

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ НАУК
ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ,
БИОХИМИИ И ПИТАНИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Г.Г. Черепанов

**Системно-кинетические принципы
и модели в теории питания
продуктивных животных**

Боровск - 2002

УДК 636.084:612.015.3:577.1]:51
ББК 45.2+28.9
Ч – 46

Черепанов Г.Г.
Системно-кинетические принципы и модели в теории
питания продуктивных животных.
Монография. Боровск, ВНИИФБиП, 2002. 163 с.

В книге рассматриваются современные подходы к созданию количественной теории питания продуктивных животных, учитывающей процессы метаболизма и биосинтеза. Анализируются процессы синтеза компонентов молока в молочной железе, синтез белков в скелетных мышцах и процессы роста, процессы пищеварения у жвачных. Представлена информация по разработанным моделям с описанием схемы вычислений. Издание предназначено для научных работников, аспирантов, преподавателей вузов и техникумов.

System-kinetic principles and models in animal nutrition theory /
G.G. Cherepanov.- Borovsk, 2002. 163 p.

The current approaches to development of quantitative theory of animal nutrition accounting for the metabolism and biosynthesis processes were considered in the book. Synthesis of milk components in mammary gland, protein synthesis in skeletal muscle and rumen digestion of cattle were analyzed. The models were described and computing schemes were enclosed.

ISBN 5-901656-05-9

© Черепанов Г.Г.
© ВНИИФБиП с.-х. животных

Содержание

Введение	4
Глава 1 На пути к количественной теории питания продуктивных животных	15
Трудности определения физиологической потребности в нутриентах.....	15
Статистический характер величин потребности в питательных веществах и энергии.....	18
Взаимодействие протеина и энергии на уровне пищеварения.....	19
..... Эмпирический метод определения потребностей.....	22
Факториальный принцип оценки потребностей.....	26
Расширенная факториальная схема.....	30
Влияние уровня питания, возраста и генотипа.....	37
Системное моделирование в исследованиях питания.....	41
Глава 2 Синтез компонентов молока в молочной железе	45
Введение.....	45
Использование субстратов и процессы биосинтеза.....	46
Местная регуляция кровотока.....	53
Модель.....	54
Подтверждение в эксперименте.....	62
Заключение и выводы.....	65
Глава 3 Синтез белков в мышцах и процессы роста.....	69
Введение. Анализ состояния проблемы.	69
Новые подходы к построению теории роста.....	75
Морфо-физиологическая концепция роста.....	78
Физиолого-биохимические предпосылки параметризации модели роста.....	84
Адаптация модели для разных пород.....	92
Заключение.....	97
Глава 4 Процессы пищеварения у жвачных: биоценоз преджелудков	100
Введение.....	100
Модель.....	101
Исследование взаимодействий и ассоциативных эффектов на уровне рубцового пищеварения.....	106
..... Апробация модели.....	114
Заключение и выводы.....	118
Заключение	120
Литература	127
Приложения (схемы вычислений)	140

Введение

Наряду с другими всеобщими функциями любого живого организма, такими как дыхание, моторика, репродуктивная функция и обмен веществ, питание входит в число наиболее фундаментальных и сложных проявлений жизнедеятельности. В связи с прогнозируемым обострением глобальных проблем, в перечень которых входит и проблема питания населения Земли, становится все более актуальной необходимость более глубокого понимания биологической природы питания – этого сложного процесса потребления, переваривания, всасывания питательных веществ и их использования в организме, в том числе в процессах макромолекулярного синтеза.

Среди различных пищевых продуктов наиболее распространенными и ценными в биологическом отношении являются молоко и мясо. С другой стороны, некоторые их компоненты, такие как жир, холестерин, биогенные амины, гормоны, углеводороды и различные био- и техногенные токсиканты имеют важное санитарно-гигиеническое значение и должны контролироваться. Ясно, что биологически полноценные пищевые продукты можно получить только от здоровых животных при содержании их на сбалансированных рационах, обеспечивающих поступление в организм всех необходимых питательных веществ. Зоотехникам также известно, что экономически эффективная конверсия корма в продукцию обеспечивается лишь при высоком уровне продуктивности. С другой стороны, из практики же известно, что высокопродуктивные животные более подвержены нарушениям обмена веществ, вегетативным дисфункциям и заболеваниям. Поэтому по мере роста продуктивности животных становится все более настоятельной необходимостью учета метаболических аспектов питания и контроля за состоянием обменных процессов в организме.

Несмотря на то, что в мире на протяжении последнего столетия наблюдается значительный прогресс в совершенствовании пород молочного скота и повышении их продуктивной эффективности, этот прогресс достигнут в основном эмпирически, природа высокой устойчивой продуктивности скота остается во многом неясной. Для многих популяций длительность продуктивного использования маточного поголовья далека от биологически и экономически оптимальной, наблюдается обеднение генофонда, увеличивается число заболеваний, в том числе новых опасных болезней, по-прежнему актуальны вопросы улучшения качества молока, повышения белковомолочности, сыродельческих, диетических свойств молока и т.д. Классическая зоотехния накопила большой опыт в классификации экстерьерных характеристик скота и на этом фоне отдельные попытки систематизации и классификации интерьерных характеристик выглядят разрозненными и отрывочными, хотя они уже дают некоторые ориентиры для селекции и более полной реализации биологического потенциала молочного скота.

Особенностью современного видения проблемы в этой области является отказ от односторонней селекции на продуктивность без учета всего комплекса биологических признаков, обеспечивающих, помимо продуктивности, достаточный уровень жизнеспособности животного

организма, безвредности и биологической полноценности продукции и др. В последние десятилетия, помимо традиционных вопросов отбора и подбора животных по происхождению, экстерьеру и собственной продуктивности, большое внимание уделяется влиянию различных паратипических факторов, в том числе условий кормления и содержания в разные периоды жизни животных. В свою очередь многие вопросы питания, в том числе определение величин физиологических потребностей у разных генотипов, рассматриваются как в целом организме, так и на тканевом и клеточном уровне. Для решения возникающих при этом вопросов необходимо анализировать более детально эндокринную регуляцию использования нутриентов с учетом особенностей данного генотипа. В практике ведения животноводческого хозяйства необходимо учитывать такие факторы, как здоровье животных, количество и качество производимых пищевых продуктов, экологические вопросы, разнообразие кормовых средств, производимых в разных регионах страны. Для решения этих практических проблем возникает необходимость в применении многофакторных подходов.

Идея нормирования питания по принципу поддержания баланса энергии насчитывает уже полтора столетия. Сравнительно давно установлен тот факт, что разная эффективность использования энергии на продуктивные цели зависит от того, каким набором всасывающихся субстратов она представлена на данном типе рациона. Однако наши знания о количественных превращениях субстратов и о тканевых потребностях в них все еще ограничены.

