

## ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ, ОБЗОРЫ

---

УДК 591.1:636.2:612.31

DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2025.4.5-22

### АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ СИНТЕЗА И РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ У ЖВАЧНЫХ ПРОДУКТИВНЫХ ЖИВОТНЫХ (обзор)

Себежко О.И.

*Новосибирский государственный аграрный университет,  
Новосибирск, Российская Федерация*

Глюкоза – универсальный энергетический субстрат для млекопитающих. Метаболизм глюкозы у жвачных животных кардинально отличается от такового у моногастричных видов. Вследствие микробной ферментации углеводов в рубце до летучих жирных кислот, основным источником глюкозы у жвачных для организма жвачных является глюконеогенез в печени из пропионата, а не прямое всасывание глюкозы из кишечника. Цель обзора – систематизация и обобщение современных данных о многоуровневых механизмах регуляции метаболизма глюкозы, имеющего ключевое значение для здоровья и продуктивности животных. Основные разделы обзора: особенности процессов переваривания углеводов и всасывания глюкозы в ЖКТ у жвачных (ферментация углеводов в рубце, поступление и переваривание крахмала в тонком кишечнике, механизмы всасывания глюкозы в энтероцитах, висцеральный метаболизм глюкозы); основные молекулярные пути в системе регуляции глюконеогенеза (глюконеогенез – центральный путь синтеза глюкозы, роль протеинкиназного пути в регуляции глюконеогенеза у жвачных, сигнальный путь Akt/ПКВ-FOXO1 в регуляции глюконеогенеза у жвачных, долгосрочная регуляция пути Akt/ПКВ-FOXO1 на уровне экспрессии генов, AMP-активируемый протеинкиназный путь, роль сигнального пути mTOR в регуляции глюконеогенеза). Результаты исследования системных механизмов регуляции синтеза и метаболизма глюкозы могут служить фундаментальной основой для разработки стратегий кормления и управления, направленных на оптимизацию энергетического обмена, здоровья и продуктивности жвачных животных, особенно высокопродуктивных коров в критические периоды лактации.

*Ключевые слова: жвачные животные; метаболизм глюкозы, регуляция, сигнальные пути, экспрессия генов, лактирующие коровы, здоровье и продуктивность.*

*Проблемы биологии продуктивных животных. 2025. 4: 5-22.*

#### **Введение**

Моносахарид глюкоза у жвачных служит одним из основных энергетических субстратов организма, поступает в организм животных как продукт ферментации крахмала и гидролиза структурных полисахаридов корма, а также синтезируется преимущественно в печени из других предшественников. Метаболизм глюкозы представляет собой набор многоступенчатых процессов, в ходе которых энергия химических связей глюкозы преобразуется в энергию макроэргических связей АТФ с образованием воды и диоксида углерода. Кроме того, в пентозофосфатном пути образуется NADPH (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) – ключевой восстановительный агент, участвующий в синтезе жирных кислот и защите клеток от окислительного стресса, а также рибозо-5-фосфат, необходимый для синтеза нуклеотидов. Для клеток многих тканей животных в стандартных условиях глюкоза является универсальным источником энергии и промежуточным продуктом обмена веществ. Катаболизм глюкозы в

клетках осуществляется преимущественно путём гликолиза, завершающегося образованием пирувата. Пируват и его производное, ацетил-КоА, являются центральными метаболитами, которые интегрируют обмен углеводов, жиров и белков (Hantzidiamantis et al., 2024; Kwon, 2021).

Для большинства млекопитающих, включая всеядных, хищников и человека, глюкоза является основным и универсальным источником энергии, особенно для головного мозга, в связи с крайне высоким и практически непрерывным уровнем энергопотребления его нейронами, а также для эритроцитов, не способных использовать альтернативные энергетические субстраты; при этом глюкоза используется напрямую из пищи. Однако у жвачных животных основным источником энергии являются летучие жирные кислоты (ЛЖК), а не глюкоза. В процессе пищеварения в рубце под действием микрофлоры углеводы корма (прежде всего крахмал) подвергаются микробному сбраживанию с образованием ЛЖК (пропионовой, уксусной, и масляной кислот), которые всасываются через стенку рубца и обеспечивают до 70-80% энергии, необходимой для жизнедеятельности организма жвачных (Masson, Phillipson, 1951; Yeoman, White, 2014; Yang et al., 2025). Глюкоза же, необходимая для глюкозозависимых клеток и тканей (головной мозг, эритроциты, семенники, сетчатка глаза, лактирующая молочная железа) синтезируется, главным образом, в печени, а также в почках из неуглеводных предшественников по метаболическому пути глюконеогенеза.

Цель обзора – систематизация и обобщение данных о современных аспектах регуляции обмена глюкозы у продуктивных жвачных животных.

### **Особенности процессов переваривания углеводов и всасывания глюкозы в ЖКТ у жвачных.**

*Ферментация углеводов в рубце.* Углеводы для жвачных животных и составляют приблизительно 70% рациона (Oba et al., 2023), а глюкоза служит важнейшим энергетическим субстратом для клеточной активности у большинства млекопитающих (Jing et al., 2022). Жвачные животные обладают особым желудочно-кишечным трактом, состоящим из четырех отделов желудка (рубец, сетка, книжка, сычуг) в дополнение к тонкому и толстому кишечнику. Ацетат, образующийся во время микробной ферментации в рубце, участвует в синтезе жирных кислот *de novo* вместе со среднецепочными и длинноцепочными жирными кислотами, образующимися в процессе переваривания корма (Toral et al., 2018; Hentz, Batistel, 2024).

Простейшие, бактерии и грибы рубца расщепляют крахмал и клетчатку корма до пропионата, который служит предшественником синтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза. На ферментацию крахмала размолотого зерна в значительной степени влияют степень измельчения зерна, состав микробиоты и скорость эвакуации содержимого рубца (Trotta et al., 2021), и это может привести к тому, что определённая часть крахмала поступает в тонкий кишечник для ферментативного переваривания. На скорость транзита содержимого рубца оказывают влияние пищевое поведение (des Bordes, Welch, 1984), состав рациона (McCullum, Galyean, 1985; Zorrilla-Rios et al., 1985; Colucci et al., 1990; Cherney et al., 1991), порода (Reid et al., 1990) и физиологическое состояние животных (Gunter et al., 1990). Бактерии и простейшие содержат соответственно до 26 и 38% сухого вещества в виде полисахаридов (Owens et al., 1986; Trotta et al., 2021). В результате по составу содержимого двенадцатиперстной кишки жвачные могут существенно отличаться от моногастричных животных (Trotta et al., 2021).

*Поступление и переваривание крахмала в тонком кишечнике.* Глюкоза, всасываемая в тонком кишечнике, является важным энергетическим субстратом, однако в количественном отношении у жвачных этот источник ограничен (Owens et al., 1986; Rigout et al., 2003). Тем не менее, некоторые неструктурные углеводы, в том числе так называемый «резистентный крахмал», избегают рубцовой ферментации и преобразуются в глюкозу и другие моносахариды

пищеварительными ферментами в тонком кишечнике, а затем абсорбируются эпителием (Noziere et al., 2010).

Всасывание глюкозы в тонком кишечнике у жвачных животных лимитируется эффективностью переваривания крахмала, составляющей около 55% у мясного скота и примерно 60% у молочных коров от общего дуоденального потока (Owens et al., 1986). Количество усвоенного крахмала характеризуется линейной зависимостью от его поступления в кишечник, при этом процентная переваримость снижается с увеличением потока (Ørskov, 1986). На этот процесс существенно влияет обеспеченность азотистыми соединениями; так, дуоденальная инфузия казеина в дозах 200-400 г/сут повышает переваримость крахмала (Brake et al., 2014). Инфузия глутаминовой кислоты в дозе 120 г/сут увеличивает переваримость крахмала с эффектом свыше 400 г/сут вводимого казеина, в то время как комбинации незаменимых аминокислот (фенилаланин + триптофан + метионин) не оказывают значимого влияния (Røjen et al., 2008; Brake et al., 2014). Степень обработки зерна определяет вариабельность пострумinalной усвояемости: цельное зерно усваивается на 30-40%, при сухом плющении на 65-70%, при высоковлажном плющении на 80-90%, а при паровом шелушении на 85-95% (National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, 2016; Owens, Zinn, 2005). Интенсивные методы обработки зерна, такие как паровое шелушение и высоковлажное плющение, приводят к лучшему перевариванию крахмала в рубце и снижению его потока в кишечник по сравнению с методами обработки цельного зерна или сухого плющения (Zinn et al., 2002).

Панкреатическая  $\alpha$ -амилаза играет значимую роль в метаболизме глюкозы у жвачных, поскольку обеспечивает начальный гидролиз крахмала до декстринов и мальтозы в тонком кишечнике. Кормление жвачных животных рационами с повышенной энергетической плотностью, обеспечивающими удвоение потребности в энергии на поддержание ( $2 \times NE_m$ ), приводит к значительному увеличению активности панкреатической  $\alpha$ -амилазы (Kreikemeier et al., 1990). При этом повышение энергетической ценности рациона сверх этого уровня не вызывает дополнительного повышения ферментативной активности. При использовании рационов на основе грубых кормов, несмотря на меньшую энергетическую плотность, наблюдается более высокая активность  $\alpha$ -амилазы по сравнению с высококонцентратными зерновыми рационами (Kreikemeier et al., 1990). Ограничение потребления корма снижает активность панкреатической  $\alpha$ -амилазы у разных категорий жвачных животных, в том числе у несукящих овец, сукящих овец и стельных мясных коров (Keomanivong et al., 2016; Awda et al., 2016; Keomanivong et al., 2017; Keomanivong et al., 2017; Trotta et al., 2020; Trotta et al., 2021).

