

## ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ, ОБЗОРЫ

---

УДК 636.2.034:591.469

DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2023.3.5-36

### КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ВЫМЕНИ У КОРОВ И КОЗ: ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНА И МЕТАБОЛИЗМОМ КЛЕТОК СЕКРЕТОРНОГО ЭПИТЕЛИЯ (обзор)

<sup>1</sup>Мещеряков В.П. <sup>2</sup>Черепанов Г.Г., <sup>3</sup>Овчаренко Э.В.

<sup>1,3</sup>Калужский филиал РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева, Калуга; <sup>2</sup>ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФИЦ животноводства – ВИЖ им Л.К. Эрнста, Боровск Калужской обл. Российская Федерация

Основные разделы обзора: методы измерения кровотока в молочной железе (термометрия, фотометрия, метод разведения индикаторов, электромагнитная и ультразвуковая флоуметрия); оценки уровня кровоснабжения молочной железы, полученные с использованием разных методов; взаимосвязь уровня кровоснабжения молочной железы с величиной удоя; сопряжённая регуляция кровоснабжения вымени и метаболизма секреторных клеток (использование субстратов в процессах биосинтеза в молочной железе, ауторегуляция кровотока, кинетическая модель, подтверждение в эксперименте). Установлена положительная корреляция между удоём и уровнем кровоснабжения вымени на фоне значительной вариабельности значений параметров в работах разных авторов. Кровоснабжение молочной железы у жвачных увеличивается в преддояльный период и в начале лактации. Увеличение интервала между доениями у лактирующих коров и коз приводит к уменьшению объёмной скорости кровотока в молочной железе. Исследовано изменение кровоснабжения вымени у коров и коз в зависимости от позы животного, фазы эстрального цикла, температуры окружающей среды, времени суток, заболевания маститом. Для выявления причин высокой вариабельности измеряемых параметров в работах разных авторов необходимо проведение серий опытов с проведением всех необходимых измерений и разработкой математических моделей, описывающих механизмы регуляции кровоснабжения молочной железы. Представленная версия теоретической модели, апробированная в экспериментах, качественно правильно объясняет наблюдаемые в опыте реакции молочной железы на различные воздействия и позволяет исследовать влияние параметров метаболической активности секреторных клеток, гемодинамики и уровня субстратов в крови на процессы биосинтеза компонентов молока.

*Ключевые слова:* жвачные, молочная железа, параметры кровоснабжения, функциональная активность, ауторегуляция кровотока, кинетическая модель.

*Проблемы биологии продуктивных животных, 2023, 3: 5-36.*

#### Введение

Кровь вместе с лимфой и тканевой жидкостью составляет внутреннюю среду организма. Уровень кровоснабжения вымени у коров составляет примерно 20% от величины сердечного выброса, у высокопродуктивных коров по артериям вымени проходит до 2 т в сутки. С кровью к молочной железе поступают низкомолекулярные конечные продукты пищеварения, используемые для синтеза компонентов молока, кровь осуществляет доставку кислорода к тканям, удаление углекислого газа и вредных продуктов клеточного метаболизма. Количество секретируемого молока (удой) зависит от темпов образования основного

осмотически активного компонента молока – лактозы, продукция молочного белка и жира определяется эффективностью использования доставляемых с кровью субстратов в процессах внутриклеточного синтеза.

У современных высокопродуктивных дойных коров удовлетворение потребности молочной железы в субстратах для синтеза лактозы и молочного белка критически зависит от трёх основных показателей – концентрации низкомолекулярных субстратов в сыворотке артериальной крови, уровня кровоснабжения органа и функциональной активности клеток секреторного эпителия. В настоящее время имеется достаточный арсенал средств для прямой оценки первых двух факторов: анализ биохимического состава крови и измерения объёмной скорости кровотока в вымени, но для изучения функциональной активности секреторных клеток в условиях *in vivo* применяются, в основном, методы косвенной оценки, в частности, функциональные нагрузки с внутривенным введением низкомолекулярных веществ – субстратов синтеза и регистрацией разницы их концентраций в артериальной и венозной крови (АВР) вымени и сдвигов в уровне конечных продуктов биосинтеза в молоке.

Методологически и технически легче изучать действие первых двух факторов, в рамках всего биотехнологического цикла обеспечивающих доставку «материалов», поэтому на их изучении в настоящее время сосредоточены основные исследовательские ресурсы; второму этапу (метаболической переработке поступающих к вымени питательных веществ для получения конечного продукта) уделяется значительно меньшее внимание. При этом упускается из виду фундаментальная особенность процесса молокообразования, отличающая его от обычных технологических этапов в промышленном производстве, состоящая в наличии сильного взаимного влияния некоторых существенных параметров «доставки» и «переработки сырья». В молочной железе этот эффект может обуславливать высокий уровень варибельности измеряемых параметров кровоснабжения (в том числе интегрального объёмного кровотока в расчёте на 1 литр молока) и использования исследуемых веществ в молочной железе (по величине АВР). Обычно наблюдаемое расхождение данных, получаемых в разных условиях опыта, авторы склонны интерпретировать как проявление анонимной «биологической варибельности», игнорируя необходимость учёта взаимосвязей на системном уровне.

Этот аспект рассмотрен в данной работе при рассмотрении феномена сопряжённой регуляции кровоснабжения органа и метаболизма секреторных клеток. Разделение исследовательских ресурсов на изучение кровоснабжения вымени, метаболизма секреторных клеток и процессов молокоотдачи закономерно, но оно оправдано только в определённых рамках, так как игнорирование системных закономерностей, действующих на системном уровне, может в значительной степени обесценить исследовательские усилия.

Цель работы – систематизация и анализ литературных и собственных данных авторов по изучению системы кровоснабжения интактной молочной железы у жвачных животных.

### **Методы измерения кровотока в молочной железе у коров и коз**

Для оценки кровоснабжения молочной железы у жвачных можно использовать разные методы; наиболее часто используется метод термометрии железы, фотометрический метод, метод разведения индикаторов, электромагнитная и ультразвуковая флоуметрия,

*Метод термометрии* Метод термометрии основан на регистрации изменений теплопроводности тканей в зависимости от их кровоснабжения. Первоначально температура вымени определялась с помощью медицинского термометра. С помощью термометрического метода изучена температура молочной железы у коз (Владимирова, 1958) и коров (Владимирова, 1963).

Позднее появились приборы, в которых температура поверхности вымени определялась бесконтактным способом, а полученные данные обрабатывались с помощью компьютера (Karas, Galik 2004; Karas, Galik 2005; Wanderley et al., 2020). Метод инфракрасной

термографии использован для оценки влияния доильной техники на функциональное состояние молочной железы (Paulrud, Rasmussen, 2004; Paulrud et al., 2005; Kunc et al., 2007). Этот метод применялся для изучения изменения температуры кожи вымени у коров (Макаровская, 2004; Макаровская и др., 2005; Карташов, Макаровская, 2008; Карташов, Цвяк, 2010; Карташов и др., 2012; Цвяк, 2013). На основе данных, полученных с помощью тепловизора, предложена цифровая модель изменения температуры поверхности вымени во время доения (Цвяк, 2013). Показано, что температура поверхности вымени может быть индикатором субклинического мастита (Berry et al., 2003; Polat et al., 2010; Yang et al., 2018; Velasco-Bolanos et al., 2021; Кирсанов и др., 2022).

*Фотометрический метод.* Изменение кровенаполнения органа вызывает изменение светопроницаемости, которое регистрируется фотометрическим датчиком. Предложен датчик, регистрирующий наполнение периферических сосудов молочной железы, который закрепляется на складке вымени (Ефремов, 1995). Другими авторами (Жигалов, Юран, 2001; Алексеев и др., 2013) предложен автоматизированный прибор для одновременного измерения степени насыщения крови кислородом и регистрации пульсовых кривых. Авторы предлагают закреплять фотоприемник на соске. Местом размещения датчика может быть доильный стакан (Юран, 1998).

Для изучения динамики кровоснабжения вымени предложено использовать регистрацию амплитуды сигнала и параметры, характеризующие форму пульсовой кривой (Ефремов, 1995; Юран, 1998). Предложены методика отбора параметров пульсовой кривой (Алексеев и др., 2008) и построены алгоритмы обработки фотоплетизмограмм (Алексеев и др., 2006; Тылюдина и др., 2012). Положительной стороной метода является его неинвазивность. Метод был использован для контроля сердечно-сосудистой системы у сельскохозяйственных животных (Алексеев и др., 1996; Юран, 2000; Юран, 2006), и проведены исследования пульсовых кривых при ручном и машинном доении коров (Юран, 1999; Юран, Покоев, 2006).

*Метод разведения индикаторов.* Метод разведения индикаторов основан на принципе Фика. В кровяное русло или в ёмкостную систему молочной железы вводят определённое количество какого-либо индикатора. По концентрации индикатора на входе (артерия) и выходе (вена) определяется уровень кровоснабжения органа. В качестве индикатора используют различные вещества. Синьку Эванса применяли для определения уровня кровоснабжения молочной железы у коров (Sitprija et al., 2010; Madsen et al., 2008) и коз (Linzell, 1957; Linzell, 1960). Используют в качестве индикатора мочевины (Bickerstaffe et al., 1974), антипирин (Rasmussen, 1963; Rasmussen, 1965; Kronfeld et al., 1968; Kjaersgaard, 1968; Kjaersgaard, 1974; Reynolds et al., 1968), окись азота (Reynolds, 1964; Reynolds, 1965b; Reynolds et al., 1968).

На принципе Фика основано использование аминокислот: метионин (Davis, Bickerstaffe, 1978; Pacheco-Rios et al., 2001), фенилаланин+тирозин (Davis et al., 1988; Pacheco-Rios et al., 2001). Некоторые исследователи для определения уровня кровоснабжения молочной железы в качестве индикатора применяли тяжёлую воду (Mc Dowell et al., 1987; Pacheco-Rios et al., 2001).

Одним из вариантов метода разведения является термодилуция. В этом случае индикатором является небольшое количество плазмы или солевого раствора, охлаждённого до комнатной температуры. Изменение концентрации в месте измерения представляет, по существу, изменение температуры. Метод термодилуции применялся для определения уровня кровоснабжения молочной железы у коз (Linzell, 1957; Linzell, 1960; Linzell, 1966; Prosser et al., 1990; Maltz et al., 1984; Reynolds et al., 1968) и коров (Bickerstaffe et al., 1974; Rulquin et al., 1988; Bernabe et al., 1988).

Проведена сравнительная оценка различных вариантов метода разведения индикатора у жвачных. Примерно одинаковые значения уровни кровоснабжения молочной железы получены методом термодилуции и при использовании мочевины в качестве индикатора у коров (Bickerstaffe et al., 1974) и коз и при сравнении термодилуции с методом разведения

синьки Эванса (Linzell, 1957; Linzell, 1960). У коз кровоснабжение молочной железы оценивали путем термодилуции и использования в качестве индикаторов антипирина и окиси азота (Reynolds et al., 1968). Авторы показали, что величины кровоснабжения молочной железы, полученные методом термодилуции, превышали показатели, установленные с помощью окиси азота, но были ниже, чем величины, полученные с помощью антипирина. Объемная скорость кровотока в вымени коров, оцененная с использованием аминокислот (метионин и фенилаланин+тирозин), составила 8,1-8,7 л/мин., тогда как при использовании в качестве индикатора тяжелой воды объемная скорость кровотока составила 5,3 л/мин (Pacheco-Rios et al., 2001). По мнению ряда исследователей (Linzell, 1974; Bequette et al., 1998; Bequette et al., 1999), метод разведения индикаторов приводит к недооценке уровня кровоснабжения молочной железы. Причиной этому является потеря индикатора через кожу и молоко.

*Метод электромагнитной флоуметрии.* В 60-х годах 20-го века показана возможность использования метода электромагнитной флоуметрии для определения скорости кровотока в кровеносном сосуде (Wyatt, 1964). Измерение скорости потока крови электромагнитным методом основано на законе электромагнитной индукции. Когда кровь, представляющая собой раствор электролитов, проходит через магнитное поле датчика, возникает напряжение, направленное перпендикулярно силовым линиям и кровотоку. Это напряжение измеряют при помощи электродов, расположенных в датчике.

При помощи электромагнитного расходомера изучалась скорость кровотока в воротной вене у коров (Алиев и др., 1984). При изучении кровоснабжения вымени у коз и коров электромагнитный датчик накладывался на одну из наружных срамных артерий. С помощью данного метода изучалось кровоснабжение молочной железы у овец (Burd et al., 1975; Burd et al., 1976; Burd et al., 1978), коз (Reynolds et al., 1968; Houvenaghel, 1970; Houvenaghel, Peeters, 1972; Houvenaghel, Peeters, 1974; Dhondt et al., 1977; Burvenich, 1979; Burvenich, 1980; Burvenich, Peeters, 1982; Oguro et al., 1982), коров (Houvenaghel et al., 1973; Dhondt et al., 1973; Dhondt et al., 1976; Dhondt et al., 1977; Peeters et al., 1979; Heekin et al., 1980; Kensinger et al., 1983; Gorewit et al., 1984; Davis, Collier, 1985; Lough et al., 1990).

Конструкция некоторых электромагнитных флоуметров не позволяла производить автоматический контроль нулевой линии. Поэтому в ряде случаев вместе с датчиком в ходе хирургической операции вживлялся пневматический окклюдер, с помощью которого устанавливали нулевую линию (Houvenaghel et al., 1973; Burvenich, 1979; Burvenich, 1980; Gorewit et al., 1984). Для калибровки установленных датчиков иногда проводили дополнительную хирургическую операцию (Peeters et al., 1979). В некоторых типах флоуметров калибровка датчиков проводилась *in vitro*. В ряде исследований (Kensinger et al., 1983; Lough et al., 1990) датчики перед имплантацией были откалиброваны в изотоническом растворе.

Не различались величины кровоснабжения молочной железе, полученные методами электромагнитной флоуметрии и термодилуции у коз (Reynolds et al., 1968). Оценки уровня кровоснабжения вымени коров, проведенные с помощью электромагнитных датчиков и методом разведения индикатора (фенилаланин+тирозин) различались незначительно (Davis et al., 1988). По мнению ряда исследователей (Reynolds et al., 1968; Peeters et al., 1979; Gorewit et al., 1984; Davis, Collier, 1985) метод электромагнитной флоуметрии может быть успешно использован для оценки кровоснабжения молочной железы жвачных в хронических экспериментах.

*Метод ультразвуковой флоуметрии.* Метод ультразвуковой флоуметрии основан на измерении времени прохождения ультразвуковых волн. Ультразвуковые датчики использовались для определения объемной скорости кровотока в молочной железе у коров (Заболотнов, Лысов, 1998; Заболотнов, Панюшкин, 1998; Макап и др., 2003а; Gorewit et al., 1989; Metcalf et al., 1992; Rulquin, Caudal, 1992; Rigout et al., 2001; Gunard-Flament, Rulquin, 2001; Thivierge et al., 2002; Delamaire, Guinard-Flament, 2006; Boutinaud et al, 2008), коз

(Stelwagen et al., 1994; Nielsen et al., 1995; Bequette et al., 2001; Lacasse, Prosser, 2003), овец (Oshibe et al., 1995). В указанных источниках ультразвуковой датчик был имплантирован на одну из наружных срамных артерий молочной железы.

Имеется разновидность ультразвукового метода определения линейной скорости кровотока в поверхностных сосудах, не требующая хирургического вмешательства. При использовании аппаратуры, позволяющей одновременно измерить диаметр сосуда, была определена объемная скорость кровотока в молочной железе у коз (Christensen et al., 1989) и у коров (Piccione et al., 2004; Honnes et al., 2007; Potapov et al., 2010; Gotze et al., 2010). Указано на чувствительность данного метода к движению брюха животного (Christensen et al., 1989) и на точность измерения диаметра кровеносного сосуда (Gotze et al., 2010). Показана возможность использования ультрасонографии для оценки циркуляции крови в мелких сосудах сосков вымени у коров (Wieland et al., 2019; Wieland et al., 2020).