Такая ситуация проистекает от того, что длительное время существовала разобщенность исследований в области физиологии и биохимии питания от кормления, как раздела зоотехнии. Наука о питании сельскохозяйственных животных традиционно развивалась как сугубо эмпирико-описательная, в которой каждый шаг на пути рационализации питания оплачивался огромным трудом и длительным экспериментированием. Современные подходы к разработке более совершенных практических систем нормированного кормления характеризуются тенденцией к детализации и увеличению количества контролируемых показателей, что диктуется требованиями практики, требующей детальной «увязки» проектно-технологических решений, стандартов новых породных типов и приемов оперативного управления технологическими процессами с биологическими ограничениями, условиями и факторами. Эти вопросы становятся все более актуальными по мере роста продуктивности животных и усиления воздействия разнообразных техногенных факторов на физиологические и генетические системы организма. Помимо оценки питательной ценности кормов и составления усредненных таблиц потребностей в питательных веществах и энергии, большое значение имеет контроль за полноценностью кормления, поскольку никакие усредненные таблицы не могут охватить все многообразие факторов и условий, влияющих на переваривание корма, всасывание питательных веществ и их использование в организме.

Ранее аборигенный скот с низким по современным меркам потенциалом продуктивности был почти идеально приспособлен к своей экологической нише и для сохранения его популяций на протяжении веков не требовалось никакой специальной науки. Теперь мир стал совершенно иным, хотя островки скотоводства в его почти первозданном виде еще сохраняются кое-где вдали

от промышленных центров. Единство биосферы – это реальность, которая порой оборачивается, к сожалению, и своими трагическими гранями. Никто не застрахован от опасности возникновения новых болезней типа губкообразной энцефалопатии коров или распространения скрытых генетических пороков, поскольку обмен племенным материалом между странами становится все более интенсивным. Экологические проблемы, вопросы качества питания человека, экономика использования невозобновимых природных ресурсов имеют самое непосредственное отношение к развитию биологии (в том числе физиологии питания) и на определенном этапе решение возникающих задач будет зависеть от уровня развития биологической науки.

Особенностью современной науки в части, касающейся биологических основ разведения и питания продуктивных животных, является то, что накопленная база знаний чрезвычайно сложна и детализирована. В настоящее время накоплены фундаментальные знания в области исследования микробиологических и пищеварительных процессов. Детально определены критические биохимические пути синтеза и катаболизма белков, углеводов и жиров. Имеется обширная информация об изменениях в эндокринной сфере при смене рационов и при разных физиологических состояниях организма, а также о влиянии гормонов на процессы метаболизма. Наконец, благодаря развитию молекулярной биологии открыты новые направления теоретической и практической зоотехнии, ставящие целью найти сопряженность между нужными фенотипами и определяющими их генетическими структурами. Однако наличие этого научного богатства составляет необходимое, но еще не достаточное условие для эффективного решения проблем – все эти информационные ресурсы необходимо определенным образом организовать, структурировать применительно к конкретным целям и задачам.

В настоящее время в мировой науке о питании продуктивных животных наблюдается возникновение нескольких «точек роста», происходят определенный пересмотр принципов и методологии исследований. Современная практика требует уделять большее внимание динамическим взаимосвязям в процессах метаболизма нутриентов и факторам, лимитирующим продуктивность на уровне пищеварения, тканевого обмена и целостного организма, в особенности при высоком уровне продуктивности. Это связано с тем, что потенциал биосинтеза на уровне продуктивных тканей теоретически позволяет «разогнать» продуктивность до такого уровня, который еще не реализован даже у лучших пород. Этот научный вывод подтверждается практикой. Так, мировая рекордистка корова Бичер Алланда Эллен на пике лактации при двукратном доении дала 88,7 кг молока в сутки. Однако имеющийся биологический резерв нельзя освоить, идя по пути постепенного «уточнения норм», не изменяя принципов подхода к фундаментальным вопросам питания и методологии их решения. биологии продуктивных животных.

В настоящее время для биологии характерна крайне неравномерная проработка актуальных теоретических и практических проблем. В некоторых направлениях сделан большой скачок (в том числе в исследованиях структуры генома), тогда как в других, не менее актуальных направлениях уровень разработки многих важных вопросов остается едва ли не на уровне прошлого века. Для того, чтобы это утверждение не было голословным, для иллюстрации сказанного здесь можно коснуться одного из аспектов,

имеющих важное теоретическое и практическое значение в питании продуктивных животных, а именно - до сих пор необъясненной в понятиях биохимии тенденции к понижению эффективности использования обменной энергии изокалорических рационов при увеличении доли в них грубых кормов. Было предложено много вариантов трактовки этого феномена. Одно из них заключается в том, что при этом создается дисбаланс в спектре нутриентов, поступающих в организм – производится больше ацетата и меньше пропионата и аминокислот, в сравнении с концентратным типом. Для предотвращения метаболического избытка ацетата он должен превратиться в тепло посредством какого-то субстратного цикла, возможно, за счет цикла ацетат $\rightleftharpoons$ ацетил-КоА с участием сравнительно недавно открытой ацетил-КоА гидролазы (Crabtree et al., 1987, 1990; Matsunaga et al., 1985). В том случае, если уровень ацетата вне клетки высокий, может возникать трансмембранный потенциал ацетата с выходом протона в цитозоль, что может влиять на Na^+/H^+ антипортер и Na^+, K^+ -АТФазную активность (Ketelaars, Tolkamp, 1992). Этот на первый взгляд чисто академический вопрос может иметь прямое отношение к практике кормления животных, поскольку ацетат является основным энергетическим субстратом у жвачных.

В данном случае возможны и другие варианты объяснения. Для обычных грубых кормов характерно низкое содержание легкоферментируемых углеводов и при использовании низкоконцентратных рационов основным источником энергии для роста микроорганизмов служат структурные углеводы (целлюлоза и гемицеллюлозы). Вследствие недостатка легкоферментируемых углеводов может создаваться энергетический дефицит в системе микробного синтеза. Кроме того, при кормлении грубыми кормами несколько увеличиваются затраты энергии на жвачку и на рубцовую ферментацию клетчатки. Возможна несколько иная суточная динамика всасывания, уровня гормонов и использования нутриентов в различных тканях. При анализе и сопоставлении вышеприведенных вариантов объяснения надо иметь в виду, что обмен веществ с зоотехнической точки зрения – это количественный процесс. Поэтому до тех пор, пока вклад вышеперечисленных факторов и процессов не получит четкой количественной оценки, уровень фактической нашей компетенции вряд ли будет сильно отличаться от того, что было сформулировано еще Цунцем примерно 100 лет назад. Мы много знаем о метаболизме, но применить эти знания в каждом конкретном случае бывает очень трудно, поскольку они выражены лишь в словесной и гипотетической форме.

Высокая продуктивность требует оптимизации метаболических процессов и создания оптимальных условий для осуществления разных физиологических функций – пищеварения, дыхания, репродукции, иммунитета, двигательной функции и др., причем оптимальные зоны кормовых факторов для разных функций могут быть разными. Эмпирический перебор вариантов в прямых опытах на животных для этой задачи малоэффективен. Поэтому современный анализ подсистем организма должен уметь выделять различия по большому числу параметров – от молекулярного до организменного и давать оценку степени значимости этих различий для прогноза продуктивных реакций.

Как мы видим, практические задачи, возникающие в современном животноводстве, требуют новых подходов, опирающихся на интегративный уровень знаний о механизмах функционирования систем органов и тканей.