В отличие от моногастричных животных, поступление углеводов в сычуг снижает активность  $\alpha$ -амилазы, причём этот эффект наблюдается и при введении частично гидролизованного крахмала, и глюкозы (Richards et al., 2003). Введение казеина в сычуг способно восстанавливать активность  $\alpha$ -амилазы, подавленную крахмалом (Brake et al., 2014). Отдельные аминокислоты по-разному влияют на активность  $\alpha$ -амилазы: лейцин, изолейцин и фенилаланин повышают ее активность, в то время как аргинин не оказывает значительного эффекта (Сао et al., 2019; Guo et al., 2020). Это влияние аминокислот опосредовано усилением синтеза ферментов и активацией сигнального пути mTOR, который будет описан ниже (Guo et al., 2018).

Длительная дуоденальная инфузия казеина в сочетании с крахмалом может преодолеть подавляющее действие крахмала на активность  $\alpha$ -амилазы (Trotta et al., 2020). Несмотря на увеличение активности  $\alpha$ -амилазы в ответ на поступление белка, введение экзогенной  $\alpha$ -амилазы в количествах, превышающих эндогенную секрецию в 2-5 раз, не увеличивает всасывание крахмала в тонком кишечнике (Remillard et al., 1990; Piao et al., 2019; Trotta et al., 2020). Это свидетельствует о том, что другие факторы, такие как активность кишечных карбогидраз или ёмкость транспортных систем глюкозы, могут быть более значимыми ограничивающими факторами.

Синхронность поступления углеводов и белка в тонкий кишечник играет ключевую роль в регуляции активности ферментов, причём оптимальное соотношение этих нутриентов повышает эффективность переваривания крахмала (Trotta et al., 2021). Механизмы регуляции активности  $\alpha$ -амилазы включают в себя изменения в энергетическом метаболизме клеток поджелудочной железы, о чём свидетельствует увеличение активности АТФ-синтазы и уровня белков в цепи окислительного фосфорилирования при повышенном потреблении энергии. Влияние отдельных аминокислот может зависеть от физиологического статуса животного, причем лейцин эффективен у жвачных после отъёма, но не у телят-молочников (Liu et al., 2015).

Активность кишечных карбогидраз (мальтазы, изомальтазы и глюкоамилазы) у жвачных животных слабо реагирует на изменения уровня потребления энергии. Увеличение потребления энергии до 2-х кратного уровня поддержания не влияет на активность мальтазы кишечника в отличие от моногастричных животных (Kreikemeier et al., 1990). Ограничение питания суягных овец на 60% приводит к парадоксальному повышению активности мальтазы, изомальтазы и глюкоамилазы в тонком кишечнике (Lekatz et al., 2010).

Люминальное поступление продуктов гидролиза крахмала модулирует активность карбогидраз: сычужные инфузии частично гидролизованного крахмала увеличивают активность мальтазы у овец, но снижают её у крупного рогатого скота (Richards et al., 2003). Дуоденальные инфузии казеина в сочетании с крахмалом значительно повышают активность всех трёх карбогидраз тонкого кишечника. Отдельные аминокислоты оказывают дифференцированное влияние; лейцин снижает активность мальтазы и изомальтазы, тогда как глутаминовая кислота вызывает лишь незначительное увеличение активности мальтазы (Liu et al., 2017; Trotta et al., 2021).

Молекулярные механизмы регуляции включают в себя люминальные рецепторы сладкого вкуса T1R2-T1R3, опосредующие влияние мальтозы на внутриклеточный транспорт сахарозы-изомальтазы (Chegeni et al., 2018). Активность карбогидраз тонкого кишечника у жвачных регулируется преимущественно локальными люминальными сигналами, а не системными факторами питания (Kreikemeier et al., 1990; Trotta et al., 2021).

Ещё одна особенность обмена глюкозы жвачных – это отсутствие кишечной сахарозы. Активность сахарозы не была обнаружена ни у одного вида жвачных, включая овец, коз, коз и лосей (Rowell-Schäfer et al., 2001). Первые исследования, демонстрирующие отсутствие сахарозы у телят и ягнят, были проведены ещё в 50-х гг. прошлого века (Dollar, Porter, 1957; Walker, 1959). Молекулярные исследования выявили отсутствие аминокислотной последовательности 47-60 в области "стебля" аминокислотной последовательности сахарозы-изомальтазы у жвачных, что может нарушать внутриклеточный транспорт и защиту от деградации панкреатическими амилазами (Hunziker et al., 1986).

Попытки индуцировать активность сахарозы изменениями рациона, включая добавление сахарозы или фруктозы в рацион, оказались безуспешными у ягнят и телят (Ørskov et al., 1972; Swanson, Harmon, 1997). Отсутствие сахарозы ограничивает переваривание углеводов, что проявляется в снижении скорости исчезновения крахмала в тонком кишечнике (Nichols et al., 2017). Введение экзогенной глюкоамилазы компенсирует этот дефицит, ускоряя исчезновение крахмала у бычков (Piao et al., 2019).

Отсутствие сахарозной активности у жвачных может быть аналогично фенотипу врождённой недостаточности сахарозы-изомальтазы (CSID) у человека (Naim et al., 2012). Физиологические последствия отсутствия сахарозы приводит к снижению переваривания крахмала и включают в себя зависимость от микробной ферментации сахарозы в кишечнике.

*Механизмы всасывания глюкозы в энтероцитах.* Усвоение глюкозы в энтероцитах тонкого кишечника у жвачных, как и у других млекопитающих, обусловлено функционированием белковых транспортеров глюкозы. Существует два пути всасывания моносахаридов через апикальную мембрану энтероцитов тонкого кишечника, в которых

задействовано, по крайней мере, три транспортера. Ко-транспортер натрия/глюкозы-1 SGLT1 (семейство SLC5A), транспортер глюкозы 5 GLUT5 (семейство SLC2A) и транспортер глюкозы 2 (GLUT2) считаются преобладающими транспортерами углеводов в тонком кишечнике у жвачных животных. SGLT1 отвечает за транспортировку глюкозы и, за исключением фруктозы, большинства других моносахаридов через апикальную мембрану. GLUT5 транспортирует только фруктозу через апикальную мембрану, тогда как GLUT2 транспортирует глюкозу, фруктозу и большинство других моносахаридов через апикальную мембрану, а также транспортирует моносахариды через базолатеральную мембрану из энтероцитов в кровь (Liao et al., 2010). SGLT1 действует как первый существенный регуляторный сигнал для создания дополнительной транспортной ёмкости посредством быстрого встраивания GLUT2 в апикальную мембрану, которая может функционировать как основной путь абсорбции при высоких концентрациях моносахаридов. Классический путь – это активное поглощение глюкозы, опосредованное SGLT1, а увеличение уровня люминальной глюкозы приводит к увеличению мРНК, белка и функциональной активности SGLT1 (Mace et al., 2007; Trotta et al., 2020). Транспортеры питательных веществ у коров, участвующие в усвоении углеводов в тонком кишечнике, менее чувствительны к рациону или поступлению питательных веществ в просвет кишечника, чем у овец.

Активность генов, кодирующих многие транспортеры глюкозы, в том числе GLUT3, GLUT5 и SGLT1, динамически изменяется под влиянием эстрадиола, прогестерона и стадии репродуктивного цикла. Эта гормональная регуляция является не просто фоновым эффектом, а выступает адаптационным механизмом, позволяющим организму самки жвачных перенаправлять потоки глюкозы к репродуктивным тканям в критические периоды цикла и беременности. Механизмы этого контроля высокоспецифичны. Гормональная регуляция активности генов транспортеров глюкозы представляет собой сложный многоуровневый процесс. Эстрадиол, концентрация которого возрастает во время фолликулярной фазы полового цикла, напрямую усиливает транскрипцию гена SGLT1 через активацию ядерных эстрогеновых рецепторов альфа ER $\alpha$ , которые связываются со специфичными участками ДНК в промоторной области гена. Параллельно эстрадиол опосредованно повышает экспрессию GLUT2 через внутриклеточный сигнальный каскад с участием киназ PI3K и Akt, что увеличивает ёмкость базолатерального транспорта. Эстрадиол увеличивает экспрессию GLUT1 в клетках эндометрия и миометрия (Аганезова и др., 2022; Белых и др., 2023).

Прогестерон, доминирующий в лютеиновую фазу, при беременности переводит эндометрий из состояния пролиферации в режим секреции и поддержания беременности. Высокие концентрации прогестерона могут конкурентно ингибировать транскрипционную активность эстрогеновых рецепторов, подавляя тем самым эстрадиол-индуцированную экспрессию SGLT1. Однако прогестерон также способен независимо стимулировать экспрессию GLUT1 и GLUT4 в тканях-мишенях, обеспечивая базальный уровень поступления глюкозы для поддержания метаболического гомеостаза. Поддерживая высокую экспрессию GLUT1, необходимую для базального метаболизма матки, прогестерон создаёт возможности для обеспечения глюкозой развивающиеся маточные железы, секрет которых питает эмбрион на ранних стадиях до полноценного формирования плаценты.

Критическим фактором является не абсолютная концентрация гормонов, а их соотношение. Пик экспрессии SGLT1 и GLUT2 наблюдается в периоды высокого соотношения эстрадиол/прогестерон, что координирует усиление кишечной абсорбции нутриентов с периодами повышенных энергетических потребностей. Кроме того, синергизм между инсулином и эстрадиолом потенцирует транслокацию белка GLUT2 из цитозольных пузырьков в апикальную мембрану энтероцитов, создавая дополнительную транспортную ёмкость при повышенной концентрации глюкозы в просвете кишечника.

