеспечить свободный доступ к качественному корму для хорошего наполнения рубца желудка. Животные должны содержаться там, где их будут доить после отела.

Фаза II — ранняя лактация

Кормление непосредственно перед и после отела

Кормление в этот период — достаточно сложный процесс. Корова имеет отрицательный энергетический баланс и должна мобилизовать телесный жир для производства молока. Поэтому необходимо как можно быстрее увеличить потребление сухого вещества сразу после отела, не нарушая систему рубца желудка.

Это увеличивает необходимость минимизации потери жира и восстановления энергетического баланса. Излишнее обвисание тела у коровы приводит к проблемам репродуктивности. Это также крайне важно для обеспечения сбалансированного потребления витаминов и минералов и позволяет избежать проблем и сбоев в процессе производства молока.

Проблемы в период непосредственно перед отелом и после него

Парез

Парез — это паралич, который может случиться за неделю до отела и через неделю после него. Корову просто парализует из-за падения уровня кальция в крови ниже нормы.

Пареza можно избежать, если кормить корову так, чтобы она не слишком растолстела в период непосредственно перед отелом и после него.

Ламинит

Ламинит — это воспаление копыта, которое обычно поражает корову в период первой лактации. Болезненность копыта, вызванная этим заболеванием, снижает молочную продуктивность. Быстрое изменение состава корма и ацидозный рацион (с высоким содержанием крахмала)

могут спровоцировать ламинит. Скармливание концентрата в течение дня позволит сохранить стабильный уровень рН в рубце желудка коровы.

Кормление в первый период после отела

Характеристика недельных периодов после отела:

- недостаточное потребление корма;
- резкое увеличение молочной продуктивности;
- большой риск аккумуляирования питательных веществ, включая белок и энергию.

В этот период достаточно трудно обеспечить корову достаточным количеством питательных веществ. Вместо увеличения потребления корма, что бывает затруднительным в период после отела, можно увеличить концентрацию питательных веществ. Низкое потребление корма также приводит к недостаточному образованию микробного белка в рубце желудка. Для обеспечения необходимого уровня белка следует увеличить количество неразлагаемого белка.

Первые месяцы лактации

Кормление в течение первых 2–3 мес. лактации должно обеспечить корову достаточным количеством энергии. Это достигается высокой энергетической ценностью корма. Для этого необходимы следующие условия:

- здоровые и комфортные условия содержания;
- высокое гигиеническое качество корма;
- неограниченное получение чистой воды.

Также существуют некоторые общие требования в отношении кормов, а именно:

- грубые корма с высокой энергетической ценностью обеспечивают не только более высокую концентрацию, но и возможность увеличения потребления корма. Рекомендуется подсушенный силос, так как он характеризуется более высокой усвояемостью;
- концентраты с высокой энергетической ценностью должны иметь высокую энергетическую ценность и выбираться с большой тщательностью в зависимости от структуры и исходных продуктов. На этой фазе лактации рекомендуется жир, так как он имеет большую энергетическую ценность. Содержание жира не должно превышать 5,7 % от общего содержания сухого вещества.

Проблемы во время первой лактации

Ацидоз рубца наступает тогда, когда корове скармливают слишком много зерна. В этом случае в рубце накапливается слишком много кислоты, что вызывает несварение и расстройство пищеварения из-за перекармливания (корова перестает есть). Корова со средней степенью ацидоза рубца доится плохо и теряет в весе. Этих проблем можно избежать за счет:

- скармливания корове концентрата в период перед отелом, когда корова испытывает дискомфорт;

- постепенного увеличения содержания зерновых в рационе в период ранней лактации;
- корректировки скармливания зерновых, то есть скармливания меньших рационов и скармливания грубых кормов перед скармливанием зерновых.

Кетоз — поражает высокопродуктивных коров в период с 10 дней до 6 нед. после отела. Это заболевание возникает, когда выделение энергии при выработке молока превышает количество энергии, поступающее с пищей. Корова начинает использовать жир тела для компенсации энергопотерь. В результате активного разложения жира выделяются токсичные побочные продукты.

Избежать этого можно за счет:

- поддержания хорошего физиологического состояния и веса коров;
- правильной организации переходного периода;
- обеспечения максимального потребления энергии после отела;
- скармливания концентратов с высоким содержанием клетчатки.

Смещение сычуга. Коровы, которых кормят неправильно в течение первых двух месяцев лактации, могут страдать от смещения сычуга. Сычуг наполняется газами и раздувается как воздушный шар, сбоку от рубца. Корова, страдающая этим заболеванием, ведет себя как корова, страдающая кетозом. Она потребляет мало корма и отличается вялым поведением.

Этих проблем можно избежать за счет:

- скармливания корове высококачественного корма, содержащего длинноволокнистую целлюлозу, во время переходного периода;
- исключения из рациона измельченного силоса, то есть менее 0,5 см.

Фаза III — средняя лактация

Средняя лактация — это период с 4 до 7 мес. после отела. Для этого периода характерен риск перекармливания коров. Энергетическая потребность при выработке молока снижается, и корова начинает накапливать жир. В результате возникает опасность ожирения коровы.

Цель кормления в средний период лактации:

- обеспечение высокой продуктивности при низких затратах;
- контролирование процесса накопления жира коровами.

Средства:

- кормление в соответствии с продуктивностью;
- постепенное снижение концентратов в рационе;
- ПСР с низкой энергетической ценностью.

Фаза IV — поздняя лактация

Поздняя лактация — это последние месяцы перед сухостойным периодом. Основная проблема, связанная с поздней лактацией, заключается в достижении такого физиологического состояния коровы, которое

она будет иметь при отеле. Поэтому иногда необходим перекорм или недокорм в зависимости от молочной продуктивности.

Как кормить ожиревших коров:

- уменьшить количество концентрата и корма;
- перевести их на грубый корм с низкой энергетической ценностью;
- более ранний запуск, чем планировалось, в случае низкой молокоотдачи.

Как кормить слишком тощих коров:

- увеличить количество концентрата и корма;
- проверить их на наличие паразитов или других проблем со здоровьем;
- запуск за два месяца до отеля.

Запуск коров:

- резко уменьшить кормление (например, только солома и вода);
- прекратить дойку;
- по возможности отделить от доящихся коров;
- проверять состояние вымени в первую неделю.

Рацион кормления и качество молока. Режим и условия кормления влияют определенным образом на синтез молока и, следовательно, на продуктивность животных и состав молока. Однако у нормально упитанных коров при полноценном рационе кормления те или иные корма не могут быть причиной значительных изменений состава молока. Только неполноценное, одностороннее кормление при недостатке (реже избытке) протеина, углеводов, минеральных веществ и витаминов приводит к резкому снижению продуктивности и изменению состава, а также физико-химических свойств молока.

Совершенно бесспорно влияние отдельных видов кормов и режимов кормления на вкус молока. Известно, что вкус молока ухудшается при скармливании коровам больших количеств продуктов технических производств и некоторых видов кормов, пастбые на пастбищах, засоренных некоторыми травами и сорняками, а также при нарушении в рационах соотношения между отдельными видами кормов. В результате молоко приобретает кормовой, чесночный, коровий, горький и другие привкусы. Кормовые привкусы являются наиболее распространенными пороками вкуса и запаха молока, особенно зимой и весной. Они возникают при скармливании животным больших количеств силоса, кормовой свеклы, капусты, некоторых видов сена, зеленой ржи и т. д.

Многие летучие соединения кормов — эфиры, спирты, альдегиды и кетоны, обладающие специфическим вкусом и запахом, легко и быстро выделяются в рубце жвачных, вместе со жвачкой отрыгиваются коровой, попадают в легкие, затем в кровь и молочную железу. Их привкусы и запахи могут появиться в молоке через 20–30 мин после дачи кормов. Некоторые соединения содержатся в кормах в связанной форме, высвобождаются только при пищеварении и поэтому медленнее (в течение 1–3 ч) всасываются в кровь и поступают в молоко. Интенсивность

кормовых привкусов обычно уменьшается через 2,5–4 ч после кормления, так как кровь реабсорбирует пахучие вещества из молока.

Химические соединения, ответственные за те или иные кормовые привкусы молока, пока точно не установлены. Большинство исследователей считает, что кормовые привкусы молока обуславливают главным образом метил- и диметилсульфид, кетоны — ацетон, бутанон — и спирты — изопропанол, этанол и пропанол. Кроме них в молоке с кормовыми привкусами можно обнаружить эфиры (диэтиловый, этилацетат и др.) и альдегиды (этаналь или ацетальдегид, гексаналь и др.).

Изменение технологических свойств молока и качества, вырабатываемых из него молочных продуктов наблюдается при нарушении рекомендуемых норм максимального скармливания молочным животным концентрированных, сочных и других видов кормов. Скармливание животным больших количеств льняных и подсолнечниковых жмыхов обычно приводят к повышению в молочном жире содержания жирных кислот группы C_{18} и особенно ненасыщенных. Жир приобретает мягкую, мажущую консистенцию, имеет пониженную температуру плавления. Масло, выработанное из молока, полученного от этих животных, имеет низкое качество, нестойко при хранении. При скармливании высоких количеств углеводистых кормов (кормовая и сахарная свекла, картофель и др.) в молочном жире повышается содержание насыщенных жирных кислот группы C_4 – C_{12} , масло приобретает твердую и крошливую консистенцию. Если коровам дают в больших количествах корма, бедные солями кальция (барда, картофель, кислый жом, пивная дробина, силос, жмыхи и т. д.), то может образоваться так называемое сычужно-вялое молоко, малопригодное для переработки на сыр. Недостаток в рационе солей кальция и витамина D приводит к заболеванию животных остеомаляцией, а также к снижению в молоке содержания кальция и повышению его кислотности. Полученный из такого молока сыр имеет ломкую, несвязную, крошливую консистенцию. Введение в рацион концентратов витамина D, минеральных добавок и солей микроэлементов (меди, марганца, цинка, кобальта и др.) положительно влияет на состав и технологические свойства молока.

5.3. Стресс и продуктивность животных

Стресс — состояние напряжения, возникающее при деятельности организма в трудных условиях. Стресс определяется как непроизвольная реакция на напрягающие факторы окружающей среды. В 1972 г. на Международном симпозиуме «Общество, стрессы, болезни», проходившем в Стокгольме, стресс был определен как «... неспецифическая реакция организма на любое предъявляемое к нему требование». Впервые же понятие стресс было введено в науку канадским физиологом Гансом Селье в 1936 г. Позже он ввел понятие «дистресс» (1974). Что же такое

«дистресс»? Дистресс — (горе, несчастье, недомогание, истощение, нужда) — это вредоносный или неприятный стресс. И если деятельность, связанная со стрессом, может быть приятной или неприятной, дистресс всегда неприятен.

Понятие «стресс» очень быстро завоевало популярность среди широкого круга, как специалистов, так и неспециалистов. Селье считает, что в процессе адаптации организма к различным раздражителям (стрессорам) независимо от их характера в нем происходят во всех случаях идентичные изменения, обеспечивающих мобилизацию защитных сил, направленных на «отражение» неблагоприятных воздействий и сохранение жизни.

В настоящее время считается, что стресс-реакция своими корнями уходит к далеким предкам современных животных, у которых в процессе эволюции в борьбе за существование выработалось быстрое и максимальное напряжение основных функций организма при самых различных жизненных ситуациях. Это напряжение защитных сил и давало (и дает в настоящее время) животному наибольшее количество шансов выжить в случаях встречи с хищником, а также при воздействии других факторов среды (недостаток пищи, недостаток или избыток тепла и др.). У сельскохозяйственных животных необходимость защиты от нападения хищников в значительной степени снизилась, так как они находятся под охраной человека, однако необходимость защиты от других неблагоприятных факторов среды хотя и резко снизилась, но совсем не исчезла. Какие же факторы в условиях современного промышленного ведения животноводства могут вызывать стресс-реакции?

Стресс-факторы, их классификация

Все факторы (стресс-факторы), способные вызвать стресс-реакции, можно подразделить на следующие группы:

а) физические (температура, влажность, солнечная и ионизирующая радиация, шумы, движение воздуха);

б) химические (повышение концентрации в воздухе аммиака, сероводорода, углекислого газа и др. газов; химические вещества, применяемые в животноводстве и растениеводстве);

в) кормовые (недокорм и перекорм, недостаточное и не полноценное, а также избыточное питание животных, резкая смена характера кормления, использование недоброкачественных кормов и воды и др.);

г) транспортные (погрузка и выгрузка, перевозка животных различными видами транспорта);

д) технологические (взвешивание, отъем от матерей молодняка, скученное содержание, малый фронт кормления и водопоя, грубое обращение с животными, повышенные шумы от работающих механизмов, длительные перегоны, резкая смена режимов содержания и др.);

е) биологические (возбудители инфекционных и инвазионных заболеваний, прививки животных);

ж) экспериментальные (фиксация животных в определенных положениях, раздражения электрическим током, введение различных препаратов и т. д.);

з) психические (ранговые — стрессы в процессе борьбы за лидерство в группе животных при беспривязном содержании до установления иерархического порядка и определения лидера в группе).

Таким образом, стресс-реакцию могут вызвать самые разнообразные раздражители, превышающие пороговую силу, действующие длительное время или являющиеся неадекватными для организма. Степень выраженности стресс-реакции у животных зависит от ряда факторов: возраста, типа нервной деятельности, силы и продолжительности действия стресс-фактора, породы животного и т. д.

При длительном влиянии наибольшее воздействие стресс-фактор оказывает на организм в первые часы, а затем оно постепенно ослабляется.

Животные различных пород по-разному реагируют на стресс-факторы. Хотя этот вопрос до конца не изучен, однако уже сейчас известны породы стресс-устойчивые и стресс-чувствительные. У стресс-чувствительных животных более высокое содержание в крови кальция, натрия, фосфора неорганического, ряда ферментов: щелочной фосфатазы, глутамат-лактатдегидрогеназы и др.

Всегда ли вредны стресс-реакции с биологической и хозяйственной точек зрения? Однозначного ответа на этот вопрос нет. Могут ли животные и человек жить без стрессов? Нет, не могут. «Полная свобода от стресса означает смерть» (Г. Селье, 1979). Дело в том, что стресс-реакции в своей сущности являются защитно-приспособительными, они обеспечивают наиболее целесообразное приспособление организма к изменяющимся условиям внешней среды. В этом плане они, безусловно, полезны, обеспечивая быструю перестройку наиболее важных систем, отвечающих за сохранение жизни в различных экстремальных условиях. Однако когда животные подвергаются длительное время воздействию раздражителей, стресс-реакции перерастают в патологические состояния, сопровождающиеся снижением продуктивности. В таком выражении они, безусловно, вредны.

Как же быть? С одной стороны, стресс-реакции — биологически целесообразные реакции, а с другой — они нередко сопровождаются глубокими изменениями, ведущими к нарушению здоровья животного, снижению его сопротивляемости и значительному экономическому ущербу в животноводстве. Вероятно, ответом на данный непростой вопрос может быть точка зрения родоначальника учения о стресс-реакциях Ганса Селье, которую он вынес в заголовок одной из своих последних работ «Стресс без дистресса» (1979).

Какие же условия надо создавать животным, чтобы потери от недобора продукции в результате стресс-реакций были сведены к нулю? Считается, что нет необходимости создавать животным особые условия, способные

привести к их изнеживанию, а достаточно создать условия, отвечающие обычным зооигиеническим нормативам и устранить по возможности неспецифические раздражители: шумы, газы, резкие колебания температуры и нарушение режима кормления и др.

Механизм развития стресс-реакций

Какие же изменения происходят в организме при стрессах? Каковы механизмы их развития? Прежде чем ответить на эти вопросы, кратко вспомним, что для нормальной жизнедеятельности организм должен поддерживать относительное динамическое постоянство внутренней среды (гомеостаз): температуру тела, активную реакцию крови, определенное количество форменных элементов крови, белков, минеральных веществ, витаминов и др. Относительное постоянство внутренней среды поддерживается за счет регулирующих систем: нервной и гуморальной. Все функции организма осуществляются с затратами энергии, которая образуется при расщеплении органических веществ кормов (углеводов, жиров, белков), а также резервных органических веществ самого организма. Вся энергия, образующаяся в организме, идет частично на поддержание основного обмена, обеспечивающего гомеостаз, частично на создание резервов, частично на образование продукции (молока, мяса, шерсти и др.). Соотношения затрат энергии на указанные выше нужды организма в каждом конкретном случае могут быть различными. Однако следует знать и всегда помнить, что чем меньше доля затрат энергии на поддержание гомеостаза (сюда же входят и затраты энергии на стресс-реакции) в общих затратах организма, тем эффективнее использование кормов, выше продуктивность качество продукции и ниже ее себестоимость.

Основным источником легкоусвояемой энергии в организме являются углеводы — глюкоза, количество которой в норме поддерживается на определенном уровне, а в необходимых случаях резко возрастает за счет распада гликогена и других групп органических веществ. При стресс-реакциях расход глюкозы резко возрастает, поэтому должны, быть срочно мобилизованы энергетические резервы организма. На это прежде всего и должны быть направлены соответствующие механизмы, обеспечивающие защиту. Кроме мобилизации энергии, одновременно должны включаться и другие средства защиты организма: противовоспалительная, окислительно-восстановительные и др.

При действии на организм различных раздражителей в нем, независимо от их характера, происходят однотипные реакции, которые Селье включил в понятие «общий адаптационный синдром» или «синдром биологического стресса». Эти реакции включают в себя однотипные изменения, которые характеризуются триадой признаков:

- увеличением и повышенной активностью коры надпочечников;
- сморщиванием или атрофией зубной железы (тимуса) и лимфатических узлов;

– появлением язв в желудочно-кишечном тракте.

Степень изменений в организме при стресс-реакциях зависит от фазы адаптации. Г. Селье различает три фазы в развитии адаптационного синдрома:

- реакцию тревоги;
- фазу резистентности;
- фазу истощения.

Рассмотрим кратко каждую из указанных фаз.

Реакция тревоги — это кратковременная реакция, возникающая при действии стресс-факторов непродолжительное время. Она характеризуется понижением мышечного тонуса, температуры тела, давления крови, сгущением крови, снижением в ней количества лимфоцитов, эозинофилов и другими изменениями.

Фаза резистентности — фаза успешного сопротивления организма — развивается при длительном действии стресс-факторов при условии, что организм в состоянии преодолеть их влияние за счет включения защитных механизмов. Иными словами, если фаза тревоги проходит быстро в результате прекращения действия раздражителя, то в фазу резистентности организм приспособливается к длительно действующему раздражителю — адаптируется. В эту фазу отмечается усиление функции надпочечников, увеличение их размеров, повышение устойчивости организма.

Фаза истощения возникает при длительном действии стресс-фактора, когда защитные силы организма больше не в состоянии противостоять повреждающему влиянию вредоносного агента. Эта фаза характеризуется угнетением деятельности надпочечников, резким снижением устойчивости организма к неблагоприятным воздействиям. В этой фазе процессы распада (диссимиляции) органических веществ (белков, жиров, углеводов) преобладают над процессами ассимиляции, что приводит к быстрой потере живой массы, снижению устойчивости к различным заболеваниям, увеличению лимфоузлов, повышению количества эозинофилов и лимфоцитов. Организм животного, исчерпав свои приспособительные возможности при длительном воздействии стресс-факторов, погибает. Эта фаза стресса может характеризоваться как дистресс.

При действии чрезвычайно сильного стресс-фактора организм может погибнуть в первые часы или дни неблагоприятного воздействия в период первой фазы — фазы тревоги, которая длится от 6 ч до 2 сут. Однако чаще состояние стресса проходит две фазы: реакции тревоги и резистентности.

Стресс-реакцию еще называют стадией мобилизации защитных сил организма. Она возникает в первые минуты (и даже секунды) воздействия стресс-фактора на организм животного. Раздражение, в зависимости от характера стресс-фактора, воспринимается рецепторами зрительного, слухового, обонятельного, кожного и других анализаторов, передается в соответствующие центры головного мозга, где через гипофиз (путем усиления выработки адренокортикотропного гормона — АКТГ)

передается на корковый слой надпочечников. Мозговой слой надпочечников отвечает на это влияние усилением выработки и выделения в кровь «гормона тревоги» адреналина и норадреналина, а корковый слой — кортикостерона и гидрокортизона. На усиление выработки и выделения в кровь гормонов коры надпочечников оказывает влияние через гипоталамус.

Адреналин вызывает экстренное перераспределение крови в организме животных при стрессах. Усиливает снабжение кровью головного мозга, легких, сердечной мышцы, скелетных мышц при одновременном уменьшении кровоснабжения органов брюшной полости, обеспечивает мобилизацию запасов энергии, способствует переводу гликогена мышц и печени в легкодоступный источник энергии — глюкозу, мобилизует жиры из жировых депо, усиливает снабжение тканей кислородом, за счет выброса эритроцитов из селезенки в кровяное русло и усиления работы сердца. Гормоны коры надпочечников (кортикостерон, гидрокортизон) при стрессе способствуют нормализации белкового, углеводного, жирового обмена, повышению тонуса сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем, повышению устойчивости к голоданию, низким и высоким температурам, физическим нагрузкам, инфекции, травматическим повреждениям и другим неблагоприятным факторам. Они способствуют образованию углеводов из не углеводов (белков, аминокислот, органических кислот).