Поэтому актуальная проблема в области физиологии продуктивных животных состоит в поиске способов более эффективного использования быстро растущих объемов информации. Дальнейший прогресс в данной области, несомненно, будет зависеть от решения этой, надо сказать, неожиданно (по историческим меркам) возникшей проблемы. Более того, идентификация и определение приоритетов и нерешенных вопросов, которые могут дать плоды в будущем, непрерывно меняются. Так, центр внимания в последние годы перемещается с молочного жира на белок. Неожиданно актуальной стала перспектива получения специального биологического типа свиней как доноров для пересадки органов для человека. Несомненно, что новые вопросы будут возникать и в будущем, причем вероятнее всего на стыках разных научных направлений. Из этого вытекает, что помимо создания баз знаний в пределах каждого направления необходима специальная работа по взаимному согласованию позиций в отношении приоритетов и тенденций развития, терминологии, появляющихся в пределах каждой дисциплины, чтобы возникающая у узких специалистов «профессиональная глухота» не затруднила взаимопонимание при выполнении комплексных работ.

Такие затруднения возникают и в той области, которой посвящена данная работа. Ниже нигде в тексте не ставится вопрос о разработке «системы питания» (feeding system), но говорится о развитии теории питания, которая, по мнению автора, должна предшествовать практическим комплексным разработкам. В сходной постановке этот вопрос был ранее поставлен исследователями, работающими в странах Скандинавии (Riis et al., 1990), преимущественно в плане более лучшего использования накопленной информации и поиска факторов, лимитирующих продуктивную эффективность. Автор здесь придерживается той точки зрения, что в таких сложных вопросах не следует «перепрыгивать через ступеньки». В комплексных разработках на определенном этапе бывает необходимо применить прием, который в изобретательском деле называют обобщенной переформулировкой задачи. Хотя в данном контексте вопрос был поставлен в связи с задачами нормирования кормления, оказалось, что эта задача не может быть решена без решения более общей проблемы построения функционально-метаболической концепции и теории продукционных процессов, тогда как практический выход при успешной разработке этой научной темы возможен не только в питании, но и в других направлениях, включая воспроизводство, селекцию, биотехнологию и др.

Среди новых концептуальных подходов, которые оказались востребованными в современных исследованиях в области теории питания животных, важное место занимает системный цитофизиологический анализ и моделирование продукционных процессов. Роль и особенности этого подхода будут более подробно рассмотрены в нижеследующих разделах, здесь же необходимо отметить, что эти методы специально разрабатывались с целью максимально эффективного использования больших объемов информации по сложным многоаспектным комплексным проблемам. Моделирование сложных процессов – это новая наукоемкая технология, для освоения которой, конечно, необходим высокий уровень научно-технического обеспечения и квалификации исполнителей. С другой стороны, как и для всякой новой технологии, для ее широкого внедрения необходим определенный уровень

осведомленности и понимания не только у специалистов, но и у широкого круга участников инновационного процесса.

При всей сложности и многоаспектности вопросов, затронутых в этой книге, основная идея, имеющая отношение к проблемам питания, в сущности очень проста и заключается в попытке подойти к этим проблемам не «от кормушки», а со стороны внутренней сферы организма. Такая постановка вопроса нужна для поиска факторов, лимитирующих реализацию продуктивного потенциала животных, следовательно, и биосинтетического потенциала клетки. Клетки продуктивных тканей воспринимают сигналы о вариациях в кормлении через призму внутренней среды организма и для характеристики состояния этого опосредующего звена вводится понятие нутритивного статуса клетки, ткани, органа как меры соответствия уровня и соотношения поступающих нутриентов текущим потребностям в них биосинтетического аппарата. Для того, чтобы наполнить эту идею конкретным научным содержанием, необходима разработка понятийного аппарата и новых концепций, допускающих трактовку рассматриваемых вопросов на современном уровне.

При подготовке данной монографии автор ставил целью систематизировать материал отечественных и зарубежных исследований, проведенных в основном в последние годы, по некоторым количественным аспектам оценки и прогнозирования процессов метаболизма и продуктивности животных в связи с проблемами питания. Хотя термин «теория питания» имеет хождение в специальной литературе, но сам предмет еще не сложился в достаточной степени и пока можно говорить лишь об отдельных аспектах теории. При изложении материала автор хотел прежде всего привлечь внимание исследователей и вузовских преподавателей к этому актуальному научному направлению.

Интегративный подход к проблемам питания и метаболизма животных является логическим следствием исследований, которые были начаты во ВНИИФБиП с.-х. животных в 70-х под руководством акад РАСХН Н.А. Шманенкова. В последующие годы интенсивно проводились экспериментальные исследования метаболических потоков с использованием изотопных индикаторов (В.И. Георгиевский, Б.Д.Кальницкий, Н.Г.Григорьев, А.А.Пташкин, В.Г.Шевченко и др.), методов экспериментальной хирургии (А.А.Алиев), цитофизиологии (Г.И.Хрусталева, А.И.Манухина), исследования энергетического обмена (Е.А.Надальяк, В.И.Агафонов, В.Б.Решетов), процессов биосинтеза (И.К.Медведев, В.Н.Булачев, И.М.Тюпаев и др.), процессов пищеварения (Н.В.Курилов, Б.В.Тараканов, Е.Л.Харитонов), гормональной регуляции продуктивности (Тверской Г.Б., В.П.Радченков, В.А.Матвеев). В этой небольшой по объему книге не ставилось целью отразить прикладные аспекты проведенных исследований и главное внимание уделено новым принципам систематизации и обобщения накопленного фактического материала под углом зрения системного подхода. Такая постановка вопроса вызвана широким применением новой информационной технологии и необходимостью создания интегрированных баз данных и знаний.

Автор отдает себе отчет в том, что многие вопросы в нижеследующих главах затронуты поверхностно, в порядке постановки вопроса, многие важные направления остались за пределами данной монографии. Если у читателей возникнет желание более глубоко вникнуть в проблему,

сформулировать альтернативную точку зрения и, возможно, продолжить работу в несколько ином направлении, автор будет считать свою задачу выполненной и с признательностью примет все критические замечания.

Основные термины и определения *

Алгоритм – последовательность действий (математических, логических и др.), реализующая процесс (метод) *решения задачи*. Напр.: алгоритм решения задачи о диете симплекс-методом линейного программирования; алгоритм решения системы дифференциальных уравнений методом Адамса. Алгоритм называется устойчивым, если в процессе его работы вычислительные погрешности возрастают незначительно. В *системном анализе* составление и реализация алгоритма является одним из этапов, выполняемых в следующей последовательности: первоначальная *концепция – модель* – метод (решения уравнений модели) – алгоритм (численная реализация данного метода) – программа (алгоритм, реализованный на данном языке программирования) – *прогоны программы* – сопоставление с данными наблюдений (и при необходимости повторение цикла) – формулирование результатов (нового знания, прогноза и т.д.).

Анализ модели – анализ математических свойств *уравнений*, используемых в модели (согласованность переменных по размерности, анализ существования решения, анализ устойчивости решения, идентифицируемость параметров и др.), а также качественный анализ поведения модели во всей области определения (наличие колебаний, разрывов в решении, наличие бифуркаций и т.д.).