Во время беременности эта регуляция выходит на новый уровень. Плацента сама становится мощным эндокринным органом и основным потребителем глюкозы. Для обеспечения бесперебойного потока глюкозы от матери к плоду, клетки трофобласта плаценты экспрессируют высокие уровни генов SLC2A1 (GLUT1) и, что особенно важно, SLC2A3 (GLUT3). GLUT3 является транспортером с очень высоким сродством к глюкозе, что позволяет ему эффективно "перехватывать" глюкозу из материнского кровотока даже при её низких концентрациях, гарантируя приоритетное снабжение плода.

Таким образом, динамические изменения в экспрессии генов SLC2A1, SLC2A3 и других транспортеров под действием эстрадиола и прогестерона — это не просто корреляция, а ключевой механизм, позволяющий организму самки аллоцировать энергетические ресурсы в пользу репродуктивной функции, обеспечивая как подготовку к беременности, так и успешное развитие плода (Gao et al., 2009; Frolova, Moley, 2011; Brown et al., 2011; Chankeaw et al., 2021; Crouse et al., 2017).

*Висцеральный метаболизм глюкозы.* У жвачных животных наблюдается несоответствие между степенью утилизации крахмала в кишечнике и потоком глюкозы, поступающей в портальную кровь. С использованием меченых изотопов показано, что лишь 25-35% исчезнувшего в тонком кишечнике крахмала обнаруживается в портальном кровотоке в виде глюкозы (Richards, 2003). Основным фактором этого дисбаланса является интенсивный висцеральный метаболизм, при котором до 60% абсорбированной глюкозы утилизируется тканями желудочно-кишечного тракта (Huntington, Reynolds, 1986). Значительная часть крахмала подвергается микробной ферментации в тонком кишечнике с образованием короткоцепочечных жирных кислот, не влияющих на портальный поток глюкозы (Gilbert et al., 2015). Транспортные системы SGLT-1 и GLUT-2 не являются лимитирующим звеном, поскольку их ёмкость существенно превышает фактический объем абсорбции глюкозы.

Таким образом, у жвачных животных глюкоза играет важную роль, но её системный уровень поддерживается преимущественно внутренними синтетическими процессами, а не всасыванием в кишечнике. Основной объем глюкозы у жвачных животных синтезируется в печени через глюконеогенез из пропионата, а не поступает непосредственно из пищеварительного тракта. Это определяет необходимость всестороннего изучения регуляции глюконеогенеза. Понимание этих механизмов имеет ключевое значение для эффективного ведения животноводства, поскольку напрямую влияет на энергетический обмен, здоровье и продуктивность животных.

### **Основные молекулярные пути в системе регуляции глюконеогенеза.**

*Глюконеогенез – центральный путь синтеза глюкозы.* У жвачных животных, включая крупный рогатый скот, глюконеогенез является основным источником глюкозы. Реакции глюконеогенеза происходят в печени, почках и тонком кишечнике, при этом печень является наиболее важным органом, участвующим в синтезе глюкозы (Young, 1977; Huhtanen et al., 2002; Aschenbach et al., 2010). У жвачных глюконеогенез является непрерывным процессом из-за метаболизма углеводов в рубце микробами. Фактически, у жвачных животных глюконеогенез в печени обеспечивает до 80% потребности в глюкозе (Seal, Reynolds, 1993; Fassah et al., 2018). У жвачных животных важными глюкогенными субстратами глюконеогенеза являются пропионат, лактат, глицерин, а также некоторые аминокислоты (Aschenbach et al., 2010). У крупного рогатого скота главным субстратом для глюконеогенеза выступает пропионат. При рационах, богатых структурной клетчаткой (сено, солома) целлюлозолитические бактерии, составляющие основу микробиоты рубца, расщепляют клетчатку с образованием ацетата (60–70% летучих жирных кислот), а также пропионата и бутирата. Ацетат используется как энергетический субстрат для мышц и жировой ткани, а также для синтеза молочного жира, тогда как пропионат направляется в печень для синтеза глюкозы (Душин, Микулец, 2008). Ацетат метаболизируется

в периферических тканях для синтеза жиров или производства АТФ, но не участвует в глюконеогенезе.

Несколько ферментов участвуют во включении этих субстратов в путь глюконеогенеза: лактатдегидрогеназа (LDH) для лактата; глицеролкиназа (GK) и глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (GPD) для глицерина; и ацил-КоА-синтетаза короткоцепочечного семейства члена 3 (ACSS3), пропионил-КоА-карбоксилаза (PCC), метилмалонил-КоА-эпимераза (MCEE) и метилмалонил-КоА-мутаза (MUT) для пропионата.

Пропионатное брожение усиливается при включении в рацион легкоферментируемых углеводов (концентраты, зерно) амилолитические бактерии перерабатывают крахмал, увеличивая долю пропионата до 40% от суммы ЛЖК. При стандартном сено-концентратном рационе соотношение ацетат: пропионат: бутират составляет примерно 60:20:15. Избыток концентратов приводит к резкому росту доли пропионата и риску развития ацидоза. Пропионат обеспечивает до 80% субстратов для глюконеогенеза. Кроме того, у всех жвачных при высокой потребности в глюкозе субстратами для глюконеогенеза могут быть аминокислоты, лактат и глицерин.

Пропионат конвертируется в метилмалонил-КоА с участием пропионил-КоА-карбоксилазы (PCC) (Wongkittichote et al., 2017), затем с участием метилмалонил-КоА-мутазы (MMUT) в сукцинил-КоА, который входит в цикл трикарбоновых кислот с образованием оксалоацетата (Thomä, Leadlay, 1998). Затем оксалоацетат превращается в фосфоенолпируват (PEP) под действием фосфоенолпируваткарбоксикиназы (PEPCK). Далее через серию реакций образуется фруктозо-1,6-бисфосфат, который гидролизуется фруктозо-1,6-бисфосфатазой (FBP1) до фруктозо-6-фосфата. В заключение глюкозо-6-фосфат превращается в глюкозу под действием глюкозо-6-фосфатазы (G6Pase). Реакции, катализируемые PEPCK, FBPase и G6Pase, необратимы в ходе глюконеогенеза, а активность этих ферментов является маркером участия системы глюконеогенеза в организме (Hers, Hue, 1983).

В настоящее время в качестве ключевых факторов, определяющих интенсивность глюконеогенеза в печени, рассматривают протеинкиназу А (РКА), протеинкиназу В, фактор транскрипции Forkhead box 1 (АКТ-FOXO1), аденозин-5'-монофосфаткиназу (АМРК) и мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR) (рис. 1),

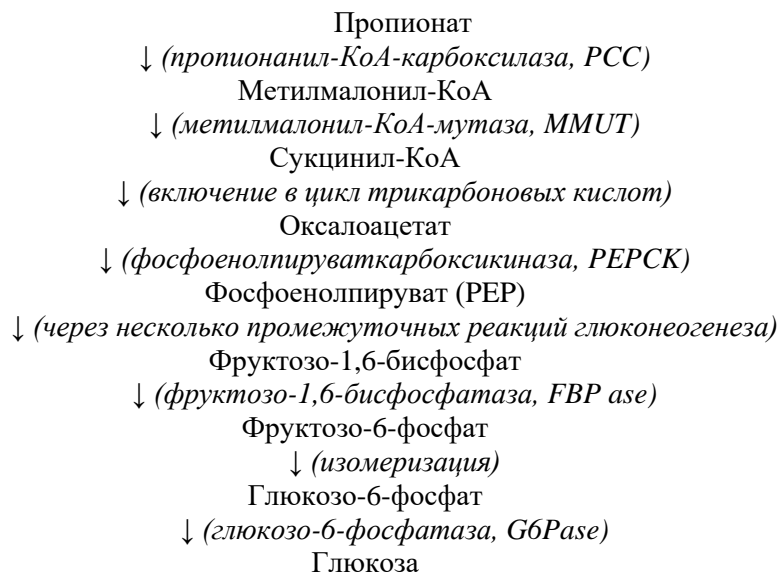


Рисунок 1. Схема этапов глюконеогенеза из пропионата

Таблица 1. Основные скорость лимитирующие ферменты глюконеогенеза и катализируемые ими реакции у жвачных.

Фермент	Катализируемая реакция	Роль в глюконеогенезе
Пируваткарбоксилаза (PC)	Пируват + CO <sub>2</sub> + ATP → Оксалоацетат + ADP + P неорг.	Превращение пирувата в оксалоацетат - первый этап
Фруктозо-1,6-бисфосфатаза (FBPase)	Фруктозо-1,6-бисфосфат + H <sub>2</sub> O → Фруктозо-6-фосфат + P неорганический	Регуляторный этап, гидролиз бисфосфата
Глюкозо-6-фосфатаза (G6Pase)	Глюкозо-6-фосфат + H <sub>2</sub> O → Глюкоза + P неорганический	Образование свободной глюкозы

Роль протеинкиназного пути в регуляции глюконеогенеза у жвачных. Изучение протеинкиназных механизмов регуляции метаболизма началось во второй половине XX века, когда Эдвин Кребс и Эдмонд Фишер открыли обратимое фосфорилирование белков как ключевой механизм клеточной сигнализации (Нобелевская премия по физиологии и медицине, 1992 «за открытия, касающиеся обратимого фосфорилирования белков как биологического регуляторного механизма»). Работая с гликогенфосфорилазой в 1950-х гг., они показали, что её активность регулируется обратимым фосфорилированием (Fischer, Krebs, 1955; Krebs, Fischer, 1956). Фосфорилирование белков признано одним из самых распространённых и важных посттрансляционных модификаций, регулирующих практически все аспекты клеточной жизни. В работе «Conversion of phosphorylase b to phosphorylase a in muscle extracts» (1955) они описали ферментативное превращение неактивной формы гликогенфосфорилазы (фосфорилазы b) в активную форму (фосфорилазу a) в мышечных экстрактах. Они показали, что для этой реакции необходим АТФ и ионы магния, и что этот процесс катализируется другим ферментом (который они назвали PR-ферментом, "phosphorylase-rupturing enzyme", а позже он был идентифицирован как фосфорилазакиназа (Fischer, Krebs, 1955). Вскоре стало ясно, что циклический АМФ (цАМФ) и цАМФ-зависимая протеинкиназа (PKA) играют центральную роль в гормональной регуляции метаболических путей, включая глюконеогенез.