Показано одинаковое изменение объемной скорости кровотока в вымени коров, установленное методами ультразвуковой флоуметрии и разведения индикатора (Metcalf et al., 1992). В то же время в одной из работ (Thivierge et al., 2002) значения объемной скорости кровотока в вымени коров, полученные с помощью ультразвуковых датчиков, были на 30% ниже данных, полученных по методу Фика. По мнению некоторых исследователей (Gorewit et al., 1989) высокая стоимость хирургической и технической подготовки, связанная с имплантацией и калибровкой, ограничивают использование метода ультразвуковой флоуметрии.

*Оценки уровня кровоснабжения молочной железы, полученные с использованием разных методов.* Впервые уровень кровоснабжения изолированного перфузируемого вымени у коров был оценен в середине прошлого века. По данным (Bickerstaffe et al., 1974), уровень кровоснабжения вымени у коров составил  $420 \pm 80$  мл/мин на 1 кг ткани, а объемный поток крови к вымени коровы – 7,2 л/мин, что составляет 16% от величины сердечного выброса (Davis, Collier, 1985), по другим данным около 20% (Larson, 1985)

Основная функция кровоснабжения вымени – обеспечение секреторных клеток нутриентами (Bickerstaffe et al., 1974; Peeters et al., 1979; Davis, Collier, 1985). Кровоснабжение всего вымени обычно оценивается методом разведения индикаторов (табл. 1).

*Таблица 1. Оценка уровня кровоснабжения вымени у коров методом разведения индикаторов.*

Уровень кровоснабжения вымени	Источник	Примечание
4,0-5,5 л/мин	Bernabe et al., 1988	
3,5-8,5 л/мин	Bickerstaffe et al., 1974	
21-23 мл/мин/100 г ткани		У сухостойных
27-42 мл/мин/100 г ткани	Kjaersgaard, 1968	У лактирующих
1,4-8,2 л/мин	Kjaersgaard, 1974	
7,53 л/мин	Kronfeld et al., 1968	
6,91-8,46 л/мин	Mc Dowell et al., 1987	
8,1-8,8 л/мин		Разведение аминокислот
5,3 л/мин	Pacheco-Rios et al., 2001	Разведение тяжелой воды
0,98-11,1 л/мин	Rasmussen, 1965	В половине вымени
3,75-5,24 л/мин	Sitprija et al., 2010	В половине вымени

Уровень кровоснабжения вымени у лактирующих коров, оцененный методом разведения индикатора, варьировал в диапазоне от 1,4 л/мин (Kjaeragaard, 1974) до 11,1 л/мин (Rasmussen, 1965).

При использовании электромагнитных и ультразвуковых датчиков в основном определяется уровень кровоснабжения в одной из наружных срамных артерий вымени (табл. 2). Объемная скорость кровотока в половине вымени у лактирующих коров, оцененная с помощью датчиков, имплантированных на наружную срамную артерию, варьировала от 1,2 л/мин (Gorewit et al., 1989) до 5,8 л/мин (Boutinaud et al., 2008). В наших исследованиях, выполненных методом электромагнитной флоуметрии, диапазон уровней кровоснабжения половины вымени коров составлял 1,9-4,3 л/мин (Мещеряков, Шевелев, 2010), 2,2-4,4 л/мин (Мещеряков и др., 2015). Величины объемной скорости кровотока, оцененные в одном (Potapov, 2010) или в обоих надчревносрамных стволах коровы (Honnes et al., 2007; Götze et al., 2010) были значительно выше аналогичных значений в наружной срамной артерии.

*Таблица 2. Диапазон значений уровня кровоснабжения вымени у коров, установленных при использовании методов электромагнитной и ультразвуковой флоуметрии*

Уровень кровоснабжения вымени	Источник	Примечание
	Электромагнитная флоуметрия	
2,80-3,95 л/мин	Макар, 2012	
около 3 л/мин	Davis, Collier, 1985	
1,5-3,5 л/мин	Gorewit et al., 1984	
380-1107 мл/мин	Kensinger et al., 1983	Сухостойные
4,3-5,1 л/мин	Lough et al., 1990	
2630-2851 мл/мин	Peeters et al., 1979	
4,4-4,7 л/мин	Thompson, Pike, 1973	
	Ультразвуковая флоуметрия	
0,11-0,29 л/мин	Заболотнов, Лысов, 1998	Сухостойные
0,69-2,93 л/мин		Лактирующие
7,42-8,28 л/мин	Заболотнов, Панюшкин, 1998	
5,11-5,76 л/мин	Boutinaud et al., 2008	
2,45 л/мин	Gorewit, Scott, 1986	
1,23-2,23 л/мин	Gorewit et al., 1989	
19,9-27,9 л/мин	Götze et al., 2010	В обоих надчревносрамных стволах
4,54-4,78 л/мин	Guinard-Flament, Rulquin, 2001	
8544-13857 мл/мин	Honnes et al., 2007	В обоих надчревносрамных стволах
6,8 л/мин	Potapov, 2010	В надчревносрамном стволе
5,22 л/мин	Rigout et al., 2001	
1,34-1,70 л/мин		Сухостойные
3,74-5,46 л/мин	Rulquin, Caudal, 1992	Лактирующие
448-468 л в час	Thivierge et al., 2002	

Уровень кровоснабжения вымени зависит от молочной продуктивности. Так, при низкой молочной продуктивности (2-10 кг/сутки) уровень кровоснабжения вымени коров составил 1,4-8,2 л/мин (Kjaeragaard, 1974). При суточном удое 22-26 кг объемная скорость кровотока в половине вымени коровы составила 4,3-5,1 л/мин (Lough et al., 1990) и 5,22 л/мин (Rigout et al., 2001).

У жвачных установлены высокие положительные значения коэффициента корреляции между удоем и уровнем кровоснабжения вымени: 0,92 (Bickerstaffe et al., 1974), 0,86-0,97 (Kronfeld et al., 1968), 0,73 (Peeters et al., 1979). Коэффициент корреляции между объемной скоростью кровотока в половине вымени и количеством полученного при доении молока составил 0,82 (Мещеряков, Шевелев, 2010), между уровнем кровоснабжения вымени и разовым

удоем половины – 0,89 (Мещеряков, Шевелев, 2011). Показана линейная взаимосвязь дневного удоя с уровнем кровоснабжения вымени у коров (Kjaerregaard, 1974) и коз (Reynolds, 1965; Linzell, 1974). В то же время в некоторых исследованиях отмечен более низкий уровень взаимосвязи между указанными показателями: 0,56-0,71 (Honnès et al., 2007).

В работе (Honnès et al., 2007) между объёмным кровотоком в вымени и удоём коров в период с 7-го по 56-й день лактации установлен низкий уровень корреляции ( $r=0,37-0,45$ ). На 84-й день лактации авторы не обнаружили корреляции между указанными показателями. Показана слабая корреляция (0,24-0,35) между суточным удоём и объёмным кровотоком в вымени у коров в отдельные периоды опыта (Gotze et al., 2010). В некоторых работах (Burvenich, Peeters, 1980; Reynolds, 1964) не обнаружена корреляция между объёмной скоростью кровотока в молочной железе и величиной удоя у коз.

Увеличение кровоснабжения молочной железы не всегда сопровождается повышением удоя. Инфузия глюкозы в двенадцатиперстную кишку лактирующей коровы приводила к увеличению объёмной скорости кровотока в вымени, однако не весь прирост кровоснабжения вымени использовался для увеличения удоя (Rigout et al., 2001). Введение козам вещества-донора окиси азота (мощного вазорелаксанта для молочной железы) вызывало увеличение (почти на 250%) объёмной скорости кровотока в инфузируемой половине молочной железы, но не повлияло на величину удоя (Lacasse, Prosser, 2003). Представленные результаты свидетельствуют, что уровень кровоснабжения молочной железы определяется не только её потребностью в нутриентах и функциональной активностью; на объёмную скорость кровотока оказывают влияние и другие факторы, в том числе связанные с метаболизмом клеток секреторного эпителия.

В определённой мере о степени влияния различных факторов на уровень кровоснабжения вымени свидетельствует величина его коэффициента вариации. Указанный показатель составил у коров 3-6% (Bickerstaffe et al., 1974); 7,7-8,5% (Bernabe et al., 1988); 11% (Delamaire, Guinard-Flament, 2006); 16-28% (Gotze et al., 2010); 6,9-26,3% (Мещеряков и др., 2015), у коз 8,6-16,5% (Burvenich, 1979; Burvenich, 1980); 10% (Linzell, 1960). В двух работах (Fleet, Peaker, 1978; Henderson, Peaker, 1980) коэффициент вариации уровня кровоснабжения молочной железы у коз изменялся от 15 до 61%.

#### **Зависимость кровоснабжения молочной железы от её функциональной активности**

Установлено, что основная функция кровоснабжения вымени – обеспечение секреторных клеток нутриентами (Bickerstaffe et al., 1974; Peeters et al., 1979; Davis, Collier, 1985). Значительное увеличение кровоснабжения молочной железы происходит при родах и в начале лактации, когда секреция молока и потребность железы в нутриентах резко увеличиваются. У овец в последние недели суягности уровень кровоснабжения молочной железы увеличивался со 100 до 300 мл/мин (Burd et al., 1975). Уровень кровоснабжения молочной железы у коз в первые несколько дней после родов увеличивался на 100-250% по сравнению с периодом 4-6 дней до родов (Reynolds, 1965a). Показано возрастание уровня кровоснабжения вымени у коров в течение 2-3-х недель до отёла (Kjaerregaard, 1968). На 36-ю и 39-ю недели стельности уровень кровоснабжения вымени у коров составил соответственно 1680 мл/мин и 2783 мл/мин, а в первый день после отёла – 13860 мл/мин (Honnès et al., 2007).

Увеличение кровоснабжения молочной железы у овец перед родами сопровождается увеличением концентрации пролактина и снижением прогестерона в плазме крови (Burd et al., 1976). Высказано предположение, что снижение концентрации прогестерона в плазме крови у овец перед родами может играть роль в повышении кровоснабжения молочной железы до начала лактогенеза (Burd et al., 1978). По мнению других исследователей, повышение уровня кровоснабжения вымени коров после отёла является следствием уменьшения внутривыменного давления в начальный период лактации (Piccione et al., 2004). Увеличение

кровообращения вымени перед отёлом может быть следствием увеличения сердечного выброса (Linzell, 1974).

Установлено снижение объемной скорости кровотока в молочной железе в сухостойных период у коров (Kjaersgaard, 1968; Kensinger et al., 1983, Rulquin, Caudal, 1992; Заболотнов, Лысов, 1998; Piccione et al., 2004) и коз (Linzell, 1960).

У низкоудойных коз отмечено незначительное снижение линейной скорости кровотока в конце лактации; у высокоудойных коз это снижение было более значительным (Nielsen et al., 1990). Отмечено снижение уровня кровообращения вымени у коров на 25-50% в течение первых трёх недель после отёла (Kjaersgaard, 1968). У коров в начале лактации объемная скорость кровотока в вымени составила 4,97 л/мин, а в конце лактации – 3,75 л/мин (Sitprija et al., 2010).

С другой стороны, в ряде работ не выявлено снижения кровообращения молочной железы в течение лактации. Не установлено снижение кровообращения молочной железы у коз с 6-й по 84-ю недели лактации (Reynolds, 1965b). Не выявлено статистических различий в уровне кровообращения вымени у коров на 40-й, 100-й и 210-й дни после отёла (Piccione et al., 2004).

Уровень кровообращения вымени оценивался у коров с первого по 84-й дни после отёла (Hannes et al., 2007; Gotze et al., 2010). Высокий уровень кровообращения вымени отмечен в первый день после отёла (13860 мл/мин); с первого по седьмой день после отёла произошло снижение уровня кровообращения до 10582 мл/мин; с 14-го по 84-й день лактации авторы установили медленное увеличение уровня кровообращения вымени.

*Количество крови, проходящей через вымя в расчёте на один литр молока.* Во многих исследованиях, связанных с оценкой кровообращения молочной железы жвачных, определялся объём крови, прошедшей через вымя, необходимый для образования одного литра молока (табл. 3).

Количество крови, проходящей через вымя в расчёте на один литр молока у коз и коров, варьировало от 123 (Nielsen et al., 1990) до 1737 л (Макар, 2012). Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что у коз на образование одного литра молока затрачивалось меньшее количество крови, чем у коров. Чаще всего у коров на образование одного литра молока затрачивалось 450-730 л крови. Ранее указывалось (Larson, 1985), что у коров данный показатель составляет 400-600. У лактирующих меринсовых овец соотношение объём крови/удой составляет 694-1527 (Davis, Bickerstaffe, 1978).

Показана зависимость соотношения объём крови/удой от величины удоя у коз; при высоком удое величина этого соотношения составляло 460, а при низком – 1000 (Linzell, 1960). Аналогичная зависимость у коз отмечена другими авторами (Nielsen et al., 1990). В то же время у коров в заключительную фазу лактации при удое 5 кг соотношение объём крови/удой составило 602, а при удое 3,7 кг – 452 (Заболотнов, Лысов, 1998).

Функциональная активность молочной железы во многом определяется уровнем её кровообращения, в то же время последний может варьировать в зависимости от характера метаболизма клеток секреторного эпителия (Макар и др., 2003б; Черепанов, Макар, 2004, 2005; Sant et al., 2003). При снижении уровня кормления у коров установлено изменение соотношения объём крови/удой (Kronfeld et al., 1968; Pacheco-Rios et al., 2001; Макар, 2012). Высказано предположение, что уменьшение количества крови, затраченного на секрецию одного литра молока у коров после прекращения кормления, свидетельствует о том, что возрастает эффективность использования нутриентов клетками секреторного эпителия (Макар, 2012).



*Таблица 3. Количество крови, проходящей через вымя в расчёте на один литр молока у коз и коров.*

л крови/ л молока	Вид животных	Источник
452-602	Корова	Заболотнов, Лысов, 1998
678	Корова	Заболотнов, Панюшкин, 1998
564-1737	Корова	Макар, 2012
756	Корова	Тверской и др., 1990
404-529	Корова	Bickerstaffe et al., 1974
191-532	Коза	Christensen et al., 1989
543	Корова	Delamaire, Guinard-Flament, 2006
681-900	Корова	Kronfeld et al., 1968
200-1000	Коза	Linzell, 1960
493	Коза	Linzell, 1966
474-610	Корова	Mc Dowell et al., 1987
140-590	Коза	Mepham et al., 1984
123-680	Коза	Nielsen et al., 1990
346-726	Корова	Pacheco-Rios et al., 2001
486-523	Корова	Peeters et al., 1979
268-453	Коза	Reynolds, 1965
474-672	Корова	Sitprija et al., 2010

В другом эксперименте (Тверской и др., 1990) прекращение периодического опорожнения альвеолярного отдела вымени у коров вызвало увеличение соотношения объём крови/удой с 756 до 1737. Возрастание соотношения объём крови/удой свидетельствует о снижении эффективности использования предшественников составных частей молока секреторным эпителием молочной железы после прекращения периодического опорожнения альвеолярного отдела.

Показано низкое соотношение объём крови/удой у высокопродуктивных коз и более высокое – у низкопродуктивных (Nielsen et al., 1990). Авторы предполагают, что высокопродуктивные животные генетически характеризуются более высокой метаболической активностью, в связи с этим утилизация поступающих к молочной железе нутриентов у них происходит с большей эффективностью, и на образование одного литра молока требуется меньшее количество крови.