Основными структурами, участвующими в мобилизации защитных сил организма при стресс-реакциях, являются рецепторы глаз, ушей, носа, кожи и др., кора головного мозга, гипоталамус (подбугорье промежуточного мозга), гипофиз, надпочечники. Они, воспринимая действие стресс-факторов, запускают необходимые защитные механизмы. Ведущее место в регулировании всех физиологических функций организма, в том числе и при стрессах, принадлежит нервной системе и ее высшему отделу — коре головного мозга. Нервная система является тем универсальным механизмом, который очень быстро реагирует на всякие воздействия и обеспечивает включение необходимых средств защиты. При стресс-реакциях основным отделом центральной нервной системы, аккумулирующим импульсы, идущие из коры и других отделов ЦНС, и передающим команды на железы внутренней секреции и соответствующие органы и ткани, является гипоталамус (подбугорье). Гипоталамус через симпатический отдел вегетативной нервной системы влияет на мозговую кровоток, изменяет обмен веществ, который снижается практически во всех внутренних органах кроме печени (в печени активизируются синтез белка, ферментов), белки расщепляются до аминокислот, которые дезаминируются и идут на синтез углеводов или жира. Они усиливают распад белков лимфоидных тканей: лимфатических узлов, тимуса. В результате такого влияния уменьшается в крови число лимфоцитов, эозинофилов и базофилов, ослабляется образование антител. При этом одновременно происходит увеличение количества нейтрофилов в крови.

Наряду с увеличением интенсивности образования глюкозы из углеводов и повышением ее содержания в крови, а гликогена в печени и мышцах, глюкокортикоиды способствуют расщеплению жиров с выделением энергии. Мобилизация энергетических ресурсов организма, которую осуществляют гормоны мозгового вещества и коры надпочечников, особенно важна при стрессах, когда организм испытывает повышенную потребность в легкодоступных источниках энергии, какими являются углеводы.

Гормоны коры обладают также выраженным противовоспалительным действием в связи с их способностью тормозить рост фибробластов, снижать проницаемость капилляров, подавлять процесс образования отеков. Они также подавляют аллергические реакции организма и его чувствительность к аллергенам. Таким образом, под действием гормонов коры надпочечников происходит целый комплекс изменений, направленных на мобилизацию защитных сил организма. Причем необходимо отметить, что они, в отличие от гормонов мозгового вещества (адреналина и норадреналина), действуют более длительно. Механизм их влияния на приспособительную реакцию сложен и пока не до конца выяснен. Кроме гипофиза и надпочечников, при стресс-реакциях изменяется функция щитовидной, половых и других желез. Однако главным звеном в развитии адаптации при стрессах является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.

Какие же изменения происходят в организме в первую и вторую фазы стресса? В фазу тревоги у животного снижается мышечный тонус, кровяное давление, температура тела, уменьшаются масса и размеры зубной железы, селезенки, печени, лимфатических желез, количество эозинофилов и лимфоцитов, повышается проницаемость кровеносных сосудов и, как следствие этого, возникают многочисленные кровоизлияния, особенно в желудке, двенадцатиперстной и слепой кишках, переходящие в кровоточащие язвы. Процессы диссимиляции в организме в эту фазу преобладают над процессами синтеза, в результате чего создается отрицательный баланс азота, что ведет к потере живой массы, снижению продуктивности и сопротивляемости организма (общей резистентности). В эту фазу усиливаются потери воды, происходит гущение крови.

Если организм не погиб в первую фазу (то есть стресс не перешел в дистресс), у него развивается вторая фаза — фаза резистентности, или успешного сопротивления. В этой фазе в организме происходят изменения, характеризующиеся восстановлением нарушений в деятельности органов и систем, возникших в первую фазу, — фазу тревоги. Организм, справившись с неблагоприятным воздействием стресс-фактора, в эту фазу нормализует обмен веществ, восстанавливает гомеостаз (относительное постоянство внутренней среды), у него повышается устойчивость к заболеваниям и т. д. Процессы ассимиляции преобладают над процессами диссимиляции, а в связи с этим восстанавливается и масса

тела, продуктивность животного. Длится вторая фаза от нескольких часов до нескольких недель, и если стресс-фактор перестал действовать, на этой фазе заканчивается развитие стресс-реакции, а если нет — стресс переходит в третью фазу — фазу истощения, в которой, как правило, происходят необратимые изменения в обмене веществ, структуре ряда органов, приводящие к гибели животного.

5.3.1. Влияние стрессов на здоровье и продуктивность

Влияют ли стрессы на состояние здоровья животных? Безусловно, влияют, и особенно при дистрессах, сопровождающихся истощением защитных сил. Неслучайно существует понятие «болезни стресса». При стрессах, наряду с реакциями, нацеленными на устранение конкретного вредоносного фактора (агрессия, бегство), которые определяются поведением, контролируемым, прежде всего, корой головного мозга; существует и вегетативная защита в меньшей степени контролируемая «сознанием». Существует несколько форм вегетативных превентивных защитных реакций, которые сводятся к включению следующих защитных механизмов:

1. Экскреторно-эвакуаторной защитной функции, которая проявляется усилением пото-, слюно- и мочевыделения, повышением секреции желез желудка и кишечника усилением перистальтики и антиперистальтики.

2. Гемоциркулирующей функции, которая проявляется учащением и усилением работы сердца, повышением артериального давления, свертываемости крови, увеличением числа тромбоцитов и др.

3. Регенеративной функции, которая характеризуется возрастанием активности ростковых (камбиальных) тканей увеличением числа эритроцитов и других форменных элементов крови, повышением температуры тела.

В связи с тем что вегетативные защитные реакции не могут иметь четкой «нацеленности» на устранение конкретного раздражителя, они компенсируют «многоканальностью», то есть широким набором реакций «на всякий случай». Вегетативные защитные реакции могут иметь общий, или тотальный, характер, а могут быть и локального, местного, характера. Общие, или тотальные реакции, характеризуются повышенным артериальным давлением, усиленным кровоснабжением головного мозга, скелетных мышц и других органов, обеспечивающих общий успех освобождения организма животного от стресс-фактора (агрессия или бегство).

Локальные, или местные, реакции характеризуются местным повышением давления крови в слизистой кишечника, в сердце, мозге и других органах и заканчиваются нередко инсультами инфарктами миокарда точечными кровоизлияниями в слизистой желудка и кишечника и другими губительными для организма явлениями. Локальные, или местные, реакции при длительном действии стресс фактора являются

предшественниками «болезней стресса», таких как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта и др. Именно подобные стрессогенные реакции могут явиться звеном в цепочке перехода стресса в болезнь.

По современным представлениям к общим, или тотальным, вегетативным реакциям предрасположены индивидуумы, относящиеся к симпатикотоникам, то есть у них преобладает возбудимость симпатического отдела вегетативной нервной системы. К локальным, или местным, реакциям в большей степени предрасположены индивидуумы, относящиеся к ваготоникам, то есть с преобладающей возбудимостью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Следует отметить, что такая классификация условна и тем не менее не учитывать состояние нервной системы и степень возбудимости различных отделов вегетативной нервной системы нельзя.

При стресс-реакциях возникает триада признаков, а именно: увеличение массы, размеров и повышенная активность коры надпочечников, сморщивание или атрофия тимуса и лимфатических узлов, появление язв в желудочно-кишечном тракте. Каков же физиологический и биологический смысл указанных реакций? В связи с чем возникают указанные выше изменения и какова их роль в обеспечении жизнедеятельности организма? Увеличение надпочечников (коры особенно) можно объяснить повышенной функциональной активностью, необходимой для мобилизации энергетических и защитных резервов организма. Атрофию тимуса и лимфатических узлов, выполняющих важную защитную функцию, и тем более появление кровоизлияний и язв в желудочно-кишечном тракте объяснить трудно. Уменьшение тимуса и лимфоузлов обусловлено деструкцией лимфоцитов и замедлением их воспроизводства в результате угнетения метаболических процессов. При этом, наряду с уменьшением количества лимфоцитов в корковом слое зобной железы, их количество несколько увеличивается в мозговом. Переход лимфоцитов в мозговую слой из коркового связан с переходом их в следующем в кровяное русло (в мозговом слое железы сосредоточены вены). Главной причиной уменьшения лимфоцитов в тимусе, селезенке и других органах лимфоидной ткани, очевидно, является не уменьшение их образования и не увеличенный распад, а их миграцию в кровяное русло. Куда же лимфоциты доставляются кровью, и для какой цели? Полагают, что кровью они доставляются в костный мозг (в котором в норме их не должно быть) и, возможно, в рыхлую соединительную ткань. В костном мозге они (Т-лимфоциты) повышают иммунную активность его ткани, а в соединительной ткани активируют ее способность поглощать и уничтожать инородные и патогенные элементы. Распад же части лимфоцитов объясняется необходимостью восполнения энергетических ресурсов в условиях длительного действия стресс-факторов на организм, когда углеводы начинают образовываться из неуглеводов (глюконеогенез). Таким образом, казавшаяся парадоксальной реакция лимфоидных

органов при стресс-реакциях связана с обеспечением защиты органов в новых, экстремальных условиях.

Чем же объяснить кровоизлияния и язвы при стресс-реакциях и каково их физиологическое и биологическое значение? К сожалению, на данные вопросы пока четкого ответа нет. Полагают, что кровоизлияния в слизистой оболочке желудка и кишечника, которые впоследствии изъязвляются, не имеют существенного защитно-приспособительного значения для данной особи (за исключением того, что их наличие ухудшает аппетит, что может быть полезным при патологических и предпатологических состояниях). В данном случае происходит не защита особи от стресс-фактора, а «защита» популяции от данной особи, которая не способствует или препятствует успешной жизнедеятельности и развитию популяции.

Таким образом, при стресс-реакциях происходят глубокие перестройки в организме животного, которые оказывают существенное — воздействие на здоровье и могут переходить в заболевания, оканчивающиеся гибелью. Но и в тех случаях, когда стрессы ограничиваются первой и второй фазами (тревоги и резистентности), они требуют значительных энергетических затрат и защитных резервов организма, что в конечном итоге не может не сказаться отрицательно на продуктивности сельскохозяйственных животных и качестве получаемой от них продукции, а также затратах на ее производство.

Физические стрессоры, связанные с воздействием температуры, влажности радиации и др., весьма отрицательно влияют на состояние здоровья и продуктивность животных, особенно резкие колебания физических воздействий, даже в пределах зоны комфорта. Так, например, зона температурного комфорта (зона температур, в пределах которой организм затрачивает минимальное количество энергии для поддержания температуры тела) у взрослых животных колеблется в значительных пределах у свиней до 23 °С, у коров — до 18 °С, у овец — до 23 °С верхняя и до 20,9, и 12 °С соответственно нижняя граница. Если в пределах зоны комфорта температура окружающего воздуха будет изменяться постепенно, то животные могут адаптироваться, а если быстро — возникают значительные изменения в организме, сопровождающиеся снижением привесов, повышением расхода кормов на единицу прироста.

Большой экономический ущерб приносит также кормовые, транспортные, технологические и другие стрессы. Кормовые стрессы связаны как с недостаточным и неполноценным, так и с избыточным кормлением. Они могут также возникать при резкой смене рациона. При недокорме животных снижается процент жира и протеина в мышцах, уменьшается удельный вес мышечной ткани в мясе лучших сортов, диаметр мышечных волокон и содержание гликогена в них, нарушается обмен веществ в организме (интенсивность его снижается), снижается уровень теплопродукции, в крови и тканях накапливаются продукты неполного распада жиров, углеводов: кетоновые тела, пировиноградная кислота, свободные жирные кислоты и др. Все это, в конечном итоге, приводит

к резкому снижению продуктивности животного и способности противостоять неблагоприятным факторам среды и отрицательно сказывается на экономических показателях, животноводства.

У сельскохозяйственных животных гипокинезия сопровождается атонией кишечника, завалами, задержкой пищевых масс в желудочно-кишечном тракте и другими отрицательными явлениями. Таким образом, резкие ограничения движения животных (особенно репродуктивных) нельзя рассматривать как полезные или безвредные для здоровья животных и их продуктивности (исключение могут составлять ограничения движения на сравнительно короткий срок для откармливаемых животных, а также для птицы товарных хозяйств).

Большое место среди технологических стрессов занимают реакции, связанные с нарушением (и несовершенством техники) технологии доения коров. Дело в том, что при выбраковке коров одно из первых мест занимают причины, связанные с нарушением функции молочной железы (маститы и др.). Такое положение можно в значительной степени объяснить двумя факторами:

- 1) несовершенством доильной техники;
- 2) нарушениями в ее использовании.

И тот и другой факторы взаимосвязаны и при определенных условиях могут являться мощными стрессогенами. Суть их отрицательного воздействия заключается в несоответствии параметров машинного доения и физиологических процессов, происходящих в молочной железе при выведении молока.

5.3.2. Профилактика состояний стресса

Профилактика стресс-реакций должна базироваться на трех основных принципах:

– инженерно-технологическом — путем создания необходимых условий эксплуатации животных с минимумом внешних воздействий, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма;

– химической регуляции течения стресс-реакций — путем применения широкого арсенала биологически активных веществ, смягчающих течение стресса или повышающих адаптационные возможности организма;

– селекции животных на устойчивость к определенным стрессорам.

Инженерно-технологический принцип профилактики стрессов должен включать, прежде всего, строгое соблюдение зоотехнических нормативов кормления и содержания животных с учетом вида, возраста, направления и уровня продуктивности их и других факторов при одновременном ограничении воздействия на их организм температурных, звуковых, световых, химических и других раздражителей.

Кормление должно осуществляться по нормам, соответствующим потребностям животного в энергии, протеине, углеводах, жире,

минеральных веществах, витаминах, с учетом сахара-протеинового отношения для млекопитающих, структуры рационов и т. д. Не следует допускать как недокармливания, так и перекармливания животных, резких переходов от одного уровня и типа кормления к другому, кормления недоброкачественными кормами и т. д. Содержание животных должно строго соответствовать зооигиеническим нормативам — площади, объему помещений, температуре, влажности, освещенности, составу воздуха в них, величине и однородности групп животных, строгому соблюдению распорядка дня, правил и сроков формирования групп, перевода животных в новые помещения, культуре обслуживания и т. д.

Принцип химической регуляции стрессов предполагает два направления воздействия на организм животного:

— использование успокаивающих средств (транквилизаторов), задерживающих проведение нервных импульсов, идущих по центростремительным нервам в центральную нервную систему в синапсах и таким образом снижающих реактивность животных — этот прием полностью исключается в молочном животноводстве;

— применение так называемых адаптогенов — фармакологических препаратов, повышающих устойчивость (резистентность) организма к неблагоприятным воздействиям.

Из адаптогенов наиболее изученными являются дибазол, экстракты из корней женьшеня, элеутерококка колючего и лист калопанакса, которые показали свою эффективность при оптимизации лактации.

Таким образом, принцип химической регуляции основан на применении транквилизаторов, наиболее эффективными из которых считаются аминазин и азаперон, и адаптогенов, наиболее изученным из которых является экстракт элеутерококка.

Перспективен и принцип селекции животных на устойчивость к определенным стресс-факторам. Он должен включать два основных направления:

1) отбор животных, устойчивых к воздействию наиболее распространенных при промышленном ведении животноводства стресс-факторов;

2) выведение пород и линий животных, устойчивых к стресс-факторам.

Необходимость проведения селекционной работы на стресс-устойчивость диктуется жизнью, так как игнорирование этого принципа в ряде случаев приводит к плачевным результатам.

5.4. Патология молочной железы

Состояние здоровья животных значительно влияет на продуктивность и качество молока. При заболевании животных (туберкулезом, бруцеллезом, лейкозом, маститом и др.) могут резко изменяться состав, физико-химические, органолептические и технологические свойства молока.

В молоке коров, больных туберкулезом легких в начальной стадии, повышается содержание жира, уменьшается количество белка, кислотность молока снижается до 14 °Т. В дальнейшем резко уменьшается содержание лактозы, жира, увеличивается содержание белка (за счет повышения количества сывороточных белков), кислотность понижается до 7 °Т, молоко приобретает мыльный и соленый привкусы.

При бруцеллезе и сибирской язве (без клинических признаков заболевания) состав молока, его органолептические и физико-химические показатели значительно не изменяются. Заболевание ящуром вызывает резкое повышение содержания жира и незначительное — белка.

В молоке, полученном от коров, подозрительных по заболеванию лейкозом, увеличивается содержание жира и уменьшается количество казеина, сывороточных белков и молочного сахара. Оно содержит повышенное количество лейкоцитов и микроорганизмов. Примесь такого молока нарушает технологические и микробиологические процессы при выработке сыра.

Мастит — воспаление тканей вымени (в основном инфекционного происхождения и вызванное нарушением технологии машинного доения), сопровождающееся снижением молочной продуктивности, изменением состава и свойств молока. Любые формы мастита (с клиническими признаками и скрытые) неблагоприятно сказываются на составе, физико-химических свойствах и санитарно-гигиенических показателях молока. Так, в молоке понижается содержание сухих веществ вследствие уменьшения количества лактозы, жира, казеина и кальция, а содержание хлоридов, натрия и сывороточных белков возрастает. Меняется жирнокислотный состав триглицеридов жира и оболочек жировых шариков, уменьшаются размеры мицелл казеина с одновременным повышением в молоке содержания фракции γ -казеина, падает содержание витаминов (V_{12} , V_2 и С) и т. д. Молоко содержит повышенное количество бактерий (патогенных стафилококков и стрептококков), соматических клеток (лейкоцитов), ферментов (каталазы, липазы, фосфатазы и др.). Оно имеет горьковато-солончатый вкус. Титруемая кислотность молока понижается до 12 °Т с колебаниями от 5 до 13 °Т, рН повышается до 6,83–7,19 и более, плотность снижается до 1024–1025 кг/м³. Электропроводность такого молока повышается, а вязкость понижается. Сборное молоко, поступающее на молочные заводы, часто имеет примесь аномального, то есть содержит в 1 см³ более 250 тыс. соматических клеток (СК). Наибольшее количество СК в сборном молоке наблюдается в феврале-мае, наименьшее — в июне-октябре. Молоко с большим количеством СК имеет высокую бактериальную обсемененность и, как правило, содержит стафилококки, обладающие повышенной биологической активностью. Следует иметь в виду, что примесь аномального молока может исказить результаты редуктазной пробы вследствие замедления процесса восстановления метиленового голубого. Изменение химического состава сборного молока с примесью маститного вызывает нарушение

биохимических и микробиологических процессов при его переработке. Такое молоко менее термоустойчиво, плохо свертывается сычужным ферментом. В нем медленно развиваются многие производственно-ценные молочнокислые бактерии (наиболее чувствительны к примеси аномального молока лактобактерии, менее чувствительны лактококки и термофильный стрептококк). Структурно-механические свойства получаемых из такого молока кислотных и кислотно-сычужных сгустков отличаются от свойств сгустков, полученных из нормального молока. Так, они имеют повышенную вязкость, меньшую плотность и хуже отделяют сыворотку.

Качество молочных продуктов, выработанных из молока с примесью аномального, ниже качества продуктов, полученных из нормального молока. Примесь аномального молока особенно резко снижает качество сыра: получается слабый, дряблый сгусток, ухудшается обсыхаемость зерна, биохимические и микробиологические процессы при созревании протекают замедленно и сыры получаются с пороками вкуса, консистенции и рисунка. Поэтому для переработки на сыр не допускается использовать молоко, содержащее в 1 см³ свыше 250 тыс. СК. Установлено, что в молоке с примесью маститного изменяются жирнокислотный состав (повышается содержание высокомолекулярных жирных кислот и понижается количество низкомолекулярных) и физико-химические свойства молочного жира, а также увеличивается количество свободных жирных кислот. Изменение свойств молочного жира отрицательно влияет на качество вырабатываемого сливочного масла и ускоряет его окислительную и гидролитическую порчу. Все вышесказанное говорит о необходимости тщательного контроля работниками молочных ферм и заводов заготавливаемого молока на наличие примеси маститного. Для контроля мастита существует много различных методов.

Мастит подразделяют на клинический, субклинический и латентный. Субклинический и латентный относят к скрытой форме. Поскольку мастит — это воспалительный процесс в тканях молочной железы, то в клинической форме он должен иметь комплекс местных признаков воспаления (гиперемия (покраснение), припухлость, повышенная температура, болезненность и нарушенные функции) или некоторые из них. Субклинический мастит протекает с неясно выраженными клиническими признаками. Изменения в молочной железе при субклиническом мастите принципиально не отличаются от таковых при клинически выраженном воспалительном процессе.

Гистологические изменения (изменения в строении тканей), возникающие при субклинической и клинической формах мастита, отличаются только количественно. Важным показателем оказалось содержание свободных аминокислот в молоке коров, больных маститом. Оно оказалось значительно выше: 5,531 мг% против 3,4 мг% (разность 62 %). В наибольшей степени повышался уровень цистина, аргинина, пролина и лейцина (соответственно на 255,5; 245,3; 206,1 и 195,9 %),

несколько меньше тирозина, (на 174 %), аланина (на 173,6 %), глицина (на 158,3 %), валина (на 151,8 %), изолейцина (на 133,9 %) и треонина (на 100 %). Содержание фенилаланина, аспарагинговой и глютамин-ловой кислот повышалось в меньшей степени, а концентрация лизина и серина не превышала их уровня в молоке здоровых коров. Все это указывает на существенное нарушение процессов биосинтеза белков в молочной железе при мастите. При анализе содержания растворимых белков молока в четвертях вымени, принадлежащих правой и левой половинам органа, выявлена идентичность этого показателя у здоровых коров. При поражении скрытым маститом одной из четвертей вымени в сыворотке молока этой доли повышается содержание общего белка на 14–19 %, увеличивается концентрация альбуминов 11,3–20,2 % и иммуглобулинов — на 18,4–24,8 %. Концентрация β -лактоглобулинов и α -лактоальбуминов при этом снижается. При наличии скрытого мастита в одной четверти секрет смежной здоровой четверти той же половины вымени претерпевает существенные изменения — увеличивается количество альбуминов и иммуноглобулинов. Если субклинический мастит обнаруживается в одной половине вымени, то воспалительный процесс не оказывает существенного влияния на противоположную половину вымени. В пробах молока, полученного из четверти вымени с субклиническим маститом, при иммуноэлектрофорезе выявляется белковый компонент в зоне подвижности γ_2 -глобулина, который отсутствует в секрете здоровой четверти. Можно предположить, что этот белок переносится из плазмы крови или преформируется из тканевых белков и выполняет защитную функцию.