Глюконеогенез в печени жвачных животных находится под строгим контролем гормональных сигналов, среди которых ключевую роль играет глюкагон. При связывании с рецептором на мембране гепатоцитов он активирует Gs-белок, стимулирующий аденилатциклазу и синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Повышение уровня цАМФ ведет к активации протеинкиназы A (PKA), которая запускает каскад реакций, направленных на усиление глюконеогенеза.

Одним из ключевых механизмов регуляции глюконеогенеза является фосфорилирование PKA белка CREB (cAMP response element-binding protein) по серину 133. Это позволяет CREB связываться с промоторными регионами генов, кодирующих ключевые ферменты глюконеогенеза – фосфоенолпируваткарбоксикиназу (PEPCK) и глюкозо-6-фосфатазу (G6Pase), усиливая их транскрипцию. Однако регуляция не ограничивается только CREB.

PKA также фосфорилирует и ингибирует серин/треонин-протеинкиназу 2 (SIK2). Ингибирование SIK2 позволяет клеточным фосфатазам дефосфорилировать коактиватор CRTC2 (CREB-regulated transcription coactivator 2). В дефосфорилированном состоянии CRTC2 транспортируется в ядро, где взаимодействует с CREB, значительно усиливая его транскрипционную активность (Screaton et al., 2004; Dentin et al., 2007). Этот механизм обеспечивает тонкую настройку экспрессии генов глюконеогенеза в зависимости от метаболических потребностей организма (Oh et al., 2022).

Таблица 1. Схема протеинкиназного пути регуляции глюконеогенеза.

1	Глюкагон (связывание с рецептором глюкагона на гепатоците).
2	Активация аденилатциклазы (синтез цАМФ).
3	Повышение уровня цАМФ (активация протеинкиназы А, PKA).
4	PKA фосфорилирует CREB (серин 133)
5	Фосфорилированный CREB связывается с элементом ответа цАМФ (CRE) (транскрипционная активация генов глюконеогенеза (PCK1, G6PC).
6	PKA фосфорилирует и ингибирует SIK2 (серин/треонин-протеинкиназу 2)
7	Ингибирование SIK2 приводит к дефосфорилированию CRTC2 (коактиватора CREB (дефосфорилированный CRTC2 перемещается в ядро)
8	CRTC2 связывается с CREB (усиление транскрипционной активации генов PCK1 и G6PC)

Таблица 2. Основные компоненты и их функции в протеинкиназном пути регуляции глюконеогенеза

Компонент	Функция в протеинкиназном пути
Глюкагон	Гормон, запускающий цАМФ-сигнал
Рецептор глюкагона	Связывает глюкагон, активирует аденилатциклазу
Аденилатциклаза	Синтезирует цАМФ
цАМФ	Вторичный мессенджер, активирует PKA
Протеинкиназа А (PKA)	Фосфорилирует CREB и ингибирует SIK2
CREB	Транскрипционный фактор, активирующий гены
SIK2	Фосфорилирует CRTC2, регулируя его активность
CRTC2	Коактиватор CREB, усиливающий транскрипцию
PCK1, G6PC	Ключевые ферменты глюконеогенеза

Таким образом, ось сАМР–PKA–CREB/CRTC2 представляет собой центральное звено в системе гормональной регуляции глюконеогенеза у жвачных животных. Она интегрирует сигналы от глюкагона и других факторов, обеспечивая быструю и координированную адаптацию метаболизма печени к изменяющимся физиологическим условиям, таким как голодание или повышенная потребность в глюкозе.

*Сигнальный путь Akt/PKB-FOXO1 в регуляции глюконеогенеза у жвачных.* Протеинкиназа В (Akt/PKB) — это семейство серин/треонин-протеинкиназ, включающее изоформы Akt1 (PKB $\alpha$ ), Akt2 (PKB $\beta$ ) и Akt3 (PKB $\gamma$ ), которые играют ключевую роль в регуляции выживания, роста и метаболизма клеток. Название белка Akt «Ak strain transforming» связано с инбредной линией лабораторных мышей AKR (Albino K-Rockefeller), выведенной в частном исследовательском университете Нью-Йорка (Rockefeller Institute). Эта линия широко известна в онкологии благодаря высокой, почти стопроцентной частоте спонтанного развития Т-клеточных лимфом, которые у этих животных проявляются в виде опухоли вилочковой железы (тимуса). Из такой тимической лимфомы у мыши линии AKR был выделен ретровирус мышиноного лейкоза, получивший название АКТ8. Эта аббревиатура расшифровывается как AKR Thymoma virus 8 (вирус тимомы мышей AKR, изолят № 8). В геноме этого вируса обнаружили онкоген v-Akt, способный трансформировать здоровые клетки в опухолевые (Fayard et al., 2011).

Исследование сигнального пути протеинкиназы В (Akt/PKB) и транскрипционных факторов семейства Forkhead box O (FOXO), в частности FOXO1, началось с фундаментальных открытий в области клеточной сигнализации и регуляции генов (Bellacosa et al., 1991; Nicholson, Anderson, 2002). Akt/PKB был идентифицирован в конце 1980-х - начале 1990-х г.г. как ключевой медиатор сигналов от инсулина и факторов роста, играющий центральную роль во многих клеточных процессах, включая рост, выживание, пролиферацию и метаболизм (Coffer, Woodgett, 1991; Jones et al., 1991). Практически одновременно или несколько позже были открыты

транскрипционные факторы FOXO и FOXO1 (Galili et al., 1993; Anderson et al., 1998; Моршнева, 2020).

Важным прорывом стало установление прямой связи между этими двумя белками; было показано, что Akt/ПКВ фосфорилирует FOXO1 по специфическим сериновым/треониновым остаткам (Brunet et al., 1999; Biggs et al., 1999; Kops et al., 1999; Rena et al., 1999). Это фосфорилирование приводит к связыванию FOXO1 с белками семейства 14-3-3 и его удержанию в цитоплазме, тем самым предотвращая его транслокацию в ядро и последующую активацию транскрипции генов-мишеней. Белки семейства 14-3-3 – это широко распространённое семейство регуляторных белков, присутствующих у всех эукариот. Они не обладают собственной ферментативной активностью, но связываются с фосфорилированными остатками серина или треонина на целевых белках, изменяя их конформацию, локализацию, стабильность или активность (Случанко, Гусев, 2010; Паронян, 2024а; Паронян, 2024б; Седлов, Случанко, 2025).

Напротив, при отсутствии или снижении активности Akt/ПКВ, FOXO1 остаётся нефосфорилированным или дефосфорилируется, перемещается в ядро и запускает экспрессию генов, вовлечённых, среди прочего, в апоптоз, остановку клеточного цикла и, что особенно важно для метаболизма, глюконеогенез (например, гены глюкозо-6-фосфатазы G6Pase, и фосфоенолпируваткарбоксикиназы) и устойчивость к окислительному стрессу.

Параллельно с подавлением экспрессии генов глюконеогенеза через FOXO1, Akt/ПКВ осуществляет второй значимый этап в контроле метаболизма глюкозы – стимуляцию её запасания. Это происходит через воздействие на другую важную мишень – киназу гликогенсинтазы 3 (GSK3 $\beta$ ). В обычном состоянии GSK3 $\beta$  активна и фосфорилирует гликогенсинтазу, тем самым ингибируя её и предотвращая синтез гликогена. Однако после активации инсулином, Akt/ПКВ фосфорилирует и, как следствие, полностью инактивирует саму GSK3 $\beta$ . Снятие этого ингибирующего "тормоза" приводит к активации гликогенсинтазы и запуску процесса превращения глюкозы в гликоген.

Таким образом, путь Akt/ПКВ, действующий по двум направлениям – через оси FOXO1 и GSK3 $\beta$ , был признан критически важным механизмом, посредством которого инсулин подавляет глюконеогенез в печени и одновременно стимулирует синтез гликогена. По мере накопления знаний о фундаментальной роли пути Akt/ПКВ-FOXO1 в регуляции метаболизма глюкозы у модельных организмов, таких как мыши и крысы, а также в клеточных культурах, интерес к его функционированию у жвачных животных, и крупного рогатого скота в частности, стал неуклонно расти. Это было обусловлено, во-первых, уникальными особенностями их метаболизма, поскольку большая часть углеводов корма ферментируется в рубце до летучих жирных кислот. Во-вторых, перинатальный период и ранняя лактация у высокопродуктивных молочных коров характеризуются интенсивными метаболическими перестройками, высоким спросом на глюкозу для синтеза лактозы и часто сопровождаются снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, что напрямую затрагивает эффективность работы обеих ветвей сигнального пути Akt/ПКВ.

*Долгосрочная регуляция пути Akt/ПКВ-FOXO1 на уровне экспрессии генов.* Помимо этой быстрой пост-трансляционной регуляции через фосфорилирование, общая эффективность сигнального пути Akt/ПКВ и всего метаболизма глюкозы у жвачных определяется долгосрочным контролем на уровне экспрессии генов. Гормональный фон и физиологическое состояние животного определяют, сколько именно компонентов сигнального пути и ключевых ферментов будет синтезировано в клетке.

Важнейшую роль в этой генетической регуляции играют анаболические гормоны, в первую очередь инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), кодируемый геном IGF1. IGF-1, экспрессия которого может стимулироваться эстрадиолом, действует через свой рецептор (IGF1R), представляющий собой трансмембранный белок с тирозинкиназной активностью, и

запускает сигнальные каскады, во многом схожие с инсулиновыми (Wang et al., 2012; Gonzalez et al., 2022; Perez-Matute et al., 2022). Эти сигналы не только активируют уже имеющиеся белки Akt, но и повышают экспрессию генов, кодирующих компоненты этого пути, а также генов ферментов, ответственных за утилизацию и накопление глюкозы, таких как гексокиназа 1 (HK1) и гликогенсинтаза (GS). Таким образом, система поддерживает свою готовность к работе, обеспечивая наличие необходимого количества "исполнителей".