В связи со снижением функциональной активности вымени в течение лактации, изменение соотношения объём крови/удой может зависеть от стадии лактации. Значительное количество исследований по определению соотношения объём крови/удой у коров выполнено в период 6-18 недель лактации (Bickerstaffe et al., 1974; Peeters et al., 1979; Mc Dowell et al., 1987; Заболотнов, Панюшкин, 1998; Delamaire, Guinard-Flament, 2006). В этот период лактации величина соотношения объём крови/удой у исследуемых животных варьировала от 404 до 678.

Динамика соотношения объём крови/удой у коров в другие периоды лактации изучена недостаточно. У коров в период 12-18 недель лактации не установлено сдвигов в соотношении объём крови/удой (Bickerstaffe et al., 1974). В другой работе (Sitprija et al., 2010) также не выявлено изменений этого соотношения у коров в раннюю, среднюю и заключительную стадии лактации. В то же время у коз с 6-й по 84-ю недели лактации это соотношение варьировало в диапазоне 268-453 (Reynolds, 1965b), т.е. по мере увеличения стадии лактации оно увеличивалось. В другой работе (Christensen et al., 1989) показано, что у одной из опытных коз соотношение объём крови/удой на 12-й неделе лактации было меньше, чем на 33-й неделе. В

нашей работе (Мещеряков, Шевелев, 2011) установлено, что у коров с увеличением периода лактации соотношение объём крови/удой увеличивается. Указанные выше факты свидетельствуют о том, что увеличение соотношения объём крови/удой у жвачных при снижении удоя вызвано, вероятно, снижением функциональной активности молочной железы; таким образом, это соотношение может служить показателем метаболической активности молочной железы в течение лактации (Мещеряков, Шевелев, 2011).

*Влияние условий проведения опыта на кровоснабжение молочной железы.* Было исследовано влияние продолжительности промежутка между доениями на динамику кровоснабжения вымени. Увеличение частоты доения у коз не оказало влияния на уровень кровоснабжения молочной железы (Maltz et al., 1984). У коров в течение 12-час. интервала между доениями объёмная скорость кровотока в вымени была стабильна и не изменялась по мере накопления молока в вымени (Thivierge et al., 2002). Показано, что увеличение интервала между доениями у лактирующих коз приводит к уменьшению объёмной скорости кровотока в молочной железе и регрессии ее капилляров (Farr et al., 2000).

У коров по мере увеличения продолжительности интервала между доениями снижается объёмная скорость кровотока в вымени (Guinard-Flament, Rulquin, 2001; Delamaire, Guinard-Flament, 2006; Boutinaud et al., 2008). Снижение кровоснабжения молочной железы у коз начиналось через 21 час после предыдущего доения (Stelwagen et al., 1994). В другой работе (Fleet, Peaker, 1978) значительные изменения объёмной скорости кровотока в вымени и снижение скорости секреции молока у коз отмечены в интервале 24-48 часов после последнего доения. По мнению авторов, указанные изменения могут быть вызваны повышением внутривыменного давления. Показано, что скорость кровотока в молочной железе отрицательно коррелирует с количеством молока, накопившимся в железе (Мао, Caruolo, 1973),

При исследовании влияния кормления на кровоснабжение молочной железы показано, что приём корма оказывает стимулирующее влияние на объёмную скорость кровотока в вымени коров (Заболотнов, Лысов, 1998; Макап, 2012). У коз голодание вызывает снижение кровоснабжения молочной железы (Linzell, 1967; Farr et al., 2000), при этом количество капилляров в молочной железе не изменяется (Farr et al., 2000). Снижение уровня кормления коров приводит к снижению объёмной скорости кровотока в вымени (Kronfeld et al., 1968; Davis, Collier, 1985; Pacheco-Rios et al., 2001; Макап, 2012). Показано, что у коров при полноценном уровне кормления объёмная скорость кровотока в вымени составила 8,3 л/мин, в то время как снижение уровня кормления до 80% от нормы вызывало уменьшение кровоснабжения вымени до 7,4 л/мин (Заболотнов, Панюшкин, 1998). Установлена взаимосвязь между скоростью кровотока в вымени коров и потреблением сухого вещества в предшествующий день (Loug et al., 1990).

Изучено кровоснабжение вымени жвачных в зависимости от позы животного. В одной из работ (Заболотнов, Лысов, 1998) у коров не установлено влияния позы на объёмную скорость кровотока в вымени. В другой работе (Guinard-Flament, Rulquin, 2001) у коров в течение четырех часов после утреннего и вечернего доений установлен более низкий уровень кровоснабжения вымени, чем в дневную и ночную фазы. Указанный факт авторы связывают с периодом отдыха животных лёжа. Установлено, что в позиции лёжа у овец объёмная скорость кровотока в молочной железе увеличивалась (Mc Bride, Christoferson, 1986). Показано, что у коров позиция лёжа вызывает увеличение объёмной скорости кровотока в вымени на 24% и снижение частоты сердечных сокращений – на 7% (Rulquin, Caudal, 1992). Указывается, что измерение у животных объёмной скорости кровотока в вымени только в положении стоя приводит к недооценке среднего суточного кровотока в этом органе на 13% (Rulquin, Caudal, 1992).

Не установлено заметных изменений объёмной скорости кровотока в молочной железе в течение суток у лактирующих коз (Christensen et al., 1989) и сухостойных коров (Kensing et

al., 1983). Однако в ряде работ показано, что время суток оказывает определённое влияние на кровоснабжение молочной железы. Так, у коз самые низкие значения объёмной скорости кровотока в молочной железе установлены в утренние часы (Burvenich, 1979; Burvenich, 1980), а самые высокие – в период 16<sup>30</sup> - 18 ч. (Burvenich, 1980). В то же время увеличение объёмной скорости кровотока в вымени на 20% относительно среднесуточного уровня отмечено у коз перед утренним доением (Linzell, 1960). У коров объёмная скорость кровотока в вымени ночью была выше, чем днём (Bernabe et al., 1988; Guinard-Flament, Rulquin, 2001). Изменения кровоснабжения молочной железы в течение суток может быть следствием режима кормления (Burvenich, 1979; Burvenich, 1980) или проявлением циркадных ритмов (Детари, Карцаги, 1984; Burvenich, 1979; Burvenich, 1980; Гуцин, Волкова, 1997).

Изучено влияние фазы эстрального цикла на кровоснабжение молочной железы. Показано снижение объёмной скорости кровотока в молочной железе у коз в течение фазы эструса (Burvenich, 1979). У коров уровень кровоснабжения вымени при эструсе был выше, чем при диэструсе (Gorewit et al., 1990). В работе (Potarow, 2010) у коров не установлено различий уровня кровоснабжения вымени в периоды эструса и диэструса.

Установлено, что при низкой температуре воздуха наблюдается снижение объёмной скорости кровотока в молочной железе у овец (McBride, Christopherson, 1984) и коз (Thompson, Thompson, 1972). В работе (Thompson, Thompson, 1972) воздействие холода приводило не только к снижению уровня кровоснабжения молочной железы у коз, но и к уменьшению молочной продуктивности. Авторы заключили, что одним из возможных механизмов, ответственных за уменьшение секреции молока при действии холода, может быть снижение потока крови к молочной железе. При воздействии повышенной температуры (39°C) у коров отмечена тенденция к снижению объёмной скорости кровотока в вымени с 5,1 до 4,5 л/мин (Lough et al., 1990).

Показано увеличение объёмной скорости кровотока в молочной железе у жвачных при экспериментальном мастите, вызванном эндотоксином *E. coli* (Dhondt et al., 1977; Burvenich, Peeters, 1982; Potarow, 2010). У коров при мастите объёмная скорость кровотока в вымени увеличивалась в течение 12 часов после начала инфекции; в последующий 12-час. интервал наблюдалось снижение уровня кровоснабжения вымени (Potarow, 2010).

Введение колхицина в молочную железу вызывало увеличение кровоснабжения органа у коз (Burvenich, Peeters, 1980), однако в другой работе (Henderson, Peaker, 1980) инфузия колхицина заметно снижала удой у коз, но уровень кровоснабжения молочной железы даже увеличивался.

В нашем эксперименте, проведенном на десяти коровах, установлено условнорефлекторное повышение уровня кровоснабжения вымени в ответ на воздействие звука работающего доильного аппарата (Мещеряков, 1999).

### **Сопряжённая регуляция кровоснабжения вымени и метаболизма секреторных клеток.**

В период установившейся лактации молочная железа у продуктивных животных может функционировать в значительной степени автономно при высокой напряженности биосинтетических процессов, если обеспечивается периодическое опорожнение её цистернального отдела. Установлено, что общий уровень биосинтеза и секреции детерминируется многими факторами, в том числе количеством секреторных клеток, их биосинтетическим потенциалом, уровнем кровоснабжения органа и содержанием субстратов в притекающей крови. В то же время на уровне краткосрочной регуляции функциональная активность органа сводится, в сущности, к модификации двух основных факторов – гидравлического сопротивления кровеносных сосудов и объёма выделяемого секрета (за счет синтеза лактозы – основного осмотически активного компонента молока). Однако в настоящее время в мировой литературе

пока нет чёткого описания того, как клетка секреторного эпителия справляется со сложной задачей поддержания относительного постоянства химического состава молока на фоне непрерывно меняющейся общей метаболической ситуации в организме. Хотя биохимические аспекты синтеза компонентов молока детально исследовались на протяжении последних десятилетий, механизмы взаимосвязи гемодинамики, использования субстратов в молочной железе, скорости молокообразования и состава молока недостаточно исследованы, как в теоретическом плане, так и в эксперименте. Поэтому возможные сдвиги в уровне секреции и в составе молока при тех или иных модификациях условий питания или физиологического статуса животных плохо прогнозируются на современном уровне знаний.

Известна общая корреляционная взаимосвязь между скоростью молокообразования и объёмным кровотоком в молочной железе (соотношение объём крови/удой), однако это соотношение сильно варьирует в разных условиях опытов, что может быть обусловлено, помимо прочего, различиями в уровне субстратов в притекающей крови. Трудности изучения этих взаимосвязей в физиологическом эксперименте связаны с тем, что отдельные составляющие общего процесса (нутритивный кровоток, микроциркуляторные процессы, полиферментные системы секреторных клеток и др.) реагируют на различные экспериментальные воздействия как целое, как комплекс многофакторных взаимосвязанных систем, что затрудняет интерпретацию получаемых данных и вместе с тем - разработку эффективных прогностических моделей.

Поэтому исследователями предпринимались попытки разработать теорию функционирования лактирующей молочной железы, в которой были бы интегрированы новейшие достижения в области исследования микроциркуляции, транспорта метаболитов, кинетики матричных синтезов, формирования секрета железы (Hanigan, Baldwin, 1994; Cant, McBride, 1995; Черепанов, 1997). Предполагается, что на основе такого системного подхода будут вскрыты существенные детали координации центральных и местных механизмов регуляции кровоснабжения, лактозосинтезной активности, синтеза и секреции молочного жира и белка.

Данные экспериментального и теоретического моделирования показывают, что система метаболизма молочной железы характеризуется интегративной динамикой, при которой вариации уровня того или иного субстрата в притекающей крови сопровождаются изменениями в скорости поглощения и других субстратов, что объясняется ауторегуляцией кровотока и существованием перекрёстных влияний на уровне "пассивной" биохимической части системы. Следовательно, продуктивный эффект при изменении паттерна субстратов в крови существенно модифицируется сетевыми взаимодействиями на уровне клеточного метаболизма и микроциркуляции, так что уровень молокообразования и состав молока можно предсказать, если принять во внимание основные факторы в этой интегративной реакции. С другой стороны, проведенные исследования показывают бесперспективность поиска простых факториальных связей между удоём, жиром и белком молока, с одной стороны, и концентрацией субстратов в крови, с другой, по крайней мере, в области физиологических концентраций. Для прогнозирования этих эффектов необходим комплексный цитофизиологический подход с проведением специально планируемых измерений.

### ***Использование субстратов в процессах биосинтеза в молочной железе***

При анализе тканевых метаболических потоков и процессов биосинтеза в молочной железе целесообразно рассмотреть основные метаболиты по-отдельности.

*Глюкоза.* Одним из основных детерминантов общей скорости молокообразования (удоя) является активность лактозосинтезного комплекса, поэтому исследование структурных и регуляторных аспектов использования глюкозы и синтеза лактозы в молочной железе актуально при выявлении биологических факторов, лимитирующих молочную

продуктивность коров. Биохимические исследования синтетазы лактозы на препаратах ткани были проведены в 60-70-х гг, хотя до сих пор значения кинетических параметров точно не установлены для интактной железы.

Примерно в это же время было сформулировано представление о том, что молочная железа обладает специализированными механизмами утилизации глюкозы, обеспечивающими относительно постоянное поступление её в метаболические процессы независимо от кратковременных колебаний концентрации глюкозы в крови (Linzell, 1974; Faulkner, 1985). При этом нагрузки глюкозой существенно не влияют на молокообразование (Faulkner, 1985). Иногда при нагрузке глюкозой отмечается ослабление кровотока, которое само по себе может влиять на скорость утилизации глюкозы в молочной железе (Chaiyabutr et al., 1983).

Наиболее вероятным кандидатом на роль стабилизатора потребления глюкозы можно считать  $\alpha$ -лактальбумин ( $\alpha$ -LA), который, присоединяясь к каталитическому центру галактозилтрансферазы наряду с субстратами и диссоциируя в каждом каталитическом акте, определяет специфичность фермента для синтеза лактозы (Kuhn, White, 1977) (рис. 1).

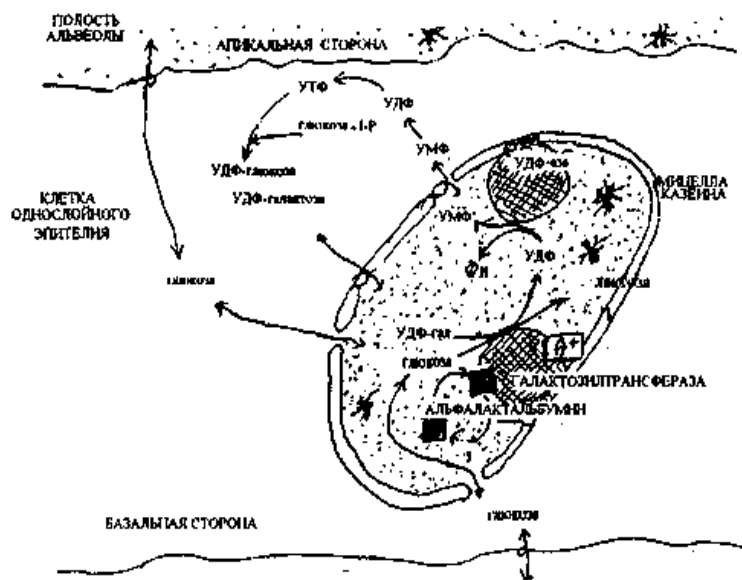


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая локализацию и источники субстратов синтеза лактозы в вакуолях комплекса Гольджи и в секреторных везикулах в молочной железе. Глюкоза из цитозоля поступает через заполненные водой поры. А<sup>-</sup> — анионы, необходимые для функционирования фермента. Лактоза, мицеллы казеина и  $\alpha$ -лактальбумин освобождаются в просвет альвеол при слиянии мембран секреторных везикул с апикальной мембраной секреторной клетки

Поскольку  $\alpha$ -LA секретируется с молоком, освобождаясь вместе с лактозой и мицеллами казеина из секреторных везикул, интенсификация секреции при увеличении внутриклеточного уровня глюкозы должна повлечь за собой спад концентрации  $\alpha$ -LA с компенсаторным снижением синтеза лактозы. Такой вариант объяснения можно принять при том условии, если галактозилтрансфераза в нормальных условиях не насыщена по  $\alpha$ -LA. Хотя именно такой вывод следовал из ранних работ, проведенных на очищенных препаратах фермента, возможные артефакты выделения, а также неопределённость в оценке локальной концентрации  $\alpha$ -LA оставляют вопрос открытым и ряд исследователей придерживается того мнения, что в нормальных условиях  $\alpha$ -LA регулирует скорость синтеза лактозы (Kuhn et al., 1975). Полученные нами косвенные данные согласуются с такой точкой зрения.