Понятие «скрытый мастит» весьма условно и зависит от того, насколько правильно и внимательно проведено клиническое исследование животного, и особенно молочной железы (каждой четверти вымени в отдельности), которое складывается из наружного осмотра (внешний вид, величина), пальпации (плотность, температура, болезненность), пробного доения (определение молочной продуктивности), исследования проб молока (цвет, наличие сгустков, хлопьев, крови). В настоящее время установлено, что при любой форме мастита еще до появления клинических симптомов уже происходит изменение качества молока. Причем характер изменений состава и свойств молока, полученного от коров с клинической и субклинической формами мастита, одинаков. Так, если для установления диагноза достаточно одних клинических исследований, то мастит считается клиническим. Если же необходимо применить еще и лабораторные методы, то мастит может быть назван субклиническим. К латентному маститу относят такие формы течения болезни, которые, как и при большинстве других болезней, делятся от начала воздействия болезнетворного агента до проявления первых признаков воспаления. Ни одним из существующих методов диагностики выявить его нельзя, за исключением бактериологического исследования вымени, что в производственных условиях сделать практически

невозможно, поскольку необходимо исследовать участки паренхимы (специфической ткани молочной железы). Бактериологический анализ молока в данном случае может дать неточный результат, поскольку патогенные микробы находят и в молоке здоровых животных. Поэтому таких животных приравнивают к здоровым в связи с отсутствием каких-либо клинических признаков.

Из анализа особенностей протекания воспалительного процесса в молочной железе следует, что для обоснования метода экспресс-диагностики мастита и разработки аппаратуры на его основе необходимо, прежде всего, исследовать молоко продуктивных коров. Такие исследования могут быть дополнены исследованием молока животных с клинической формой болезни, а также исследованием состава крови доноров молока и их потомков. Выбор методики исследования молока.

Ранняя диагностика мастита является одним из основных вопросов в системе борьбы с таким недугом животного. От своевременного и правильно поставленного диагноза зависит эффективность проводимых лечебных и профилактических мероприятий. Прежде чем приступить к обследованию вымени, необходимо собрать анамнестические данные (историю болезни) о животном. После сбора и анализа этих данных проводят общее клиническое обследование. Как отмечалось, изменения в молочной железе начинаются значительно раньше, чем они проявляются клинически, поэтому их можно обнаружить только с применением специальных тестов. Лабораторная диагностика основана на определении физико-химических свойств молока и биохимических изменений секрета молочной железы. Наиболее простыми и доступными тестами, с помощью которых определяют некоторые изменения в молоке, являются быстрые маститные тесты — проба с димасином или мастидином. Их действие основано на выявлении увеличенного количества лейкоцитов и изменений pH молока. Реакцию учитывают по степени образования желеобразного сгустка (при увеличении количества лейкоцитов). Отрицательная реакция — однородная жидкость, сомнительная реакция — следы образования желе, положительная реакция — видимый сгусток. Однако отмечено, что интенсивное желеобразование наблюдается в щелочной среде (pH больше 7), тогда как в кислой среде (pH меньше 7) желеобразование может не наблюдаться. Этим объясняется тот факт, что иногда даже при клиническом мастите реакция секрета с димасином или мастидином бывает отрицательной, так как в некоторых случаях pH молока при мастите бывает меньше 7. К лабораторным методам исследования молока и секрета молочной железы также относятся методы, связанные с исследованием осадков, полученных в пробах отстаивания, центрифугирования или путем применения едкого натра, калифорнийский маститный тест — определение уровня соматических (телесных, секреторных) клеток и другие. Молоко и секрет вымени исследуют также бактериологически с целью обнаружения в нем патогенных микроорганизмов. Пробы для этих целей отбирают в том случае, если

предварительно была получена положительная реакция с димастином или мастидином и в пробе отстаивания.

К физико-химическим методам относят индикаторные, каталазную пробу, определение хлора, сахарного числа, плотности и электропроводности молока. Индикаторный метод основан на изменении цвета индикатора при тех или иных значениях pH молока. Молоко здоровых коров в среднем периоде лактации имеет слабокислую реакцию (pH 6,3–6,9). При заболевании коров маститом реакция молока в большинстве случаев становится щелочной (pH 7,0 и выше) и очень редко — кислой. Кислая реакция бывает также в молоке после отела, а щелочная — у стародойных коров и у находящихся в запуске. Каталазная проба основана на обнаружении повышенного количества каталазы в молоке животного, образующейся в результате болезни, путем расщепления каталазой перекиси водорода с выделением газообразного кислорода. Такая проба в ряде случаев дает положительные реакции и с молоком здоровых коров (в молозивный период, в конце лактации и в период запуска). Хлор — сахарное число — это соотношение хлоридов и лактозы (молочный сахар). При воспалительных процессах в молоке значительно уменьшается количество лактозы, в результате чего снижается осмотическое давление. Диагностическое значение также имеет измерение плотности молока, взятого из отдельных четвертей вымени. Нижней границей нормальной плотности молока принята величина 1027 кг/м³ (возможна и более низкая плотность). При заболевании коров маститом эта величина в большинстве случаев снижается, в среднем составляет 1025 кг/м³. Причиной снижения плотности молока может быть не только заболевание животного, но и неправильное кормление последнего. Поэтому снижение плотности молока может рассматриваться как признак мастита при согласовании этой характеристики с результатами других методов исследования.

В зарубежной литературе преобладают два направления методик, используемых для разработки приборов по диагностике мастита, основанные на электропроводности молока и по осадку на фильтре. Они менее перспективны по сравнению с электрофизическими методами диагностики, так как требуют обязательного участия человека при анализе, а в ряде случаев требуют для анализа значительные количества молока.

Некоторые из методик физико-химического (индикаторного) тестирования в настоящее время являются классическими в диагностике мастита и получили широкую распространенность из-за их простоты, дешевизны и малого расхода молока на анализы. Несмотря на это, они имеют недостатки, такие как обязательное участие человека в процессе анализа, необходимость приготовления свежих растворов индикаторов и наличия их в процессе анализа, нетехнологичность метода, трудности использования его в автоматизированном процессе доения. По-видимому, малоперспективны и чисто физические методы, так как, несмотря на сложность методики, они требуют применения дополнительных средств для установления диагноза.

Работы, в которых рассматриваются характеристики клеток тканей молочной железы в связи с гидратацией электролитов и метаболитов в молоке, практически отсутствуют. Электропроводимость молока связана с содержанием в нем ионов натрия, калия, кальция, хлора и других химических элементов. Такая характеристика молока наиболее удобна при автоматизации и механизации технологии производства, поэтому не случайно во многих странах мира она находит широкое применение при изготовлении устройств для диагностики мастита. Несмотря на значительное число работ, посвященных исследованиям маститов коров, и на широкий круг вопросов, затронутых в них, методика тестирования мастита по электропроводимости не получила достаточного экспериментального и теоретического обоснования. Для разработки приборов, основанных на измерении этого свойства молока, требуется дополнительно исследовать как электропроводимость молока, так и провести параллельное измерение содержания некоторых ионов, от которых преимущественно зависит электропроводимость молока. Параллельно с такими измерениями необходимо провести тестирование молока на мастит с помощью проб с димасином или мастидином как наиболее объективных и наиболее простых лабораторных методов диагностики мастита. Для расширения возможностей машинной обработки полученных экспериментальных данных и моделирования физико-химических процессов в клетках молочной железы по мере развития мастита такое комплексное исследование необходимо провести с большей дифференциацией проб на стадии развития мастита.

5.4.1. Современное состояние и совершенствование технических средств контроля мастита у коров

В зарубежных технических решениях, как и в случае методик, преобладают два направления диагностики мастита: по электропроводимости и по осадку. Описаны ячейки для измерения электропроводимости молока в коллекторе доильного аппарата, представляющие собой боковые отсеки с отверстиями для протока молока в отсеки из коллектора и обратно. Имеются работы, направленные на совершенствование способов и устройств физико-химических тестов на мастит, а также физических методов (плотность, вязкость), однако большинство отечественных работ по диагностике мастита у животных, как и в зарубежной литературе, направлено на совершенствование устройств электрофизических и по осадку на сетке и фильтре. Для повышения достоверности и точности диагноза расширяют число исследуемых параметров, учитывая не только электропроводимость молока, но и температуру, а также наибольшую разность в электропроводимости, сезонность и период лактации, что повышает стоимость устройства. Устройства, реализующие чисто физические методики и метод осадка,

обладают теми же недостатками, что и сами методики, то есть либо требуют дополнительные средства диагностики, либо нетехнологичны.

Проблемы технических средств диагностики мастита у животных имеются как в случае производственных измерений, так и при лабораторных исследованиях характеристик молока. Измерительное устройство какого-либо свойства системы (молока) может быть представлено в виде схемы, содержащей первичный преобразователь (датчик) и вторичный преобразователь (измерительный прибор). Проблема вторичных преобразователей в случае лабораторных исследований электропроводимости и ионного состава практически отсутствует, поскольку могут быть использованы приборы, предназначенные для этих целей. Проблемы вторичных преобразователей возникают при разработке или перепрофилировании приборов для диагностических целей. Они могут быть связаны со съемом информации с датчиков и вторичных преобразователей, удобством в работе, простотой и точностью отсчета информации, прочностью, безопасностью, надежностью, дизайном и другими характеристиками прибора. Проблемы датчиков при лабораторных и производственных исследованиях свойств молока, и в случае средств контроля состояния молочной железы у животных во многом схожи. Одна из главных проблем здесь — точность измерений свойства, положенного в основу метода диагностики. Вторая проблема, не менее важная, — соответствие количественных изменений измеренной характеристики целям диагноза, может быть решена накоплением и обобщением экспериментальных данных.

Обычно приводят пороговые значения электропроводимости для оценки состояния молочной железы (начальная стадия развития мастита: 7–8 Ом/см, клиническая: 12–13 Ом/см, хроническая: 15–16 Ом/см), из которых следует, что используются низкоомные датчики, имеющие сопротивление 60–140 Ом в зависимости от физиологического состояния животного. Последнее следует отнести к недостаткам описанного устройства. Молоко пенится при заполнении ячейки, содержит эмульсию масла, которая может разрушаться под действием электрического поля в процессе измерений, в связи с чем, имеется вероятность некачественного заполнения такой ячейки и, соответственно, низкой точности измерений и диагноза. Сложности, возникающие при промывке и дезинфекции элементов ячейки, существенно понижают эффективность эксплуатации такого устройства.

Для быстрого выявления воспаления молочной железы предложен простой и доступный метод, основанный на оценке количестве клеток в молоке. Как известно, молоко, полученное из воспаленной железы, содержит повышенное количество лейкоцитов. Количество клеток в молоке можно определить с помощью поверхностно-активных веществ. Механизм действия реактива из поверхностно-активных веществ заключается в том, что ядра клеток, содержащихся в молоке, разрушаются этими веществами. Переходящая в раствор при этом

нативная дезоксирибонуклеиновая кислота, которая содержится именно в ядрах клеток, существенно меняет вязкость раствора.

Исследования секрета молочных желез следует начинать с пятых суток послеродового периода. Это связано с тем, что к этому времени секрет желез по составу, в том числе клеточному, приближается к белому молоку. При смешивании 1 мл сцеженного молока с 1 мл диагностикума «Диана» вышеуказанным способом образуется однородная смесь молока с реактивом. Цвет смеси молочный. Для упрощения методики в условиях стационара используется коническая пробирка, на которой имеется градуировка, либо в условиях фермы — пеницилиновый флакон, на котором наносится метка 1 или 2 мл. При встряхивании пробирки или пеницилинового флакона в течение 3–5 с, содержащего смесь молока с реактивом, при отсутствии воспалительного процесса в молочной железе над раствором образуется столбик пены. В случае воспалительного процесса в молочной железе пена при встряхивании над раствором не образуется. Причем она не образуется даже при более длительном встряхивании. При физиологическом течении лактации у 3 % испытуемых может отсутствовать феномен образования пены, что может быть связано с наличием остаточных явлений молозивного периода, либо стрессорной реакции, при которой количество клеток в молоке увеличивается. В силу простоты использования метода он может служить достаточным основанием для первичной диагностики мастита не только в условиях стационара. Во всех сомнительных случаях следует обратиться к врачу, который может уточнить диагноз с помощью более точных методов.

Электрофорез молока в полиакриламидном геле. Диагностика основана на анализе качественных изменений в спектре кислоторастворимых белков молока после их электрофоретического разделения в полиакриламидном геле. При развитии воспаления в молочной железе на электрофореграммах молока выявляется специфическая дополнительная катодная полоса, условно обозначенная R_f 0,47–0,79, определяемая как отношение длины пробега искомой белковой полосы к длине пробега индикатора — метилового зеленого, то есть к общей длине столбика полиакриламидного геля. Это позволяет точно диагностировать воспаление в самых начальных этапах его развития, объективно дифференцировать застой молока от уже начавшегося мастита, проводить объективный контроль эффективности применяемой терапии мастита. Полиакриламидный гель готовится путем смешивания трех растворов (А, В, С) в соотношении 2:1:5 непосредственно перед анализом с добавлением катализатора полимеризации — персульфата аммония (50 мл катализатора на 40 мл смеси). Смесь с катализатором тщательно перемешивается и разливается с помощью пипетки в стеклянные трубочки на высоту 9 мм, а затем на смесь наслаивается дистиллированная вода. В течение 60–90 мин происходит полимеризация геля в трубочках. После окончания полимеризации переносят трубочки с гелем в аппарат

для электрофоретического разделения. Можно использовать отечественный аппарат марки ПЭФ-1 и 2 или венгерской фирмы модель 69. В верхнюю (анодную) и нижнюю камеры аппарата заливают 0,5 л 0,9 %-ного раствора уксусной кислоты, растворенной в воде (буфер), при силе тока 2–3 А на трубочку. Осуществляется процедура преэлектрофореза, в процессе которой удаляют из геля соединения, мешающие ведению аналитического электрофореза. После окончания преэлектрофореза буфер верхней и нижней камер заменяют свежим.

Преэлектрофорез проводится в течение 5–6 ч до постоянных значений тока и напряжения. Гели можно подготавливать за несколько часов до проведения аналитического электрофореза. Пробы анализируемого молока с каплей 0,1 % водного раствора метилового зеленого наносят на верхнюю поверхность геля. Они являются достаточно плотными, поэтому быстрой диффузии белков в кислый раствор для электрофореза не наблюдается. Электрофорез проводится при постоянной силе тока 2,0 мА на трубочку в течение 3 ч. По окончании электрофореза, фиксируемого по достижении индикатором красителем метиловым зеленым — нижней финишной части столбика геля, гели окрашивают 30 мин 0,1 %-ным раствором амидочерного, растворенного в 20 % этанола и 7 % уксусной кислоты. После окрашивания отмывают от несвязавшегося красителя либо электрофоретически, либо путем смены раствора 0,9 %-ной уксусной кислоты. Спектр кислоторастворимых белков молока у здоровых коров существенно отличается от спектра кислоторастворимых белков молока при заболевании лактационным маститом. Интенсивность окраски искомой полосы и ее ширина адекватно отражают степень воспаления в молочной железе, определяемую по клиническим признакам. При серозных и инфильтративных маститах полоса узкая, слабо окрашенная. Интенсивно окрашенная широкая катодная полоса свидетельствует о выраженном воспалении.

Экспресс-оценка тяжести течения и эффективности лечения острог лактационного мастита. Важным дополнением в изучении острог лактационного мастита является разработка экспресс-теста для прогнозирования течения заболевания, контроля эффективности лечения и определения уровня неспецифической резистентности организма в динамике, исходя из показателей функционального состояния неферментных катионных белков лизосом гранулоцитов крови.

Катионные белки содержатся в лизосомах нейтрофильных гранулоцитов и эозинофилов крови. Они обладают высокой антимикробной активностью и являются медиаторами воспаления.

Для цитохимического выявления лизосомальных белков и определения их внеклеточной и внутриклеточной бактерицидной активности в крови, молоке и раневом отделяемом, предложен лизосомально-катионовый тест (ЛКТ). По простоте, надежности и возможности применения в условиях обычных стационаров и поликлиник при массовых обследованиях ЛКТ превосходят общеизвестные тесты.

Для постановки ЛКТ используется забуференный спиртовой раствор прочного зеленого с рН 8,1–8,2 и 0,25 %-ный водный раствор азура А. Чтобы приготовить красители, необходимы следующие реактивы:

- прочный зеленый, диахромный анионный краситель, пригодны его разные марки;
- аzur А высокой химической чистоты;
- трис — оксиметил-аминометан;
- метанол химически чистый, свободный от ацетона;
- 0,1 Н раствор соляной кислоты.

Приготовление забуференного спиртового раствора прочного зеленого:

- готовят 0,2 М раствора триса (24,2 г сухого триса растворяют в 1000 мл дистиллированной воды);
- 0,2 М раствора триса используют для получения метанола трис-буфера (25 мл 0,2 М раствора триса смешивают с 22,5 мл ННС и 52,5 мл метанола);
- 100 мг сухого прочного зеленого растворяют в 100 мл метанового трис-буфера и получают забуференный спиртовой раствор.

Наблюдаемые небольшие отклонения значения рН легко выравниваются под контролем рН-метра добавлением в раствор красителя порошка сухого триса или слабого раствора соляной кислоты. Срок хранения до 6 мес. Возможна окраска 300 стекол 40 мл красителя.

Приготовление водного раствора азура А. Растворяют 250 мг сухого азура А в 100 мл дистиллированной воды и получают 0,25 %-ный водный раствор азура А. Раствор отличается большой стойкостью, хранится при комнатной температуре и многократно используется.

Получение материала для исследования. Равномерно наносится тонкий мазок крови (молока после непродолжительного сцеживания или раневого отделяемого) на обезжиренное стерильное предметное стекло. Мазки высушиваются на воздухе.

Фиксация препаратов, порядок окраски. Окраска высушенных мазков производится не позднее 48 ч от момента их приготовления. Для окраски в более поздние сроки (от 48 ч и до 14 сут) мазки должны быть предварительно фиксированы в смеси формалина с этиловым спиртом (препарат погружают на 15–20 с в смесь одной части формалина и 19 частей абсолютного спирта):

- нефиксированные высушенные или фиксированные мазки погружают на 20 мин в забуференный спиртовой раствор прочного зеленого с рН 8,1–8,2;
- окрашенные мазки сразу ополаскивают дистиллированной водой;
- переносят в водный раствор азура А на 15–30 с;
- краситель смывают дистиллированной водой, а мазок высушивают. Окрашенные препараты исследуют с использованием иммерсионной системы микроскопа.

Метод полуколичественной оценки содержания катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах. Внутриклеточное содержание катионных

белков крови оценивается по величине среднего цитохимического коэффициента (СЦК) и вычисляется по модифицированной формуле Астальди и Верга:

$$\text{СЦК} = \frac{3a + 2b + 1,5в + 1г + 0,5д + 0е}{100},$$

где а–е — количество однотипных клеток с определенной степенью окрашиваемости цитоплазмы прочной зеленой;
3–0 — степень интенсивности окрашивания;
100 — количество подсчитанных однотипных клеток.

Отсутствие окраски цитоплазмы и лизосомальных гранул принимается за 0. Наличие в цитоплазме единичных окрашенных гранул принимается за реакцию первой степени (0,5). При второй степени (1) половина цитоплазмы заполнена светлоокрашенными гранулами. При третьей степени (1,5) цитоплазма равномерно заполнена гранулами, окрашенными в светло-зеленый цвет; встречаются отдельные темно-зеленые гранулы. При 4–5 степенях (2,3) цитоплазма содержит $1/3$ – $2/3$ темно-зеленых гранул соответственно. В норме СЦК находится в пределах 1,5–1,7.

Методика определения бактерицидной активности катионных белков нейтрофильных гранулоцитов.

В мазках молока или отделяемого из раны отдельно учитываются гранулоциты с фагоцитированными живыми (синего цвета) и мертвыми (зеленого цвета) микробами. Результаты выражаются в условных единицах, где 4–0 составляют показатель процента с фагоцитированными микробами в одном поле зрения микроскопа: 4 — более 75 %; 3 — от 75 % до 50 %; 2 — менее 50 % и до 25 %; 1 — менее 20 %. Просматриваются 10 полей зрения, условные единицы суммируются и бактерицидная активность катионных белков гранулоцитов вычисляется по формуле

$$\frac{a \cdot 100}{a + б},$$

где а — сумма условных единиц, отображающих относительное количество в мазке гранулоцитов с мертвыми (катионными) микробами;
б — с живыми (азурофильными) микробами.

По этой же формуле определяется СЦК внеклеточной бактерицидной активности катионных белков гранулоцитов. Преобладание в гранулоцитах нежизнеспособных бактерий является благоприятным прогностическим признаком и свидетельствует о высокой бактерицидной активности фагоцитарных клеток.

Представленные методы диагностики и оценки тяжести заболевания призваны обеспечить наиболее раннее, упреждающее выявление заболевания. Это позволяет определить наличие патологических изменений

до развития клинических признаков болезни, либо предупредить появление деструктивных, гнойных стадий воспаления и облегчить объективный контроль течения болезни. Простота исполнения в сочетании с доступностью большинства методов позволяет значительно расширить диагностические возможности.