Другой уровень генетического контроля затрагивает непосредственно гены ферментов глюконеогенеза. Например, было показано, что системные гормональные изменения, такие как кастрация у бычков, приводят к увеличению уровней транскрипции генов, кодирующих ключевые ферменты синтеза глюкозы из пирувата, лактата, глицерина и пропионата (Fassah et al., 2018). Таким образом, долгосрочные изменения в метаболическом статусе животного перепрограммируют базовую метаболическую активность печени на генетическом уровне, создавая фон, на котором работает быстрая сигнальная регуляция через Akt/PKB.

*АМР-активируемый протеинкиназный путь.* Аденозин-5'-монофосфат активируемый протеинкиназный путь (АМПК pathway) – это ключевой внутриклеточный сигнальный путь, регулирующий энергетический гомеостаз клетки.

В клетке уровень АМФ повышается при снижении энергетического запаса (низкий уровень АТФ и высокий АМФ). Повышение соотношения АМФ/АТФ активирует АМФ - активируемую протеинкиназу (АМПК) – фермент, действующий как энергетический сенсор. АМПК фосфорилирует и регулирует активность множества ферментов и транскрипционных факторов, переключая метаболизм с процессов потребления энергии (синтез липидов, белков, глюкозы) на процессы её генерации (гликолиз, окислительное фосфорилирование, окисление жирных кислот).

АМПК подавляет глюконеогенез в печени, фосфорилируя киназу гликогенсинтазы-3-бета и снижая транскрипционную активность CREB (Horike et al., 2008; Yuan, Piao, 2011). Было обнаружено, что АМПК фосфорилирует CRTC2 – ключевой фактор транскрипции для глюконеогенеза в печени, и вызывает его остановку в цитоплазме (Liu et al., 2008), тем самым снижая активность транскрипции CREB и подавляя экспрессию PCK1 и G6PC для регуляции глюконеогенеза в печени (Montminy et al., 2004). АМПК также участвует в регуляции глюконеогенеза, повышая экспрессию небольшого партнёра по гетеродимеру, ингибируя при этом связывание CREB с CRTC2 и оказывая влияние на транскрипционную активность ядерного фактора гепатоцитов 4 альфа и FOXO1 (Jiang et al., 2015).

*Роль сигнального пути mTOR в регуляции глюконеогенеза.* Мишень рапамицина у млекопитающих mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) – это серин/треонин-протеинкиназа, которая является ключевым регулятором клеточного роста, выживания, метаболизма и аутофагии (Wang et al., 2022). За счёт объединения с различными белками-компонентами в эукариотических клетках, mTOR входит в состав двух основных сигнальных комплексов – mTORC1 и mTORC2, которые отвечают за различные клеточные процессы.

Было обнаружено, что лейцин увеличивает синтез  $\alpha$ -амилазы, стимулируя сигнальные пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)-mTORC1 (Guo et al., 2018), а фенилаланин инициирует трансляцию мРНК пищеварительных ферментов, а также фосфорилирование рибосомного белка S6 киназы 1 (S6K1) и эукариотического фактора инициации 4EBP1 (Guo et al., 2018). Снижение уровня расщепляемого крахмала в рубце приводит к повышению синтеза белка по пути mTORC1 (Liang et al., 2023). Было также обнаружено, что путь mTOR усиливает экспрессию генов глюконеогенеза, участвующих в превращении пропионата в пируват и в превращении пирувата в глюкозу в первичных гепатоцитах у телят (Wang et al., 2022). Что касается генов, участвующих в преобразовании пирувата в глюкозу, было обнаружено, что фактор транскрипции PGC-1 $\alpha$  связывается с промоторами FBP и PCK и тем самым способствует экспрессии этих двух генов (Yoon et al., 2001; Puigserver et al., 2003). Кроме того, установлено, что путь mTOR является

ключевым путём, регулирующим локализацию и активность PGC-1 $\alpha$  (Cunningham et al., 2007). В соответствии с этими результатами было установлено, что путь mTORC1 регулирует глюконеогенез в зависимости от PGC-1 $\alpha$  (Wang et al., 2022). Все эти результаты указывают на то, что путь mTORC1 играет важную роль в регуляции глюконеогенеза в печени у лактирующих коров.

### Заключение

Регуляция обмена глюкозы у жвачных животных представляет собой многоуровневую систему, критически зависимую от непрерывного глюконеогенеза в печени, а не от всасывания в тонком кишечнике. Ключевую роль в этом процессе играет поддержание баланса между стимулирующими (PKA), ингибирующими (Akt/PKB) и сенсорными (AMPK, mTOR) сигнальными путями, которые интегрируют гормональные и метаболические сигналы. Данные системы координируют быструю пост-трансляционную модификацию белков-мишеней, таких как FOXO1, и долгосрочную транскрипционную регуляцию ключевых ферментов. Новейшие исследования указывают на вовлечённость и других метаболических путей; в частности, в регуляции метаболизма глюкозы сегодня предполагается и участие генов полиольного пути, аналогичных AKR1B1 и SORD у свиней. Примечательно, что ген AKR1B1 из этого пути рассматривается не только в контексте метаболизма, но и как один из кандидатов, потенциально связанных с формированием темперамента у крупного рогатого скота. Дальнейшее изучение этих сложных взаимосвязей, включая плейотропные эффекты генов, открывает новые возможности для улучшения продуктивности и здоровья продуктивных животных.

### Список литературы

1. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э. Характеристики рецептивности эндометрия у женщин с различной толщиной эндометрия. // Акушерство, гинекология и репродукция. 2022. Т. 16, № 2. С. 108-121. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.303
2. Белых Н.С., Исламиди Д.К. Нарушение регуляции пролиферативной активности клеток эндометрия как причина развития гиперпластических процессов эндометрия. // Вестник УГМУ. 2023. № 3. С. 7–21. EDN: AZGTCV
3. Душин Е.В., Микунец Ю.И. Содержание глюкозы в крови и степень жировой инфильтрации печени у новотельных коров при разной питательной ценности рациона. // Сельскохозяйственная биология. 2008. № 2. С. 63-65.
4. Моршнева А.В. Транскрипционные факторы FoxO как многофункциональные регуляторы клеточных процессов. // Цитология. 2020. Т. 62, № 10. С. 687-698.
5. Паронян А.К. Сравнительный анализ программ предсказания структур белков на примере 14-3-3. // Вестник Российско-Армянского (Славянского) университета (серия: физико-математические и естественные науки). 2024. № 1. С. 56-60.
6. Паронян А.К. "De novo"-дизайн пептидов в качестве потенциальных модуляторов белка 14-3-3. // Вестник Российско-Армянского (Славянского) университета (серия: физико-математические и естественные науки). 2024. № 2. С. 80-93.
7. Седлов И.А., Случанко Н.Н. Большой загадочный мир белков 14-3-3 растений. // Успехи биологической химии. 2025. Т. 65. С. 3-54.
8. Случанко Н.Н., Гусев Н.Б. Белки семейства 14-3-3 и регуляция цитоскелета. // Успехи биологической химии. 2010. Т. 50. С. 69-116.
9. Anderson M.J., Viars C.S., Czekay S., Cavenee W.K., Arden K.C. Cloning and characterization of three human forkhead genes that comprise an FKHR-like gene subfamily. // Genomics. 1998. Vol. 47. nr 2. P. 187-199. Andjelić B., Djoković R., Cincović M. et al. Relationships between milk and blood biochemical parameters and metabolic status in dairy cows during lactation. // Metabolites. 2022. Vol. 12. nr 8. P. 733. doi: 10.3390/metabo12080733
10. Aschenbach J.R., Kristensen N.B. et al. Gluconeogenesis in dairy cows: the secret of making sweet milk from sour dough. // IUBMB Life. 2010. Vol. 62. nr 12. P. 869-877. doi: 10.1002/iub.400
11. Awda B.J., Wood K.M., Keomanivong F.E. et al. The influence of pregnancy and plane of nutrition during