С учётом этих сведений скорость синтеза лактозы ( $v$ ) при численном моделировании была представлена в форме уравнения Михаэлиса-Ментен для двухсубстратной реакции:

$$v = VV1/(1+KK1/c8i)(1+KK2/c7i),$$

где  $c8i$  - локальная концентрация  $\alpha$ -лактальбумина, мг/мл;  $c7i$  -- концентрация глюкозы в клетке, в полостях комплекса Гольджи и секреторных везикул, мМ;  $VV1$  - максимальная скорость, моль/сут;  $KK1 = 1$  г/мл;  $KK2 = 0,2$  мМ. В координатах  $1/v$  --  $1/c8i$  при разных значениях концентрации глюкозы это соотношение определяет графики, аналогичные тем, которые были получены ранее в экспериментах на очищенных препаратах синтетазы лактозы.

*Свободные аминокислоты.* Хотя механизмы формирования внутриклеточных пулов свободных аминокислот и их активированных форм (непосредственных предшественников пептидов и белков) изучены недостаточно, получены данные, указывающие на существование, по-крайней мере, двух источников аминокислот в крови – свободные аминокислоты и некоторые пептиды плазмы. Во многих работах количественная оценка поглощения аминокислот в молочной железе делалась на основе измерения АВР по свободным аминокислотам, однако пептиды могут вносить заметный вклад в формирование пула свободных аминокислот для белкового синтеза в секреторных клетках (Baumrucker, 1985; Backwell, 1995). Интенсивный двусторонний перенос аминокислот через плазматическую мембрану осуществляется сложной системой переносчиков, сопряжен с работой транспортных АТФаз и формированием трансмембранной разности потенциалов, величина которой непосредственно обусловлена функциональной активностью клеток (Christensen, 1984; Stein, 1986).

Большинство транспортных систем в нормальных условиях функционирует в области концентраций, несколько более низких по отношению к соответствующим значениям  $K_m$ , поэтому можно предполагать, что повышение концентрации сбалансированной смеси аминокислот в притекающей крови сопровождается увеличением их внутриклеточной концентрации (Baumrucker, 1985). В условиях *in vitro* повышение концентрации аминокислот в среде вызывает значительное увеличение скорости синтеза белков молока, причём последняя положительно коррелирует с внутриклеточной концентрацией аминокислот (Park, Chandler, 1976; Clark et al., 1980). Хотя прямые данные об изменении внутриклеточной концентрации свободных аминокислот в условиях *in vivo* при разной функциональной активности секреторных клеток отсутствуют, в первом приближении можно отметить, что отношение вне- и внутриклеточной концентраций для разных аминокислот в среднем составляет 1:10, тогда как для ацетата и глюкозы -- 10:1.

Внутриклеточный пул аминокислот имеет два выхода -- окисление до  $CO_2$  и синтез белков молока (синтез белков для "собственных нужд" клетки в количественном отношении, вероятно, значительно уступает синтезу белков "на экспорт"). Из опытов с введением в виде нагрузки смеси аминокислот известно, что при пониженном уровне потребления энергии прирост секреции молока бывает значительным, но по мере повышения уровня питания он уменьшается (Orskov et al., 1977, 1981). В нашей модели влияние аминокислот на активность синтетазы лактозы интерпретируется как следствие увеличенного синтеза  $\alpha$ -LA; альтернативным вариантом можно было бы считать образование глюкозы из аминокислот, однако в молочной железе этот метаболический путь в количественном отношении не существен.

Поступление аминокислот к молочной железе зависит от количества всосавшихся аминокислот и от их использования другими тканями, а регуляция этих процессов на уровне организма представляется более сложной и многокомпонентной, по сравнению с процессом внутримаммарного использования субстратов. При экспериментальном моделировании этого процесса вводят индивидуальные аминокислоты или смеси аминокислот в периферическую кровь или в кишечник и регистрируют поглощение аминокислот из крови, а также продуктивную реакцию (повышение содержания белка в молоке или его суточной продукции). Однако и в этой модельной ситуации получаемые результаты в целом оказываются очень вариабельными и противоречивыми.

В ряде работ отмечалась линейная зависимость поглощения аминокислот в молочной железе от концентрации их в крови (Hanigan et al., 1992; Guinard, Rulquin, 1994; Trottier, 1997). Так, при введении коровам отдельных аминокислот (лиз, гис) в двенадцатиперстную кишку концентрация вводимых аминокислот в крови линейно зависела от дозы, при этом эффективность извлечения молочной железой вводимых аминокислот из крови по мере повышения уровня в крови снижалась на фоне увеличенного общего использования (мг/мин) (Rulquin, Pisulewski, 2000).

В этих работах предполагалось, что наблюдаемые сдвиги артерио-венозной разности концентраций (ABP) отражают изменения в продукции молочного белка, хотя прямые сопоставления при этом во многих случаях не проводились. Вместе с тем в отдельных опытах не было обнаружено отчетливой связи выхода молочного белка с концентрацией аминокислот в крови или с ABP по аминокислотам (Mackle et al., 1998).

В работе (Rulquin, 1995) были обобщены данные 131 опыта (43 опыта с инфузией мет, лиз или их суммы и 78 – по защите белка от рубцовой деградации) было отмечено незначительное повышение продукции белка и содержания белка в молоке (в среднем на 29 г/сут и на 0,11% соответственно). При введении сбалансированной смеси аминокислот наблюдалась аналогичная ситуация: умеренный прирост на фоне значительного разброса, при этом наибольшая прибавка выхода белка отмечалась на фоне маргинального или дефицитного уровня поступления аминокислот из рациона (Metcalf et al., 1996).

В попытках теоретически осмыслить получаемые противоречивые результаты, некоторые авторы склонны отрицать вообще концентрационную зависимость поглощения аминокислот из крови. Если ABP не была самой большой в тех опытах, в которых выход белка был наибольшим, то как молочная железа удовлетворяет свою потребность в аминокислотах? Один из предлагаемых вариантов объяснения: в этих условиях увеличивается эффективность извлечения аминокислот из крови, возможно, за счет гормональных влияний (Mackle et al., 1998). При этом авторы ссылаются на Линзелла (Linzell, 1960, 1970), который в свое время указывал, что ABP по главным субстратам (глюкоза, эссенциальные аминокислоты) в молочной железе поддерживается постоянной, так что если артериальная концентрация повышается или понижается, то орган может изменять процентное извлечение из крови в соответствии с потребностью в данный момент. Здесь стоит обратить внимание на отсутствие прогресса в понимании этого немаловажного вопроса на протяжении 50 лет.

Хотя в опытах с эугликемическим зажимом при высоком уровне инсулина эффективность извлечения аминокислот из крови увеличивалась, но при этом большее обеспечение достигалось, главным образом, за счёт увеличенного кровотока (Mackle et al., 1998). Способность молочной железы изменять локальный кровоток не была учтена в ранее описанных моделях функционирования молочной железы (Waghorn, Baldwin, 1984; Hanigan, Baldwin, 1994).

*Ацетат.* Скорость расщепления ацетата в молочной железе линейно зависит от его концентрации в артериальной крови (Baldwin, Smith, 1983; King et al., 1985). Источником внутриклеточного ацетата могут быть также кетоновые тела (бэта-оксибутират) (Cant et al., 1993). Учитывая низкую концентрацию ацетата внутри клеток (о физиологической области концентрации можно судить по значению  $K_m$  по ацетату для ацетил-КоА-синтетазы (0,1 мМ), которая не насыщена в нормальных условиях) и отсутствие специфических переносчиков, скорость его поступления внутрь клеток можно представить линейной зависимостью от концентрации в интерстициальной фазе. Выходом для внутриклеточного пула ацетата служит расщепление на синтез жирных кислот (триацилглицеролов молока), зависящее от концентрации глюкозы, и окисление до  $CO_2$ .

*Неэтерифицированные жирные кислоты.* НЭЖК поступают в молочную железу из крови, в основном, в составе хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности.

Липопротеинлипаза локализована на люминальной поверхности эндотелия капилляров, хотя гидролиз липидов, по-видимому, может происходить и внутри этих клеток (Mather, Keenan, 1983). Механизм транспорта гидрофобных молекул НЭЖК в интерстиции и внутри клетки неясен, поэтому в нашей модели принят самый общий вариант баланса НЭЖК в следующей форме. Хотя механизм транскапиллярного переноса длинноцепочечных НЭЖК отличается от такового водорастворимых молекул, поступление их из кровеносного русла в интерстициальный пул и выведение с венозной кровью формально, по-видимому, может быть представлено в аналогичной форме: однонаправленный поток от триацилглицеролов крови + НЭЖК крови и обратный поток в виде НЭЖК. Возможно, что в капиллярном ложе и интерстиции существует несколько пулов НЭЖК, соединенных последовательно, однако такая более детальная модель будет отличаться от представленной модели скорее всего лишь в переходных режимах, а при анализе стационарных состояний такие детали несущественны. По этой же причине можно не принимать во внимание детали внутриклеточной организации пулов НЭЖК и представить выражения для потоков в виде зависимости от концентрации НЭЖК в интерстициальной фазе (окисление до  $\text{CO}_2$  и синтез молочного жира).

#### *Ауторегуляция интенсивности кровотока в молочной железе.*

Транскапиллярный обмен низкомолекулярных соединений протекает по старлинговскому механизму через заполненные водой поры: фильтрация на артериальной стороне и реабсорбция на венозной стороне капилляров и в мелких венулах. Любой известной комбинации гидростатического и коллоидноосмотического давления, обменной поверхности (числа функционирующих капилляров) и гидравлического сопротивления соответствует определенное значение фильтрующейся фракции плазматока  $G$  ( $\times 10^{-3}$  л/сут). Если гидравлическое сопротивление капиллярного эндотелия не меняется на протяжении периода исследования, то величина  $G$  составляет определенную долю объемной скорости кровотока (с учётом значения гематокрита).

Регистрируемая объемная скорость кровотока частично определяется интенсивностью общей насосной функции сердца, которая зависит от лактации косвенно за счет интенсификации обменных процессов в других органах, тогда как доля сердечного выброса, поступающая в молочную железу, обуславливается величиной периферического сопротивления, контролируемого не только центральными, но и местными механизмами. В качестве вазоактивных агентов в молочной железе могут действовать гистамин, брадикинин, катехоламины, ацетилхолин,  $\text{CO}_2$ , аденозинмонофосфат, аденозин, простагландины, оксид азота и другие соединения. Поскольку многие агенты, очевидно, «зарезервированы» для ситуаций, выходящих за рамки физиологической нормы (воспаление, ишемия и т.п.), можно предположить, что в нормальных условиях при ауторегуляции кровотока действует преимущественно энергетический критерий, возможно, опосредуемый пуриnergической системой регуляции: исчерпание энергетических резервов клетки приводит к повышению концентрации АМФ и аденозина, последний диффундирует к капиллярам и вызывает расширение прекапиллярных сфинктеров (артериол) (Vernon et al., 1991). То, что аденозин является вазодилататором для молочной железы, было установлено ранее (Linzell, 1960).

Учитывая эти данные, в качестве гипотезы принято, что сигнал для включения вазомоторных реакций определяется знаком и величиной энергетического дефицита в секреторной клетке, т.е. балансом между энергозатратами на синтез компонентов молока и генерацией энергетических эквивалентов из субстратов, поступающих в орган в составе крови. В настоящей работе проводился анализ преимущественно стационарных решений модели. В силу малых размеров внутриклеточных пулов (в частности, для ацетата и глюкозы) и высоких значений потоков, инерционность метаболической части системы, вероятно, небольшая (длительность переходного процесса не превышает нескольких десятков минут). Скорость выработки гипотетического медиатора, длительность его диффузии к эндотелию кровеносных



сосудов, а также возможные адаптивные изменения параметров системы в данной версии модели не учитывались, но эти вопросы необходимо принимать во внимание на последующих этапах исследования.

**Кинетическая модель.** Кинетическая модель представлена системой из 8 нелинейных дифференциальных уравнений, описывающих баланс потоков основных субстратов в интерстиции и во внутриклеточной фазе секреторного эпителия. Основные субстраты используются и в процессах макромолекулярного синтеза, и для генерации энергии при их окислении, соотношение потоков определяется внутриклеточными концентрациями и аффинностью соответствующих ферментативных комплексов (рис. 2).

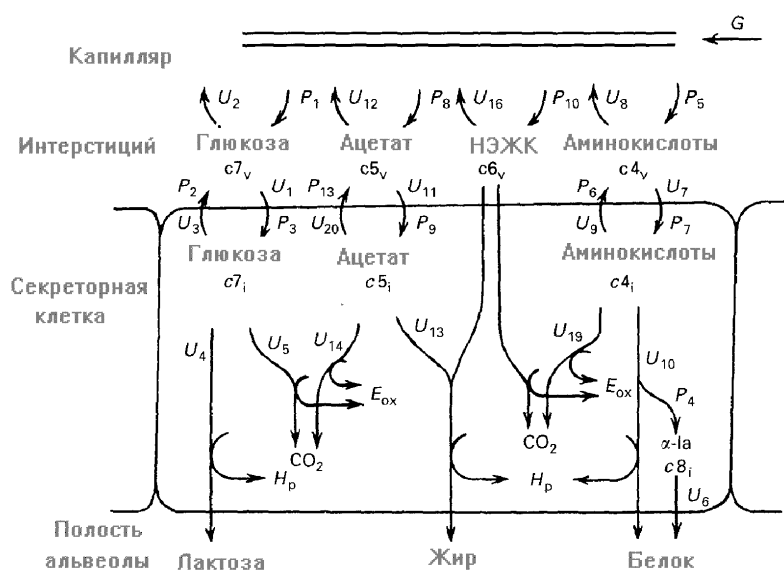


Рис. 2. Схематическое представление имитационной модели использования субстратов в молочной железе, учитывающей сопряжение органического кровотока и метаболизма секреторных клеток.  $G$  – фильтрующая фракция плазмы; индексы для пулов:  $v$  – внеклеточный,  $i$  – внутриклеточный.  $Gl$  – глюкоза;  $Ac$  – ацетат;  $Fa$  – свободные высшие жирные кислоты (ВЖК);  $Am$  – свободные аминокислоты;  $\alpha-La$  –  $\alpha$ -лактальбумин;  $E_{ox}$  – свободная энергия окисления субстратов;  $H_r$  – тепловые потери при биосинтезе компонентов молока;  $Z$  – сигнал рассогласования для включения вазомоторной реакции ( $Z = E_{ox} - H_r$ ).

С учётом эффективности синтеза молочного белка, жира и лактозы (0,8; 0,85; 0,96) и величин метаболических потоков, оценена потребность в свободной энергии для компенсации теплотерь ( $H_r$ ) и продукции энергетических эквивалентов в процессе окисления ацетата, глюкозы, низкомолекулярных НЭЖК и аминокислот ( $E_{ox}$ ) за вычетом потребности на поддержание ( $E_m$ ). Местная вазомоторная реакция определяется знаком и величиной разности  $Z = E_{ox} - H_r$ .