Лечение мастита. В настоящее время сформулировано представление о выработке в молочной железе лактационной передачи иммуноглобулинов как самостоятельном биологическом механизме, дополняющим другие способы защиты новорожденных животных и человека от инфекционных воздействий окружающей микрофлоры. Это позволяет даже разработать способы снижения падежа молодняка сельскохозяйственных животных, а также получения иммунного сырья для производства препаратов лактоглобулинов путем иммунизации маточного поголовья. В результате иммунизации коров содержание основных классов иммуноглобулинов в молозиве достоверно и надолго увеличивалось. Наиболее высоким был уровень IgG, такое же повышенное содержание было характерно и для IgA и IgM. Уровень IgA и IgM в молоке намного превышал их содержание в сыворотке крови, что подтверждает роль молочной железы и местной иммунизации в продукции иммуноглобулинов. Титры антител к вакцинным штаммам бактерий в молозиве и молоке коров в десятки и сотни раз превышали таковые у неиммунных животных. В результате иммунизации маточного поголовья наблюдали уменьшение падежа телят в 2–4 раза по сравнению с контрольными группами. Применение лактоглобулиновых препаратов для лечения колибактериоза у телят сокращало сроки излечения, и эти животные не нуждались в других способах лечения.

ГЛАВА 6. АЛЛЕРГИЯ К МОЛОКУ

6.1. Механизмы аллергических реакций

Данные об аллергических реакциях на молоко трудно свести воедино по двум причинам. Во-первых, за прошедшие почти сто лет накопилось очень много сведений. Во-вторых, клиницисты, стремящиеся помочь больным, страдающим аллергией к молоку, по-разному подходят к этому заболеванию, что нередко приводит как к гипер-, так и к гиподиагностике.

Гиппократ (460–370 гг. до н. э.) одним из первых обнаружил, что коровье молоко может вызвать желудочные расстройства и крапивницу. Позднее Гален (129–199 гг.) описал случай аллергии к козьему молоку. Хотя человек начал употреблять в пищу молоко жвачных животных с начала своей хозяйственной деятельности, основной пищей детей в те далекие времена было грудное молоко. Когда мать не могла кормить дитя, прибегали исключительно к помощи кормилицы. В XVII–XVIII вв. спрос на кормилиц был очень велик. В европейских странах женщины из высших социальных слоев старались нанять кормилиц, утверждая, что кормление грудью может испортить фигуру или повредить здоровью. Кормление грудью потеряло популярность среди женщин главным образом потому, что мешало им вести светскую жизнь. Примерно с середины XVIII в. кормление детей молоком животных становится довольно распространенным явлением, причем предпочтение отдают козьему и ослиному молоку, а не коровьему.

Неблагоприятные реакции на коровье молоко могут быть обусловлены различными механизмами, включая:

- ферментативный, который может быть врожденным или развивается вторично в результате различных желудочно-кишечных заболеваний, в том числе аллергии к коровьему молоку; другим состоянием, связанным с дефицитом специфического фермента, при котором прием молока вреден, является галактоземия;

- иммунный, проявляющийся аллергической реакцией на белки коровьего молока. Реакции могут развиваться либо локально в желудочно-кишечном тракте, либо в отдаленном шоковом органе — в дыхательных путях или на коже. Иммунологические проявления иногда включают

в себя повышенную чувствительность немедленного типа, реакции типа феномена Артюса и в ряде случаев реакции клеточного иммунитета.

Аллергия к коровьему молоку стала важной проблемой здравоохранения в начале XX в., когда началось массовое производство детских молочных смесей. В те времена считали, что молочными смесями следует пользоваться только в тех случаях, когда кормление грудью по каким-либо причинам невозможно. К сожалению, современные женщины редко вспоминают об этой изначальной идее. Использование молочных смесей, приготовленных на основе коровьего молока, получило по разным причинам столь широкое распространение, что большинство детей, особенно в развитых странах, никогда даже не пробовали пищи, созданной для них природой.

По мере уменьшения распространенности кормления грудью возрастало число болезненных состояний у детей, получавших молочные смеси. Аллергологам и педиатрам давно известно об увеличении числа случаев аллергии у детей в возрасте до двух лет. В этом возрасте ребенок наиболее часто контактирует с аллергенами, содержащимися именно в пище, причем в списке этих аллергенов коровье молоко занимает первое место. Отмечена повышенная чувствительность к коровьему молоку у 30 % из 109 детей с аллергией в возрасте до двух лет. Этот факт не вызывает удивления по двум причинам. Во-первых, коровье молоко содержит более 25 различных белков, которые могут быть антигенами у детей. Во-вторых, оно стало распространенным компонентом ежедневного питания людей любого возраста. В ряде стран потребление молока в количественном отношении превышает потребление любого другого пищевого продукта, а во многих странах оно уступает лишь хлебу и рису.

Что же такое аллергия? Понятие «аллергия» ввел в медицину в 1906 году Клеменс фон Пиркэ для обозначения измененной реактивности организма. Термин «аллергия» происходит от двух греческих: аллос — другой, иной, и ергос — действие. Буквальный перевод слова означает «иное действие». В современной науке термином «аллергия» обозначают повышенную чувствительность к тому или иному веществу. Позднее появилось понятие «аллерген», обозначающее вещество, способное вызвать аллергическую реакцию.

Одним из первых пищевых аллергенов для ребенка может быть коровье молоко, применяемое для прикармливания. Среди белков молока наибольшими аллергенными свойствами обладает β-лактоглобулин (А и В), составляющий, как известно, 7–12 % белков в снятом молоке. Другой белковый компонент молока α-лактоальбумин (2–5 % белков в снятом молоке), а также казеин и его фракции значительно менее аллергенны. Аллергические реакции, вызываемые коровьим молоком у детей, разнообразны: от анафилактического шока, приступов удушья, набухания слизистой носа, приступов бронхиальной астмы до нарушений функций пищеварительного тракта (диарея со слизистым стулом, рвота, колики) и экзема. Аллергия к коровьему молоку может стать причиной внезапной смерти

грудных детей. Одним из важных доказательств того, что аллергические реакции возникают от коровьего молока, является исчезновение после исключения молока из диеты и немедленное возобновление реакций после повторного введения его в диету. Для ликвидации аллергических реакций, вызванных коровьим молоком, рекомендуют применять заменители коровьего молока в виде козьего, оленьего, кобыльего, верблюжьего молока, молока из соевых бобов; все они обладают слабыми аллергенными свойствами. Профилактика аллергии к коровьему молоку — осторожное добавление его в нарастающих дозах в меню грудных детей без возможных аллергических осложнений. Наличие любого вида аллергии у матери или отца должно предостеречь от применения коровьего молока. При кипячении молока аллергенные свойства снижаются.

Передача предрасположенности к аллергии по наследству характеризуется тем, что если родители, например, болели сенной лихорадкой, то у детей может быть крапивница или пищевая аллергия. Бывает и так, у отца — бронхиальная астма, у сына — поллиноз, у дочери — аллергия к укусам насекомых.

В диагностике пищевой аллергии особое значение имеет элиминационное исследование. Оно проводится в двух вариантах в виде пробы с голоданием и в виде так называемых элиминационных диет. В первом случае больному назначают полное голодание (разрешают только щелочную воду или простую кипяченую) в течение 3–4 дней. Если за это время в состоянии больного наступает выраженное улучшение при той же лекарственной терапии, то можно подозревать, что один из принимаемых им обычно пищевых продуктов является виновником поллиноза или астмы. Затем для выявления конкретного продукта больному последовательно разрешают принимать в пищу разные продукты, наблюдая за реакцией на них. Во втором случае составляется меню, из которого полностью исключается какой-нибудь продукт. Исключение пищевого продукта должно быть абсолютным. Если одна из исключаящих диет приводит к полной или хотя бы частичной ремиссии заболевания, то проводят провокационный пищевой тест с соответствующим продуктом. При положительном результате теста этот продукт окончательно исключают из диеты больного.

В чем суть аллергических реакций? Естественно, возникает вопрос о том, что определяет развитие аллергии, каковы ее механизмы? Эти механизмы взаимосвязаны и должны рассматриваться в неразрывном единстве. В одних клетках образуются аллергические антитела, которые затем выделяются из них и накапливаются в крови и других жидких средах организма. Антитела действуют через клетки — источники химических веществ, обладающих токсическим действием. Это медиаторы, или посредники, аллергического повреждения органов тканей. Итак, одни клетки создают основу для аллергии, вырабатывая специфические антитела — реагены, другие же являются тем самым действующим звеном при развертывании повреждения у больного аллергозами. Их следует называть клетками эффекторами аллергии.

Так какие же клетки порождают аллергическое заболевание, то есть обеспечивают накопление специфических антител в крови и тканях? Несколько слов о клетках, участвующих в образовании антител вообще, а не тех, которые обладают свойствами реагинов. Еще в конце 40-х годов XX столетия выяснилось, что это плазматические клетки, образующиеся в результате дифференцировки В-лимфоцитов. Фрэнк Бэрнет, выдающийся иммунолог нашего времени, выдвинул гипотезу о разделении всех антителообразующих лейкоцитов на семейства, или клоны, то есть о неоднородности популяций лимфоцитов. Ф. Бэрнет постулировал, что в лимфатической системе имеются лимфоциты, предназначенные для реакции с определенными антигенами — другими словами, при попадании в организм чужеродного агента с ним реагирует не вся популяция лимфоцитов, а строго определенные клоны клеток, остальные молчат. В дальнейшем стало известно, что под именем «лимфоциты» скрывается многомиллионная армия клеток со сходными чертами строения, но с разной способностью включаться в иммунный ответ на специфические антигены. В процессе индивидуального развития организма еще у эмбрионов печень образуется как орган кроветворения. Затем кроветворные функции как бы по эстафете передаются от печени костному мозгу. После передачи кроветворных полномочий печень полностью переключается на выполнение своих специальных функций (регуляция обмена веществ), которые она выполняет во взрослом организме. В последнем триместре беременности начинается усиленное выселение в кровь части лимфоцитов костного мозга и печени. Через кровь они поступают в эмбриональный зачаток вилочковой железы, или тимус. Костный мозг и тимус относятся к центральным органам иммунитета.

В тимусе происходят превращения лимфоцитов в иммунокомпетентные клетки, «знающие», как работать в иммунном ответе. Часть лимфоцитов остается в костном мозге. Из них вычленяется популяция, которая через кровь заносится не в тимус, а сразу на периферию — в лимфатические узлы и селезенку, в пейеровы бляшки кишечника, в миндалины и другие лимфоидные органы. Клетки, находящиеся в самом тимусе или пришедшие из тимуса на периферию, обозначают как Т-лимфоциты (Т — начальная буква от англ. *Thymus*). К В-лимфоцитам (В — начальная буква от англ. *Bone-marrow*) относят клетки, находящиеся в костном мозге или пришедшие из него на периферию. В дальнейшем постепенно становилось ясно, что внутри системы Т-лимфоцитов дело обстоит далеко не просто. В ее состав входят клетки, выполняющие разные функции в иммунном ответе. Во-первых, имеются Т-лимфоциты, помогающие определенным клонам В-лимфоцитов вырабатывать специфические антитела к антигенам, и к аллергенам в их числе. Это Т-клетки-помощники, или хелперы. Кроме них есть еще клетка, и обеспечивающие иммунологические и аллергические реакции замедленного типа — Т-лимфоциты-эффекторы. Обнаружены Т-лимфоциты-супрессоры, подавляющие аллергические реакции.

Аллергические антитела, в том числе реагины, образуются потомками В-лимфоцитов — плазматическим клетками. Однако В-лимфоциты могут вовлекаться в образование антител только при соответствующей поддержке со стороны Т-лимфоцитов-хелперов. В процессе образования антител, как правило, участвует еще одна клетка, не входящая в лимфоцитарную систему. Это макрофаг, функции которого описаны замечательным русским ученым И. И. Мечниковым еще в конце XIX в. Мечников в 1882—1883 гг. работал в городе Мессина (Италия). Вылавливая личинок морских звезд (низших беспозвоночных) и вонзая в их тело розовый шип или стеклянную трубочку, он нашел, что посторонний предмет через некоторое время окружается множеством отростчатых клеток с амебoidalной подвижностью. Если заноза была предварительно посыпана порошком карминового красителя или краски индиго, то надвигавшиеся на нее клетки включали в себя эти красители. По словам И. И. Мечникова, изучаемые клетки «очень прожорливы и вбирали в себя все, что могли захватить». Затем оказалось, что эти клетки обладали не только прожорливостью, но и способностью переваривать некоторые из веществ. Естественно, что красители они не переваривали, а через некоторое время выбрасывали. Однако при захватывании собственных или чужеродных эритроцитов поглощенные клетки подвергались частичному или полному перевариванию. Затем продукты распада эритроцитов могли использоваться другими работающими клетками. То же происходит при поглощении и переваривании макрофагами лейкоцитов и отмирающих клеток. Тем самым макрофаги обеспечивают обменные процессы в организме, помогая работе тех органов, которые в данный момент функционируют наиболее интенсивно.

Основная функция макрофагов — поддержание постоянства внутренней среды организма, его гомеостаза — происходит путем очищения организма от бактериальных частиц, продуктов распада собственных тканей, токсинов, обломков эритроцитов, отживающих клеток и т. д. В этом смысле участие макрофагов в иммунном ответе также следует рассматривать как одно из проявлений их более общей функции по поддержанию гомеостаза. Для поглощения и переработки чужеродных веществ в макрофаге существует аппарат, состоящий из вакуолей, заполненных высокоактивными ферментами, расщепляющими белки, жиры, углеводы и нуклеиновые кислоты, то есть все те компоненты, из которых состоят биологические продукты. Специальные вакуоли названы лизосомами, причем протеолитические ферменты лизосом отделяются от остальной части клеточной цитоплазмы мембраной и наиболее активны в кислой среде. Все макрофаги независимо от их местонахождения связаны в единую систему и образуются из общей клетки — кроветворной стволовой клетки костного мозга.

Непосредственные же предшественники из подкожной клетчатки, головного мозга, многих других органов — моноциты крови. Последовательность событий при образовании макрофагов такова. Вна-

чале из стволовых клеток образуются моноциты в костном мозгу. Затем по мере надобности они выходят в кровь, но задерживаются в ней недолго, чаще 2–4 сут и по истечении этого срока моноциты выходят из кровеносного русла и устремляются либо в органы, где замещают устаревшие и вышедшие из строя макрофаги, либо к источникам раздражения, воспаления в тканях. В очагах воспаления они обеспечивают не только очищение от бактерий и распадающихся тканей, но и ускоряют последующее заживление. Макрофаги стимулируют другие клетки соединительной ткани — фибробласты, вырабатывающие коллаген, который затягивает раны.

Антигены белковой природы, попадая в организм, фильтруются через макрофаги. В лизосомах макрофага происходит более или менее полное расщепление антигенов. При их полном распаде антиген теряет способность вызывать образование антител и к нему образуется иммунологическая терпимость, или толерантность. Частично расщепленный антиген из лизосом «всплывает» на поверхность плазматической мембраны макрофага. Есть данные, что он «прихватывает» с собой из клетки информационную рибонуклеиновую кислоту и тем самым приобретает еще большую иммуногенность. Такой видоизмененный антиген вступает в контакт с рецепторами определенного клон лимфоцитов и вызывает в них образование специфических антител. Первые порции новообразованных антител автоматически усиливают выработку следующих порций антител. В норме после прохождения этапа, во время которого успевает накопиться количество антител, достаточное для защиты организма, синтез антител автоматически прекращается. Срабатывает обратная связь, предохраняющая от избытка антител и от связанных с этим нежелательных последствий — от сенсibilизации тканей. У человека с аллергической конституцией этот механизм регуляции работает нечетко — накапливается избыток антител, которые обуславливают в дальнейшем сенсibilизацию и повреждение тканей. Все антитела белковой природы и относятся к иммуноглобулинам — грубодисперсным белкам. В зависимости от строения различают иммуноглобулины IgG, IgM, IA, IgD, IgE.

Что же представляют собой антитела, с которыми связана аллергия немедленного типа? Сразу надо заметить, что далеко не любые антитела способны сенсibilизировать ткани, то есть повышать или извращать их чувствительность к повторному действию того же аллергена, который вызвал появление антител. Сенсibilизирующие антитела получили название реагины — они наиболее охотно фиксируются на клетках кожи, гладких мышц, эпителии слизистых, тучных клетках, лейкоцитах, тромбоцитах крови. Они отличаются от других классов антител химической структурой, но в то же время имеют много общего у человека и у разных видов животных (обезьяны, морской свинки, крысы и т. д.). Именно они обуславливают сплошь и рядом «странное» (атопическое) течение аллергических болезней. Этим они в принципе отличаются от обычных

антител, не вызывающих аллергии, которые относятся к иммуноглобулинам типа IgG и IgM. У нормального человека IgE содержится в крови в ничтожно малом количестве и довольно быстро разрушается и полностью выводится из крови через 5–6 сут. Его концентрация в крови не превышает 0,001–0,004 мг/мл. Для сравнения укажем, что концентрация IgG в 1 мл крови достигает 12 мг, а его полное обновление завершается лишь в течение 36–50 дней. Однако несмотря на сравнительно малые количества IgE в крови, он жадно цепляется за ткани и прочно и надолго в них удерживается. Наиболее лакомый объект для реагинов кожа, эпителий бронхов и кишечника, гладкомышечные клетки, лейкоциты и нервные клетки. Особенно ранимой оказывается кожа; иногда реагины называют кожно-сенсibiliзирующими антителами. Реагины бивалентны — они способны соединять мембраны клеток кожи или внутренних органов с детерминантной группой аллергена.

Где образуются антитела и, в частности, IgE? Оказалось, что реагины так же, как и другие классы антител, синтезируются плазматическими клетками — потомками В-лимфоцитов. Внешне эти плазматические клетки не отличаются от тех, в которых вырабатываются защитные, или иммунные антитела. Однако клетки, образующие аллергические антитела, распределяются не диффузно по органам иммунитета, а больше всего концентрируются в миндалинах и в ткани аденоидов. Их также много в бронхах и забрюшинных лимфоузлах, то есть в непосредственной близости от территорий, на которых разыгрываются основные сражения при аллергических реакциях. Что заставляет лимфоциты переключаться на образование IgE? Ведь у человека с нормальной, не аллергической конституцией синтез их резко ограничен. При предрасположенности к аллергии по каким-то причинам он вдруг резко усиливается. В последнем случае перестают работать механизмы, контролирующие образование антител в целостном организме.

Под влиянием аллергических антител возникают разные формы аллергических реакций немедленного типа. Они получили такое название, потому что развиваются вскоре, иногда уже через несколько секунд, но, как правило, не позднее нескольких часов после повторного контакта со специфическим аллергеном.

В организме сложная биологическая реакция всегда многограннее. Это не только взаимодействие между собой двух или нескольких элементов (в нашем случае антитела с аллергеном). В организме с аллергеном встречаются и вступают с ним в борьбу как с чужеродным веществом не только клетки, образующие антитела, но и другие системы, которые можно назвать защитным барьером. Это прежде всего вегетативная нервная система, действия которой скоординированы с эндокринными железами. В формировании защитного барьера участвуют и такие органы, как печень, селезенка, лимфатический аппарат, кровь. Ход аллергической реакции во многом зависит от состояния нервной системы и, например, введение аллергена под наркозом не приводит к развитию

аллергических реакций. Наркотическое состояние центральной нервной системы включало импульсы, идущие к месту внедрения аллергена. Если наша нервная система находится в состоянии повышенной раздражимости, вероятность аллергических реакций будет выше, и наоборот. Необходимо постоянно учитывать что те или иные клетки организма, взаимодействуя с аллергеном, находятся под постоянным влиянием нервных и гуморальных факторов.

Практически любой орган может быть поврежден аллергеном. Однако особенно часто страдают кожа и органы дыхания. Это объясняется тем, что именно в них сосредоточиваются клетки, из которых под влиянием комплекса аллерген—антитело выделяется ряд веществ, оказывающих повреждающее действие на ткань. К их числу следует отнести, прежде всего, тучные клетки, нафаршированные гранулами с гистамином и другими посредниками, или медиаторами, аллергической реакции немедленного типа. О важном значении гистамина в развитии аллергических реакций известно еще с 30—40-х гг. XX в. Он образуется при отщеплении карбоксильной группы от аминокислоты гистидина под действием фермента гистидиндекарбоксилазы. Гистамин содержится во многих клетках крови (лейкоцитах, тромбоцитах), и особенно много его в базофилах крови и тучных клетках соединительной ткани, которые иногда называют клеточными депо гистамина. Тучных клеток особенно много в тех органах, которые поражаются при аллергических реакциях. Так, они в изобилии содержатся в подслизистом слое бронхиол, кишечника, матки у человека, кролика и морской свинки. У собаки они сконцентрированы в печени и распределяются в ней по ходу сосудов. Поэтому у человека, морской свинки и кролика в картине острой аллергической реакции на первый план выступают спазмы гладкой мускулатуры бронхиол и, как следствие, нарушение дыхания, одышка и даже отек легкого. При спазме гладкой мускулатуры кишечника нарушается всасывание, появляются колики, диарея и прочие кишечные расстройства. Из-за спазма гладкой мускулатуры матки аллергия часто заканчивается выкидышами или преждевременными родами. В печени задерживается основная масса крови, оттекающей от кишечника. От переполнения кровью печень увеличивается в несколько раз, а объем циркулирующей крови соответственно снижается. Множество форм аллергических реакций зависит от того, что у человека по-разному распределяются по органам, и тканям клетки, образующие и выделяющие медиаторы аллергии немедленного типа.