Динамическая модель - модель, основанная на использовании дифференциальных уравнений с переменными, зависящими от времени. В динамических моделях, описывающих процессы метаболизма, такие уравнения обычно составлены в так наз. форме Коши - в левой части «иксы с точкой» (производные пулов или концентраций по времени), в правой части – «иксы без точек» - алгебраическая сумма выражений для входных и выходных потоков, представленных в виде функций от концентрации метаболитов. Поскольку в таких уравнениях «закладываются» знания о механизмах транспортных и ферментативных процессов с целью объяснения на их основе наблюдаемых системных эффектов, эти модели называют также объяснительными (*mechanistic models*, т.е. модели, учитывающие механизмы явления). При исследовании систем метаболизма обычно решается *прямая* или *обратная задачи кинетики*. В *прямой задаче* известны значения параметров, требуется найти (спрогнозировать) поведение системы как функции от времени. В *обратной задаче* известно поведение системы (зависимость переменных от времени), требуется найти значения параметров. Напр. при использовании изотопных индикаторов по набору кривых радиоактивности необходимо найти значения метаболических потоков.

Зоотехния - научная дисциплина, разрабатывающая основы разведения, кормления, содержания и рационального использования с.-х. животных. Теоретическая зоотехния включает в себя разработку теории (т.е. теоретических основ, методов расчета и прогноза и т.д.) соответствующих

продукционных процессов. Так, теория популяционной генетики является основой для разработки практических селекционных программ. Одно из направлений общей теории оптимального распределения ресурсов имеет применение в зоотехнии в форме решения задачи о диете (симплекс-метод линейного программирования рационов). В последние годы возникают новые разделы теоретической зоотехнии, напр. компьютерная геномика и др.

Имитационная модель – динамическая модель, учитывающая большое количество деталей внутренних механизмов, состоящая из многих уравнений и поэтому, как правило, не имеющая аналитического решения. Для их решения используют *численные методы* (численная имитация процессов). Имитационная модель может использоваться в качестве исследовательской или прикладной модели. Для исследовательских целей проводят серию вычислительных экспериментов путем многократных прогонов соответствующей программы, реализующей численное решение, на вычислительной машине с варьированием значений внутренних параметров и начальных условий. Создание и.м. – процесс длительный и сложный. В среднем для разработки и.м. сложного процесса, оправдывающей затраты за счет получения новой информации, требуется 20 – 50 человеко-лет. Классический пример и.м. – модель, имитирующая последствия глобального ядерного конфликта (предсказание феномена «ядерной зимы»). Как правило, и.м. используется в качестве основы при моделировании сложных систем.

Концепция – здесь: совокупность общих положений, используемых в качестве основы для планирования и проведения исследования сложных процессов и для проектирования практических систем на основе этих исследований. В разработках, связанных с использованием *системного анализа*, к концепции целесообразно относить след. составляющие: 1) состояние вопроса (проблемы); 2) цели исследования или разработки с уточненной трактовкой применяемых терминов; 3) принципы подхода к теоретическому решению проблемы (формулировка задачи, возможные пути и методы решения, теоретический аппарат, т.е. применяемые модели, методы, алгоритмы); 4) анализ имеющегося задела (прототипа, отдельных субмоделей, эскизной интегрированной модели); 5) возможные области и направления использования результатов.

Кормление с.-х. животных – раздел зоотехнии, разрабатывающий научные основы выращивания и оптимизации использования продуктивных животных за счет рационального применения кормовых средств и балансирования состава рациона в соответствии с физиологическими потребностями животных.

Модель – искусственно созданная конструкция, воспроизводящая некоторые (существенные для данной цели) свойства или отдельные аспекты реального объекта (процесса) так, что изучение этой конструкции дает новую полезную информацию об объекте исследования. Различают физическую (натурную, реализованную в виде материального объекта) и символическую (математическую, имитационную) модели. *Математическая модель*, в отличие от *имитационной*, предельно абстрактна (например, абсолютно упругое тело, движение без трения и т.д.), отсекает все «лишнее», поэтому она обычно компактна и имеет аналитическое решение. Классическим примером математической модели могут служить уравнения электродинамики Максвелла. Новая информация, полученная при анализе этой модели, состояла, в частности, в предсказании существования электромагнитных волн.

В приведенной трактовке к моделям не относят рисунки, диаграммы, частные формулы, эмпирические функциональные соотношения, получаемые при так наз. «обработке данных». Другими словами, модель должна быть «моделью чего-то» (процесса, объекта), в ней должна присутствовать содержательная гипотеза. К характеристикам модели относят ее функциональное назначение (объяснительная, прогностическая и т.д.), тип описания (детерминистская или вероятностная, динамическая, концептуальная, логико-алгоритмическая и т.д.). Для оценки уровня решения задачи и полезности модели принимают во внимание ее общность, конструктивность, идентифицируемость и другие свойства. Под системной моделью следует понимать модель сложного процесса, которая создается, исследуется и используется в ходе *системного анализа* этого процесса.

Новая информационная технология – совокупность программных, лингвистических и логико-познавательных средств, основанных на применении современных компьютеров и коммуникационных цифровых сетей. Различают три составные части н.и.т.: *хардвер* (hardware) (на профессиональном жаргоне – «железки») – аппаратные средства; *софтвар* (software) – программные средства и *брэйнвар* (brainware) – научные принципы, модели и методы. Одним из элементов последней составляющей является *системный анализ* как один из подходов к моделированию сложных процессов.

Норма кормления – количество питательных веществ, рекомендуемое для скармливания, необходимое для обеспечения определенного уровня продуктивности при экономном расходовании кормов, поддержании здоровья и нормального воспроизводства животных. Определение нормы кормления, удовлетворяющей одновременно всем этим критериям, предполагает какое-то компромиссное решение, так как оптимальное количество нутриентов по отношению к разным физиологическим функциям и подсистемам организма может быть разным. Методы многокритериальной оптимизации этой задачи разработаны пока недостаточно. Норма кормления обычно равна физиологической потребности, помноженной на коэффициент эффективности усвоения (доступности) питательных веществ из корма и на коэффициент запаса. Среднестатистическая норма кормления – усредненный показатель, который можно рассматривать двояко: с одной стороны – как количественную меру объективного физиологического показателя, и с другой стороны – как норматив, который устанавливается по материалам конкретных измерений после достижения соглашений официальных лиц по ряду вопросов, выходящих за рамки физиологии питания, в том числе по вопросу о величине страхового коэффициента.

Питание – сложный процесс потребления, переваривания питательных веществ и их использования в процессе метаболизма для покрытия энергетических трат, построения и обновления структурных составляющих клеток и тканей тела и обеспечения функций организма, включая биосинтез компонентов мяса, молока, яиц, шерсти, кожи, а также репродуктивную функцию.

Прогон модели – реализация численного решения уравнений модели для конкретной области условий. П.м. включает в себя вызов соответствующей операционной системы, программных и числовых файлов, ввод исходных данных, запуск решения и печать результатов вычислений.

Продукционный процесс - многостадийный процесс трансформации ресурсов (энергетических, материальных, биологических и др.) в компоненты животноводческой продукции. Продукционный процесс может рассматриваться на уровне стада, производственной группы, целого организма, отдельных органов и тканей, на уровне клеток и субклеточных структур. Валовые показатели эффективности продукционного процесса на уровне организма (эффективность конверсии) – это обычные зоотехнические показатели оплаты корма продукцией. Отдельные стадии продукционного процесса характеризуются парциальными (частными) коэффициентами эффективности, например парциальная эффективность использования обменной энергии на молокообразование включает в себя общую величину обменной энергии за вычетом затрат на поддержание основных функций в отсутствие роста, лактации и беременности.