Численное интегрирование проводили методом Рунге-Кутты с шагом 0.0001 в интервале 0 – 0,1 (сут). В одной из серий вычислительного эксперимента задавали разные значения показателя  $G$  (фильтрующая фракция плазмы) при разомкнутом контуре ауторегуляции кровотока и регистрировали динамику выходных переменных, в том числе внутриклеточную концентрацию глюкозы (глюкозы молока) и удой. Значения выходных переменных, соответствующие новому стационарному состоянию, использовали для

построения графика зависимости суточного удоя от внутриклеточной концентрации глюкозы (глюкозы молока), который сопоставляли с аналогичным графиком, построенным по данным измерений (рис. 3).

### Обозначения и размерности

Символ	Показатель	Размерность	Показатель	Размерность
<i>Концентрации:</i>			<i>Пулы:</i>	
c4	Аминокислоты	mM	4	Аминокислоты моль
c5	Ацетат	mM	5	Ацетат моль
c6	Свободные жирные кислоты	mM	6	Своб. жирные кислоты моль
c7	Глюкоза	mM	7	Глюкоза моль
c8	$\alpha$ -лактальбумин	мг/мл	8	$\alpha$ -лактальбумин
c9	Триацилглицеролы крови	mM		
Pm	Содержание белка в молоке	%;	Tm	Содержание жира в молоке %
<i>Потоки и коэффициенты:</i>				
U <sub>i</sub>	Выходы из i-го пула	моль/сут (за исключением U <sub>6</sub> , г/сут)		
P <sub>i</sub>	Входы для i-го пула	моль/сут (за исключением P <sub>4</sub> , г/сут)		
VV <sub>i</sub>	Макс. скорости	моль/сут	VK <sub>i</sub>	Коеф. транспорта л/сут * 10 <sup>-3</sup>
M	Масса секреторной ткани, кг		V	Объем тканевой воды л
KK <sub>i</sub>	Эффект. константы Михаэлиса	mM (за исключением KK <sub>1</sub> , мг/мл)		
G	Фильтрующаяся фракция плазматока			л/сут * 10 <sup>-3</sup>
P50	Суточный удой			л/сут
E <sub>m</sub>	Потребность в энергии на поддержание			МДж/сут
E	Калорическая ценность (теплота сжигания)			МДж/моль
E <sub>ox</sub>	Свободная энергия, генерируемая при окислении субстратов			МДж/сут
H <sub>p</sub>	Теплопотери при биосинтезе молочного белка, жира и лактозы			МДж/сут

Индексы для концентраций, пулов и объемов: i, внутриклеточная, а, артериальная; v, венозная:

P1=G*c7a	U1=c7v*VK1	U14=VV5/(1+KK10/c5i)
P2=c7i*VK1	U2=G*c7v	U15=VV6/(1+KK11/c6v)
P3=U1	U3=P2	U16=G*c6v
P4=U10*g3*110	U4=VV1/(1+KK1/c8i)(1+KK2/c7i)	U17=0.33*U15+0.0417*U13
P5=G(g13+c4a)	U5=VV2/(1+KK3/c7i)(1+c5i/KK4)	U18=VV7/(1+KK12/c6v)
P6=c4i*VK4	U6=c8i*P50	U19=VV8/(1+KK13/c4i)
P7=U7	U7=VK3*c4v	U20=P13
P8=G(g15+c5a)	U8=G*c4v	E <sub>ox</sub> =g11(U5*2.87+U14*0.875+U18*7.5+U19*2.74)-E <sub>m</sub>
P9=U11	U9=P6	E <sub>m</sub> =g9*M
P10=G(g5*c9a*3+c6a)	U10=VV3/(1+KK6/c4i)	H <sub>p</sub> =g14(U10*2.74(1-g6)/g6+U17*30(1-g7)/g7+0.5*U4*5.6(1-g8)/g8)
P13=VK6*c5i	U11=VK5*c5v	G=g12*M*F1
P50=U4*7.13*0.5	U12=G*c5v	F1=C+A/((B/(Z+B)) <sup>8</sup> +1)
	U13=VV4/(1+KK8/c5i+KK9/c7i)	Tm%=U17*85/P50Pm%= U10*11/P50

Зависимость скорости поглощения субстратов от интенсивности органического кровоснабжения, по данным моделирования, характеризуется насыщением при больших значениях кровотока, причём положение плато существенно зависит от "афинности" ткани для данного субстрата: для низкоафинных субстратов (более низкие значения  $V_{max}/K_m$ , например, для НЭЖК) уровень плато достигается при более низких значениях скорости кровотока, по сравнению с «высокоафинными субстратами (более высокие значения  $V_{max}/K_m$ , например, для ацетата). При этом, в отличие от низкомолекулярных субстратов, концентрация  $\alpha$ -лактальбумина по мере увеличения скорости кровотока уменьшается (Черепанов и др., 1999).

*Подтверждение в эксперименте.* Первый опыт из серии опытов по проверке модельного прогноза активности лактозосинтетазного комплекса, был проведен на двух группах коров-первотелок на 4-5 мес. лактации с разным уровнем продуктивности (9 - 14 кг/сут). В период недокорма длительностью 6 сут коровы получали рацион, на 45% недостаточный по обменной энергии. В опыте регистрировали объёмную скорость кровотока через половину вымени электро-магнитным флоуметром, концентрацию глюкозы определяли в молоке и в образцах крови из сонной артерии и молочной вены.

Снижение удоя при недокорме у подопытных коров сопровождалось существенным уменьшением объёмной скорости кровотока через молочную железу и содержания глюкозы в молоке, тогда как концентрация глюкозы и других субстратов в крови существенно не изменялась. Данные по суточному удою коров были выражены индивидуально для каждого животного в % по отношению к исходному (до голодания) уровню продуктивности в группе. Такая форма представления опытных данных продиктована тем, что абсолютные значения суточного удоя зависят не только от лактозосинтетазной активности, но и от количества секреторных клеток у отдельных животных. Если же данные выразить в относительных единицах, то полученный график можно использовать для косвенной оценки афинности фермента по отношению к субстратам, поскольку этот показатель, в основном, детерминирован первичной структурой фермента, так что он мало варьирует у разных животных.

Полученное на модели существенное снижение внутриклеточной концентрации глюкозы (глюкозы молока) при голодании сопровождается значительным уменьшением скорости молокообразования, тогда как в области нормальных значений (3-6 мг%) вариации внутриклеточного уровня глюкозы не сказываются на удое (рис. 3).

Аналогичная полученной на модели нелинейная зависимость ранее была описана в несколько ином физиологическом опыте для молочной железы коз (Faulkner et al., 1985). Поскольку концентрация лактозы в молоке достаточно стабильна, полученный график является отражением интегральной зависимости активности галактозилтрансферазы от локальной концентрации глюкозы с учетом регуляторного влияния  $\alpha$ -лактальбумина.

Вторая серия опытов была проведена на коровах в первой половине лактации с имплантированными датчиками объёмной скорости кровотока (Transonic, USA) (Черепанов и др., 2001). Было проведено 5 серий опытов, включая 3 опыта с суточной регистрацией кровоснабжения вымени и 2 опыта с инфузией субстратов в яремную вену: ацетата натрия в дозе 155 г по ацетату в течение 3-х час и D,L-триптофана в дозе 4 г в течение 2-х час. В качестве контроля использовали данные контрольной инфузии физраствора (1000 мл в течение 6 часов).

Третья серия опытов была проведена методом периодов на 6 лактирующих коровах-первотёлках, находившихся на 2-3-м месяце лактации. Перед началом экспериментов всем животным вживлялись лодочки под сонную артерию, канюли на рубец и двенадцатиперстную перстную кишку. Двум коровам дополнительно для оценки кровоснабжения вымени на

наружную срамную артерию были вживлены ультразвуковые датчики объемной скорости кровотока (Transonic, USA).

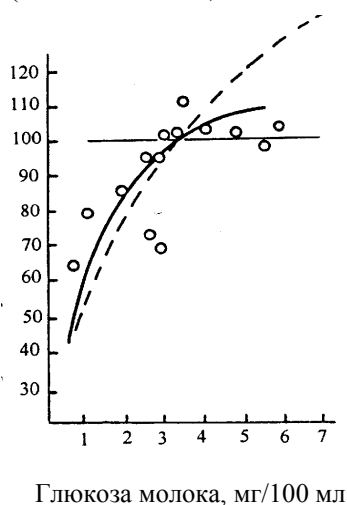


Рис. 3. Полученная в опыте (кружки) и предсказанная на модели (сплошная линия) зависимость суточного удоя от внутриклеточной концентрации глюкозы (глюкозы молока).

По оси ординат – суточный удой в % к исходному уровню. Пунктирная линия – теоретическая зависимость удоя от глюкозы молока, оцененная по продукции лактозы без учета влияния  $\alpha$ -лактальбумина при значении  $K_m$  для галактозилтрансферазы по глюкозе 0,2 мМ.

В ходе опытов животным инфузирвали в рубец раствор ацетата натрия, а в дуоденум – казеин и смесь казеин+глюкоза или казеин+ацетат. Инфузию субстратов проводили ежесуточно в течение 12 ч на протяжении 5-ти дней в одной и той же изокалорической дозе, соответствующей 8,5 МДж теплоты сжигания. На 5-й день проводили регистрацию объёмной скорости кровотока в течение суток, брали пробы крови в 7, 11 и 16 ч, а также среднесуточные пробы молока.

При инфузии в кровяное русло раствора ацетата наблюдалось снижение кровотока (в среднем на 10%). Это согласуется с данными модельного прогноза (избыток энергетического субстрата приводит к вазоконстрикции, увеличению сосудистого сопротивления и снижению объёмной скорости кровотока). При введении триптофана через 30 мин от начала инфузии кровотока увеличился на 10% и оставался повышенным до конца инфузии.

Инфузия субстратов в полость пищеварительного тракта в ряде случаев оказала выраженное влияние на суточную динамику кровотока в вымени. Так, инфузия казеина существенно повысила среднесуточный кровоток в молочной железе. Введение в дуоденум казеина совместно с ацетатом также оказало стимулирующее воздействие на кровоснабжение вымени, однако менее выраженное, по сравнению с инфузией одного казеина.

В день инфузии ацетата наблюдалось снижение среднесуточного значения кровотока, который составил 88,0% по сравнению с контролем. Инфузия в дуоденум смеси казеин+глюкоза повысила среднесуточное кровоснабжение вымени, однако в меньшей степени, по сравнению с инфузией самого казеина или смеси казеин+ацетат.

Инфузия смеси казеин+ацетат привела к повышению удоя на 11% по сравнению с контролем, содержание белка в молоке повысилось на 13%, продукция белка – на 25%. Введение в дуоденум смеси казеин+глюкоза привело к увеличению суточного удоя на 7,9%, содержания белка в молоке на 9,9%, а его суточной продукции – на 18,4%. Содержание жира в молоке не изменилось, однако увеличилась его продукция на 8,7%. Увеличение синтеза молочного белка в этой экспериментальной ситуации было обусловлено, вероятно, сочетанием повышенного содержания аминокислот в артериальной крови и улучшенного кровоснабжения вымени.

Результаты, полученные в сериях опытов с субстратными нагрузками, детально описаны ранее (Черепанов, 2007). Полученный экспериментальный материал свидетельствует о том, что разные субстраты оказывают различное влияние на кровоснабжение вымени:

дополнительное введение одних аминокислот, а также аминокислот в сочетании с ацетатом и глюкозой оказывает стимулирующее влияние на кровоснабжение вымени, тогда как введение ацетата снижает величину объёмного кровотока в органе. Именно такой тип реакции был предсказан на модели.

В режиме вычислительного эксперимента проводили исследование эффективности использования аминокислот в молочной железе на синтез молочного белка и эффективности использования энергии поглощённых субстратов при синтезе компонентов молока при разных уровнях артериальных концентраций основных субстратов, в том числе при варьировании уровня свободных аминокислот от 1,5 до 8 мМ. При анализе полученных данных обращает на себя внимание то, что прогнозируемые эффекты согласуются с данными наблюдений в физиологических опытах, рассмотренными выше, а именно:

- эффект насыщения и малая величина прироста содержания белка в молоке (на 0,1%) при значительном (в 10 раз) увеличении уровня свободных аминокислот в артериальной крови);
- снижение эффективности извлечения из крови аминокислот на фоне увеличения абсолютного поглощения их органом по мере повышения артериальной концентрации;
- снижение эффективности использования поглощённых из крови аминокислот при синтезе компонентов молока по мере увеличения уровня свободных аминокислот в крови.

Характер этих зависимостей существенно не меняется при учёте возможного поступления аминокислот из пептидов крови, хотя это источник необходимо учитывать при оценке эффективности использования аминокислот на синтез молочного белка.

В контексте проведенного анализа существенным моментом является то, что отмеченные зависимости получены на модели при неизменных значениях кинетических параметров (максимальных скоростей, афинностей, транспортных констант). Это означает, что предлагаемая рядом авторами гипотеза об адаптивной, опосредованной действием гормонов природе наблюдаемых при функциональных нагрузках зависимостей может оказаться излишне усложнённой, коль скоро эти зависимости воспроизводятся на модели метаболической ауторегуляции объёмного кровотока в молочной железе.

С этой точки зрения представляется не совсем корректным цитированное выше отрицание некоторыми авторами зависимости поглощения субстратов органом от их концентрации в артериальной крови. Концентрационная зависимость на уровне первичной стадии существует для всех ферментативных и транспортных процессов, хотя она, очевидно, может маскироваться одновременно происходящими компенсационными сдвигами на более высоком (например, тканевом) уровне. Иллюстрацией этого может служить полученная на модели зависимость АВР по свободным аминокислотам от их концентрации в артериальной крови. В том случае, если изменяется только концентрация свободных аминокислот, а уровень всех других субстратов не меняется, проявляется чёткая концентрационная зависимость АВР, хотя и с эффектом насыщения. Если же одновременно с аминокислотами меняется уровень и других субстратов, суммарное корреляционное поле может иметь форму круга, как области, примерно соответствующей физиологическому интервалу концентраций свободных аминокислот в крови.

В последнем случае при формальном применении регрессионного анализа получается вывод, по сути противоречащий фундаментальному биохимическому закону действующих масс. На самом деле наблюдаемая варибельность в данном случае связана с эффектом динамического взаимодействия (ассоциативным эффектом) факторов, а этот эффект в принципе не выявляется по схеме парного регрессионного анализа. Физиологической основой ассоциативного эффекта в данном случае является учтённое в модели наличие системы ауторегуляции органного кровотока, функционирующей по критерию энергетической обеспеченности метаболизма секреторной клетки.

Другой аспект связан с возможным влиянием параметрической адаптации, индуцируемой действием гормонов. Этот феномен в ряде ситуаций может накладываться на описанный ассоциативный эффект, особенно в долговременном аспекте, например, для разных фаз лактации. Различие ассоциативного и параметрического источника вариабельности несущественно при феноменологическом (эмпирическом) исследовании, но при исследовании механизмов процесса это различие необходимо учитывать, так как методология их изучения разная.

По данным моделирования, эффективность использования энергии субстратов чувствительна к варьированию уровня субстратов в физиологических пределах, также как и эффективность использования аминокислот на синтез молочного белка. Абсолютные численные значения могут отличаться от измеренных в опыте, поскольку результаты расчётов зависят от выполнимости принятых допущений, в частности, по источникам аминокислот и по размаху варьирования в реальных условиях.

Как отмечалось выше, на последующих этапах необходимо проводить одновременную регистрацию объёмного кровотока и периферического сосудистого сопротивления (или показателей насосной функции сердца) в разных экспериментальных ситуациях, в том числе на фоне применения различных вазоактивных веществ. Требуют уточнения вопросы, связанные с идентификацией возможных адаптивных изменений кинетических параметров на разных стадиях лактации и при различных условиях питания животных. Описанная версия теоретической модели на данной стадии исследования качественно правильно объясняет наблюдаемые в опыте реакции молочной железы на различные экспериментальные воздействия и позволяет исследовать влияние параметров метаболической активности секреторных клеток, колебаний гемодинамики и уровня субстратов в крови на процессы биосинтеза компонентов молока.