Что заставляет тучную клетку освобождаться от гранул с гистамином и другими медиаторами при аллергической реакции? На наружной мембране тучной клетки при аллергии фиксируются реагены — аллергические антитела. По-видимому, другие типы аллергических антител также могут прочно связываться с мембраной тучной клетки. Специфические аллергены легко «находят» такие сенсibilизированные клетки — эффекторы аллергической реакции. Уже простой контакт аллергена с реагином на поверхности тучной клетки вызывает резкое усиление ее функциональной

активности. Важную роль в перестройке функций сенсibilизированной тучной клетки при ее взаимодействии с аллергеном играют адренорецепторы и циклические нуклеотиды. При фиксации на наружной мембране тучной клетки комплекса аллерген—антитело блокируются ее β -адренорецепторы и благодаря этому снижается концентрация циклического нуклеотида — аденозинмонофосфата во внутриклеточной среде. Циклические нуклеотиды относятся к универсальным посредникам при передаче сигналов из внеклеточной среды внутрь клетки. Снижение уровня служит сигналом к секреции, или к выбрасыванию гранул из тучной клетки. Вместе с гранулами в среду поступают в большом количестве посредники, медиаторы аллергии, — гистамин, серотонин, медленно реагирующая субстанция анафилаксии (МРС-А) и другие вещества. Химические агенты, раздражающие β -адренорецепторы тучных клеток и других клеток-эффекторов аллергии, тормозят выделение из них медиаторов и тем самым облегчают течение аллергических реакций немедленного типа. К ним относятся гормоны мозгового слоя надпочечников, а также лекарства, получившие название антигистаминные препаратов (эуфиллин, пипольфен, димедрол и многие другие).

Раньше думали, что после выброса гранул тучная клетка перестает функционировать и погибает. Казалось бы, можно было рассчитывать на истощение запаса сенсibilизированных тучных клеток и тем самым если не на полное излечение, то хотя бы на длительную приостановку аллергического заболевания. Однако тучные клетки оказались живучими — электронно-микроскопически показано, что после выбрасывания гранул тучные клетки полностью сохраняют жизнеспособность и не повреждаются. Таким образом, одна и та же сенсibilизированная тучная клетка может много раз вовлекаться в аллергическую реакцию, вызывая все новые и новые повреждения в период обострения аллергического заболевания. Гистамин вызывает резкое расширение кровеносных капилляров, сильное сокращение мелких бронхов и мельчайших бронхиол и других гладкомышечных образований, оказывает возбуждающее действие на нервные центры, которое сменяется депрессией. Гистамин раздражает нервные окончания кожи и вызывает зуд. Помимо гистамина при аллергии выделяется много других медиаторов, повреждающих ткани. К ним относится серотонин — он образуется из аминокислоты триптофана при отщеплении от нее карбоксильной группы. Серотонин меньше влияет на гладкую мускулатуру бронхов и бронхиол, но зато вызывает сильный спазм мелких артерий и артериол и нарушение циркуляции крови. При аллергии повышается содержание в крови и тканях особого полипептида — брадикинина. Он вызывает резкий спазм гладкой мускулатуры кишечника и матки, в меньшей степени — бронхов. Брадикинин повышает проницаемость капилляров и усиливает воспаление в очаге аллергической реакции.

Местные клеточные и гуморальные механизмы, участвующие в формировании проходимости бронхов. Для выполнения функций адаптации

к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды необходимы местные механизмы регуляции проходимости бронхов и состояния гемодинамики легких по типу «системы быстрого реагирования». Местная регуляция проходимости бронхов осуществляется через тканевую среду (микроокружение гладких мышц бронхов, слизиобразующих желез, эпителия бронхов и сосудов) путем изменения концентрации в ней БАВ, которые через рецепторный аппарат мембран клеток влияют на метаболизм и специфическую функцию эффекторных клеток. Физиологическое значение местных механизмов — защита бронхов и легких от вторжения в бронхи и легкие чужеродных агентов. Локализовать распространение чужеродного агента путем обтурации бронхов, ограничения микроциркуляции, лишить патогенности и вывести патогенный материал — таков конечный итог функционирования системы быстрого реагирования легких. Эффективность механизмов защиты, осуществляемой системой быстрого реагирования, в значительной мере зависит от функционирования регулирующего механизма обратной связи, ограничивающего обструкцию бронхов и концентрацию медиаторов в их стенке до пределов, обеспечивающих защиту от патогенного фактора и сохранение гомеостаза. При нарушении механизмов контроля происходит неадекватное повышение выделения медиаторов и переход реакции с гомеостатического уровня, защищающего организм, на патологический, повреждающий уровень.

Тучные клетки. Центральной клеткой системы быстрого реагирования является тучная клетка, обладающая большим набором секретруемых БАВ. Кроме того, в состав этой системы входят базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, тромбоциты и, вероятно, альвеолярные макрофаги, лимфоциты и ирритативные волокна блуждающих нервов. Тучные клетки расположены на поверхности слизистой оболочки бронхов, в межклеточных пространствах эпителиальной выстилки, имеются скопления клеток в периваскулярных зонах, кроме того, они обнаружены и в просвете бронхов. В легких содержание тучных клеток весьма велико — $1-7^{10}$ кл/г ткани, составляя около 2 % массы альвеолярной ткани. У больных бронхиальной астмой число тучных клеток в ткани бронхов и альвеол достоверно больше, чем у здоровых, у которых на 1 мм площади альвеолярной поверхности приходится в среднем 350 тучных клеток, а у больных с хронической бронхолегочной патологией — 523. В целом эти клетки занимали 1,6 и 2,1 % площади альвеолярной поверхности у здоровых и больных соответственно. При острых аллергических реакциях у больных бронхиальной астмой содержание тучных клеток в бронхоальвеолярном смыве увеличивается в 3–5 раз.

Тучные клетки расположены по всему дыхательному тракту. Но особенно высоко их содержание в воздухопроводящих путях между базальной мембраной и реснитчатым эпителием. Часть тучных клеток находится в просвете воздухопроводящих путей. Взаимодействие тучных клеток с ингалированными частицами осуществлялось в основном

на поверхности слизистой оболочки крупных дыхательных путей. В эксперименте на сенсibilизированных собаках было показано, что процесс миграции тучных клеток в дыхательные пути представляет собой ответ на раздражение дыхательных путей специфическими и неспецифическими стимулами. Все стимулы вызывали в течение 3 ч значительное увеличение числа тучных клеток в эпителии дыхательных путей. По месту расположения различают два типа тучных клеток: «слизистые» и «соединительнотканые». Слизистые тучные клетки происходят из предшественников в костном мозге, пролиферация этих клеток стимулируется лимфокинами Т-лимфоцитов. Отмечены различные размеры тучных клеток: клетки небольшого размера содержат гораздо меньше гистамина, чем крупные, причем это различие может быть десятикратным. Каждая тучная клетка содержит несколько сотен метакромагически окрашивающихся гранул. На цитоплазматической мембране тучной клетки имеется от 50 000 до 300 000 рецепторов для IgE, рецепторы для C_{3a} и C_{5a} компонентов системы комплемента, для адренергических, холинергических медиаторов, ПГ, гистамина. В цитоплазме тучных клеток обнаружены рецепторы для стероидных гормонов. Вероятно, мембрана содержит еще много других рецепторов, так как на функцию тучных клеток влияют энзимы (химотрипсин, фосфолипаза и др.), кальциевые ионофоры, поликатионные белки и амины, опиаты и т. д.

Медиаторы тучных клеток участвуют в различных острых и хронических воспалительных процессах, в формировании немедленной и поздней гиперчувствительности, гранулематозных реакциях. Они могут влиять на фагоцитоз, химокинез клеток и многие аспекты иммунной активности. Тучные клетки участвуют также в репаративных процессах, включая функционирование фибробластов и развитие фиброза. Все это прямо или косвенно влияет на проходимость бронхов. Можно сказать, что тучные клетки занимают центральное место в формировании различных типов воспалительного процесса в органах дыхания. Сходные с ними функции выполняют циркулирующие в крови базофилы. Тучные клетки и базофилы могут мигрировать через подслизистые ткани в просвет альвеол и бронхиол.

Продуцируемые тучными клетками и базофилами БАВ обеспечивают адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды в норме и приводят к существенным нарушениям в условиях патологии. Кроме гистамина, тучные клетки и базофилы секретируют много других БАВ, которые по степени готовности к секреции распределяются на три группы. В первую группу так называемых первичных, заранее синтезированных, БАВ входят гистамин, эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксий, нейтрофильные хемотаксические факторы, фактор, активирующий тромбоциты, гепарин, серотонин, различные субстанции, физиологическая роль которых пока не выяснена (химаза, арилсульфатаза и другие протеазы). Во вторую группу БАВ включены вторичные, вновь синтезируемые вещества, такие как медленно реагирующая субстанция

анафилаксии, хемотаксические факторы, простагландины и тромбоксаны. К третьей группе относят медиаторы, образующиеся вне тучных клеток, но при участии выделившихся из них активаторов. К таким медиаторам относят брадикинин и фактор Хагемана.

Имеются различия в составе медиаторов, секретируемых слизистыми соединительнотканными подтипами тучных клеток. Выделение содержащихся в гранулах тучных клеток БАВ во внеклеточные пространства может происходить тремя способами: путем медленного экзоцитоза везикул, формированием канала «сообщения» между гранулой и внеклеточной средой и выбрасыванием клеткой всего содержимого гранулы при слиянии ее мембраны с цитоплазмой клетки. Вероятно, эти способы характеризуют разную степень функциональной активности клетки: при относительном покое — экзоцитоз, при ускоренном функционировании — формирование канала, при максимальной активности — «извержение» целых гранул, которое иногда завершается гибелью клеток.

Функциональная активность тучных клеток и базофилов в значительной степени зависит от их способности секретировать БАВ. Эта способность у больных бронхиальной астмой выше, чем у практически здоровых людей. Именно на предупреждение дегрануляции тучных клеток, сопровождающейся секрецией БАВ, направлено лечебное действие интала и кетотифена. Реакция дыхательных путей на ингалированный антиген зависит от двух факторов: во-первых, от способности тучных клеток секретировать БАВ и, во-вторых, от чувствительности дыхательных путей к секретируемым тучными клетками БАВ. Кроме того, реакция тучных клеток на ингалированный аллерген может быть немедленной, зависящей от секреции тучными клетками БАВ сразу после воздействия аллергена, и поздней, возникающей в связи с воздействием привлеченных в зону аллергической реакции вторичных эффекторных клеток (эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов).

О многих медиаторах аллергической реакции известно только их биологическое действие, тогда как природа этих веществ не установлена. К одной из загадок такого рода можно причислить называемую медленно реагирующую субстанцию аллергии (МРС-А). Больше данных за то, чтобы отнести ее к ненасыщенным жирным кислотам. Она легко связывается с липидами клеточной мембраны и нарушает ее проницаемость для ионов. Прежде всего страдает поступление ионов кальция внутрь клетки, которая теряет способность расслабляться. Поэтому при накоплении МРС-А возникают спазмы. Если под влиянием гистамина спазм бронхов развивается уже через несколько секунд или минут, то под действием МРС-А же спазм бронхиол развивается постепенно, но зато длится часами. Именно МРС-А повинна в том, что развивается астматическое состояние при бронхиальной астме.

Стимуляция тучных клеток и базофилов с выделением БАВ может быть осуществлена иммунным и неиммунными механизмами. Связанная с воздействием IgE дегрануляция тучных клеток начинается сразу

после связывания двух рядом расположенных на мембране тучной клетки молекул IgE специфическим антигеном. Соединение двух молекул IgE приводит к парному соединению рецепторов, к которым присоединены эти молекулы, после чего стимулируется процесс метилирования липидов клеточной мембраны. Одновременно происходит связанное с превращениями в клеточной мембране поступление внутрь клетки ионов Ca^{+2} . Следующий этап — повышение содержания внутриклеточного циклического 3,5-аденозинмонофосфата (цАМФ), утилизация цАМФ-зависимой протеинкиназы, затем, вероятно, происходит фосфорилирование контрактильных элементов, «расплавление» перигранулярных мембран и слияние их друг с другом и с плазмолеммой, образование путей сообщения с внеклеточным пространством, выброс готовых медиаторов и образование новых.

Связывание аллергена с фиксированными на поверхности тучных клеток IgE приводит к активации фосфолипаз мембраны и метаболическому циклу арахидоновой кислоты мембран тучных клеток по циклооксигеназному пути с преимущественным формированием простагландинов и связанных с ними соединений и по липоксигеназному пути с образованием лейкотриенов.

Изначальным механизмом, ведущим к активации секреции тучной клетки, является сближение молекул рецепторов мембран тучной клетки с перестройкой их пространственной конфигурации и активацией внутримембранных энзимов. При этом контакт клетки с аллергеном необязателен. В зависимости от степени агрегации рецепторов могут возникать противоположные сигналы: к активации и выделению медиаторов или к деактивации и нечувствительности клетки к стимулирующим воздействиям. Связывание IgE с тучными клетками крыс сопровождается снижением текучести мембран, что затрудняет перемещение рецепторов в плоскости мембран. Повышение внутриклеточного уровня цАМФ, которое индуцируется β -адреномиметиками, тормозит дегрануляцию тучных клеток. Напротив, снижение цАМФ, вызванное α -адреномиметиками, может усиливать дегрануляцию.

В механизмах секреции БАВ тучными клетками и базофилами большая роль принадлежит обмену кальция. Изменение уровня циклических нуклеотидов при развитии секреторных реакций связано также с уровнем внутриклеточного Са. Оказалось, что секреция гистамина тучными клетками, вызванная иммунными стимулами, сопровождается потреблением в основном внутриклеточного кальция, а при секреции гистамина, стимулированного неиммунными стимулами, используется преимущественно внеклеточный кальций. Секреторная функция тучных клеток зависит от рН окружающей их среды. Уровень секреции биологически активных веществ и выраженность реакций гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) зависят от числа тучных клеток в респираторном тракте. Снижение способности подопытных животных отвечать реакциями ГНТ на воздействие антигена, несмотря на высокий

уровень IgE в сыворотке крови, может быть связано с уменьшением числа тучных клеток в трахее. Непосредственная стимуляция выделения медиаторов тучной клеткой может быть вызвана антителами к ее мембране, антиантителами, пектинами, основными полипептидами, катионными белками нейтрофилов и другими веществами. Метаболиты фагоцитов, направленные на противоинфекционную защиту, H_2O_2 и O_2 , способны вызвать в их непосредственном микроокружении неиммунную дегрануляцию тучных клеток, секрецию гистамина и других БАВ с формированием воспаления и обструкции бронхов.

Особое место занимают механизмы стимуляции выделения медиаторов тучными клетками и базофилами через рецепторы к C_{3a} и C_{5a} компонентам системы комплемента при его активации по классическому и альтернативному пути. В качестве активаторов системы комплемента по альтернативному пути выступают полисахариды бактерий, антигены некоторых видов грибов (плесневых грибов, аспергилл) и компоненты аллергенов домашней пыли. Образующиеся в процессе альтернативного пути активации системы комплемента C_{3a} и C_{5a} компоненты взаимодействуют с соответствующими рецепторами тучной клетки, приводя в конечном итоге к выделению БАВ и нарушению проходимости бронхов.

Секретируя лимфокины, лимфоциты влияют на тучные клетки и базофилы, на формируемую ими гиперчувствительность немедленного типа и проходимость дыхательных путей. Влияние лимфокинов на гиперчувствительность немедленного типа осуществляется в трех направлениях:

- лимфокины воздействуют на рост и дифференцировку базофилов и тучных клеток;
- регулируют продукцию специфического IgE антител;
- влияют на реактивность базофилов и тучных клеток и их способность высвобождать медиаторы.

Лимфоциты здоровых людей и больных атопией при культивировании с добавлением специфического антигена продуцируют гистамин-высвобождающий фактор, активный в отношении тучных клеток. На тучные клетки оказывают также влияние активированные нейтрофилы, которые высвобождают супероксидные и другие потенциально токсичные окислительные субстанции и лейкотриены. Инфекционные антигены могут влиять на секрецию тучными клетками БАВ. Бактериальные и вирусные антигены стимулируют неиммунологическую секрецию БАВ тучными клетками. Гиперосмолярность играет существенную роль в секреции БАВ и формировании обструкции бронхов у больных бронхиальной астмой, у которых приступы удушья возникают после физической нагрузки. Дыхание холодным сухим воздухом приводило к появлению гистамина, кининов, лейкотриенов, что сопровождалось нарастанием обструкции бронхов и связано, вероятно, с секрецией БАВ тучными клетками.

В последние годы появились новые данные о взаимодействии тучных клеток с нервами в легких. Опыты с использованием слизистой трахеи сенсibilизированных крыс продемонстрировали функциональную

значимость взаимодействий тучных клеток с нервами, вырабатывающими субстанцию Р у сенсibilизированных крыс. С момента их рождения вводили капсоицин, снижавший до минимума число нервов, секреторных веществ Р, ответ на введение антигена был на 50 % ниже, чем у интактных сенсibilизированных животных.

Исследования, направленные на выявление церебральных влияний на функцию тучных клеток, показали, что после нескольких циклов инъекций бычьих сывороточных белков (безусловный рефлекс) морским свинкам, подкрепляемых сильным запахом (условный рефлекс), лишь один запах вызывал у животных резкое повышение уровня гистамина в крови. Тучные клетки фокусируют информацию о взаимодействии антигенов с организмом и передают эту информацию в центральную нервную систему. В свою очередь, нервная стимуляция может ускорить дегрануляцию клеток. В этом сложном информационном обмене, кроме тучных клеток, участвуют нервная и иммунная системы.

Физиологические эффекты, которые осуществляются под влиянием БАВ, секретируемых тучными клетками органов дыхания и другими клетками, стимулированными тучными клетками, очень многообразны:

- бронхоспазм вызывается гистамином, простагландинами, тромбоксаном А, ацетилхолином, брадикинином, фактором, активирующим тромбоциты;

- отек слизистой оболочки бронхов — гистамином, простагландином Е, брадикинином, фактором, активирующим тромбоциты;

- клеточная инфильтрация стенки дыхательных путей с развитием гиперреактивности бронхов — эозинофильным хемотаксическим фактором, нейтрофильным хемотаксическим фактором, воспалительными факторами анафилаксии,

- гиперсекреция слизи — гистамином, ацетилхолином, α -адреноагонистами, простагландинами, фактором, вызывающим секрецию макрофагов.

Хорошо известно, что гистамин является одним из ключевых преформированных медиаторов тучных клеток, который оказывает многообразное влияние на воспалительный процесс в органах дыхания.

Последнее время стала хорошо известна связь высвобождения гистамина из клеток с метаболизмом кальция. Специфическая антигенная или неспецифическая стимуляция тучных клеток вызывала подъем внутриклеточного содержания кальция, который хорошо коррелирован с уровнем выделения гистамина. В эксперименте на здоровых крысах было показано, что гистамин способен тормозить свой собственный синтез и высвобождение из клеток, причем эта регуляция по типу отрицательной обратной связи осуществляется на уровне гистаминергических нервных окончаний и опосредуется новым типом рецепторов — H_3 рецепторами.

Накопление медиаторов аллергии подготавливает почву для заключительного этапа аллергической реакции, во время которого и формируется полная картина аллергоза. В развитии аллергоза принимают

участие нервная и эндокринная системы, функции которых нарушаются под действием медиаторов аллергической реакции. Кроме того, как раз в этой фазе медиаторы повреждают сосудистые стенки, гладкую мускулатуру бронхов, кишечника, матки и других органов, благодаря чему и возникают характерные симптомы аллергического заболевания. Независимо от того, в какой форме проявляется аллергия у человека (в виде аллергического насморка, бронхиальной астмы, лекарственной аллергии, анафилактического шока, крапивницы, отека Квинке, аллергического конъюнктивита и др.), все аллергические заболевания немедленного типа возникают при одном обязательном условии — наличии достаточного количества аллергических антител-реагинов, сцепленных с клетками — источниками медиаторов аллергии.

Взаимодействие аллергена со специфическим (комплементарным), к нему антителом происходит не только в крови, но и, что особенно важно, на поверхности клеток, выделяющих медиаторы. Образование комплексов аллерген—антитело составляет суть первой иммунологической фазы любой формы аллергической реакции немедленного типа. Сами клетки, вырабатывающие аллергические антитела, при реакции данного типа повреждений не вызывают. Во второй фазе (патохимической) происходит выделение из клеток эффекторов аллергии, прежде всего из тучных клеток — веществ, которые затем повреждают органы и ткани. Наконец, в третьей фазе (патофизиологической) возникает сложная гамма нервно-рефлекторных и метаболических расстройств под действием выделенных медиаторов, которая придает характерное лицо аллергическому заболеванию. Существует и другой класс аллергических реакций, при которых антитела-реагины не обнаруживаются. К ним относится большинство осложнений, возникающих при бактериальных и вирусных инфекциях. Сыпь при скарлатине, кори, брюшном тифе и многих других инфекционных заболеваниях возникает при сенсibilизации кожи к инфекционному возбудителю. При инфекциях сыпь сама по себе может и не проявляться, но скрытая или латентная сенсibilизация имеется. Как ее выявить? Обычно бывает достаточно ввести в кожу продукты с аллергенными свойствами. Одна из классических реакций такого рода по сенсibilизации кожи к возбудителю туберкулеза. Реакция получила название туберкулиновой, широко применяется для профилактики и диагностики туберкулеза. Если человеку, зараженному или с повышенной чувствительностью к аллергенам туберкулезной палочки, ввести внутрикожно туберкулин или нанести его на кожу, с которой предварительно удален эпидермис, то через 1–2 сут, реже позднее, в этом месте развивается характерное воспаление. При положительной пробе в очаге воспаления вокруг сосудов скапливается много лимфоцитов и макрофагов.

Повышенную чувствительность замедленного типа можно перенести от сенсibilизированного донора интактному (нормальному) реципиенту через клетки лимфатических узлов или через лейкоциты крови.

Таким путем, к примеру, передавали сенсibilизацию кожи туберкулину, динитрохлорбензолу и другим аллергенам. В то же время через сыворотку крови повышенная чувствительность замедленного типа не передается. В этом ее принципиальное отличие от аллергии немедленного типа, которая передается через антитела, циркулирующие свободно в крови. Аллергические реакции замедленного типа разыгрываются не только на коже, но и на слизистых оболочках внутренних органов. Чаще других поражаются бронхиолы и альвеолы легких. В таких случаях развивается особая инфекционно-аллергическая бронхиальная астма. Она в корне отличается от атопической бронхиальной астмы, которая возникает при повышенной чувствительности к неинфекционным аллергенам — пыльце растений, пищевым продуктам, лекарствам и пр. Правда, случается, что аллергия имеет сложную природу и часто можно наблюдать одновременно повышение чувствительности бронхов к неинфекционным, и инфекционным факторам.