- pregnancy on maternal and fetal pancreatic digestive enzymes and serum insulin and glucose levels, and insulin-containing cell cluster morphology in beef cows. // *Can. J. Anim. Sci.* 2016. Vol. 96. P. 441-453. doi: 10.1139/cjas-2015-0177
12. Bellacosa A., Testa J.R., Staal S.P., Tschlis P.N. A retroviral oncogene, akt, encoding a serine-threonine kinase containing an SH2-like region. // *Science.* 1991. Vol. 254. nr 5029. P. 274-277.
  13. Bertoni G., Trevisi E., Han X., Bionaz M. Effects of inflammatory conditions on liver activity in puerperium period and consequences for performance in dairy cows. // *J. Dairy Sci.* 2008. Vol. 91. P. 3300-3310. doi: 10.3168/jds.2008-0995
  14. Biggs W.H. et al. Protein kinase B/Akt-mediated phosphorylation promotes nuclear exclusion of the winged helix transcription factor FKHR1. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 9. nr 13. P. 7421-7426.
  15. Bobbo T., Fiore E., Ganesella M. et al. Variation in blood serum proteins and association with somatic cell count in dairy cattle from multi-breed herds. // *Animal.* 2017. Vol. 11. P. 2309-2319. doi: 10.1017/S1751731117001227.
  16. Brake D.W., Titgemeyer E.C., Anderson, D.E. Duodenal supply of glutamate and casein both improve intestinal starch digestion in cattle but by apparently different mechanisms. // *J. Anim. Sci.* 2014. Vol. 92. P. 4057-4067. doi: 10.2527/jas.2014-7909.
  17. Brown K., Heller D.S., Zamudio S. et al. Glucose transporter 3 (GLUT3) protein expression in human placenta across gestation. // *Placenta.* 2011. Vol. 32, nr 12. P. 1041-1049. doi: 10.1016/j.placenta.2011.09.014.
  18. Brunet A., Bonni A., Zigmond M.J. et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. // *Cell.* 1999. Vol. 96. nr 6. P. 857-868.
  19. Cao Y., Liu K., Liu, S. et al. Isoleucine regulates the synthesis of pancreatic enzymes via the activation of mRNA expression and phosphorylation in the mammalian target of rapamycin signalling pathways in pancreatic tissues. // *BioMed Res. Int.* 2019. Vol. 2019. P. 6302950. doi: 10.1155/2019/6302950
  20. Cecchinato A., Bobbo T., Ruegg P.L. et al. Genetic variation in serum protein pattern and blood beta-hydroxybutyrate and their relationships with udder health traits, protein profile, and cheese-making properties in Holstein cows. // *J. Dairy Sci.* 2018. Vol. 101. P. 11108-11119. doi: 10.3168/jds.2018-14907
  21. Chankeaw W., Lignier S., Richard C. et al. Analysis of the transcriptome of bovine endometrial cells isolated by laser micro-dissection (1): specific signatures of stromal, glandular and luminal epithelial cells. // *BMC Genomics.* 2021. Vol. 22, nr 1. Art. 451. doi: 10.1186/s12864-021-07712-0
  22. Chegeni M., Amiri M., Nichols B.L., Naim H.Y., Hamaker B.R. Dietary starch breakdown product sensing mobilizes and apically activates alpha-glucosidases in small intestinal enterocytes. // *FASEB J.* 2018. Vol. 32. P. 3903-3911. doi: 10.1096/fj.201701029R
  23. Cherney D.J.R., Mertens D.R., Moore J.E. Fluid and particulate retention times in sheep as influenced by intake level and forage morphological composition. // *J. Anim. Sci.* 1991. Vol. 69. P. 413-422. doi: 10.2527/1991.691413x
  24. Cho H., Jeon S.I., Ahn, C.H., Shim M.K., Kim K. Emerging albumin-binding anticancer drugs for tumor-targeted drug delivery: current understandings and clinical translation. // *Pharmaceutics.* 2022. nr 14. P. 728. doi: 10.3390/pharmaceutics14040728.
  25. Chorfi Y., Lanevski-Pietersma, A., Girard V., Tremblay A. Evaluation of variation in serum globulin concentrations in dairy cattle. // *Vet. Clin. Pathol.* 2004. Vol. 33. P. 122-127. doi: 10.1111/j.1939-165x.2004.tb00360.x
  26. Coffey P.J., Woodgett J.R. Molecular cloning and characterisation of a novel putative protein-serine kinase related to the cAMP-dependent and protein kinase C families. // *Eur. J. Biochem.* 1991. Vol. 201, nr 2. P. 475-481.
  27. Colucci, P.E., MacLeod G.K., Grovum, W.L., McMillan I., Barney D.J. Digesta kinetics in sheep and cattle fed diets with different forage to concentrate ratios at high and low intakes. // *J. Dairy Sci.* 1990. Vol. 73. P. 2143-2156. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(90)78895-9
  28. Crouse M.S., McLean K.J., Greseth N.P. et al. Maternal nutrition and stage of early pregnancy in beef heifers: Impacts on expression of glucose, fructose, and cationic amino acid transporters in utero-placental tissues. // *J. Anim. Sci.* 2017. Vol. 95. nr 12. P. 5563-5572. doi: 10.2527/jas2017.1983
  29. Cunningham J.T., Rodgers J.T., Arlow D.H. et al. mTOR controls mitochondrial oxidative function through a YY1-PGC-1 $\alpha$  transcriptional complex. // *Nature.* 2007. Vol. 450, nr 7170. P. 736-740. doi: 10.1038/nature06322

30. Dentin R., Liu Y., Koo S.H. et al. Insulin modulates gluconeogenesis by inhibition of the coactivator TORC2. // *Nature*. 2007. Vol. 449, nr 7160. P. 366-369. doi: 10.1038/nature06128
31. desBordes C.K., Welch J.G. Influence of specific gravity on rumination and passage of indigestible particles. // *J. Anim. Sci.* 1984. Vol. 59. P. 470-475. doi: 10.2527/jas1984.592470x
32. Dollar A.M., Porter J.W. Utilization of carbohydrates by the young calf. // *Nature*. 1957. Vol. 179. P. 1299-1300. doi: 10.1038/1791299a0
33. Fassah D.M., Jeong, J.Y., Baik M. Hepatic transcriptional changes in critical genes for gluconeogenesis following castration of bulls. // *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* 2018. Vol. 31, nr 4. P. 537-545. doi: 10.5713/ajas.17.0875
34. Fayard E. et al. Protein kinase B (PKB/Akt), a key mediator of the PI3K signaling pathway. // *Phosphoinositide 3-kinase in Health and Disease: Volume 1*. 2011. P. 31-56.
35. Ferkingstad, E., Sulem P., Atlason B.A. et al. Large-scale integration of the plasma proteome with genetics and disease. // *Nature genetics*. 2021. Vol. 53, nr 12. P. 1712-1721. doi: 10.1038/s41588-021-00978-w
36. Fischer E.H., Krebs E.G. Conversion of phosphorylase b to phosphorylase a in muscle extracts. // *J. Biol. Chem.* 1955. Vol. 216, nr 1. P. 121-132.
37. Frolova A.I., Moley K.H. Glucose transporters in the uterus: an analysis of tissue distribution and proposed physiological roles. // *Reproduction*. 2011. Vol. 142, nr 2. P. 211-220. doi: 10.1530/REP-11-0114Galili N., Davis R.J., Fredericks W.J. et al. Fusion of a fork head domain gene to PAX3 in human alveolar rhabdomyosarcoma. // *Nat. Genet.* 1993. Vol. 5, nr 3. P. 230-235.
38. ao H., Wu G., Spencer T.E. et al. Select Nutrients in the Ovine Uterine Lumen. II. Glucose Transporters in the Uterus and Peri-Implantation Conceptuses. // *Biol. Reprod.* 2009. Vol. 80, nr 1. P. 94-104. doi: 10.1095/biolreprod.108.071654
39. Gilbert M.S., Pantophlet A.J., Berends H. et al. Fermentation in the small intestine contributes substantially to intestinal starch disappearance in calves. // *J. Nutr.* 2015. Vol. 145. P. 1147-1155. doi: 10.3945/jn.114.208595
40. Gonzalez A., Berg, M.D., Southey B., Dean M. Effect of estradiol and IGF1 on glycogen synthesis in bovine uterine epithelial cells. // *Reproduction*. 2022. Vol. 164, nr 3. P. 97-108. doi: 10.1530/REP-22-0040
41. Guo L., Liang Z., Zheng C. et al. Leucine affects  $\alpha$ -amylase synthesis through PI3K/Akt-mTOR signaling pathways in pancreatic acinar cells of dairy calves. // *J. Agric. Food Chem.* 2018. Vol. 66, nr 20. P. 5149-5156. doi: 10.1021/acs.jafc.8b01111
42. Guo L., Tian, H., Shen J. et al. Phenylalanine regulates initiation of digestive enzyme mRNA translation in pancreatic acinar cells and tissue segments in dairy calves. // *Biosci. Rep.* 2018. Vol. 38, nr 1. BSR20171189. doi: 10.1042/BSR20171189
43. Gunter S.A., Judkins, M.B., Krysl L.J. et al. Digesta kinetics, ruminal fermentation characteristics and serum metabolites of pregnant and lactating ewes fed chopped alfalfa hay. // *J. Anim. Sci.* 1990. Vol. 68. P. 3821-3831. doi: 10.2527/1990.68113821x
44. antzidiamentis P.J., Awosika A.O., Lappin S.L. Physiology, glucose. // *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, 2024.
45. entz F., Batistel F. Characterization of genes and proteins involved in the absorption of long-chain fatty acids in the gastrointestinal tract of cattle. // *Front. Anim. Sci.* 2024. Vol. 5. P. 1435257. doi: 10.3389/fanim.2024.1435257
46. ers H.G., Hue L. Gluconeogenesis and related aspects of glycolysis. // *Annual Review of Biochemistry*. 1983. Vol. 52, nr 1. P. 617-653. doi: 10.1146/annurev.bi.52.070183.003153
47. Horike N., Sakoda H., Kushiya A., et al. AMP-activated protein kinase activation increases phosphorylation of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  and thereby reduces cAMP-responsive element transcriptional activity and phosphoenolpyruvate carboxykinase C gene expression in the liver. // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. nr 49. P. 33902-33910. doi: 10.1074/jbc.M802537200
48. ington G.B., Reynolds P.J. Net absorption of glucose, L-lactate, volatile fatty acids, and nitrogenous compounds by bovine given abomasal infusions of starch or glucose. // *J. Dairy Sci.* 1986. Vol. 69. P. 2428-2436. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(86)80683-X
49. Hunziker W., Spiess M., Semenza G., Lodish H.F. The sucrase-isomaltase complex: Primary structure, membrane-orientation, and evolution of a stalked, intrinsic brush border protein. // *Cell*. 1986. Vol. 46. P. 227-234.
50. Huhtanen P., Vanhatalo A., Varvikko, T. Effects of abomasal infusions of histidine, glucose, and leucine on milk production and plasma metabolites of dairy cows fed grass silage diets. // *Journal of Dairy Science*.