## **Заключение**

При использовании электромагнитных, ультразвуковых датчиков, электромагнитной и ультразвуковой флюоуметрии и метода разведения индикаторов определяется уровень кровоснабжения одной из половин или всей молочной железы. В целом, в исследованиях фиксируется положительная корреляция между разовым удоем и уровнем кровоснабжения вымени у коров и коз, но выявлена значительная вариабельность объёма крови, прошедшей через вымя в расчёте на 1 л молока (от 100 до свыше 1500 л). У коз на образование одного литра молока затрачивается меньшее количество крови, чем у коров. Соотношение объём крови/удой увеличивается при снижении надоев и с возрастанием стадии лактации. У высокопродуктивных коз по сравнению с низкопродуктивными это соотношение более низкое. Увеличение интервала между доениями у коров и коз приводит к уменьшению объёмной скорости кровотока в молочной железе. На уровень кровоснабжения вымени могут влиять поза животного, фазы эстрального цикла, температура окружающей среды, времени суток, заболевания маститом. Установлено условнорефлекторное изменение кровоснабжения молочной железы перед доением.

Учитывая возрастающую актуальность борьбы с негативными эффектами селекции и разведения высокопродуктивных коров (жировая дистрофия печени, болезни вымени, снижение продолжительности жизни) и слабый прогресс в развитии фундаментальных системных аспектов физиологии лактации, следует заключить о бесперспективности поиска простых факториальных связей между показателями кровоснабжения, удоя и состава молока. Для установления причин высокой вариабельности параметров и парных взаимосвязей, выявленной в работах разных авторов, необходима постановка серий опытов с проведением всех необходимых измерений и разработкой математических моделей, описывающих системные механизмы регуляции кровоснабжения вымени и синтеза компонентов молока.

Представленная версия системной кинетической модели, апробированная в экспериментах, качественно правильно объясняет наблюдаемые в опыте реакции молочной железы на различные воздействия и позволяет исследовать влияние параметров метаболической активности секреторных клеток, гемодинамики и уровня субстратов в крови на процессы биосинтеза компонентов молока.

### Список литературы

1. Алексеев В.А., Заболотских В.И., Юран С.И. Автоматизированный контроль сердечно-сосудистой системы животных. // Механизация и электрификация сельского хозяйства. 1996. № 5. С. 25-26.
2. Алексеев В.А., Юран С.И., Або Исса Н. Информационная модель процесса регистрации и обработки фотоплетизмограмм. // Вестник Ижевского государственного технического университета. 2006. № 3. С. 48-52.
3. Алексеев В.А., Дюпин А.А., Юран С.И. Выбор параметров для базы данных фотоплетизмограмм. // Вестник Ижевского государственного технического университета. 2008. № 4. С. 135-137.
4. Алексеев В.А., Ардашев С.А., Юран С.И. Автоматизированный фотоплетизмограф. // Приборы и методы измерений. 2013. № 1. С. 46-51.
5. Алиев А.А., Буркова Л.М., Сорокин В.М., Вострова Л.Н., Дудина В.М., Джавадов А.К. Одновременная катетеризация сосудов и наложение датчика электромагнитного расходомера на воротную вену у коров // Физиологический журнал СССР. 1984. Т. 70. № 11. С. 1585--1588.
6. Владимирова А.Д. Материалы о рефлекторной регуляции выделительной функции молочной железы // Вестник ЛГУ. –1963. № 3. С. 99-108
7. Владимирова А.Д. О рефлекторных изменениях температуры молочной железы в процессе выделения молока. // Вестник ЛГУ. 1958. № 15. С. 125-132.
8. Гущин В.Н., Волкова Н.А. Суточные ритмы температуры тела коров при различных параметрах микроклимата // Ветеринария. 1997. № 7. С. 42-47.
9. Детари Л., Карцаги В. Биоритмы. М: Мир, 1984. 160с.
10. Ефремов И.В. Фотометрический метод оценки готовности животного к машинному доению // Техника в сельском хозяйстве. 1995. № 4. С. 14-15.
11. Жигалов В.А., Юран С.И. Оптодиагностика сосудистой системы сельскохозяйственных животных // Доклады РАСХН. 2001. № 3. С. 50-53.
12. Заболотнов Л.А., Лысов А.В. Имплантация ультразвукового датчика на наружную срамную артерию для прижизненного определения объемного кровотока вымени у коров // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 1998. Т. 84. № 11. С. 1202-1206.
13. Заболотнов Л.А., Панюшкин Д.Е. Математическая модель использования глюкозы в вымени лактирующих коров. // Доклады РАСХН. 1998. № 4. С. 34-35.
14. Карташов Л.П., Макаровская З.В. Применение тепловизионного метода исследования при оценке доильной техники. // Вестник Всероссийского научно-исследовательского института механизации животноводства. 2008. Т. 18. № 2. С. 61-69.
15. Карташов Л.П., Цвяк А.В. Параметры оценки доильных аппаратов // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2010. Т. 3. № 27-1. С. 62-63.
16. Карташов Л.П., Цвяк А.В., Поздняков В.Д., Трубников В.В. О комплексной оценке доильных аппаратов // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2012. № 6(38). С. 86-88.
17. Кирсанов В.В., Павкин Д.Ю., Довлатов И.М., Юрочка С.С., Хакимов А.Р. Определение методом инфракрасной термографии заболеваний вымени коров маститом и их влияние на продуктивность // Агроинженерия. 2022. Т. 24. № 4. С. 4-9.
18. Макар З.Н., Черепанов Г.Г., Бояршинов И.А., Корнеева Р.И., Матющенко П.В., Токарев Т.Ю. Взаимосвязь органного кровотока, поглощения субстратов из крови, активности транспорта в секреторные клетки молочной железы и образования компонентов молока у коров // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2003а. Т. 89. № 8. С. 951-959.
19. Макар З.Н., Бояршинов И.А., Корнеева Р.И., Матющенко П.В., Сапунов М.И. Динамика кровообращения вымени, молокообразования и содержания основных предшественников молока в крови у коров при кратковременных сдвигах уровня питания // Научные труды ВНИИФБиП. 2003б. С. 80-93.

20. Макара З.Н. Регуляция кровоснабжения и функциональной активности молочной железы у жвачных животных. Автореф. дисс.. д. б. н. Боровск. 2012.
21. Макаровская З.В., Карташов Л.П., Сусликов В.И. Комплексная оценка физиологичности доильной техники // Вестник Всероссийского научно-исследовательского института механизации животноводства. 2005. Т. 15. № 2. С. 86-93.
22. Макаровская З.В. Технологические основы повышения эффективности работы доильных аппаратов // Автореф. дисс...д.т.н. Оренбург. 2004. 38 с.
23. Мещеряков В.П., Макарец Н.Г., Макара З.Н., Пимкина Т.Н., Королева С.С. Исследование кровоснабжения вымени в процессе доения у коров // Проблемы биологии продуктивных животных. 2015. № 3. С. 28-38.
24. Мещеряков В.П. Условнорефлекторное изменение кровоснабжения вымени коровы перед началом доения // Известия ТСХА. 1999. вып. 3. С. 147-157.
25. Мещеряков В.П., Шевелев Н.С. Кровоснабжение вымени коров и секреция молока в разные периоды лактации // Сельскохозяйственная биология. 2011. т.46. № 2. С. 77-80.
26. Мещеряков В.П., Шевелев Н.С. Об интенсивности кровоснабжения вымени коров перед доением и показателях доения // Сельскохозяйственная биология. 2010. т.45. № 4. С. 124-126.
27. Тверской Г.Б., Мещеряков В.П., Макара З.Н. Гемодинамика и секреторная функция вымени коров в связи с прекращением периодического опорожнения альвеолярного отдела // Бюллетень ВНИИФБиП с.-х. животных. 1990. вып. 3(99). С. 3-8.
28. Тылюдина Е.В., Юран С.И., Або Исса Н. Анализ пульсовых кривых, полученных методом фотоплетизмографии. // Вестник Ижевской государственной сельскохозяйственной академии. 2012. № 1(30). С. 35-37.
29. Цвяк А.В. Математическая модель изменения температуры поверхности вымени во время доения // Вестник ВНИИМЖ. 2013. № 3(11). С. 93-98.
30. Черепанов Г.Г., Системно-кинетические принципы и модели в теории питания продуктивных животных. Боровск: изд. ВНИИФБиП, 2002: 163 с.
31. Черепанов Г.Г., Макара З.Н. Новая концепция о сопряженной регуляции кровотока и метаболизма секреторных клеток в молочной железе // Вестник РАСХН. 2004. № 6. С. 73-75.
32. Черепанов Г.Г., Макара З.Н. Адаптивные изменения активности транспорта аминокислот в секреторные клетки молочной железы при сдвигах нутритивного статуса. // Росс. физиол. журнал. 2005. 91(10). С. 1182-1194.
33. Юран С.И. Измерение параметров фотоплетизмограмм с вымени коров во время дойки. // Механизация и электрификация сельского хозяйства. 2006. № 10. С. 17-19.
34. Юран С.И. Контроль процесса дойки коров методом фотоплетизмографии. // Механизация и электрификация сельского хозяйства. 1999. № 10. С. 11-13.
35. Юран С.И., Покоев П.Н. Определение параметров периферического кровообращения коров во время дойки // Вестник Ижевской государственной сельскохозяйственной академии. 2006. № 1. С. 30 – 33.
36. Юран С.И. Применение метода фотоплетизмографии в животноводстве. // Техника в сельском хозяйстве. 2000. № 1. С. 16-19.
37. Юран С.И. Фотоплетизмография сосудистой системы вымени коров. // Механизация и электрификация сельского хозяйства. 1998. № 1. С. 15-16.
38. Backwell F.R.C. Peptides as precursors of mammary protein synthesis. *Rowett Research Institute Annual Report*. 1995: 37-38.
39. Baldwin R.L., Bywater A.C. Nutritional energetics of animals. *Ann. Rev. Nutr.* 1984. 4: 101-114.
40. Baldwin R.L., Smith N.E. Adaptation of metabolism to various conditions: milk production. In: *Dynamic biochemistry of animal production*. N.Y., 1983: 359-388.
41. Baumrucker C.R. Amino acid transport systems in bovine mammary tissue. *J. Dairy Sci.* 1985. 68(9): 2436-2451.
42. Bequette B.J., Backwell F.R., Crompton L.A. Current concepts of amino acid and protein metabolism in the mammary gland of the lactating ruminant. *J. Dairy Sci.* 1998. 81: 2540-2559.
43. Bequette B.J., Backwell F.R., Kyle C.E. et al. Vascular sources of phenylalanine, tyrosine, lysine and methionine for casein synthesis in lactating goats. *J. Dairy Sci.* 1999. 82: 362-377.
44. Bequette B. J., Kyle C. E., Crompton L. A., Buchan V., Hanigan M. D. Insulin regulates milk production and mammary gland and hind – leg amino acid fluxes and blood flow in lactating goats. *J. Dairy Sci.* 2001. 84: 241-255.



45. Bernabe J., Rulquin H., Caudal J. P., Duvere J. Estimation of mammary blood flow rate in the dairy cow by thermodilution. 2. Preliminary results. *Reprod. Nutr. Devel.* 1988. 28(1): 205-206.
46. Berry R.J., Kennedy A.D., Scott S.L., Kyle B.L., Schaefer A.L. Daily variation in the udder surface temperature of dairy cows measured by infrared thermography: Potential for mastitis detection. *Can. J. Anim. Sci.* 2003. 83(4): 687-693.
47. Bickerstaffe R., Annison E.F., Linzell J.L. The metabolism of glucose, acetate, lipids and amino acids in lactating dairy cows. *J. Agricult. Sci.* 1974. 82(1): 71-85.
48. Boutinaud M., Ben Chedly M.H., Delamaire E., Guinard – Flament J. Milking and feed restriction regulate transcripts of mammary epithelial cells purified from milk. *J. Dairy Sci.* 2008. 91(3): 988-998.
49. Burd L.J., Lemons J.A., Makowski E.L., Buttaglia F.C., Meshida G. Relationship of mammary blood flow to parturition in the ewe. *Am. J. Physiol.* 1975. 229: 797.
50. Burd L.J., Lemons J.A., Makowski E.L., Meshida G., Niswender G. mammary blood flow and endocrine changes during parturition in the ewe. *Endocrinology.* 1976. 98(3): 748-754.
51. Burd L.J., Takahashi K., Ward K., Ascherman G., Dowers S., Scommegna A. The relationship of changes in mammary blood flow and plasma progesterone at the time of parturition in the ewe. *Am. J. Obst. Gynec.* 1978. 132(4): 385-391.
52. Burvenich C. Mammary artery blood flow during several physiological conditions. *Arch. Int. Pharmacod.* 1979. 242: 291-293.
53. Burvenich C., Peeters G. Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on mammary blood flow during experimentally induced mastitis in lactating goats. *Arch. Int. Pharmacod.* 1982. 258: 128-137.
54. Burvenich C., Peeters G. Effect on intramammary infusion of colchicines on mammary blood flow in lactating goats. *Zeitschr. Tierphysiol. Tierernahr. Futtermit.* 1980. 44(4/5): 211-217.
55. Burvenich C. Variations of mammary artery blood flow and milk yield under normal conditions and during the oestrous cycle of the dairy goat. *Zeitschr. Tierphysiol. Tierernahr. Futtermit.* 1980. 43(1): 18-26.
56. Cant J.P., DePeters E.J., Baldwin R.L. Mammary uptake of energy metabolites in dairy cows fed fat and its relationship to milk protein depression. *J. Dairy Sci.*, 1993, 76: 2254-2265
57. Cant J.P., Bertiaume R., Lapiere H., Luimes P.H., Mc Bride B.W., Pacheco D. Responses of the bovine mammary glands to absorptive supply of single amino acids. *Can. J. Anim. Sci.* 2003. 83: 341-355.
58. Chaiyabutr N., Faulkner A., Peaker M. Effects of exogenous glucose metabolism in the lactating goat in vivo. *Br. J. Nutr.* 1983. 49: 159-165.
59. Cherepanov G.G., Danfaer A., Cant J.P. Simulation analysis of substrate utilization in the mammary gland of lactating cow. *J. Dairy Res.* 2000. 67: 171-188.
60. Cherepanov G.G., Makar Z.N. Simulation modeling of substrate homeostasis of mammary secretory cells. *Russ. Agric. Sci.* 2007. 33(2): 114-117.
61. Christensen H.N. Organic ion transport during seven decades. The amino acids. *Biochim. Biophys. Acta*, 1984, 79: 255-269.
62. Christensen K., Nielsen M. O., Bauer R., Hilden K. Evaluation of mammary blood flow measurements in lactating goats using the ultrasound doppler principle. *Comp. Biochem. Physiol.* 1989. 92A(3): 385-392.
63. Clark R.M., Chandler P.T. et al. Extracellular amino acid effects on milk protein synthesis and intracellular amino acid pools within bovine mammary cells in culture. *J. Dairy Sci.* 1980. 63(8): 1230-1234.
64. Davis S.R., Bickerstaffe R. Mammary glucose uptake in the lactating ewe and the use of methionine arterio – venous difference for the calculation of mammary blood flow. *Austr. J. Biol. Sci.* 1978. 31(2): 133-139.
65. Davis S.R., Collier R.J. Mammary blood flow and regulation of substrate supply for milk synthesis. *J. Dairy Sci.* 1985. 68(4): 1041-1058.
66. Davis S.R., Collier R.J., Mc Namara J.P., Head H.H., Sussman W. Effects of thyroxine and growth hormone treatment of dairy cows on milk yield, cardiac output and mammary blood flow. *J. Anim. Sci.* 1988. 66: 70-79.
67. Delamaire E., Guinard-Flament J. Increasing milking intervals decreases the mammary blood flow and mammary uptake of nutrients. *J. Dairy Sci.* 2006. 89(9): 3439-3446.
68. Dhondt G., Burvenich C., Peeters G. Mammary blood flow during experimental *Escherichia coli* endotoxin induced mastitis in goat and cows. *J. Dairy Res.* 1977. 44(3): 433-440.
69. Dhondt G., Houvenaghel A., Van de Broeck L., Peeters G. Adrenergische receptoren der blutgefäße des euters bei laktierenden kühlen. *Zbl. Vet. Med.* 1976. 23: 33-337.