С полной определенностью можно сказать, что антитела при аллергии замедленного типа существенной роли не играют. Главным действующим началом выступают не антитела, а так называемые сенсibilизированные лимфоциты. Вначале комплексы, состоящие из аллергена и собственного белка организма, поглощаются макрофагами. При контактном дерматите — это гистиоциты кожи. Макрофаги частично перерабатывают эти комплексы в своих лизосомах и одновременно продвигаются к лимфоузлам кожи или других органов-мишеней. В лимфоузлах макрофаг-носитель информации об аллергене встречается с Т-лимфоцитами. Какая-то часть или клон Т-лимфоцитов по своей природе может вступать в реакцию с комплексами данного типа, то есть подвергаться сенсibilизации. Сенсibilизированные Т-лимфоциты зачинщики или инициаторы всех последующих событий при аллергии замедленного типа. С одной стороны, они притягивают все новые и новые порции Т-лимфоцитов и «заряжают» их против аллерген-белкового комплекса, с другой — сенсibilизированные Т-лимфоциты втягивают в игру макрофаги: при контакте сенсibilизированного Т-лимфоцита со специфическим аллергеном из клеток в среду начинают поступать особые вещества, притягивающие макрофаги и другие клетки, которые усиливают воспаление. Одно из них наиболее известное — фактор торможения миграции макрофагов. Его химическая природа до конца не изучена, но на макрофаги он действует неотразимо. Под его влиянием макрофаги обездвигиваются и начинают скапливаться в местах развертывания аллергической реакции замедленного типа. В макрофагах, точнее, в их лизосомном аппарате, содержится большое количество протеолитических ферментов. Ферменты из возбужденных макрофагов секретируются во внеклеточную среду и усиливают воспаление. В этом заключается биологический смысл задержки макрофагов в местах сосредоточения — сенсibilизированных Т-лимфоцитов.

Нетрудно себе представить, что в сенсibilизированной коже постоянно «сидят» клетки, готовые реагировать с аллергеном вызывающим контактный дерматит. Однако болезни еще нет, есть только готовность к заболеванию. Чтобы развилась болезнь, нужно в зону взаимодействия аллерген-белкового комплекса с сенсibilизированными Т-лимфоцитами вовлечь достаточное число новых Т-лимфоцитов, генетически предетерминированных, то есть склонных в силу присущих и наследственных свойств реагировать на тот же комплекс. При наличии критического числа сенсibilизированных Т-лимфоцитов в зону будущей реакции вовлекаются макрофаги, и начинается аллергическое воспаление кожи — контактный дерматит. Итак, по данной теории, Т-лимфоциты реагируют аллерген-белковым комплексом, тогда как аллерген выполняет роль гаптена. Считают, что Т-лимфоциты распознают белковую часть комплекса — собственные белки организма, измененные из-за контакта с аллергеном.

Аллергические реакции замедленного типа могут возникать в отсутствие В-лимфоцитов, при удалении тимуса они становятся заметно слабее. Ведущая роль лимфоцитов в развитии аллергии замедленного типа ни у кого не вызывает сомнений. Однако в последнее время начали меняться представления о том, что является объектом распознавания Т-лимфоцитов при аллергии. Есть основания считать, что Т-лимфоциты — инициаторы аллергии замедленного типа — распознают не просто собственные белки, измененные аллергеном, а белки со свойствами трансплантационных антигенов. Последние меняют свою конформацию (третичную структуру) при взаимодействии с вирусами, бактериями, лекарствами, химическими веществами и т. д. И вот эти видоизмененные трансплантационные антигены могут распознаваться определенным клоном Т-лимфоцитов и давать начало аллергии замедленного типа. Другими словами, Т-лимфоциты реагируют не на сам аллерген, а на «добавку» к нему в виде белков-маркеров тканевой совместимости.

У детей, получавших коровье молоко с рождения, можно ожидать большей частоты аллергических реакций к нему, чем у тех, кто начал получать его позднее. В среднем распространенность аллергии к молоку, по-видимому, значительно ниже в тех странах, где преобладает грудное вскармливание. Вполне понятно, что аллергия к молоку будет скорее диагностирована теми специалистами, которые убеждены в ее существовании, чем теми, которые относятся к ней скептически. Диагноз аллергии к коровьему молоку ставят слишком часто, когда он основывается только на исчезновении симптомов заболевания в результате однократного исключения молока из диеты. С другой стороны, нельзя использовать в качестве строгого критерия какой-либо один лабораторный анализ, поскольку можно пропустить многие случаи истинной аллергии к молоку. Ретроспективные исследования являются более надежными, так как диагноз ставился различными врачами без каких-либо заранее установленных

критериев. Чем длительнее наблюдение за больными, чем чаще и тщательнее проводится обследование, тем больше будет выявлено лиц, симптомы у которых можно связать с аллергией к молоку.

Аллергией к коровьему молоку страдают в основном дети в возрасте до 2 лет; заболевание обычно проявляется в первые 2–3 месяца жизни. При обследовании 89 таких детей в возрасте до 12 лет обнаружили, что у 52 из них первые симптомы аллергии появились в возрасте до 1 мес. Первые симптомы возникали у детей в возрасте от 1 дня до 22 нед, в среднем составляя 9 нед. Обнаружено, что у 41 % чувствительного к молоку ребенка симптомы аллергии появлялись в течение 7 сут после начала кормления молочными смесями, а у 39 % — в течение 4 нед. Однако никакой возраст нельзя считать безопасным: аллергия к молоку может быть впервые диагностирована и у подростка, и у взрослого. Распределение между полами, судя по этим данным, равномерное, за исключением периода раннего детства, в котором мальчики, по-видимому, больше подвержены заболеванию. Эта тенденция является общей для всех аллергических нарушений раннего детского возраста.

Коровье молоко является богатым источником высококачественных белков, жиров, углеводов, витаминов А, В и минеральных элементов. В нем в достаточных количествах содержатся все незаменимые аминокислоты. В то же время в молоке недостаточно железа и витаминов С и В. Во многих странах поступающее в продажу пастеризованное молоко, как правило, обогащено витамином В (400 ЕД/л); в патентованные молочные смеси, приготовленные на основе коровьего молока, добавляют также другие витамины и иногда железо.

Содержание белка в цельном коровьем молоке варьирует от 2,8 до 4,1 г на 100 мл, в среднем составляя 3,3 г/100 мл. Двумя основными белковыми компонентами коровьего молока являются казеин, составляющий около 80 %, и сывороточные белки, составляющие около 20 %. Количество индивидуальных белков бывает различным и зависит от периода лактации, породы скота и употребляемых кормов, при этом белки в качественном отношении меняются мало.

Казеины коровьего молока представляют собой коллоидные комплексы с фосфатом кальция. Четыре основные составляющие казеина называются α , β , γ и κ ; электрофоретическая подвижность их при щелочном рН снижается от α до κ , относительная молекулярная масса изменяется от 18 000 до 24 000. β -лактоглобулин, основной белок сыворотки молока, состоит из двух идентичных полипептидных цепей, молекулярная масса каждой из которых около 18 000 дальтон. Термин «лактоальбумин» может ввести в заблуждение, поскольку эта белковая фракция сыворотки молока содержит гетерогенную группу белков, растворимых в насыщенном сульфате аммония. α -лактальбумин коровьего молока — белок, состоящий из одной полипептидной цепи с относительной молекулярной массой около 15 000. Сывороточный альбумин также состоит из одной полипептидной цепи, относительная

молекулярная масса которой около 68 000 дальтон. Иммуноглобулины составляют около 2 % белков коровьего молока (большая их часть содержится в молозиве), причем количество IgG — наибольшее, IgM — среднее и IgA — наименьшее. Казеин и β-лактоглобулин синтезируются непосредственно в молочной железе из аминокислот, поступающих туда из крови; оба они не связаны ни с одним из белков плазмы. β-лактоглобулин считают чистым белком, однако сравнение белковых препаратов, выделенных от различных коров, свидетельствует об их неоднородности. С помощью электрофореза в крахмальном геле идентифицированы три генетических формы β-лактоглобулина, получившие название А, В и С в зависимости от степени их подвижности. В организме каждого животного синтезируется один из этих β-лактоглобулинов или два из них в любой комбинации. Следует отметить, что иммунологически все три формы идентичны.

Единственным углеводом молока является лактоза; количество ее меняется от 4,5 до 5 г/100 мл, в среднем составляя 4,8 г/100 мл. Содержание жиров в молоке составляет 3,1–5,2 г/100 мл (в среднем 3,7 г/100 мл), то есть меняется больше, чем содержание любых других элементов. Сливки содержат в основном триглицериды — олеин, пальмитин и стеарин и в меньшей степени холестерин. В цельном коровьем молоке содержание холестерина составляет 9–17 мг/100 мл, а в снятом — только 0,4 мг/100 мл. Насыщенных жирных кислот содержится в 2,5 раза больше, чем ненасыщенных.

В разных странах в продажу поступают разнообразные патентованные молочные смеси. Обычно молочные смеси приготовлены таким образом, чтобы их состав был близок к составу грудного молока, большинство из них обогащено витаминами и во многие добавлено железо. Кислотность многих молочных смесей, определяемая титрованием, гораздо выше кислотности грудного молока, а осмолярность составляет 193–381 мосмоль/кг воды. Рекомендуется использовать смеси с низкой кислотностью и низкой осмолярностью, особенно для нездоровых детей.

6.2. Аллергены коровьего молока

Непереносимость к коровьему молоку может быть вызвана самыми разнообразными нарушениями расщепления или всасывания углеводов, жиров или белков, однако реакции повышенной чувствительности к молоку обусловлены главным образом белковыми компонентами. Жиры молока и лактоза сами по себе не обладают антигенными свойствами. Вместе с тем поступающие в продажу препараты лактозы могут содержать некоторое количество белков коровьего молока. Это обстоятельство следует учитывать, если после приема лактозы появляются симптомы аллергии. Возможно, что аллергенные свойства белков молока

могут быть усилены за счет неферментативной реакции их с лактозой, в результате чего происходит связывание N-гликозидной части сахара с молекулой белка. У лиц с проявлениями атопии и повышенной чувствительности к молоку кожная реакция на β -лактоглобулин возрастала в 100 раз после предварительной обработки белка лактозой.

Коровье молоко содержит более 25 различных белковых компонентов, которые могут вызвать образование антител у людей. С помощью иммуноэлектрофореза было установлено, что в коровьем молоке содержатся многие сывороточные белки — довольно часто наблюдали положительную реакцию преципитации при добавлении бычьего сывороточного γ -глобулина или альбумина к человеческой сыворотке, содержащей преципитины к белкам коровьего молока. Следовательно, коровье молоко можно рассматривать как источник специфических белков, синтезированных в молочных железах, а также сывороточных белков. Хотя концентрация сывороточных белков в молоке мала, они могут быть аллергенами и вызвать аллергические реакции. Отмечено, что желудочно-кишечные кровотечения, вызванные приемом молока, могут усиливаться, если в качестве антигена использовать коровий сывороточный альбумин. Выделение иммунологически чистых белковых фракций сыворотки или молока — процесс трудный, и поэтому точная оценка возникающих после приема молока реакций антиген—антитело остается весьма сложной.

Исследуя анафилаксию у морских свинок, обнаружили, что β -лактоглобулин является более сильным аллергеном, чем казеин или α -лактальбумин. Используя пассивную кожную анафилаксию у обезьян, также отмечали, что человеческие антитела были наиболее часто направлены против β -лактоглобулина. У чувствительных к молоку детей сывороточные антитела к различным белковым фракциям коровьего молока чаще всего были также направлены к β -лактоглобулину. Аналогичные данные были получены и при обследовании больных с аллергией к молоку после пероральной пробы с различными белками молока.

Кожные пробы также свидетельствуют о том, что и в пастеризованном, и в сыром коровьем молоке реактивный компонент сконцентрирован в основном во фракции β -лактоглобулинов. Вместе с тем при обследовании группы детей, страдающих легочными заболеваниями, наиболее часто обнаруживали преципитины к коровьему сывороточному альбумину и к γ -глобулину, а не к казеину, β -лактоглобулину или α -лактальбумину. Основываясь на данных об усилении аллергенных свойств β -лактоглобулина после его реакции лактозой, некоторые авторы предполагают, что в процессе переваривания молока белковый антиген становится более сильным аллергеном после взаимодействия с углеводом. Количество антигена, вызывающего положительную внутрикожную реакцию у лиц с проявлениями атопии, уменьшается с 10 мкг для кристаллического β -лактоглобулина до 0,1 мкг для препарата β -лактоглобулин лактоза.

При аллергии к молоку коровье молоко часто заменяют козьим. Но когда обследовали 45 детей в возрасте до 2 лет с экземой, у которых были положительные кожные пробы на коровий лактальбумин, у 25 из них кожные пробы и с козьим лактальбумином были положительными, а у 10 — сомнительными, что свидетельствует о частоте перекрестных реакций. Получены и дополнительные доказательства сходства антигенных свойств белков коровьего и козьего молока:

— антисыворотка к коровьему β -лактоглобулину и α -лактальбумину давала положительную реакцию преципитации с белком сыворотки козьего молока;

— когда кроликов сенсibilизировали малым количеством белка коровьего молока, то в течение нескольких месяцев у них не обнаруживали антитела. Введение кроликам белка сыворотки козьего молока приводило к анамнестической реакции — повышенному образованию антител к белкам коровьего молока;

— у морских свинок, которых пассивно сенсibilизировали к белкам коровьего молока путем однократного внутрибрюшинного введения специфической антисыворотки, развивалась анафилаксия после разрешающего внутривенного введения через 1—2 сут белков сыворотки козьего молока.

Используя метод двойной диффузии в геле, обнаружили, что козий α -казеин β -лактоглобулин и α -лактальбумин иммунологически схожи с соответствующими фракциями коровьего молока, а линии преципитации для казеина были почти полностью идентичными. Антитела к коровьему β -лактоглобулину реагируют с β -лактоглобулином коровьего, козьего, овечьего и буйволиного молока. Согласно клиническим исследованиям, дети с аллергией к коровьему молоку нередко положительно реагируют и на пробу с козьим молоком.

β -лактоглобулины коровьего и овечьего молока исследовали с помощью метода двойной диффузии в агаре и иммуноэлектрофореза, используя кроличью антисыворотку к обоим видам β -лактоглобулинов. Оба белка давали перекрестную реакцию с двумя типами антисывороток. Вполне возможно, что молекулярная структура коровьего и овечьего β -лактоглобулинов настолько близка, что организм кролика реагирует на эти белки одинаково и вырабатываемые антитела оказываются идентичными. По-видимому, перекрестная реакция характерна для β -лактоглобулинов большинства жвачных животных.

Клиническое исследование свидетельствует о наличии перекрестной реакции между белками коровьего молока и коровьих волос. Было обследовано 10 детей, страдающих бронхиальной астмой в результате потребления коровьего молока. После проведения теста на раздражение бронхов коровьим волосом у 7 из них развивался бронхоспазм. Эти данные позволяют предположить, что аллергенами являются сывороточные белки, поскольку их обнаруживают в коровьем молоке и волосах. Неблагоприятные реакции на коровье молоко в ряде случаев обусловлены не составными

элементами самого молока, а его примесями. Эти примеси могут попадать в молоко различными путями, например из крови в молочную железу, в результате впрыскиваний или втираний в вымя, подмешиваний или загрязнения молока при транспортировке или обработке (рис. 9).

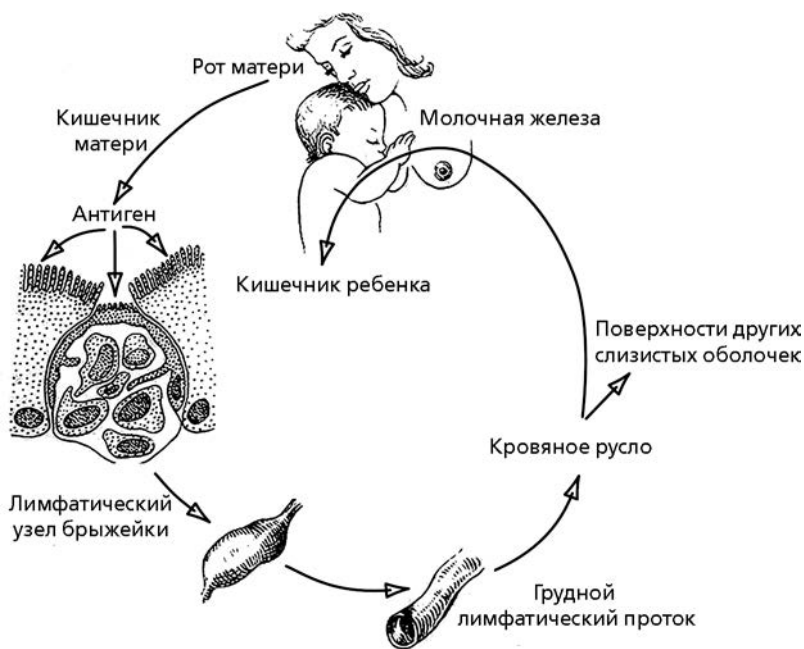


Рис 9. Циркуляция лимфоцитов из кишечника в молочную железу

В сыром коровьем молоке обнаружены примеси следующих потенциальных аллергенов: пенициллина, пшеницы, земляного ореха, льняного семени, семени хлопчатника, амброзии, примулы истинной и бактерий. В молоке также может встретиться ДДТ, как правило, в ничтожных количествах. В некоторых образцах гомогенизированного сгущенного молока и молочных смесей определяли довольно высокие концентрации свинца.

В прошлом частой примесью в молоке были антибиотики. Дело в том, что маститы у коров лечили пенициллином, вводя его в молочную железу, или, реже, другими антибиотиками, такими как стрептомицин или препараты тетрациклинового ряда. Пенициллин был обнаружен в 3,2–11,6 % исследованных образцов, причем его концентрация варьировала от 0,003 до 0,55 ед./мл, бацитрацин — в 1 % образцов, а стрептомицин — лишь в одном из 1706 образцов. В то время как стрептомицин и окситетрациклины не являются активными антигенами при пероральном введении, пенициллин известен как сильный аллерген, и даже ничтожное его количество может вызвать резкие реакции у лиц, чувствительных к пенициллину. Для

предотвращения такого рода опасности необходимо учитывать, что молоко от заболевшей коровы можно употреблять в пищу не ранее чем через 3 сут после прекращения лечения антибиотиками.

Грудное молоко. Белки коровьего молока, по-видимому, не дают перекрестной реакции с белками грудного молока. Однако некоторые сывороточные белки человека имеют сходство с соответствующими коровьими сывороточными белками, содержащимися в молоке, и дают перекрестную реакцию с ними при использовании кроличьей антисыворотки. Значение подобных перекрестных реакций для клиники остается неясным.

Влияние обработки. Нагревание является основным приемом обработки молока, будь то пастеризация, кипячение, сгущение или приготовление сухого молока. Тепловая обработка приводит к определенным изменениям белков молока, включая разрыв полипептидных цепей и разрыв дисульфидных связей. Известно, что после кипячения снижается свертывание и меняются физические свойства молочных белков. Особенно это относится к термолабильным белкам. Лабильность белков к нагреванию можно оценивать по различным критериям; одним из них является иммунологическая реактивность. Удалось сенсibilизировать морских свинок путем кормления их пастеризованным снятым молоком (но не молоком, денатурированным тепловой обработкой). В ряде работ изучались белки подвергнутого тепловой обработке молока и выпущенного в продажу сгущенного молока без сахара. Было обнаружено, что α -казеин — термостабильный белок, его антигенные свойства не снижались до тех пор, пока температурный режим не превышал 100 °С. α -лактальбумин оказался умеренно термолабильным белком, его антигенные свойства несколько ослабевали при нагревании до 60 °С и практически полностью исчезали в процессе приготовления сгущенного молока без сахара. β -лактоглобулин лишь частично подвергался денатурации при температуре 100 °С, тем самым занимая промежуточное место между α -казеином и α -лактальбумином. Возможно, что относительная термостабильность β -лактоглобулина связана с образованием более стабильного комплекса с лактозой. Сывороточный альбумин коровьего молока относится к наиболее термолабильным белкам, в то время как казеин, β -лактоглобулин и α -лактальбумин частично сохраняют антигенные свойства в сгущенном молоке без сахара. С помощью иммунофоретического анализа установили, что казеин устойчив при температуре 120 °С в течение 15 мин, β -лактоглобулин и α -лактальбумин устойчивы к нагреванию до 100, в то время как сывороточные белки подвергались денатурации уже при 70–80 °С. В экспериментах на морских свинках обнаружили, что белки сыворотки молока частично сохраняют свои антигенные свойства после его тепловой обработки, а α -лактальбумин обладает более выраженными антигенными свойствами, чем β -лактоглобулин.

При рассмотрении сгущенного молока выяснили, что реакция преципитации с антигенами была положительной в одних образцах и отрицательной в других. Эти данные свидетельствуют о том, что денатурация

белков молока происходит неравномерно. Когда морских свинок подвергали пассивной сенсibilизации антисывороткой к α -лактальбумину или β -лактоглобулину у животных развивался анафилактический шок в ответ на внутривенное введение им сгущенного молока, разведенного до обычной концентрации. Следовательно, указанные белки частично сохраняли аллергенные свойства в концентрированном молоке.