2002. Vol. 85. nr 1. P. 204-216. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(02)74069-1
51. Jiang S.J., Dong H., Li J.B. et al. Berberine inhibits hepatic gluconeogenesis via the LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats. // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, nr 25. P. 7777-7785. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7777
  52. Jing X.P., Wan, W.J., Degen A.A. et al. Small intestinal morphology and sugar transporters expression when consuming diets of different energy levels: Comparison between Tibetan and small-tailed Han sheep. // *Animal.* 2022. Vol. 16. P. 100463. doi: 10.1016/j.animal.2022.100463
  53. Jones P.F., Jakubowicz T. et al. Molecular cloning and identification of a serine/threonine protein kinase of the second-messenger subfamily. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. Vol. 88. nr 10. P. 4171-4175.
  54. Keomanivong F.E., Camacho L.E., Lemley C.O. et al. Effects of realimentation after nutrient restriction during mid-to late gestation on maternal and fetal pancreatic digestive enzymes, serum insulin and glucose levels, and insulin-containing cell cluster morphology. // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2017. Vol. 101. P. 589-604. doi: 10.1111/jpn.12480
  55. Keomanivong F.E., Grazul-Bilska A.T., Redme D.A. et al. The impact of diet and arginine supplementation on pancreatic mass, digestive enzyme activity, and insulin-containing cell cluster morphology during the estrous cycle in sheep. // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2017. Vol. 59. P. 23-29. doi: 10.1016/j.domaniend.2016.10.001
  56. Keomanivong F.E., Lemley C.O., Camacho L.E. et al. Influence of nutrient restriction and melatonin supplementation of pregnant ewes on maternal and fetal pancreatic digestive enzymes and insulin-containing clusters. // *Animal.* 2016. Vol. 10. P. 440-448. doi: 10.1017/S1751731115002219
  57. Kops G.J.P.L., de Ruiter N.D., De Vries-Smits A.M.M., Powell D.R., Bos J.L., Burgering B.M.T. Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B. // *Nature.* 1999. Vol. 398. nr 6728. P. 630-634.
  58. Krebs E.G., Fischer E.H. The phosphorylase b to a converting enzyme of rabbit skeletal muscle. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1956. Vol. 20. nr 1. P. 150-157.
  59. Kreikemeier K.K., Harmon D.L., Peters J.P., Gross K.L., Armendariz C.K., Krehbiel C.R. Influence of dietary forage and feed intake on carbohydrase activities and small intestinal morphology of calves. // *J. Anim. Sci.* 1990. Vol. 68. P. 2916-2929. doi: 10.2527/1990.6892916x
  60. Kwon O. Glucose Metabolism. // *Stroke Revisited: Diabetes in Stroke.* / ed. S.H. Lee, D.W. Kang. Singapore: Springer, 2021. doi: 10.1007/978-981-16-5123-6\_1
  61. ekatz L.A., Camacho L.E., Swanson K.C., Vonnahme K.A. Maternal nutrient restriction and selenium supplementation alters the expression of proteins involved in small intestinal carbohydrate metabolism in fetal sheep. // *Animal.* 2010. Vol. 4. P. 1943-1952. doi: 10.1017/S1751731110001430
  62. Liang Z., Jin C., Bai H. et al. Low rumen degradable starch promotes the growth performance of goats by increasing protein synthesis in skeletal muscle via the AMPK-mTOR pathway. // *Anim. Nutr.* 2023. Vol. 13. P. 1-8. doi: 10.1016/j.aninu.2022.10.006
  63. iao S.F., Harmon D.L. et al. The small intestinal epithelia of beef steers differentially express sugar transporter messenger ribonucleic acid in response to abomasal versus ruminal infusion of starch hydrolysate. // *J. Anim. Sci.* 2010. Vol. 88. P. 306-314. doi: 10.2527/jas.2009-1992
  64. Liu K., Liu, Y., Liu, S.M. et al. Relationships between leucine and the pancreatic exocrine function for improving starch digestibility in ruminants. // *J. Dairy Sci.* 2015. Vol. 98. P. 2576-2582. doi: 10.3168/jds.2014-8404
  65. iu Y., Dentin R., Chen D. et al. A fasting inducible switch modulates gluconeogenesis via activator/coactivator exchange. // *Nature.* 2008. Vol. 456. nr 7219. P. 269-273. doi: 10.1038/nature07349
  66. Mace O.J., Affleck J., Patel N., Kellett G.L. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. // *J. Physiol.* 2007. Vol. 582. P. 379-392. doi: 10.1113/jphysiol.2007.130906
  67. cCollum F.T., Galyean M.L. Influence of cottonseed meal supplementation on voluntary intake, rumen fermentation and rate of passage of prairie hay in beef steers. // *J. Anim. Sci.* 1985. Vol. 60. P. 570-577. doi: 10.2527/jas1985.602570x
  68. Montminy M., Koo S.H., Zhang X. The CREB family: key regulators of hepatic metabolism. // *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2004. Vol. 65. nr 1. P. 73-75. doi: 10.1016/s0003-4266(04)95634-x
  69. Naim H.Y., Heine M., Zimmer K.P. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: Heterogeneity of inheritance, trafficking, and function of an intestinal enzyme complex. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 55 (Suppl. 2). P. S13-S20. doi: 10.1097/01.mpg.0000421402.57633.4b

70. Nichols B.L., Avery S.E., Quezada-Calvillo R. et al. Improved starch digestion of sucrase-deficient shrews treated with oral glucoamylase enzyme supplements. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 65. P. e35-e42. doi: 10.1097/MPG.0000000000001561
71. Nicholson K.M., Anderson N.G. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy. // *Cell. Signal.* 2002. Vol. 14. nr 5. P. 381-395.
72. Noziere P., Ortigues-Marty I., Loncke C., Sauvant D. Carbohydrate quantitative digestion and absorption in ruminants: from feed starch and fibre to nutrients available for tissues. // *Animal.* 2010. Vol. 4. P. 1057-1074. doi: 10.1017/S1751731110000844
73. Oba M., Kammer K.L. Symposium review: Effects of carbohydrate digestion on feed intake and fuel supply. // *J. Dairy Sci.* 2023. Vol. 106. P. 2153-2160. doi: 10.3168/jds.2022-22420
74. Oh G.S., Kim S.R., Lee E.S. et al. Regulation of hepatic gluconeogenesis by nuclear receptor coactivator 6. // *Mol. Cells.* 2022. Vol. 45. nr 4. P. 180-192. doi: 10.14348/molcells.2022.2222
75. Ørskov E.R. Starch digestion and utilization in ruminants. // *J. Anim. Sci.* 1986. Vol. 63. P. 1624-1633. doi: 10.2527/jas1986.6351624x
76. Ørskov E.R., Mayes R.W., Mann S.O. Postruminal digestion of sucrose in sheep. // *Br. J. Nutr.* 1972. Vol. 28. P. 425-432.
77. Owens F.N., Zinn R.A. Corn grain for cattle: Influence of processing on site and extent of digestion. // In Proceedings of the 20th Southwest Nutrition and Management Conference, Tempe, AZ, USA, 24-25 February 2005. P. 86-112.
78. Owens F.N., Zinn R.A., Kim Y.K. Limits to starch digestion in the ruminant small intestine. // *J. Anim. Sci.* 1986. Vol. 63. P. 1634-1648. doi: 10.2527/jas1986.6351634x
79. Perez-Matute P., López I.P., Íñiguez M. et al. IGF1R is a mediator of sex-specific metabolism in mice: Effects of age and high-fat diet. // *Front. Endocrinol.* 2022. Vol. 13. 1033208. doi: 10.3389/fendo.2022.1033208
80. Piao M., Li F., Wang G. et al. Effects of supplementation of  $\beta$ -glucanase and glucoamylase on the growth performance, nutrient digestibility, blood profiles, and faecal microflora in weaning pigs. // *Ital. J. Anim. Sci.* 2019. Vol. 18. P. 1394-1402. doi: 10.1080/1828051X.2019.1656771
81. Puigserver P., Rhee J., Donovan J. et al. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1 $\alpha$  interaction. // *Nature.* 2003. Vol. 423. nr 6939. P. 550-555. doi: 10.1038/nature01667
82. Reid R.L., Jung G.A. et al. Comparative utilization of warm-and cool-season forages by cattle, sheep and goats. // *J. Anim. Sci.* 1990. Vol. 68. P. 2986-2994. doi: 10.2527/1990.6892986x
83. Remillard R.L., Johnson D.E., Lewis L.D., Nockels C.F. Starch digestion and digesta kinetics in the small intestine of steers fed on a maize grain and maize silage mixture. // *Anim. Feed Sci. Technol.* 1990. Vol. 30. P. 79-89. doi: 10.1016/0377-8401(90)90053-B
84. Rena G., Guo S., Cichy K.A., Unterman T.G., Cohen P. Phosphorylation of the transcription factor forkhead family member FKHR by protein kinase B. // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. nr 24. P. 17179-17183.
85. Richards C.J., Swanson K.C., Paton S.J., Harmon D.L., Huntington G.B. Pancreatic exocrine secretion in steers infused postruminally with casein and cornstarch. // *J. Anim. Sci.* 2003. Vol. 81. P. 1051-1056. doi: 10.2527/2003.8141051x
86. Rigout S., Hurtaud C., Lemosquet S., Bach A., Rulquin H. Lactational effect of propionic acid and duodenal glucose in cows. // *J. Dairy Sci.* 2003. Vol. 86. P. 243-253. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(03)73603-0
87. Røjen B.A., Lund P., Kristensen N.B. Urea and short-chain fatty acids metabolism in Holstein cows fed a low-nitrogen grass-based diet. // *Animal.* 2008. Vol. 2. P. 500-513. doi: 10.1017/S1751731108001547
88. Rowell-Schäfer A., Lechner-Doll M., Hofmann R.R., Streich W.J., Güven, B., Meyer H.H.D. Metabolic evidence of a 'rumen bypass' or a 'ruminal escape' of nutrients in roe deer (*Capreolus capreolus*). // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2001. Vol. 128. P. 289-298. doi: 10.1016/S1095-6433(00)00305-6
89. Ruiz-De-La-Cruz G., Welsh Jr T.H., Randel R.D., Sifuentes-Rincón A.M. A comprehensive systematic review coupled with an interacting network analysis identified candidate genes and biological pathways related to bovine temperament. // *Genes.* 2024. Vol. 15. nr 8. 981. doi: 10.3390/genes15080981
90. Screaton R.A., Conkright M.D., Katoh Y. et al. The CREB coactivator TORC2 functions as a calcium- and cAMP-sensitive coincidence detector. // *Cell.* 2004. Vol. 119. nr 1. P. 61-74. doi: 10.1016/j.cell.2004.09.015
91. Seal C.J., Reynolds C.K. Nutritional implications of gastrointestinal and liver metabolism in ruminants. // *Nutrition Research Reviews.* 1993. Vol. 6. nr 1. P. 185-208. doi: 10.1079/NRR19930012
92. Steinhauser C.B., Landers M., Myatt L. et al. Fructose synthesis and transport at the uterine-placental interface of pigs: cell-specific localization of SLC2A5, SLC2A8, and components of the polyol pathway. //