70. Dhondt G., Houvenaghel A., Peeters G., Jochle W. Effect of prostaglandins F<sub>2α</sub> and E<sub>2</sub> on milk ejection, blood pressure, and mammary artery blood flow in the cow. *Arch. Int. Pharmacod. Therapie.* 1977. 227(1): 159-161.
71. Dhondt G., Houvenaghel A., Peeters G., Verschooten F. Influence of vasoactive hormones on blood flow through the mammary artery in lactating cows. *Arch. Int. Pharmacod.* 1973. 204: 89-104.
72. Farr V.C., Prosser C.G., Davis S.R. Effect of mammary engorgement and feed withdrawal on microvascular function in lactating goat mammary gland. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. 279: 1813-1818.
73. Faulkner A. Glucose availability and lactose synthesis in the goat. *Biochim. Soc. Trans.* 1985. 13(2): 495-496.
74. Fleet I. R., Peaker M. Mammary function and its control at the cessation of lactation in the goat. *J. Physiol.* 1978. 279: 401-407.
75. Gorewit R.C., Aromando M.C., Bristol D.G. Measuring bovine mammary gland blood flow using a transit time ultrasonic flow probe. *J. Dairy Sci.* 1989. 72(7): 1918-1928.
76. Gorewit R.C., Aromando M.C., Currie W.B., Bristol D.G. Oxytocin and mammary blood flow during the estrous cycle of cattle. *J. Dairy Sci.* 1990. 73: 55.
77. Gorewit R.C., Bristol D.G., Aromando M., Thomas C.G. Mammary blood flow of cows measured by ultrasonic and electromagnetic flow meters. *J. Dairy Sci.* 1984. 67: 159.
78. Gorewit R.C., Scott N.R. Cardiovascular responses of cow given electrical current during milking. *J. Dairy Sci.* 1986. 69: 1122-1127.
79. Gotze A., Honnes A., Flachowsky G., Bollwein H. Variability of mammary blood flow in lactating Holstein – Friesian cows during the first twelve weeks of lactation. *J. Dairy Sci.* 2010. 93(1): 38-44.
80. Guinard J., Rulquin H. Effect of graded levels of duodenal infusions of casein on mammary uptake in lactating cows. 2. Individual amino acids. *J. Dairy Sci.* 1994. 77: 3304.
81. Guinard – Flament J., Rulquin H. Effect of once vs. twice daily milking on mammary blood flow (MBF) in dairy cows. *Livest. Prod. Sci.* 2001. 70(1-2): 180.
82. Hanigan M.D., Calvert C.C., DePeters E.J. et al. Kinetics of amino acid extraction by lactating mammary glands in control and sometribove-treated holstein cows. *J. Dairy Sci.* 1992. 75: 161-173.
83. Heekin M.M., Collier R.J., Caton D., Simerl N.A. Effect of estradiol 17β, progesterone, or estradiol progesterone combination on mammary arterial blood flow and heart rate in Holstein cows. *J. Animal Sci.* 1980. 51: 431.
84. Henderson A.J., Peaker M. The effects of colchicine on milk secretion, mammary metabolism and blood flow in the goat. *Q. J. Exp. Physiol.* 1980. 65: 367.
85. Honnes A., Goetze A., Herzog K., Bollwein H. Assessment of mammary blood flow during lactation in cows using transrectal doppler sonography. *Reprod. Dom. Anim.* 2007. 42(1):11.
86. Houvenaghel A. Action of catecholamines on blood flow through the mammary gland in unanesthetized lactating small ruminants. *Arch. Intern. Pharmac. Ther.* 1970. 186(1): 190-191.
87. Houvenaghel A., Peeters G. Action of angiotensin and plasmakinins of blood flow through the mammary artery in lactating small ruminants. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1972. 200: 320-329.
88. Houvenaghel A., Peeters G. Influence of vasoactive hormones and stress on blood flow through the udder of the lactating goat. *Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys.* 1974. 14(3): 437-446.
89. Houvenaghel A., Peeters G., Verschooten F. Influences of manual udder stimulation and oxytocin on mammary artery blood flow in lactating cows. *Arch. Intern. Pharmacod. Therapie.* 1973. 205(1): 124-133.
90. Karas I., Galik R. Contact and non-contact thermometry in the milk acquisition process. *Czech. J. Animal Sci.* 2004. 49(1): 1-7.
91. Karas I., Galik R. Non-contact thermometry in the milking stopping control system. *Czech. J. Animal Sci.* 2005. 50(5): 196-200.
92. Kensinger M.H., Collier R.J., Wilcox C.J., Caton D. Variability of resting mammary blood flow in nonlactating Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 1983. 66(8): 1742-1746.
93. Kjaersgaard P. Mammary blood flow and venous drainage in cows. *Acta Veter. Scand.* 1974. 15(2): 179-187.
94. Kjaersgaard P. Mammary blood flow ante and post partum in cows. *Acta Veter. Scand.* 1968. 9(2): 180-181.

95. King K.R., Gooden J.M., Annison E.F. Acetate metabolism in the mammary gland of the lactating ewe. *Austral. J. Biol. Sci.* 1985. 38(1): 23-31.
96. Kronfeld D.S., Raggi F., Ramberg C.F. Mammary blood flow and ketone body metabolism in normal, fasted and ketonic cows. *Am. J. Physiol.* 1968. 215(1): 218-227.
97. Kuhn N.J., White A. The role of nucleoside diphosphatase in a uridine nucleotide cycle associated with lactose synthesis in rat mammary gland Golgi apparatus. *Biochem. J.* 1977. 168, 3: 423-433.
98. Kunc P., Knizkova I., Prikryl M., Maloun J. Infrared thermography as a tool to study the milking process: a review. *Agr. Trop. Subtrop.* 2007. 40(1): 29-32.
99. Lacasse P., Prosser C.G. Mammary blood flow does not limit milk yield in lactating goats. *J. Dairy Sci.* 2003. 86(6): 2094-2097.
100. Larson B.L., Anderson R.R., Collier R.J. *Lactation*. New York: Academic Press, 1985. 276 p.
101. Linzell J. L. The measurement of udder blood flow in the conscious goat. *J. Physiology.* 1957. 137(3): 75-76.
102. Linzell J.L. Mammary-gland blood flow and oxygen, glucose and volatile fatty acid uptake in the conscious goat. *J. Physiology.* 1960. 153(3): 492-509.
103. Linzell J.L. The effect of very frequent milking and of oxytocin on the yield and composition of milk in fed and fasted goats. *J. Physiology.* 1967. 190: 333.
104. Linzell J.L. Mammary blood flow and methods of identifying and measuring precursors of milk. In *Lactation: Vol. 1* (Ed. B.L. Larson, V.R. Smith). New York: Academic Press, 1974: 143-225.
105. Linzell J. L. Measurement of venous flow by continuous thermodilution and its application to measurement of mammary blood flow in the goat. *Circulation Research.* 1966. 18: 745-754.
106. Lough D.S., Beede D.L., Wilcox C.J. Effects of Feed Intake and Thermal Stress on Mammary Blood Flow and Other Physiological Measurements in Lactating Dairy Cows. *J. Dairy Sci.* 1990. 73(2): 325 – 332.
107. Mather I.H., Keenan T.W. Function of endomembranes and the cell surface in the secretion of organic milk constituents. In: *Biochemistry of lactation*. N.Y., 1983: 231-283.
108. Madsen T.G., Trout D.R., Cieslar R L., Purdie M.G., Nielsen M.O., Cant J.P. The histamine H<sub>1</sub> receptor is not involved in local control of mammary blood flow in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2008. 91(6): 2461-2468.
109. Maltz E., Blatchford D.R., Peaker M. Effects of frequent milking on milk secretion and mammary blood flow in goat. *Quart. J. Exp. Physiol.* 1984. 69: 127-132.
110. Mao W., Caruolo E.V. Effect of lactose content and milking interval on mammary blood flow. *J. Dairy Sci.* 1973. 56: 729-732.
111. Mc Bride G.E., Christopherson R.J. Effects of adrenaline, oxytocin and 2 – Br –  $\alpha$  – ergocryptine on mammary blood flow in lactating ewe. *Can. J. Anim. Sci.* 1986. 66(4): 983-993.
112. Mc Bride G.E., Christopherson R. J. Effect of cold exposure on blood flow to the mammary gland and tissue of the hind limb of the lactating ewe. *Can. J. Anim. Sci.* 1984. 64(2): 391-402.
113. Mc Dowell G.H., Gooden J.M., Leenanuruksa D., Jois M., English A.W. Effect of exogenous growth hormone on milk production and nutrient uptake by muscle and mammary tissues of dairy cows in mid-lactation. *Aust. J. Biol. Sci.* 1987. 40: 295-306.
114. Mephram T.B., Lawrence S.E., Petes A.R., Hart I.C. Effects of exogenous growth hormone on mammary function in lactating goats. *Horm. Metab. Res.* 1984. 16: 248.
115. Metcalf J.A., Roberts S.J., Sutton J.D. Variations in blood flow to and from bovine mammary gland measured using transit time ultrasound and dye dilution. *Res. Veter. Sci.* 1992. 53(1): 59-63.
116. Metcalf J.A., Crompton L.A., Wray-Cahen D. et al. Responses in milk constituents to intravascular administration of the mixtures of amino acids to dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1996. 79: 1425.
117. Nielsen M.O., Fleet I.R., Jakobsen K., Heap R.B. The local differential effect of prostacyclin, prostaglandin E<sub>2</sub> and prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  on mammary blood flow of lactating goats. *J. Endocrin.* 1995. 145: 585-591.
118. Nielsen M.O., Jacobsen K., Jorgensen J N. Changes in mammary blood flow during the lactation period in goats measured by ultrasound doppler principle. *Comp. Biochem. Physiol. A Comp. Physiol.* 1990. 97A(4): 519-524.
119. Oguro K., Hashimoto H., Nakashima M. Pharmacological effects of several drugs on the myoepithelium and the vascular smooth muscle of the lactating mammary gland in goats. *Archiv. Intern. Pharmacodyn.* 1982. 256(1): 108-122.
120. Orskov E.R., Grubb D.A., Kay R.N. Effect of postprandial glucose or protein supplementation on milk yield and composition in Friesian cows in early lactation and negative energy balance. *Br. J. Nutr.*, 1977, 38, 3: 397-405.

121. Orskov E.R., Reid G.N., McDonald I. The effects of protein degradability and food intake on milk yield and composition in cows in early lactation. *Br. J. Nutr.*, 1981, 45: 547-555
122. Oshibe A., Gooden M., Wynn P.C. Responses of mammary blood flow and milk secretion to bovine somatotropin infusion in lactating ewe. *Anim. Sci. Technol. (Jpn)*. 1995. 66(12): 1002-1006.
123. Pacheco – Rios D., Mackenzie D.D.S., Mc Nabb W.C. Comparison of two variants of the Fick principle for estimation of mammary blood flow in dairy cows fed two levels of dry matter intake. *Can. J. Anim. Sci.* 2001. 81: 57-63.
124. Park C.S., Chandler P.T. Response to labeled precursor amino acids, varying cell density and graded amino acid complement for protein synthesis in mammary cell culture. *J. Dairy Sci.*, 1976, 59, 2: 216-223.
125. Paulrud C.O., Clausen S., Andersen P.F., Rasmussen M.D. Infrared thermography and ultrasonography to indirectly monitor the influence of liner type and overmilking on teat tissue recovery. *Acta Veter. Scand.* 2005. 46(3): 137-147.
126. Paulrud C.O., Rasmussen M.D. Infra-red thermography as a tool to evaluate the influence of liner characteristics and over-milking. *Bull. Intern. Dairy Feder.* 2004. 388: 53-58.
127. Peeters G., Houvenaghel A., Roets F., Massart-Leen A. M., Verbeke R., Dhoundt G., Verschooten F. Electromagnetic blood flow recording and balance of nutrients in the udder of lactating cows. *J. Animal Sci.* 1979. 48(5): 1143-1153..
128. Piccione G., Arcigli A., Fazio F., Guidice E., Caola G. Pulsed wave – doppler ultrasonographic evaluation of mammary blood flow speed in cows during different productive periods. *Acta Sci. Veter.* 2004. 32(3): 171-175.
129. Polat B., Colak A., Cengiz M., Janmaz L.E., Oral H., Bastan A., Kaya S., Hayirli A. Sensitivity and specificity of infrared thermography in detection of subclinical mastitis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2010. 93(8): 3525-3532.
130. Potapow A., Sauter-Louis C., Schmauder S., Friker J., Nautrup C. P., Mehne D., Petzl W., Zerbe H. Investigation of mammary blood flow changes by transrectal colour Doppler sonography in an *Escherichia coli* mastitis model. *J. Dairy Res.* 2010. 77(2): 205-212.
131. Potapow A. Investigation of mammary blood flow changes by transrectal colour Doppler sonography in an *Escherichia coli* mastitis model. Dissertation, the doctor title of veterinary medicine at the faculty of veterinary medicine of the Ludwig-Maximilians-University Munich. 2010.
132. Prosser C.G., Fleet I.R., Corps A.N., Froesch E.R., Heap R.B. Increase in milk secretion and mammary blood flow by intra-arterial infusion of insulin-like growth factor – I into the mammary gland of the goat. *J. Endocr.* 1990. 126: 437-443.
133. Rasmussen F. The mammary blood flow in the cow as measured by the antipyrine absorption method. *Acta Veter. Scand.* 1965. 6(2): 135-149.
134. Rasmussen F. The mammary blood flow in the goat as measured by the antipyrine absorption. *Acta Veter. Scand.* 1963. 4: 271-280.
135. Reynolds M., Linzell J. L., Rasmussen F. Comparison of four methods for measuring mammary blood flow in conscious goats. *Am. J. Physiol.* 1968. 214(6): 1415-1424.
136. Reynolds M. Increases in udder blood flow associated with initiation of lactation. *Feder. Proc.* 1965a. 24(2): 451.
137. Reynolds M. Udder blood flow in unanesthetised, lactating goats measured with nitrous oxide. *Am. J. Physiol.* 1965b. 209(4): 669-672.
138. Reynolds M. Use of nitrous oxide to measure mammary blood flow in anesthetized lactating goats. *Am. J. Physiol.* 1964. 206(1): 183-188.
139. Rigout S., Lemosquet S., Blum J. V., Rulquin H. Duodenal glucose supply increased mammary blood flow (MBF) in lactating dairy cows. *Livest. Prod. Sci.* 2001. 70(1-2): 177.
140. Rulquin H., Bernabe J., Caudal J.P., Duvere J. Estimation du debit sanguin mammaire chez la vache laitiere par thermodilution. 1. Mise au point du materiel et des conditions de mesures. *Reprod. Nutr. Develop.* 1988. 28(1): 203-204.
141. Rulquin H., Pisulewski P.M. Effects of duodenal infusion of graded amounts of His on mammary uptake and metabolism in dairy cows. *J. Anim. Sci. Suppl 1/J. Dairy Sci.*, 83(Suppl 1): 2000: 697.
142. Rulquin H., Caudal J.P. Effects of lying or standing on mammary blood flow and heart rate of dairy cows. *Ann. Zootech.* 1992: 101.