Исследуя патентованные детские молочные смеси методами реакции преципитации и пассивной кожной анафилаксии, обнаружили, что ответственные за антигенные свойства структуры молекулы казеина, α -лактальбумина и β -лактоглобулина не инактивируются под влиянием тепловой обработки в процессе изготовления смесей. Сывороточный альбумин коровьего молока был иммунологически неактивным в жидких молочных смесях и активным в сухих смесях. γ -глобулин оказался активным только в свежем пастеризованном молоке, то есть при минимальной тепловой обработке. Пользуясь двойным пероральным тестом пассивного переноса повышенной чувствительности, установили, что тепловая денатурация жидких или сухих молочных смесей перед их употреблением значительно снижает аллергенные свойства β -лактоглобулина и α -лактальбумина, но не меняет свойств α -казеина. С другой стороны, прием пастеризованного молока часто приводил к появлению реакций на участках, пассивно сенсibilизированных к трем указанным белковым фракциям: α -казеину, β -лактоглобулину или α -лактальбумину.

При помощи метода двойной диффузии в геле с кроличьей антисывороткой установили, что денатурированное нагреванием молоко полностью теряло способность реагировать с антисывороткой против α -лактальбумина, а активность его по отношению к антисыворотке против α -казеина и β -лактоглобулина резко снижалась. Исследуя чувствительных к молоку больных с положительной реакцией на белки сырого молока, обнаружили, что кожные реакции снижались незначительно, когда проводились пробы с подвергнутым тепловой обработке цельным коровьим молоком, казеином, β -лактоглобулином или α -лактальбумином.

Таким образом, можно утверждать, что тепловая денатурация коровьего молока не приводит к потере аллергенных свойств белков. Повидимому, большим, чувствительным только к термолабильным белковым фракциям, таким как сывороточный альбумин или γ -глобулин, наиболее целесообразно употреблять кипяченое молоко. Антигенность казеина после его переваривания трипсином становится значительно ниже, чем до обработки. Эти данные были получены на морских свинках методами пассивной кожной анафилаксии и ингибирования реакции преципитации. Изменение антигенных свойств казеина было подтверждено также и тем, что титр гемагглютининов к казеину в сыворотке крови детей, получавших молочные смеси с гидролизатом казеина, был ниже, чем при кормлении обычными детскими смесями. Следует отметить,

что в редких случаях аллергенами являются не нативные, а именно переваренные белки молока.

Еще в 1911 г. было отмечено, что ультрафиолетовое облучение снижает антигенные свойства белков. Позже было установлено, что γ -излучение еще эффективнее в этом отношении, но не столь эффективно, как нагревание. Пробы сырого снятого молока, обработанные излучением в 5,58 и 9,30 Мрад (55 800 и 93 000 Гр), обладали такой же антигенной активностью, что и молоко после нагревания в течение 35 мин до 77 и 89 °С соответственно.

6.3. Патогенез аллергии на молоко

В настоящее время еще не представляется возможным полностью объяснить патогенез различных типов аллергии к пищевым продуктам, в том числе и к молоку, несмотря на то, что накоплено огромное количество данных об иммунных реакциях на белки коровьего молока как у здоровых лиц, так и у чувствительных к молоку больных.

Антитела к белкам коровьего молока были выявлены в крови здоровых людей при помощи различных иммунологических методов. Уже в 1923 г. у многих детей, получавших коровье молоко, были обнаружены преципитирующие антитела. При помощи метода пассивной гемагглютинации выявили антитела к белкам коровьего молока у половины обследованных здоровых людей и меньше чем в половине случаев при исследовании проб крови из пуповины. Титр антител, как правило, был низким как в сыворотке крови из пуповины, так и в сыворотке крови здоровых лиц. Вместе с тем у 98 детей в возрасте от 7 мес. до 2 лет обнаруживали в крови антитела к белкам коровьего молока, причем наиболее высокий их титр отмечен у детей в возрасте от 3 до 6 мес. Измеряли антитела к бычьему сывороточному альбумину и α -лактальбумину у здоровых лиц, пользуясь методом осаждения сульфатом аммония преципитированных антител и их комплексированных меченых антигенов. Причем эти антитела наиболее часто обнаруживались у детей (41–74 %), реже — у молодых людей (13–30 %) и меньше всего — у лиц старше 40 лет (5–10 %). У здоровых новорожденных, как правило, в крови либо совсем нет антител к белкам коровьего молока, либо их титр низок. По мере кормления младенцев коровьим молоком титр антител начинает постепенно расти и иногда достигает указанного уровня уже в первые несколько суток жизни.

Уровень антител достигал максимума к 3 мес., а затем медленно снижался. В то же время определяемые методом радиоиммунодиффузии антитела развивались более медленно, достигая максимума к 7 мес. жизни ребенка. Количество IgM антител было самым низким и мало менялось в течение 12 мес. исследования. Эти данные подтверждали имеющиеся ранее наблюдения, которые использовали реакцию связывания комплемента.

У детей, которых некоторое время кормили грудью и лишь затем переводили на коровье молоко, гемагглютинирующие IgG и IgA антитела образовывались медленнее и в меньшем количестве, чем у детей, получавших коровье молоко с момента рождения. Вместе с тем суммарный уровень IgG, IgA и IgM антител в сыворотке был одинаковым в обеих группах. С помощью фермент-иммуносорбентного метода (ФИМ) выявили наличие циркулирующих антител к белкам коровьего молока у здоровых детей, которые получали смешанное питание — грудное молоко чередовали с молочными смесями. Любопытно, что титр IgG, IgA и IgM антител был выше у детей, которых раньше отнимали от груди, чем у тех, которые получали смешанное питание более длительный период.

Установлено, что агглютинины к казеину коровьего молока у новорожденных принадлежат только к классу IgG, следовательно они проникают через плаценту из организма матери. У детей с клиническими проявлениями аллергии к молоку уровень IgE и IgG антител, как правило, выше, чем у страдающих другими заболеваниями, или в контрольной группе, в то же время у больных с энтеропатией, вызванной растительным белком, обнаруживали повышенный уровень IgG и IgA антител. Используя ФИМ, выяснили, что определение специфических антител различных классов иммуноглобулинов часто дает возможность выявить лица с поздними клиническими реакциями.

У детей более старшего возраста (до 2 лет), получавших коровье молоко, в крови обычно обнаруживают IgA и IgM антитела наряду с IgG антителами, причем, титр последних, как правило, более высокий. С помощью метода радиоиммунодиффузии установлено, что в организме недоношенных детей могут образовываться антитела к сывороточному альбумину в ответ на его введение, причем это антитела IgG и IgM классов. Способность продуцировать специфические антитела к коровьему сывороточному альбумину была отмечена уже у плодов к 35-й неделе беременности. Реагины (IgE антитела) к белкам коровьего молока у здоровых лиц обнаруживали реже, чем антитела других классов иммуноглобулинов. В группе из 23 детей в возрасте до 1 года, получавших коровье молоко, не удалось при помощи метода радиоиммунодиффузии обнаружить в крови IgE антитела к β -лактоглобулину, α -лактальбумину или γ -глобулину. Однако применяя методы пассивной кожной анафилаксии на обезьянах, выявляя высвобождение гистамина *in vitro* из легких человека после пассивной сенсibilизации, а также методы радиоиммунодиффузии и деагрануляции базофилов после пассивной сенсibilизации обезьян, выявили наличие антител к β -лактоглобулину у небольшого числа здоровых взрослых. Обширный опыт изучения антител к специфическим белкам пищевых продуктов при помощи радиоаллергосорбентного теста (РАСТ) указывает, что IgE антитела довольно часто, хотя и в небольшом количестве, присутствуют в крови здоровых людей. По данным других исследователей,

IgE антитела в низком титре определяют более чем у половины здоровых детей. С возрастом уровень этих антител снижается или они исчезают совсем. В настоящее время чувствительные радиоиммунологические методы позволяют определять IgD и IgG₄ антитела ко многим специфическим белкам молока. Еще 10 лет назад это было невозможно из-за отсутствия соответствующих методов.

Основываясь на приведенных выше исследованиях, можно заключить, что наличие антител к белкам коровьего молока у детей, получающих его, является физиологическим явлением. Однако форма и степень иммунологической реакции на белки коровьего молока зависят от ряда факторов. К ним относятся:

- возраст ребенка в момент включения коровьего молока в диету;
- способ кормления, то есть предшествовало ли кормление коровьим молоком грудному вскармливанию или они проводились параллельно;
- «нагрузка» антигеном, то есть количество потребляемого коровьего молока;
- вид потребляемой молочной смеси и степень денатурации белков в ней;
- индивидуальные особенности иммунной реакции, которые частично зависят от генетических факторов.

Поскольку образование антител к белкам коровьего молока является нормальной реакцией, наблюдаемой у здоровых людей, вполне естествен вопрос: отличаются ли иммунные реакции на белки коровьего молока у чувствительных к молоку лиц и у здоровых людей? Ответ на этот вопрос таков: отличаются, но при определенных обстоятельствах. У некоторых чувствительных к молоку больных наблюдается тенденция к образованию антител к белкам коровьего молока в более высоком титре, чем у здоровых, однако это недостаточно надежный показатель, чтобы его можно было использовать в качестве диагностического теста. Между титром антител и симптомами заболевания может не быть прямой связи. Подобную зависимость выявить легче, если оценивать несколько классов антител. Такой подход к диагностике еще только начинает развиваться, и его успех будет зависеть от совершенствования лабораторных методов.

Гиперчувствительные реакции на белки коровьего молока, равно как и на другие пищевые продукты, бесспорно, включают в себя не один иммунологический механизм. Некоторые типы гиперчувствительных реакций связаны с преимущественным образованием одного из классов антител, например IgE антител. В других случаях иммунный ответ может быть опосредован в большей мере реакцией клеточного, а не гуморального типа.

При использовании метода двойной диффузии в агаре на микрослайдах обнаруживали множественные линии преципитации, образовавшиеся в ходе реакции между антигенами коровьего молока и антителами сыворотки больных с синдромом, обусловленным приемом молока. Этот синдром включает в себя хроническое поражение верхних и нижних

дыхательных путей и иногда гемосидероз легких. Симптомы нарушения дыхания и наличие преципитинов к белкам молока могут сопровождаться увеличением печени. В группе детей с аллергией к коровьему молоку и поражением желудочно-кишечного тракта у половины обследованных обнаружен высокий титр гемагглютининов и преципитинов.

В сыворотке крови больных с желудочно-кишечной формой аллергии к молоку чаще обнаруживают антимолочные преципитины, а не реактины. Реакции преципитации и пассивной кожной анафилаксии были чаще положительными у чувствительных к молоку больных, чем у лиц контрольной группы, результаты реакции гемагглютинации были одинаковыми в обеих группах.

Содержание молочных преципитинов и гемагглютининов редко повышается при классических симптомах атопии, вызванных приемом коровьего молока. При аллергических заболеваниях, как правило, обнаруживают антитела IgE класса. Наиболее ценными тестами идентификации и грубой количественной оценки антител являются скарификационная и внутрикожная пробы, радиоаллергосорбентный тест (РАСТ), высвобождение лейкоцитарного гистамина, радиоиммунодиффузия и метод перекрестного радиоиммуноэлектрофореза. Есть данные, указывающие на возможность участия комплемента в некоторых формах аллергии к коровьему молоку. Возможно также и прямое влияние некоторых белков пищевых продуктов на комплемент.

В последние годы появились данные о том, что определенные проявления аллергии к коровьему молоку могут быть обусловлены иммунологическими реакциями клеточного типа, роль которых весьма важна. В опытах *in vitro* исследовали лимфобластную трансформацию у больных с желудочно-кишечной формой аллергии к молоку. Положительные результаты были получены у 38 % больных. Многие авторы исследовали образование лимфокинов наряду с лимфобластной трансформацией и в некоторых случаях получили положительные результаты. Точность метода исследования продукции лимфокинов возрастет, если радиоиммунологические или специфические химические методы заменят используемые в настоящее время биологические методы. Кроме вышеперечисленных иммунных реакций, аллергия к коровьему молоку может быть обусловлена наличием короткоживущих IgG антител, формированием и отложением комплексов антиген-антитело, высвобождением химических медиаторов и модуляторов, таких как простагландины, калликреин, фактор Хагемана и др.

В 1928 г. обнаружено, что сенсибилизация к белкам коровьего молока у морских свинок развивалась внутриутробно. Высказано предположение о возможности подобного явления и у людей. По-видимому, это предположение верно в отдельных случаях, когда у ребенка развивается явная аллергическая реакция после первого контакта с пищевым антигеном, как правило, с антигенами коровьего молока. Если согласиться с точкой зрения о возможности перехода антигенов от матери к плоду,

такой иммунный ответ не будет вызывать удивление, поскольку способность синтезировать иммуноглобулины возникает уже у 8–12-недельного плода. Образование специфических антител к белкам коровьего молока было обнаружено у недоношенных детей, рожденных на 35-й неделе беременности. Кроме того, описаны случаи появления острых гиперчувствительных реакций после первого приема коровьего молока у детей, которых кормили грудью. В одной из работ авторы допускают возможность внутриутробной сенсибилизации у пятерых детей с экземой, развившейся после первого кормления коровьим молоком (трое детей) и детской соевой смесью (двое детей), титр гемагглютининов к лактальбумину или к белку сои в амниотической жидкости у этих детей был повышен. Встречались случаи появления у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, симптомов аллергии к тем пищевым продуктам, которые мать потребляла в избыточном количестве в период беременности. Описан случай положительного РАСТ при исследовании сыворотки крови из пуповины на антигены коровьего молока. В ряде случаев сыворотка крови из пуповины содержала реагены к белку коровьего молока.

Повышенная чувствительность к пищевым продуктам и, в частности, к коровьему молоку встречается значительно чаще у детей в возрасте до двух лет. Этот факт привел к наиболее логичному предположению о физиологической незрелости желудочно-кишечного тракта как основном факторе развития аллергии. Данная точка зрения подтверждалась клиническими наблюдениями. К первому или второму году жизни дети оказывались в состоянии переносить пищевые продукты, которые ранее вызывали у них аллергические реакции. Кроме того, в крови имеются преципитины и гемагглютинины к белкам коровьего молока, причем иногда титр этих антител весьма высок, у взрослых подобное явление встречается редко. Есть основания полагать, что проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта для макромолекул у детей больше, нежели у взрослых. У детей, которых с момента рождения кормили молочными или детскими соевыми смесями, обнаруживали более высокий уровень сывороточных агглютининов к белкам молока или сои, чем у детей, начавших получать эти смеси после 3 мес. жизни. Возможно также, что одним из факторов повышенной чувствительности к молоку у детей является конкуренция антигенов. У новорожденного в ответ на массивное воздействие чужеродных антигенов в виде белков коровьего молока вступает в действие довольно активный механизм гуморального иммунитета, направленный против антигенов молока. В старшем возрасте, когда организм ребенка уже контактировал со многими другими антителами и находится под воздействием большего числа антигенов, активность этого механизма по отношению к белкам коровьего молока снижается.

Отмечено, что всасывание интактных белковых молекул — весьма частое явление у здоровых детей. В сыворотке крови человека обнаружен

коровий казеин. Этот антиген реагировал с меченым кроличьим γ -глобулином к казеину. Отмечено, что высокое содержание сывороточного казеина более характерно для здоровых детей, находящихся на искусственном вскармливании, чем для взрослых, причем оно сравнительно мало зависит от приема молока.

1. Реакция преципитации позволяет определять циркулирующие пищевые антигены. В сыворотке крови некоторых больных обнаруживали присутствие одного из белков молока при наличии антител к другим белкам. Обнаружили, что в некоторых случаях линии преципитации появлялись в результате взаимодействия пищевого антигена, содержащегося в одной сыворотке, и специфических к нему антител в сыворотке крови другого больного.

2. В ряде случаев у кроликов вызвали образование специфических антител к пищевому белку путем введения им сыворотки крови человека. Таким способом иногда удается выявить наличие в сыворотке крови у людей антигенов к коровьему молоку, пшенице или яичным белкам.

Повышенная проницаемость особенно характерна для недоношенных детей. Как показывают исследования, проведенные в последнее время, кормление грудью играет важную роль в ускорении созревания кишечника новорожденного.

Согласно многочисленным данным зрелый желудочно-кишечный тракт обладает защитными механизмами, препятствующими проникновению антигенов. Однако слизистая оболочка кишечника, особенно у детей раннего возраста, не представляет собой непреодолимого барьера. Проникновение антигенов через слизистую оболочку кишечника происходит, по-видимому, в несколько этапов. Макромолекулы адсорбируются на микроворсинках мембраны и инвагинируют ее (эндоцитоз); при этом они оказываются заключенными в маленькие вакуоли за счет энергозависимых движений. Образовавшиеся вакуоли передвигаются от поверхности к центру клетки и сливаются, образуя более крупные вакуоли (фагосомы). Внутриклеточные лизосомы поглощают фагосомы, в результате чего образуются еще более крупные вакуоли (фаголизосомы), в которых и происходит усвоение частичек. Оставшиеся неувоенные частицы, заключенные в маленькие вакуоли, передвигаются к базальной поверхности клетки, высвобождаются из вакуолей (экзоцитоз) и откладываются в межклеточном пространстве (рис. 10). Чем больше макромолекул проходит через эпителиальную клетку кишечника, тем больше вероятность их попадания в лимфатическую систему и кровь. К факторам, способствующим усилению всасывания макромолекул, относятся неполное их усвоение внутри клетки, нарушение слизистой оболочки кишечника и снижение содержания IgA. В экспериментах на крысах установлено, что всасывание интактных белков в тонком кишечнике происходит значительно интенсивнее, чем в толстой кишке. Стенка кишечника богата лимфоидной тканью, которая сконцентрирована главным образом в пейеровых

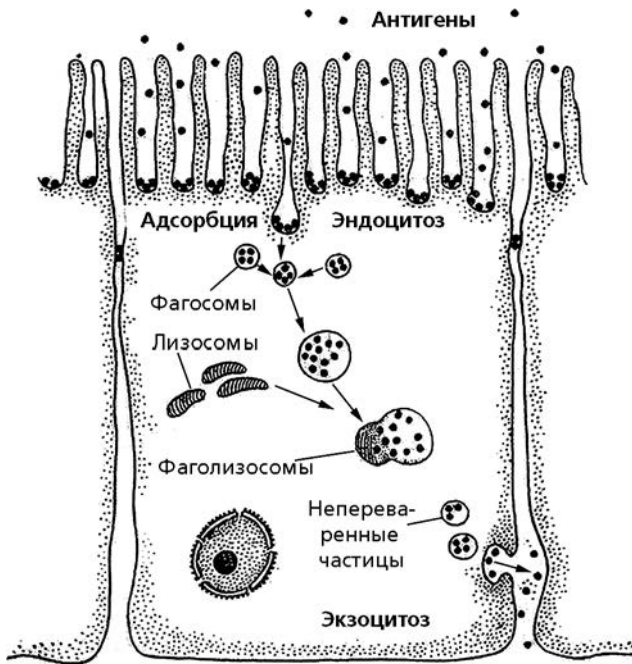


Рис. 10. Прорыв барьера

бляшках и диффузно разбросана по всей строме. Клетки стромы продуцируют иммуноглобулины всех классов. Специфические антитела, образующиеся на тот или иной антиген, могут быть обнаружены в секрете кишечника или в кале (копроантитела).

При обследовании детей в возрасте до двух лет с желудочно-кишечной формой аллергии к коровьему молоку обнаруживали при помощи метода радиоиммуноэлектрофореза, что копроантитела к белкам молока относятся в основном к IgA классу и лишь частично — к IgG классу. Между тем соотношение IgA и IgG в крови было обратным, кроме того, уровни антител в кале и сыворотке крови слабо коррелировали между собой. Эти данные дают основание предполагать, что местный иммунный ответ в кишечнике не зависит от системной реакции. Капельное введение живой вакцины полиомиелита в дистальный отдел толстого кишечника приводило к появлению в нем антител только IgA класса, причем титр их был значительно выше, чем в проксимальном отделе толстой кишки. В сыворотке обнаруживали главным образом антитела IgG класса, а IgA антитела появлялись позже, причем титр их был значительно ниже титра IgG антител. Предполагают, что сенсibilизированные лимфоциты стромы тонкого кишечника могут проникать в кровь, а затем

попадать в экзокринные железы, включая молочные, где продолжают вырабатывать антитела (в основном IgA) против антигена, к которому они сенсибилизированы.

В отличие от крови и периферической лимфоидной ткани, где основными иммуноглобулинами являются IgG, в желудочно-кишечном тракте образуются главным образом IgA. С помощью иммунофлюоресцентного метода было обнаружено, что плазматические клетки стромы кишечника продуцируют в основном IgA. Образованные этими клетками IgA представляют собой димер, соединенный полипептидной цепью, получившей название цепь J (молекулярная масса 15 000 дальтон). IgA проникают из стромы на эпителиальную поверхность слизистой, захватывая часть гликопротеина, называемого «секреторным участком». Считают, что гликопротеиновый участок играет определенную роль во внутриклеточном транспорте IgA и, кроме того, придает устойчивость как к действию протеолитических ферментов, так и к изменениям pH. В своей окончательной форме секреторный IgA представляет собой димер, коэффициент седиментации которого равен 11 S, а молекулярная масса — 390 000 дальтон, при этом сывроточный IgA является 7S мономером, его молекулярная масса равна 170 000 дальтон и он легче разрывается под действием протеолитических ферментов, чем секреторный IgA.

На поверхности слизистой оболочки антитела обычно сконцентрированы непосредственно в слизи. Благодаря их взаимодействию с содержащимся в муцине цистином, антитела могут участвовать в процессе иммунной защиты, антитела реагируют с антигенами и тем самым предотвращают прилипание последних к эпителиальным клеткам кишечника, а также захват этими клетками антигенов.