- Biol. Reprod. 2016. Vol. 95. nr 5. 108. doi: 10.1095/biolreprod.116.142174
93. Swanson K., Harmon D. 505 Influence of abomasal sucrose infusion on small intestinal disaccharidase activity in lambs. // *J. Anim. Sci.* 1997. Vol. 75. P. 263. doi: 10.2527/2004.82103015x.
  94. Thomä N.H., Leadlay P.F. Mechanistic and structural studies on methylmalonyl-CoA mutase. // *Biochemical Society Transactions.* 1998. Vol. 26. nr 3. P. 293-298. doi: 10.1042/bst0260293
  95. Toral P.G., Monahan F.J., Hervás G., Frutos P., Moloney A.P. Review: modulating ruminal lipid metabolism to improve the fatty acid composition of meat and milk. Challenges and opportunities. // *Animal.* 2018. Vol. 12. P. s272-s281. doi: 10.1017/S1751731118001994
  96. Trotta R.J., Harmon D.L., Matthews J.C., Swanson K.C. Nutritional and physiological constraints contributing to limitations in small intestinal starch digestion and glucose absorption in ruminants. // *Ruminants.* 2021. Vol. 2. P. 1-26. doi: 10.3390/ruminants2010001
  97. Trotta R.J., Lemley C.O., Vonnahme K.A., Swanson K.C. Effects of nutrient restriction and melatonin supplementation from mid-to-late gestation on maternal and fetal small intestinal carbohydrase activities in sheep. // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2021. Vol. 74. P. 106555. doi: 10.1016/j.domaniend.2020.106555
  98. Trotta R.J., Sitorski L.G., Acharya S., Brake D.W., Swanson K.C. Duodenal infusions of starch with casein or glutamic acid influence pancreatic and small intestinal carbohydrase activities in cattle. // *J. Nutr.* 2020. Vol. 150. P. 784-791. doi: 10.1093/jn/nxz319
  99. Trotta R.J., Vasquez-Hidalgo M.A., Vonnahme K.A., Swanson K.C. Effects of nutrient restriction during midgestation to late gestation on maternal and fetal postruminal carbohydrase activities in sheep. // *J. Anim. Sci.* 2020. Vol. 98. nr 1. skz393. doi: 10.1093/jas/skz393
  100. Trotta R.J., Ward A.K., Swanson K.C. Influence of dietary fructose supplementation on visceral organ mass, carbohydrase activity, and mRNA expression of genes involved in small intestinal carbohydrate assimilation in neonatal calves. // *J. Dairy Sci.* 2020. Vol. 103. P. 10060-10073. doi: 10.3168/jds.2020-18145
  101. Walker D.M. The development of the digestive system of the young animal III. Carbohydrase enzyme development in the young lamb. // *J. Agric. Sci.* 1959. Vol. 53. P. 374-380. doi: 10.1017/S0021859600020797
  102. Wongkittichote P., Mew N.A., Chapman K.A. Propionyl-CoA carboxylase—a review. // *Molec. Genet. Metab.* 2017. Vol. 122. nr 4. P. 145-152. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.10.00
  103. Yang J., Li Y., Sun M. et al. Associations of rumen and rectum bacteria with the sustained productive performance of dairy cows. // *Front. Microbiol.* 2025. Vol. 16. 1565034. doi: 10.3389/fmicb.2025.1565034
  104. Yeoman C.J., White B.A. Gastrointestinal tract microbiota and probiotics in production animals. // *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2014. Vol. 2. P. 469–486. doi: 10.1146/annurev-animal-022513-114149
  105. Young J.W. Gluconeogenesis in cattle: significance and methodology. // *J. Dairy Sci.* 1977. Vol. 60, nr 1. P. 1-5. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(77)83821-6
  106. Zinn R.A., Owens F.N., Ware R.A. Flaking corn: Processing mechanics, quality standards, and impacts on energy availability and performance of feedlot cattle. // *J. Anim. Sci.* 2002. Vol. 80. P. 1145-1156. doi: 10.2527/2002.8051145x
  - Zorrilla-Rios J., Owens F.N., Horn G.W., McNew R.W. Effect of ammoniation of wheat straw on performance and digestion kinetics in cattle. // *J. Anim. Sci.* 1985. Vol. 60. P. 814-821. doi: 10.2527/jas1985.603814x

#### References (for publications in Russian)

1. Aganezova N.V., Aganezov S.S., Gogichashvili K.E. [Characteristics of endometrial receptivity in women with different endometrial thicknesses]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya (Obstetrics, Gynecology and Reproduction)*. 2022. 16(2): 108-121. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.303
2. Belykh N.S., Islamidi D.K. [Disruption of the regulation of proliferative activity of endometrial cells as a cause of endometrial hyperplastic processes]. *Vestnik UGMU (Bulletin of USMU)*. 2023. 3: 7-21. EDN: AZGTCV
3. Dushin E.V., Mikulets Yu.I. [Blood glucose content and degree of fatty infiltration of the liver in fresh cows with different nutritional value of the diet]. *Sel'skokhozyaystvennaya biologiya (Agricultural Biology)*. 2008. 2: 63-65.
4. Morshneva A.V. [Transcription factors FoxO as multifunctional regulators of cellular processes]. *Tsitologiya - Cytology*. 2020. 62(10): 687-698.

5. Paronyan A.K. [Comparative analysis of protein structure prediction programs on the example of 14-3-3]. *Vestnik Rossiysko-Armyanskogo (Slavyanskogo) universiteta (seriya: fiziko-matematicheskie i estestvennye nauki)* (Bulletin of the Russian-Armenian (Slavonic) University (series: physical-mathematical and natural sciences). 2024. (1): 56-60.
6. Paronyan A.K. ["De novo" design of peptides as potential modulators of the 14-3-3 protein]. *Vestnik Rossiysko-Armyanskogo (Slavyanskogo) universiteta (seriya: fiziko-matematicheskie i estestvennye nauki)* (Bulletin of the Russian-Armenian (Slavonic) University (series: physical-mathematical and natural sciences). 2024. 2: 80-93.
7. Sedlov I.A., Sluchanko N.N. [The large mysterious world of plant 14-3-3 proteins]. *Uspekhi biologicheskoy khimii* (Successes of Biological Chemistry). 2025. 65: 3-54.
8. Sluchanko N.N., Gusev N.B. [Proteins of the 14-3-3 family and cytoskeleton regulation]. *Uspekhi biologicheskoy khimii* (Successes of Biological Chemistry). 2010. 50: 69-116.

UDC 591.1:636.2:612.31

### **Current aspects of research in the regulation of glucose synthesis and metabolism processes in ruminant productive animals: a review**

Sebezhko O.I.

*Novosibirsk State Agrarian University, Novosibirsk, Russian Federation*

**ABSTRACT.** Glucose is a universal energy substrate for mammals. Glucose metabolism in ruminants differs radically from that in monogastric species. Due to microbial fermentation of carbohydrates in rumen to volatile fatty acids, the main source of glucose in ruminants is gluconeogenesis in the liver from propionate, rather than direct absorption of glucose from the intestine. The aim of this review is to systematize and summarize current data on the multilevel mechanisms regulating glucose metabolism, which is crucial for animal health and productivity. The main sections of the review: the features of carbohydrate digestion and glucose absorption in the gastrointestinal tract of ruminants (carbohydrate fermentation in the rumen, starch intake and digestion in the small intestine, glucose absorption mechanisms in enterocytes, visceral glucose metabolism); the main molecular pathways in the gluconeogenesis regulation system (gluconeogenesis is the central pathway of glucose synthesis, the role of the protein kinase pathway in the regulation of gluconeogenesis in ruminants, the Akt/PKB-FOXO1 signaling pathway in the regulation of gluconeogenesis in ruminants, long-term regulation of the Akt/PKB-FOXO1 pathway at the level of gene expression, AMP-activated protein kinase pathway, the role of the mTOR signaling pathway in the regulation of gluconeogenesis). The results of the study can serve as a fundamental basis for developing feeding and management strategies aimed at optimizing energy metabolism, health and productivity in ruminants, particularly in high-yielding cows during critical periods of lactation.

*Keywords: ruminants; glucose metabolism, regulation, signaling pathways, gene expression, lactating cows, health and productivity.*

*Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh* (Productive Animal Biology). 2025. 4: 5-22.

Поступило в редакцию: 15.09.2025

Получено после доработки: 25.12.2025

Сведения об авторах:

**Себежко Ольга Игоревна**, к.б.н., доц. [sebezhkoolga@yandex.ru](mailto:sebezhkoolga@yandex.ru)