Решение модели – решение уравнений модели, описывающих механизм процесса. Решение уравнений м.б. найдено аналитически в общем виде в символьных обозначениях или же *численно* (приближенно) для данного конкретного случая. В исследованиях метаболических аспектов питания под решением модели обычно понимается решение *прямой или обратной задачи кинетики* (см. *динамическая модель*).

Система питания – здесь: информационно-аналитическая система для составления рационов кормления. В узком смысле, применительно к основным нормируемым факторам, под системой питания можно понимать систему, состоящую из четырех основных элементов: 1) характеристика химического состава кормов; 2) табличные данные по нормам энергии, питательных, минеральных и биологически активных веществ; сводка численных значений параметров (коэффициентов), используемых для расчета потребностей и балансирования рациона; 3) расчетные формулы и уравнения для прогноза физиологических потребностей и продуктивности животных данной категории (породной, половозрастной и т.д); 4) сводка критериев для оценки обеспеченности питательными веществами, макро- и микроэлементами и витаминами. В расширенном смысле в составе системы питания могут использоваться информационные базы данных, электронные экспертные системы и другие средства *новой информационной технологии*.

Системный анализ – совокупность методов исследования или проектирования сложных систем с использованием *новой информационной технологии*. В исследованиях и разработках, связанных с объектами животноводства, целесообразно выделять следующие этапы с.а.: 1) *структурно-функциональный анализ*; 2) моделирование; 3) компьютеризация; 4) оптимизация (технологического процесса). См. также *алгоритм*.

Структурно-функциональный анализ - теоретическое исследование целостной интегративной (системной) функции или процесса под углом зрения поставленной задачи с учетом структурных механизмов и отношений нижележащих уровней организации. В процессе *системного анализа* продукционных процессов с.-ф.а. занимает промежуточное положение между формулировкой задачи (имеющей народно-хозяйственное значение) и моделированием процессов.

Функция – взаимно однозначное соответствие между переменными величинами, задаваемое так, что каждому значению величины x (независимая переменная) соответствует одно и только одно значение величины y (зависимая переменная), называемой функцией первого. Такое соответствие

между аргументом и функцией может быть задано одним из трех способов: таблицей, графиком или формулой, которые в принципе совершенно эквивалентны, хотя с точки зрения полноты информации более ценной является табличная форма. Пример формульного представления функции: $y = \sin x$; $y = a + bx$. Понятие функции распространяется на случай многих переменных. Пример функции двух переменных: $y = a + bx_1 + cx_2$. Обычно в качестве независимой переменной принимаются «истинно» независимые величины - пространственная координата, время, доза препарата и др. В динамических системах взаимосвязь между переменными величинами может быть более сложной, чем это отражено в понятии функции. Если каждая из двух переменных зависит от третьей переменной - времени, явно не принимаемой в расчет, то положение точки, задаваемой значениями пары чисел (y_i, x_i) может зависеть от времени и взаимно однозначного соответствия между ними на сводном графике может не быть. Если фиксировать последовательные временные моменты, то получающаяся кривая представляет собой не функцию, а *фазовый портрет* системы или *фазовую траекторию*, которая может иметь, например, форму улитки или другой сложной фигуры. В других системах эта третья величина (фактор) в разных условиях опыта может по-разному влиять на изучаемые величины y и x , поэтому вид эмпирической функции может быть специфическим только для данных условий (район, корма, порода и т.д.) и в других условиях положение кривой на графике может изменяться непредсказуемым образом. В этом состоит главное ограничение в применении эмпирических функций (регрессионных формул).

Численные методы – методы приближенного решения уравнений модели, допускающие их реализацию на вычислительной машине. Например, если модель представлена дифференциальным уравнением, то численным методом может быть применение аппроксимирующего его разностного уравнения совместно с *алгоритмом*, позволяющим отыскать решение этого разностного уравнения.

Уравнение - аналитическая запись задачи о нахождении таких значений аргумента, при которых значения двух разных функций равны. Аргументы, от которых зависят эти функции, называют неизвестными, а значения неизвестных, при которых значения функций равны, - решениями или корнями. Примеры: корни уравнения $x^2 = 6x - 5$: $x_1 = 1$; $x_2 = 5$. Решением дифференциального уравнения является не число, а функция. Например, решением уравнения $dy/dx = x^2$ является функция $y = x^3/3$. Решением системы дифференциальных уравнений кинетики является набор функций (обычно концентраций или пулов) от времени. В *автономной системе* обыкновенных дифференциальных уравнений в составляющих членах уравнений не входит в явном виде независимая переменная (для динамических систем – время, t). Для описания обменных процессов может использоваться автономная система в форме: $dx_j/dt = f_j(x_1, \dots, x_n, p_j)$, $j = 1, \dots, n$, где x_j - концентрации или пулы вещества, p_j - постоянные коэффициенты. В более общем случае коэффициенты уравнений могут быть функциями от времени.

* Приведенные определения имеют рекомендательный характер, отражающий специфику вопросов, которые обсуждаются в данной монографии.

Глава 1. На пути к количественной теории питания животных

Трудности определения физиологической потребности в нутриентах

Попытки определения термина «потребности» часто оказываются тавтологией, например: «потребность – это количество нутриента, которое должно поступить в организм с рационом, чтобы удовлетворить нужды нормального здорового животного» (ARC, 1981). Трактовка нормы кормления как количества питательных веществ, необходимого для поддержания жизни и высокой продуктивности животных (Дыман, 1973) требует уточнения в том плане, что в зависимости от критерия оценки продуктивности (например, суточный прирост живой массы, затраты энергии на 1 кг живой массы, на 1 кг массы мышц, продуктивность за первую лактацию, пожизненная продуктивность) конкретные значения нормы кормления могут подчас сильно варьировать. В несколько более расширенной трактовке целью нормирования кормления считают обеспечение высокой продуктивности при экономном расходовании кормов, сохранении здоровья и нормального воспроизводства животных (Дмитроченко, 1961). Здесь уклон делается скорее в сторону экономики, нежели к оценке какой-то объективно существующей внутренней потребности животного (нормы кормления).

В понятие физиологической нормы обычно включают представление о биологическом оптимуме как наиболее согласованном и эффективном сочетании процессов (Словарь физиол. терминов, 1987). Отсюда сбалансированность рациона часто трактуется в смысле максимального соответствия как потребностям организма, так и условию наилучшего усвоения питательных веществ. На практике же часто выясняется, что для оптимальной работы одних подсистем организма нужны несколько иные условия питания, чем для оптимальной работы других подсистем. Так, оптимальная с точки зрения эффективности использования корма скорость роста оказывает неблагоприятное воздействие на развитие молочной железы у ремонтных телок, что отрицательно сказывается на их последующей молочной продуктивности. Стремление получить максимальное количество молока и обеспечить тем самым наилучшую оплату корма может привести к увеличению потерь массы тела у коров в ранней фазе лактации, что, по некоторым данным, является одной из причин снижения эффективности воспроизводства. В этом смысле можно утверждать, что все рационы сбалансированы применительно к каким-то одним условиям и результатам жизнедеятельности.