Пациенты с избирательной недостаточностью IgA часто страдают желудочно-кишечными расстройствами. У таких больных обнаружено значительное увеличение числа IgM-продуцирующих клеток в строме кишечника, поэтому их секрет содержит повышенное количество IgM. Хотя способность синтезировать IgA и другие иммуноглобулины развивается у плода уже на 8–12-й нед., при нормальных условиях уровень как сывроточных, так и секреторных IgA у новорожденных очень низок или равен нулю. У новорожденных строма кишечника обычно лишена и плазматических клеток. Требуется несколько недель контакта с антигеном, чтобы вызвать образование секреторных антител в определяемых количествах. Транзиторная недостаточность IgA была выявлена у трехмесячных детей, чьи родители страдали атопией, причем уровень IgA был особенно низким у тех детей, у которых впоследствии в течение первого года жизни развивалась атопия. Можно думать, что местная иммунная система кишечника у новорожденных еще не созрела и поэтому не может справиться с высокой нагрузкой антигенами. У детей до двух лет с потенциальной аллергией повышенное всасывание антигенов может привести к сенсибилизации, и в дальнейшем повторный

контакт даже с небольшим количеством антигена оказывается достаточным для появления симптомов аллергии. Недостаточность IgA наблюдали весьма часто у детей с проявлением атопии, особенно в возрастной группе до двух лет. При обследовании детей, страдающих непереносимостью к белкам коровьего молока, в 40 % случаев обнаружена частичная недостаточность IgA. Аллергия к пищевым продуктам может усиливаться также в период транзиторной гипогаммаглобулинемии у детей в возрасте до двух лет.

Выявлена четкая корреляция между избирательной недостаточностью IgA и наличием в крови преципитинов или гемагглютининов к белкам коровьего молока. Молочные преципитины были обнаружены у больных с избирательной недостаточностью IgA, причем, как правило, это были преципитины к коровьим IgM. Указанное обстоятельство следует учитывать, поскольку преципитины могут привести к образованию антиантисывороточных линий преципитации, выявляемых иммунодиффузией, и тем самым «имитировать» наличие IgA. Помимо этого, наряду с преципитирующими антителами к белкам коровьего молока или сыворотки, у больных с избирательной недостаточностью IgA обнаружены и циркулирующие иммунные комплексы, причем их количество коррелирует с титром преципитинов. В сыворотке больного с недостаточностью IgA был обнаружен казеин через 1 ч после приема 100 мл коровьего молока, кроме того, количество иммунных комплексов возрастало и оставалось повышенным в течение 2 ч. Интересно отметить, что у данного больного появление в крови казеина и иммунных комплексов не совпадали по времени.

За последние годы наши знания об иммунных механизмах, лежащих в основе пищевой аллергии, расширились, но многие вопросы все еще остаются не ясными. Трудности в известной мере связаны с тем, что циркулирующие антитела к белкам коровьего молока часто обнаруживаются у совершенно здоровых людей. По сути, этот факт не должен вызывать удивления, поскольку антитела выполняют защитную функцию в организме, если количество их остается в пределах нормы, а иммунная система в целом хорошо сбалансирована. Согласно современным представлениям в основе пищевой аллергии и других видов гиперчувствительности, как правило, лежит именно нарушение баланса иммунных механизмов. Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу того, что большинство иммунных реакций, включая аллергические, не обусловлены каким-либо одним иммунным механизмом.

Аллергия к молоку проявляется разнообразными симптомами, но лишь некоторые из них можно считать патогномичными для этого заболевания. В процесс вовлечены многие системы организма, что затрудняет диагностику и нередко приводит к неправильному диагнозу. Симптомы заболевания варьируются от резко выраженной анафилаксии до болей в животе, от рвоты или поноса сразу же после приема молока до замедленных реакций типа небольших желудочно-кишечных

кровотечений, которые месяцами могут оставаться незамеченными. Данные о частоте тех или иных проявлений также различны и зависят от выбора группы обследуемых, возраста больных, диагностических критериев и лабораторных методов. Наиболее часто поражается желудочно-кишечный тракт, затем — дыхательные пути и кожа, реже — другие системы организма.

Множественную симптоматику находят более чем у половины больных. У ряда пациентов разделенные по времени контакты с антигеном иногда вызывают поражение различных шоковых органов, латентный период, продолжительность симптомов и острота реакций также могут варьироваться в широких пределах. Однако все же, как правило, проявления заболевания у каждого больного отличаются определенной стабильностью. Анализ показывает следующее распределение симптомов у больных: диарея — 88 %, рвота — 44 %, боли в желудке — 39 %, нейродермиты (атопические дерматозы) — 33 %, риниты — 31 %, астма — 31 %, крапивница — 13 % и анафилаксия — 12 %.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	аппарат Гольджи
АДФ	аденозиндифосфат
АЕ	антиоксидеские единицы
АКТГ	адренескортисекотропный гормон
АМФ	аденозинмонофосфат
АТФ	аденозинтрифосфат
АХ	ацетилхолин
БАВ	биологически активные вещества
БП	бенз(а)пирен
ГГАС	гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система
ГДФ	гуанозиндифосфат
ГНТ	гиперчувствительность немедленного типа
ГЭР	гранулярный эндоплазматический ретикулум
ГлЭР	гладкий эндоплазматический ретикулум
GALT	связанная с кишечником лимфоидная ткань
GRF	СТГ-релизинг-фактор
JAM	Junctional Adhesion Molecule
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНП	дезоксирибонуклеопротеид
ДФФ	диизопропилфторфосфат
ДЭС	диэтилстильбестрол
КФ	креатинфосфат
КЭС	коэффициент электрической связи
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖК	летучие жирные кислоты
ЛКТ	лизосомально-катионовый тест
ЛФ	лактоферрин
МВ	молекулярный вес
МДГ	малатдегидрогеназа
МП	мембранный потенциал
МПО	миелопероксидаза
МРС-А	медленно реагирующая субстанция анафилактики
МФ	макрофаг
MALT	связанная со слизистыми лимфоидная ткань
НА	нитрозамины
НАД	никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НБА	небелковый азот
НДМА	нитрозодиметиламин
НДЭА	нитрозодиэтиламин
НК	нуклеиновая кислота
НЭЖК	неэтерифицированные жирные кислоты

ОК	окситоцин
ПАУ	полициклический ароматический углеводород
ПГ	простагландины
ПД	потенциал действия
ПМ	плазматическая мембрана
ПХБ	полихлорированные бифенилы
PIF	пролактин-ингибирующий фактор (пролактостатин)
PRF	пролактин-рилизинг-фактор
РАСТ	радиоаллергосорбентный тест
РНК	рибонуклеиновая кислота
САВ	синтетические азотистые вещества
СК	соматические клетки
СОЯ	супраоптическое ядро
СТГ	соматотропный гормон
СЦК	средний цитохимический коэффициент
СЭМ	сканирующая электронная микроскопия
ТТГ	тиреотропный гормон
ТТХ	тетродотоксин
ТЭА	тетраэтиламмоний
ТЭПФ	тетраэтилпирофосфат
УП	уровень питания
ФИМ	фермент-иммуносорбентный метод
ФОС	фосфорорганические соединения
ХЭ	холинэстераза
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭР	эндоплазматический ретикулум
ЭФР	эпидермальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асафов В. А. Перспективы технологий молокосодержащих продуктов / Сборник научных трудов ВНИМИ, 2003.
2. Горбатова К. К. Методические указания к разделу «Белки молока и методы их определения». — Л. : ЛТИХП, 1976.
3. Горбатова К. К. Биохимия молока и молочных продуктов. — СПб. : ГИОРД, 2003.
4. Горбатова К. К. Физико-химические и биохимические основы производства молочных продуктов. — СПб. : ГИОРД, 2003.
5. Горбатова К. К. Молочная терминология — энциклопедический словарь-справочник. — СПб. : ГИОРД, 2008.
6. Грачев И. И., Галанцев В. П. Физиология лактации. — Л. : Наука, 1973.
7. Грачев И. И., Галанцев В. П. Физиология лактации сельскохозяйственных животных. — М. : Колос, 1974.

8. Граев И. И., Попов С. М., Скопичев В. Г. Цитофизиология секреции молока. — Л. : Наука, 1976.
9. Дюсембин Х. Д. Торможение и стимуляция лактации у животных. — Алма-Ата : Наука, 1977.
10. Евстратова А. М. Биологические аспекты повышения яичной продуктивности. — М. : ВНИИТЭСХ, 1982.
11. Здоровье молочного стада / Н. И. Петров, В. И. Баланин, Н. А. Кавенькин и др. — Л. : Лениздат, 1982.
12. Кокорина Э. П. Условные рефлексы и продуктивность животных. — М. : Агропромиздат, 1986.
13. Косой В. Д., Меркулов М. Ю., Юдина С. Б. Контроль качества молочных продуктов методами физико-химической механики. — СПб. : ГИОРД, 2005.
14. Крусъ Г. Н., Шалыгина А. М., Волокитина З. В. Методы исследования молока и молочных продуктов. — М. : КолосС, 2002.
15. Макрушин П. В., Лазарев В. М. Физиология и продуктивность сельскохозяйственных животных. — Саратов: Саратовский СХИ, 1990.
16. Максимюк Н. Н., Скопичев В. Г. Физиология кормления животных. СПб. : Лань, 2004.
17. Методические рекомендации по технике анализа молока и молочных продуктов / К. В. Маркова, А. Д. Альтман. — Дубровицы : ВИЖ, 1983.
18. Ребезов М. Б., Манылов С. В., Максимюк Н. Н. Научные основы производства молока и молочных продуктов. — Магнитогорск : МГТУ, 2006.
19. Скопичев В. Г. Физиология молочной, мясной, шерстной и яичной продуктивности. — СПб. : Изд. СПбГАВМ, 2005.
20. Скопичев В. Г. Частная физиология: Ч. 1. Физиология продуктивности. — М. : КолосС, 2006
21. Скопичев В. Г., Шумилов Б. В. Морфология и физиология животных. — СПб. : Лань, 2005.
22. Скопичев В. Г., Максимюк Н. Н., Шумилов Б. В. Зоотехническая физиология. — М. : КолосС, 2008
23. Ташенов К. Т. Деятельность пищеварительных желез у лактирующих животных. — Алма-Ата : Наука, 1969.
24. Толкунов Ю. А., Марков А. Г. Физиология альвеолы молочной железы. — СПб. : Наука, 2005
25. Ускорение выведения тяжелых металлов из организма животных / Г. Н. Вяйзенен, В. А. Савин, В. А. Гуляев и др. — В. Новгород : Изд. НовГУ, 1997.
26. Харитонов В. Д., Незнанов Ю. А. Краткий справочник специалиста молочной промышленности. — СПб. : ГИОРД, 2003.
27. Черепанов Г. Г. Системная морфологическая теория роста животных. — Боровск : ВНИИФБиПЖ, 1994.

НОВЫЕ МЕТОДЫ УСТРАНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

ФУНГИСТАТ-ГПК

Для решения проблемы микотоксикозов компанией «ЭЛЕСТ» был разработан и в настоящее время успешно реализуется оригинальный нейтрализатор токсинов — «Фунгистат-ГПК». Помимо экзотоксинов «Фунгистат-ГПК» эффективно борется и с эндотоксинами, которые продуцируются различными патогенными микроорганизмами, находящимися в кишечнике животного.

В состав продукта входят несколько компонентов, за счет которых на организм животного оказывается комплексное воздействие. «Фунгистат-ГПК» содержит споры бактерий рода *Bacillus subtilis*, обладающих выраженной антифунгальной активностью. Эта культура традиционно используется как пробиотик, продуцент ряда важнейших аминокислот, ферментов и антибиотиков полиеновой природы. При внесении «Фунгистата-ГПК» в корм метаболиты *Bacillus subtilis* предотвращают развитие плесневых грибов. При попадании в желудочно-кишечный тракт *Bacillus subtilis*, угнетая патогенную микрофлору, инициирует рост собственных бифидобактерий животных. Вторым компонентом нейтрализатора токсинов, выполняющим функцию сорбции, является композиция из двух сорбентов. Оптимально подобранное соотношение сорбентов позволяет осуществлять максимальную сорбцию шести наиболее опасных микотоксинов (Афлатоксин В1, Охратоксин, Зеараленон, Фумонизин, Дезоксиниваленол (ДОН), Т-2 токсин) в желудке и минимальную их десорбцию в кишечнике.

Третий компонент «Фунгистата-ГПК» представлен протеолитическим комплексом, который повышает эффективность перевариваемости белков и активизирует таким образом метаболические процессы в организме животного.

Иммуностимулятор и регулятор обмена веществ «Пуривитин» является четвертым компонентом препарата. «Пуривитин» усиливает обменные процессы, нормализует энергетический баланс, повышает стрессоустойчивость и общий иммунитет организма.

Специальными исследованиями установлено, что «Пуривитин», стимулируя синтез гепатоцитов, повышает способность детоксикации микотоксинов в печени.

Был проведен сравнительный анализ эффективности «Фунгистата-ГПК» и других присутствующих на рынке нейтрализаторов токсинов. «Фунгистат-ГПК», обладая идентичной аналогам способностью к связыванию Афлатоксина В1, показал наиболее высокую активность детоксикации в отношении токсинов Зеараленон и Фумонизин. За счет удачно подобранной

композиции сорбентов «Фунгистат-ГПК», единственный из нейтрализаторов, частично связывал Т-2 токсин. Исследования показали, что негативные последствия токсикоза, вызванного Т-2 токсином, полностью устраняются путем активации детоксицирующей функции печени гепатопротекторным комплексом, входящим в состав препарата «Фунгистат-ГПК». Исследования «Фунгистата-ГПК» проводились в ФГУ «Ленинградская Облветлаборатория» (Санкт-Петербург) и ВНИТИП (г. Сергиев Посад).

«Фунгистат-ГПК» уже более 7 лет присутствует на российском рынке, и на сегодняшний день ЗАО «НПФ «ЭЛЕСТ» является лидером среди производителей препаратов по борьбе с микотоксикозами у сельскохозяйственных животных и птицы. Согласно исследованиям, проведенным компанией «Abercade», ЗАО «НПФ «ЭЛЕСТ» принадлежит 32% рынка среди российских производителей препаратов по борьбе с зараженностью кормов микотоксинами.

Основные преимущества «Фунгистата-ГПК» по сравнению с существующими аналогами:

- двухсорбентная композиция, дающая возможность нейтрализации таких трудносорбируемых токсинов, как Т-2 и ДОН;
- наличие дополнительного гепатопротекторного комплекса, обеспечивающего полное устранение негативных последствий микотоксикоза;
- экономическая доступность.

КЕТОСТОП-ЭЛ

На сегодняшний день достоверно известно, что у коров молочного направления существует так называемый критический период, который начинается за несколько недель до отела и заканчивается через три недели после него. В ранний лактационный период корова из-за гормональной перестройки, высокой физической нагрузки и других стрессовых факторов оказывается неспособной потреблять адекватное энергосодержание корма. Основную часть энергии и белка животное тратит на производство молока, и только небольшая часть ресурсов поступает на обеспечение собственных нужд организма. Энергодефицит наблюдается в течение всего первого триместра лактации и особенно опасен в первые недели после отелов. Недостаточное питание, вызванное отсутствием аппетита, общего тонуса и возрастающей выработкой молока, приводит к снижению уровня глюкозы в крови. Нехватка глюкозы провоцирует распад жирных кислот в печени с образованием и резким увеличением концентрации кетоновых тел (ацетон, ацетоацетат и β -гидроксипутират) в крови, моче и молоке. При отсутствии своевременного лечения у коровы возникает серьезное заболевание — кетоз, приводящее к поражению центральной нервной, гипофиз-надпочечниковой систем, щитовидной и паращитовидной желез, печени, почек и других органов. Для устранения отрицательного баланса энергии компанией «ЭЛЕСТ» был разработан уникальный комплекс специального питания для коров — «Кетостоп-Эл». Композиция этого продукта различна для коров до и после отельного периода. «Кетостоп-Эл» до отела, помимо источников энергии и белка, содержит аминокислоты, органические кислоты, каротиноиды, пищевые волокна, фосфолипиды и витамины группы В.

Известно, что глюкоза, поступающая в организм лактирующего животного вместе с кормом, полностью метаболизируется и используется для синтеза молока. Для поддержания собственной жизнедеятельности животному необходим дополнительный источник энергии, в роли которого выступает эндогенная глюкоза. «Кетостоп-Эл», рассчитанный для применения после отела, является источником эндогенной глюкозы. Глюкоза синтезируется из пропионовой кислоты, источники которой входят в состав препарата. В «Кетостопе-Эл» после отела также содержатся предшественники ряда важных ферментов, аминокислоты и селен органического происхождения. «Кетостоп-Эл» выгодно отличается от существующих аналогов. За счет двух различных составов продукта специалистам компании удалось учесть метаболические потребности животного до и после отела. Достижимый при таком подходе синергидный эффект позволяет устранять причины возникновения энергодифицита и кетоза в кратчайшие сроки. Время кормления «Кетостопом-Эл», необходимое для достижения коровой физиологической нормы, составляет 7 дней, что в среднем на 20 дней меньше по сравнению с другими подобными препаратами. При создании комплекса специального питания применялся классический биохимический подход, результатом которого явилось внесение ряда инновационных решений. Например, пропиленгликоль, обычно рекомендуемый к введению корове через зонд, в «Кетостопе-Эл» заменен на удобные для самостоятельного поедания потенциальные источники пропионата. Пропионат, являясь продуктом окисления пропиленгликоля, сокращает метаболический путь синтеза эндогенной глюкозы на несколько стадий. Оптимальное сочетание доступной цены и высокого качества обуславливает экономическую выгоду от применения комплекса специального питания компании «ЭЛЕСТ».

ПОЛИС (ПОЛИСАХАРИДЫ ЖИДКИЕ)

При содержании КРС одной из наиболее остро стоящих проблем является неплановое сокращение поголовья. В качестве основной причины выбраковки коров можно назвать возникновение ряда метаболических нарушений, приводящих к снижению иммунитета и детоксицирующей функции печени и как следствие — к резкому ухудшению производственных показателей. Для нормализации состояния здоровья КРС на базе НПФ «ЭЛЕСТ» был создан жидкий корм-комплекс дополнительного кормления — «Полис». В состав корма входят легкоусвояемые углеводы, пищевые волокна в виде полисахаридов, а также полиненасыщенные жирные кислоты и фосфолипиды. В организме животного «Полис» выполняет различные функции.

В желудочно-кишечном тракте:

Полисахариды, входящие в состав комплекса, выступают в роли факторов роста для молочнокислых бактерий, стрептококков и бифидобактерий, находящихся в рубце и кишечнике коровы. Известно, что при внесении факторов роста численность полезных бактерий возрастает в 5–10 раз. Колонизация молочнокислыми бактериями и специфическое действие полисахаридов приводит к формированию активной структуры слизистой оболочки кишечника, способной усваивать на 20% больше кальция. Подвергаясь воздействию со стороны микрофлоры рубца и толстого кишечника,

полисахариды длиной 15–22 углеводных фрагментов распадаются на следующие короткоцепочечные жирные кислоты: ацетат, пропионат, масляную и валериановую кислоты. Известно, что эти кислоты играют важную роль в метаболизме животных и птицы. Например, у жвачных они являются основным источником глюкозы в крови в случае возникновения энергодефицита. Для снятия диареи, улучшения состояния кишечника, повышения иммунитета и выживаемости рекомендовано введение полисахаридов в рацион поросят и телят.

В репродуктивной системе:

Показано, что при введении 150–200 г/гол (в зависимости от продуктивности и функционального состояния коров) полисахаридов в постоянном режиме у коров улучшается состояние печени, суставов, облегчаются отелы, улучшается осеменяемость и нормализуется деятельность рубца. Уже через 2–3 недели после введения полисахаридов у коров в раздое увеличиваются надои молока от 2 до 5 л/гол в день. Достигается удержание молока от 5-го до 11-го месяцев лактации.

Обволакивающая способность полисахаридов является причиной целого ряда положительных для организма явлений, среди которых:

Замедление продвижения пищевых компонентов по кишечнику способствует их лучшему расщеплению и всасыванию, а следовательно лучшей их усвояемости. Обволакивание жизненно важных для организма субстанций, таких как витамины и аминокислоты, обеспечивает их экранирование от разрушающего действия микроорганизмов рубца и имеющего кислый pH желудочного сока.

«Полис» принимает участие в защите от стресса. Стресс требует от животного больших затрат энергии. Комплекс дополнительного кормления является источником короткоцепочечных жирных кислот, которые, метаболизируясь с образованием эндогенной глюкозы, усиливают обмен в гепатоцитах печени и способствуют снятию отрицательного баланса энергии. Очевидной представляется экономическая выгода от применения корма «Полис». Специалистами компании предлагается одновременно с введением «Полиса» выводить из рациона коров свекловичную патоку и ряд других добавок, а через месяц постепенно снижать потребление концентратов на 15–20%. Обогащенный легкоусвояемыми углеводами, пищевыми волокнами, полиненасыщенными жирными кислотами и фосфолипидами «Полис» обладает доступной ценой, что позволяет экономически безболезненно обогащать комплексом дополнительного кормления рацион сельскохозяйственных животных.



ЗАО «НПФ «ЭЛЕСТ»

192148, Санкт-Петербург,

Железнодорожный пр., 40

тел. (812) 677-0763, (812) 334-5944

<http://biosmesi.ru/>

e-mail: elestd@yandex.ru

ISBN: 978-5-903090-66-2



Учебное издание

Скопичев Валерий Григорьевич
Максимюк Николай Несторович

МОЛОКО

Учебное пособие

Верстка *М. Н. Куреновой*
Редактор *О. Д. Камнева*
Дизайн обложки *Д. Г. Бачерикова*

Издательство
ООО «Прспект Науки»
www.prospektnauki.ru
E-mail: info@prospektnauki.ru

Подписано в печать 03.10.2011. Формат 60×90/16. Объем 23 печ. л.

Тираж 1000 экз. Печать офсетная. Заказ 3855.

Отпечатано в типографии