143. Sitprija S., Changpongsang S., Chaiyabutr N. Effects of cooling and recombinant bovine somatotropin supplementation on body fluids, mammary blood flow, and nutrients uptake by mammary gland in different stages of lactation of crossbred holstein cattle. *J. Vet. Med.* 2010. 40(2): 195-206.
144. Stein W.D. *Transport and diffusion across cell membranes*. N.Y., 1986.
145. Stelwagen K., Davis S.R., Farr V.C., Prosser C.G., Sherlock R.A. Mammary epithelial cell tight junction integrity and mammary blood flow during an extended milking interval in goats. *J. Dairy Sci.* 1994. 77(2): 426-432.
146. Thivierge M.C., Petitclerc D., Bernier J.F., Couture Y., Lapierre H. Variations in mammary metabolism during the natural filling of the udder with milk over a 12-h period between two milkings. *J. Dairy Sci.* 2002. 85(7): 1839-1854.
147. Thompson G.E., Thompson E.M. Effect of cold exposure on mammary circulation, oxygen consumption and milk secretion in the goat. *J. Physiol.* 1972. 272(1): 187-196.
148. Thompson P.D., Pike T.L. Effect of milking stimuli on teat cisternal pressure and udder blood flow in a lactating cow. *J. Dairy Sci.* 1973. 56(5): 657.
149. Tindal J.S. Blood flow in the isolated perfused bovine udder. *Am. J. Physiol.* 1957. 191(1-2): 287-292.
150. Trottier N.L., Shipley C.F., Easter R.A. Plasma amino acid uptake by the mammary gland of the lactating sow. *J. Anim. Sci.* 1997. 75: 1266-1278.
151. Velasco-Bolanos J., Ceballes-Serrano C.C., Velasquez-Mejia D., Riano-Rojas J. C., Giraldo C.E., Carmona J.V., Ceballos-Marquez A. Application of udder surface temperature by infrared thermography for diagnosis of subclinical mastitis in Holstein cows located in tropical highlands. *J. Dairy Sci.* 2021. 104(9): 10310-10323.
152. Vernon P.G., Finley E., Watt P.W. Adenosine and the control of adrenergic regulation of adipose tissue lipolysis during lactation. *J. Dairy Sci.* 1991. 74: 695-705.
153. Wanderley A.M., Itavo L.C.V., dos Santos G.T., Itavo C.B.F., Dias A.M., Matcus R.G., Pereira L.C., Goncalves A.B., Kohl E.S., Lima C.R.C. Skin surface temperature of the mammary gland, measured by infrared thermography, in primiparous Girolando cows fed diets containing different lipid sources. *J. Dairy Res.* 2020. 87(2): 191-195.
154. Wieland M., Shirky S., Gioia G., Nydam D.V., Alveby N., Porter I.R. Blood perfusion of teat tissue in dairy cows: Changes associated with pre-milking stimulation and machine milking. *J. Dairy Sci.* 2020. 103(7): 6588-6599.
155. Wieland M., Scholbach T.M., Shirky S., Virkler P.D., Nydam D.V., Cheong S.H., Porter I.R. Technical note: Development and evaluation of a standardized technique to assess blood perfusion in teats of dairy cows using power Doppler ultrasonography. *J. Dairy Sci.* 2019. 102(10): 9488-9494.
156. Wyatt D.G. Electromagnetic flowmeter for use with intact vessels. *J. Physiology.* 1964. 173(2): 8 – 9.
157. Yang C., Li G., Zhang X., Gu X. Udder skin surface temperature variation pre- and post-milking in dairy cows as determined by infrared thermography. *J. Dairy Res.* 2018. 85(2): 201-203.

#### References (for publications in Russian)

1. Alekseev V.A., Zabolotskikh V.I., Yuran S.I. [Information model of the process of registration and processing of photoplethysmograms]. *Mekhanizatsiya i elektrifikatsiya sel'skogo khozyaistva (Mechanization and electrification of agriculture)*. 1996. 5: 25-26.
2. Alekseev V.A., Yuran S.I., Abo Issa N. [Information model of the process of registration and processing of photoplethysmograms]. *Vestnik Izhevskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. (Bulletin of the Izhevsk State Technical University)*. 2006. 3: 48-52.
3. Alekseev V.A., Dyupin A.A., Yuran S.I. [Selection of parameters for the database of photoplethysmograms]. *Vestnik Izhevskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta (Bulletin of the Izhevsk State Technical University)*. 2008. 4: 135-137.
4. Alekseev V.A., Ardashev S.A., Yuran S.I. [Automated photoplethysmograph]. *Pribory i metody izmerenii (Instruments and measurement methods)*. 2013. № 1(6): 46-51.
5. Aliev A.A., Burkova L.M., Sorokin V.M., Vostrova L.N., Dudina V.M., Dzhavadov A.K. [Simultaneous catheterization of blood vessels and the application of an electromagnetic flowmeter sensor to the portal vein in cows]. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR (Physiological Journal of the USSR)*. 1984. 70(11): 1585-1588.
6. Cherepanov G.G. *Sistemno-kineticheskie printsipy i modeli v teorii pitaniya produktivnykh zhivotnykh (System-kinetic principles and models in the theory of productive animal nutrition)*. Borovsk: VNIIFBiP, 2002. 163 p.

7. Cherepanov G.G., Makar Z.N. [A new concept on the coupled regulation of blood flow and metabolism of secretory cells in the mammary gland]. *Vestnik RASKhN* (Bulletin of RAAS). 2004. 6: 73-75.
8. Cherepanov G.G., Makar Z.N. [Adaptive changes in the activity of transport of amino acids in the secretory cells of the mammary gland during changes in nutritional status]. *Rossiiskii. fiziologicheskii zhurnal* (Russian journal of physiology). 2005. 91(10): 1182-1194.
9. Detari L., Kartsagi V. *Bioritmy* (Biorhythms). Moscow: Mir, 1984. 160 p.
10. Efremov I.V. [Photometric method for assessing the readiness of an animal for machine milking]. *Tekhnika v sel'skom khozyaistve* (Technique in agriculture). 1995. 4: 14-15.
11. Gushchin V.N., Volkova N.A. [Daily rhythms of body temperature in cows at various microclimate parameters]. *Veterinariya* (Veterinary). 1997. 7: 42-47.
12. Kartashov L.P., Makarovskaya Z.V. [Application of the thermal imaging method of research in the evaluation of milking equipment]. *Vestnik Vserossiiskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta mekhanizatsii zhivotnovodstva* (Bulletin of Scientific Research Institute of Livestock Mechanization). 2008. 18(2): 61-69.
13. Kartashov L.P., Tsvyak A.V. [Parameters for evaluating milking machines]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* (Proceedings of the Orenburg State Agrarian University). 2010. 3(27-1): 62-63.
14. Kartashov L.P., Tsvyak A.V., Pozdnyakov V.D., Trubnikov V.V. [On the comprehensive assessment of milking machines]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* (Proceedings of the Orenburg State Agrarian University). 2012. 6: 86-88.
15. Kirsanov V.V., Pavkin D.Yu., Dovlatov I.M., Yurochka S.S., Khakimov A.R. [Determination by infrared thermography of diseases of the udder of cows with mastitis and their impact on productivity]. *Agroinzheneriya* (Agroengineering). 2022. 24(4): 4-9.
16. Makar Z.N., Cherepanov G.G., Boyarshinov I.A., Korneeva R.I., Matyushchenko P.V., Tokarev T.Yu. [The relationship of organ blood flow, the absorption of substrates from the blood, the activity of transport to the secretory cells of the mammary gland and the formation of milk components in cows]. *Russkiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova* (Russian Sechenov Physiological Journal). 2003a. 89(8): 951-959.
17. Makar Z.N., Boyarshinov I.A., Korneeva R.I., Matyushchenko P.V., Sapunov M.I. [Dynamics of blood circulation in the udder, milk formation and the content of the main precursors of milk in the blood of cows with short-term shifts in the level of nutrition]. *Nauchnye trudy VNIIFBiP* (Scientific works of VNIIFBiP). 2003b; 80-93.
18. Makar Z.N. *Regulyatsiya krovosnabzheniya i funktsional'noi aktivnosti molochnoi zhelezy u zhvachnykh zhivotnykh: avtoref. diss. d. b. n.* (Regulation of blood supply and functional activity of the mammary gland in ruminants: extended abstract of diss. Dr. Biol.). Borovsk, 2012. 35 p.
19. Makarovskaya Z.V., Kartashov L.P., Suslikov V.I. [Comprehensive assessment of the physiology of milking equipment]. *Vestnik Vserossiiskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta mekhanizatsii zhivotnovodstva* (Bulletin of Scientific Research Institute of Livestock Mechanization). 2005. 15(2): 86-93.
20. Makarovskaya Z.V. *Tekhnologicheskie osnovy povysheniya effektivnosti raboty doil'nykh apparatov: avtoref. diss. dokt. tekhn. nauk* (Technological bases for improving the efficiency of milking machines: extended abstract of diss. Dr. Tech. Sci.). Orenburg, 2004. 38 p.
21. Meshcheryakov V.P., Makartsev N.G., Makar Z.N., Pimkina T.N., Koroleva S.S. [Study of udder blood supply during milking in cows]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh* (Problems of productive animal biology). 2015. 3: 28-38.
22. Meshcheryakov V.P. [Conditioned reflex changes in the blood supply of the udder in a cow before milking]. *Izvestiya TSHA* (Bulletin of TSKhA). 1999. 3: 147-157.
23. Meshcheryakov V.P., Shevelev N.S. [Blood supply of the udder in cows and secretion of milk in different periods of lactation]. *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya* (Agricultural biology). 2011. 46(2): 77-80.
24. Meshcheryakov V.P., Shevelev N.S. [On the intensity of blood supply to the udder of cows before milking and milking indicators]. *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya* (Agricultural biology). 2010. 45(4): 124-126.
25. Tverskoi G.B., Meshcheryakov V.P., Makar Z.N. [Hemodynamics and secretory function of the udder of cows in connection with the cessation of periodic emptying of the alveolar section]. *Byulleten' VNIIFBiP* (Bulletin of VNIIFBiP). 1990. 3: 3-8.

26. Tylyudina E.V., Yuran S.I., Abo Issa N. [Analysis of pulse curves obtained by photoplethysmography]. *Vestnik Izhevskoi gosudarstvennoi sel'skokhozyaistvennoi akademii*. (Bulletin of the Izhevsk State Agricultural Academy). 2012. 1: 35-37.
27. Tsvyak A.V. [Mathematical model of udder surface temperature change during milking]. *Vestnik VNIIMZh* (Bulletin of VNIIMZh). 2013. 3: 93-98.
28. Vladimirova A.D. [On reflex changes in the temperature of the mammary gland in the process of milk secretion]. *Vestnik LGU* (Bulletin of Leningrad State University). 1958. 15: 125-132.
29. Vladimirova A.D. [Materials on the reflex regulation of the excretory function of the mammary gland]. *Vestnik LGU* (Bulletin of Leningrad State University). 1963. 3: 99-108.
30. Yuran S.I. [Measurement of parameters of photoplethysmograms on the udder of cows during milking]. *Mekhanizatsiya i elektrifikatsiya sel'skogo khozyaistva* (Mechanization and electrification of agriculture). 2006. 10: 17-19.
31. Yuran S.I. [Control of the process of milking cows by photoplethysmography]. *Mekhanizatsiya i elektrifikatsiya sel'skogo khozyaistva* (Mechanization and electrification of agriculture). 1999. 10: 11- 13.
32. Yuran S.I., Pokoev P.N. [Determination of the parameters of the peripheral circulation in cows during milking]. *Vestnik Izhevskoi gosudarstvennoi sel'skokhozyaistvennoi akademii* (Bulletin of the Izhevsk State Agricultural Academy). 2006. 1: 30-33.
33. Yuran S.I. [Application of the photoplethysmography method in animal husbandry]. *Tekhnika v sel'skom khozyaistve* (Technique in agriculture). 2000. 1: 16-19.
34. Yuran S.I. [Photoplethysmography of the vascular system of the udder in cows]. *Mekhanizatsiya i elektrifikatsiya sel'skogo khozyaistva* (Mechanization and electrification of agriculture). 1998. 1: 15- 16.
35. Zabolotnov L.A., Lysov A.V. [Implantation of an ultrasonic sensor on the external pudendal artery for intravital determination of the volumetric blood flow of the udder in cows]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova* (Russian Sechenov Physiological Journal). 1998. 84(11): 1202-1206.
36. Zabolotnov L.A., Panyushkin D.E. [Mathematical model of the use of glucose in the udder of lactating cows]. *Doklady RASKhN* (Reports of the Russian Academy of Agricultural Sciences). 1998. 4: 34-35.
37. Zhigalov V.A., Yuran S.I. [Optodiagnosics of the vascular system of farm animals]. *Doklady RASKhN* (Reports of the Russian Academy of Agricultural Sciences). 2001. 3: 50-53.

UDC 636.2.034:591.469

**Udder blood flow supply in cows and goats: estimates of parameters, interrelation with the level of the organ functional activity and metabolism of secretory epithelium cells: a review**

<sup>1</sup>Meshcheryakov V.P., <sup>2</sup>Cherepanov G.G., <sup>3</sup>Ovcharenko E.V.

<sup>1,3</sup> *Kaluga branch of Timiryazev Russian State Agrarian University, Moscow State Agrarian Academy, Kaluga, Russian Federation;* <sup>2</sup> *Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition, branch of Federal Research Center for Animal Husbandry, Ernst VIZh, Borovsk, Kaluga oblast, Russian Federation*

**ABSTRACT.** The main sections of the review: methods for measuring blood flow in the mammary gland (thermometry, photometry, indicator dilution method, electromagnetic and ultrasonic flowmetry); assessment of the level of blood supply to the mammary gland, obtained using different methods; the relationship between the level of blood supply to the mammary gland and the milk yield; conjugated regulation of udder blood supply and secretory cell metabolism (use of substrates in biosynthesis processes in the mammary gland, autoregulation of blood flow, kinetic model, experimental confirmation). A positive correlation has been established between milk yield and the level of blood supply to the udder against the background of significant variability in the values of the parameters in the works of different authors. The blood supply to the mammary gland in ruminants increases in the pre-calving period and at the beginning of lactation. An increase in the interval between milking in lactating cows and goats leads to a decrease in the volume blood flow rate in the mammary gland. Changes in the blood supply of the udder in cows and goats depending on the posture of the animal, phase of the estrous cycle, ambient temperature, time of day, and mastitis have been studied. To identify the reasons for the high variability of the measured parameters in the works of different authors, it is necessary to conduct a series of experiments with all the necessary measurements and the development of mathematical models that describe the mechanisms of regulation of the blood supply to the mammary gland. The presented version of the theoretical model, tested in experiments, qualitatively correctly explains the reactions of the mammary gland to various influences observed in the experiment and allows to study the effects of the metabolic activity of secretory cells, hemodynamics, and the level of substrates in the blood on the processes of biosynthesis of milk components.

*Keywords: ruminants, mammary gland, blood supply parameters, functional activity, blood flow autoregulation, kinetic model.*

*Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh (Productive Animal Biology), 2023, 3: 5-36.*

Поступило в редакцию: 02.08.2023

Получено после доработки: 13.09.2023

Сведения об авторах:

**Мещеряков Виктор Петрович**, к.б.н., 8(919)036-07-59; vpmeshcheryakov@mail.ru;

**Черепанов Геннадий Георгиевич**, д.б.н., гл. ред.; 89611243110@mail.ru;

**Овчаренко Эдуард Васильевич**, д.б.н., ovcharenko.ev@list.ru