Конечно, каждый имеет некоторое представление о том, что обычно понимается под потребностью, но способ определения ее зависит от точки зрения специалиста. Ветеринарный врач, например, может думать о количестве, которое необходимо для предотвращения недостаточности и для поддержания здоровья, тогда как зоотехник склонен рассматривать потребности в плане максимальной продуктивности. В этом расхождении в принципе нет ничего страшного, ведь многокритериальные оценки широко

применяются в управлении сложными системами, но надо четко оговорить эти критерии. Иначе не избежать дискуссий и недоразумений, например, по поводу того, что представляют собой таблицы норм – таблицы потребностей или же рекомендованные нормы поступления (уровни удовлетворения потребностей)?

По этому поводу, имея в виду потребности растущих животных в аминокислотах, Фуллер М. и Ванг Т. пишут: «В формулировке этого вопроса внутренняя невозможность определения «потребности» в аминокислотах становится особенно очевидной. Мы знакомы с таблицами «потребностей», опубликованными разными комитетами в мире, и мы можем предполагать, что они в какой-то мере отражают истинные внутренние потребности животного. В действительности же, несмотря на протесты авторов таблиц, утверждающих обратное, данные этих таблиц не являются оценками потребностей, но означают рекомендованные нормы поступления (allowances). Этот вопрос не является чисто семантическим: необходимо проводить различие между специфической потребностью животного для поддержания определенной скорости процесса или данного вида метаболической активности и тем количеством, которое, как мы полагаем, необходимо дать животному с кормом. Рекомендованные нормы поступления могут быть выведены из оценки специфической потребности, но могут быть связаны и с другими вещами, такими как эмпирические эксперименты, традиционная практика, практические навыки и предпочтения» (Fuller, Wang, 1987).

Кормовые нормы (нормы поступления) обычно включают в себя коэффициент запаса (margin of safety) с целью учесть различия между популяциями и стадами в разных географических регионах, средний уровень доступности данного кормового фактора и вариабельность ее для разных источников кормов и некоторые другие факторы. Однако кроме коэффициента запаса есть еще некоторые факторы, отличающие потребность, оцениваемую со стороны «кормушки» или со стороны просвета кишечника, и внутреннюю или «чистую» потребность.

Для аминокислот эти факторы связаны, в частности, со сбалансированностью их спектра в кормах, в смысле соответствия спектру «тканевой» потребности в аминокислотах. «Несбалансированный» и «идеальный» протеин, по-видимому, будут различаться по «биологической доступности» или будут всасываться с разной эффективностью и этот последний эффект трудно отличить от эффектов, связанных с доступностью кормового белка для протеолитического расщепления.

Известно, что преобладание одних аминокислот-антагонистов над другими, особенно в рационе моногастричных, может оказывать неблагоприятное действие на обмен веществ и рост животных (Кальницкий, Григорьев, 1978). Наличие взаимодействий между незаменимыми аминокислотами, между потреблением протеина и энергии, а также регуляторные влияния, которые оказывают отдельные аминокислоты на обмен веществ, заставляют с осторожностью относиться к результатам арифметических подсчетов «потребностей на отдельные физиологические функции». Этот аспект более подробно будет рассмотрен ниже.

При попытке теоретически определить основу для оценки аминокислотной потребности растущих животных цитированные выше авторы предлагают свой ход рассуждений, который в краткой форме сводится к следующему. Для определенного уровня метаболической активности

необходимо поступление определенного количества каждой аминокислоты. Если их поступает недостаточно, метаболическая активность будет нарушена, появятся признаки недостаточности, при избыточном поступлении также наблюдаются признаки их избытка. Между этими крайними точками лежит область адекватности. В этом смысле внутренняя потребность может быть определена как минимальное поступление, обеспечивающее нормальную метаболическую функцию. Это потребность данного индивида в данный момент или в данном стационарном состоянии, если речь идет о длительном периоде.

Такое определение предполагает, что животное имеет некоторую внутреннюю меру метаболизма, которая поддерживается поступлением нутриента. Если речь идет о растущих животных, то в соответствии с этой точкой зрения у них имеется определенный генетический потенциал скорости отложения белка, который в некоторых случаях может быть достигнут, если поступление нутриента достаточное, в других случаях этот потенциал может не проявиться. Таким образом вырисовывается модель роста, в которой увеличенное потребление лимитирующих нутриентов обеспечивает линейный инкремент роста до тех пор, пока не будет достигнут генетический потенциал, если не рассматривать другие реакции. Альтернативная точка зрения может состоять в том, что не существует никакой внутренне детерминированной скорости анаболизма, а нутриенты действуют как субстраты, стимулы или модуляторы метаболизма, так что метаболическая активность животного является некоторой функцией этих эффектов. Какая из этих двух точек зрения верна, оценить трудно, для этого необходимо детальное знание структуры и количественных аспектов поведения целостных метаболических систем на уровне органов и тканей.

Для развития теории и практики питания важно иметь ясный ответ на два ключевых вопроса: как определить питательную ценность рациона и как рассчитать физиологические потребности животных. Теория сбалансированного питания и технология линейного программирования рационов, как известно, предполагают достижение равенства текущего притока и расхода питательных веществ за счет балансирования показателей питательной ценности кормов и потребностей животных в предположении отсутствия взаимодействий и временных эффектов. Однако представление питательной ценности отдельных компонентов корма в виде постоянных величин имеет смысл лишь в рамках грубой ориентировочной характеристики процесса питания. По мере развития науки становится ясным, что продуктивное действие химических компонентов рациона в принципе не является аддитивным, физиологические потребности не являются постоянными величинами, а критерии сбалансированности рациона могут быть разными для разных биологических подсистем и функций организма. Источники вариабельности отчасти могут быть связаны с такими факторами, как способ содержания, параметры микроклимата и др., по которым можно вводить уточняющие поправки, но основной вклад, по-видимому, вносят более фундаментальные источники, в том числе связанные с эффектами взаимодействия субстратов на уровне пищеварения и тканевого обмена. Величина ошибки, привносимой при «классическом» подходе, может быть разной и для некоторых случаев ею можно пренебречь, но само по себе признание ассоциативной и вариабельной природы процессов питания имеет

фундаментальное значение для зоотехнической науки, поскольку оно открывает новые горизонты развития, выводит на новый уровень понимания проблем и позволяет избежать потерь в тех случаях, когда ошибка прогноза при использовании обычных методик оказывается слишком большой.

Табличные данные в опубликованных нормах кормления отражают общую усредненную оценку эффектов и тенденций с большой доверительной зоной, в которую может попадать значительная часть животных в конкретных условиях их эксплуатации. Из этого вытекает несколько следствий, которые, на наш взгляд, могут иметь отношение к выбору путей дальнейшего развития теории и практики кормления.

Статистический характер величин потребностей организма в питательных веществах и энергии

При использовании табличных данных по потребности животных в питательных веществах и энергии необходимо иметь в виду, что они представляют собой данные, усредненные по большому количеству исследований, проведенных в неодинаковых условиях (корма, породы и линии скота, климатические факторы и др.). Поэтому применение табличных норм к конкретным животным и кормам неизбежно сопровождается неточностями.

Говоря о норме потребности и норме кормления, необходимо различать два разных смысловых оттенка, соответствующие общебиологической трактовке величины потребности как объективной меры данного показателя и более узкому понятию норматива, который устанавливается по материалам измерений и после соответствующих согласований становится показателем официальных норм. Таким образом, любой норматив можно рассматривать двояко: с одной стороны как степень познанный реальных физиологических сущностей, а с другой – как результат условного соглашения специалистов по ряду вопросов, включая, например, величину страхового запаса. Этот теоретический вопрос необходимо четко оговорить, чтобы избежать ненужных отклонений. К примеру, если какая-то группа исследователей обнаруживает отклонение по какому-то показателю от рекомендуемого норматива (например, потребления объемистых кормов), то само по себе это не может быть основанием для пересмотра норматива – необходимо отследить эти отклонения по всем тем регионам, для которых он был предназначен, а затем коллегиально ввести новое значение страхового коэффициента.

Известно, что потребности конкретных животных в тех или иных факторах питания варьируют даже в пределах однородного стада. Хотя данные измерений индивидуальных потребностей в литературе, как правило, не приводятся, из теоретических соображений можно ожидать, что форма распределения потребности в данном факторе питания в конкретной популяции характеризуется колоколообразной кривой ошибок, так что значение физиологической нормы может соответствовать, например, среднему значению плюс два стандартных отклонения. В этом случае норма охватывает 97,5% численности популяции, а 2,5% животных будут получать недостаточное количество данного фактора. Хотя такие статистические калькуляции необходимы в прикладных разработках, при составлении табличных зоотехнических норм часто руководствуются практическими соображениями: недокорм в экономическом смысле считается более невыгодным, нежели перекорм некоторой части стада. Под влиянием разных

факторов такая форма распределения может быть искажена или сдвинута в ту или иную сторону. Теоретически было бы желательно обеспечить наибольшее количество животных питательными веществами, ориентируясь на положение центра распределения, но таковое может варьировать для разных стад и различных условий кормления.

Далее, если признать, что норма физиологической потребности в данном кормовом факторе в принципе не есть величина константная, но сложным образом зависит от других биологических переменных, то на определенном уровне «уточнения» нормы может оказаться необходимым заменить само это понятие на какое-то другое, имеющее другой смысл и другие процедуры его применения на практике. Какие конкретно формы может принять это понятие применительно к разным объектам и ситуациям, заранее предугадать невозможно. Материалы, приведенные в последующих разделах, в каком-то смысле могут помочь развить эту мысль. Несколько забегаю вперед, здесь можно высказать предположение о том, что традиционное нормирование кормления по табличным данным желательно дополнить методами прогнозирования продуктивных реакций в области выше и ниже среднестатистической «нормы» с тем, чтобы можно было комплексно оценивать рацион, предсказывая метаболические и продуктивные эффекты действия кормов для животных данного генотипа. Такие прогностические модели можно было бы использовать для получения ответов на вопросы такого типа: «Что будет если...?», например, что будет, если часть концентратов заменить добавками слабодegradуемого в рубце протеина, а свеклу заменить крахмалистыми зерновыми и т.д.

Если мы признаем ассоциативную и переменную природу продуктивного действия рационов, то из этого следует, что рекомендации по нормам и типовым рационам в рамках системы питания должны быть дополнены прогнозом и контролем полноценности кормления на уровне обменных процессов, т. е. задача нормирования (оценка питательной ценности рациона и размеров физиологических потребностей в нутриентах) должна быть дополнена задачей прогнозирования биологических эффектов на уровне тканевого обмена. Необходимо научиться прогнозировать, как отдельные метаболические подсистемы (в т.ч. мышечная и жировая ткань, молочная железа, печень) реагируют на изменения в уровне кормления или в структуре рациона и определять, где лежит граница между нормой и областью возможных метаболических отклонений, срыва адаптаций и развития патологий.

Ясно, что вышеперечисленные задачи не могут быть решены в рамках традиционных эмпирических подходов, поэтому можно говорить о необходимости развития нового направления в питании животных, в рамках которого метаболические аспекты питания занимают главенствующее место. Ясно также, что для решения этих задач нужен междисциплинарный подход, ориентированный на более высокий уровень использования физиолого-биохимических знаний и трансформации их в конкретные технические и технологические решения при широком использовании новой информационной технологии и методов системного моделирования.

Взаимодействие протеина и энергии на уровне пищеварения

Соотношение обменной (ОЭ) и переваримой (ПЭ) энергии у свиней линейно зависит от содержания сырого протеина (СП) в рационе (ARC, 1981):

$$\text{ОЭ/ПЭ} = 1,0 - 0,00019 \text{ СП (г/кг)}$$

Большого практического значения у свиней это взаимодействие, по-видимому, не имеет, ввиду сравнительно высокого отношения величины ОЭ/ПЭ для рационов, основанных на зерновых (0,96 при содержании СП, равном 16%), хотя для рационов с повышенным уровнем клетчатки оно модифицируется за счет повышенных потерь энергии с кишечными газами (ARC, 1981).

У жвачных это взаимодействие имеет фундаментальное значение, которое обусловлено ролью симбиотной микрофлоры преджелудков. Поскольку микроорганизмы переваривают большую часть корма, взаимодействие между углеводами и протеином особенно сильное. В случае недостаточности или неэффективной утилизации сырого протеина переваримость структурных углеводов заметно снижается. При недостатке растворимых углеводов изменяется переваривание протеина, азот может теряться с аммиаком. Традиционные методы оценки процессов пищеварения основывались на статической факториальной схеме и лишь в последние годы получает развитие интегрированный подход, в котором применяется комплексное описание процессов ферментации, микробного синтеза и эвакуации содержимого рубца при определенном уровне потребления корма. Этот вопрос будет подробнее рассмотрен в главе 4.

Хотя в странах с развитым животноводством этот подход находит уже и практическое применение (Fox et al., 1987; Black et al., 1993; Roseler, 1991), следует отметить, что эти разработки в целом пока находятся в стадии поисковых исследований. Необходимость такого описания продиктована тем, что практически ориентированные системы протеинового питания нельзя считать законченными, пока энергетические аспекты рубцового пищеварения (в частности, обмен углеводов) не будут органично включены в эти системы (Waldo, 1984). Пока же многие важные вопросы, касающиеся, в частности, механизмов регуляции потребления корма у жвачных, остаются слабоизученными, хотя на этом уровне также могут проявляться практически важные эффекты взаимодействия протеина и энергии.

Данные исследований позволяют предположить, что потребление сухого вещества (СВ) рациона может быть ответственным за положительную взаимосвязь между потреблением протеина и молочной продуктивностью (Oldham, 1984). В ряде работ было показано, что повышение доли СП в рационе улучшает молочную продуктивность преимущественно за счет повышенного потребления энергии, и в тех случаях, когда потребление СП не приводило к увеличению потребления энергии, наблюдалась слабая реакция или отсутствие реакции по удою (Foldager, Huber, 1979).

Было показано (Teller, Godeau, 1989), что повышение доли СП в номинально изокалорических рационах с 11 до 20% в СВ увеличивало энергетическую ценность рациона, что перевешивало ожидаемую депрессию переваримости при повышенном потреблении корма. Стимулирующие эффекты протеина, по-видимому, включают в себя цикл повышенной эффективности синтеза микробного белка, повышенная переваримость СВ увеличивает скорость эвакуации, увеличивает потребление корма и затем –

потребление энергии (Nocek, Russel, 1988; Решетов, 1998) (рис. 1.1). Другие факторы, такие как повышенное поступление аминокислот в кишечник, улучшенный баланс аминокислот, вероятно, играют меньшую роль в отношении потребления энергии.

По некоторым данным (Van Horn et al., 1985), энерго-протеиновое отношение лучше описывает потребность в протеине, чем процентная доля протеина в СВ. При варьировании энерго-протеинового отношения наблюдалась тенденция к большей продуктивности в ситуациях ограниченного потребления энергии. Эти данные согласуются с предположением, что протеин может играть роль драйва (стимулятора) для потребления энергии (Nocek, Russell, 1988). В работе (Gordon, Forbes, 1970) коровам скармливали рационы с содержанием энергии и протеина на уровне 80 и 120% от потребности (факториальная схема 2×2), при этом использование обменной энергии на молокообразование было выше в случае высокого уровня протеина (63 против 50%). Реакция на дополнительное поступление энергии также была выше при высоком уровне потребления протеина. В работе (Oldham, Emmans, 1988) было определено оптимальное соотношение переваримого азота к потреблению ОЭ, которое зависело от стадии лактации (г потребленного N/МДж потребленной ОЭ: 1,55 в первые 3 мес, 1,3 в течение 6-го и 7-го мес, 1,1 – позднее 10-го мес). Эти авторы заключили, что более высокая пропорция легкоферментируемых углеводов вероятнее всего стимулирует использование переваримого азота на молокообразование, независимо от общего уровня потребления энергии.

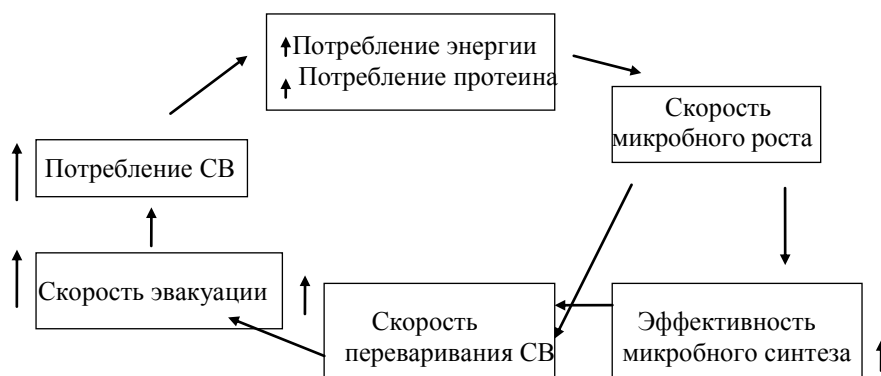


Рис. 1.1. Влияние уровня потребления протеина на динамику рубцового пищеварения в связи с уровнем потребления энергии (Nocek, Russell, 1988).

Было показано, что в ситуации пищевого стресса (например, в ранней фазе лактации), когда затраты энергии превышают поступление, доступный протеин определяет общую эффективность метаболизма. Однако по мере того, как увеличивается потребление протеина и удой, максимальная реакция определяется доступностью энергии (Mac Rae, Loble, 1986). У лактирующих коров мобилизуется значительное количество жира в ранней фазе лактации и лишь ограниченное количество белка может мобилизоваться для

удовлетворения дефицита кормового протеина. Как правило, коровам требуется больше кормового протеина при отрицательном балансе энергии и они легко переводятся в более отрицательный баланс при введении дополнительного количества аминокислот. Было показано (Orskov et al., 1981), что деградируемость протеина играет более важную роль в периоды отрицательного баланса энергии и что стадия лактации должна учитываться при оценке потребности в недеградируемом протеине и энергии. Направленность сдвигов баланса энергии и азота у коров в начальной фазе лактации часто не совпадает, например, мобилизация энергии может происходить на фоне ретенции азота в тканях. Поэтому оптимизация рациона с точки зрения повышения эффективности использования энергии и питательных веществ – понятие сложное и неоднозначное. Описаны ситуации, при которых существенное повышение эффективности использования протеина сочеталось с увеличением затрат энергии и снижением образования продукции (Решетов, 1998).

Эмпирический (операциональный) метод определения потребностей

В эмпирическом (операциональном) подходе к оценке потребности в аминокислотах, основанном на измерении дозозависимой ростовой реакции на повышающиеся количества изучаемой аминокислоты, имеются внутренние методологические проблемы (Rerat, Lougnon, 1968). Во-первых, основной рацион, сформулированный так, чтобы первой лимитирующей была та аминокислота, которая изучается, может привести к изменениям в метаболизме из-за аминокислотного дисбаланса. Во-вторых, нет общепризнанного единого подхода к выбору измеряемой реакции, поэтому оценка аминокислотной потребности варьирует в зависимости от выбранного типа реакции. В третьих, имеются трудности в интерпретации множественных статистических моделей продуктивной реакции. Эти проблемы сказываются в существенной вариабельности опубликованных оценок аминокислотной потребности, в том числе для растущих свиней (ARC, 1981). Более того, различия по живой массе, полу, породной и линейной принадлежности, уровню питания и составу рациона вносят вклад в вариабельность опубликованных значений.

Форма реакции на индивидуальную аминокислоту, несомненно, зависит от условий, в которых варьируется потребление данной аминокислоты. Можно выделить три варианта условий. Во-первых, может быть случай, когда потребление индивидуальной аминокислоты увеличивается, а потребление других нутриентов, включая все другие аминокислоты, поддерживается постоянным. Этот вариант обычно использовался при оценке потребности в индивидуальных аминокислотах. Он предполагает точное знание потребности для всех остальных аминокислот и форма реакции зависит от корректности этого допущения. Если это не так, то реакция на данную аминокислоту может резко измениться за счет колимитирования со стороны другой аминокислоты. Реакция может также зависеть от степени аминокислотной несбалансированности, которая неизбежна при этом подходе.

Во-вторых, может быть случай, когда исследуется реакция на сбалансированную смесь аминокислот. Если принимается концепция идеального протеина, можно рассматривать реакцию на поступление

аминокислоты в терминах идеального протеина или какой-то одной аминокислоты в составе постоянного их спектра. Если это делается на фоне постоянного уровня потребления корма или энергии, т.е. исследуется реакция на концентрацию протеина, возможна более-менее однозначная интерпретация. Допущение о том, что скорость отложения белка линейно увеличивается до точки, в которой энергия становится лимитирующим фактором, удобно для простого определения «потребности», однако данные измерений, к сожалению, проявляют тенденцию к нелинейному приближению к асимптоте.

В работе (Fisher et al., 1973) было показано, что даже если реакция данного индивида имеет форму линейный участок – плато, комбинация большого количества таких кривых для описания групповой реакции неизбежно дает нелинейную зависимость. Реакции индивидуального животного редко исследовались в экспериментах, вероятно, потому что трудно получить множественные измерения величины отложения протеина на одном и том же животном, но в тех исследованиях, в которых проводились индивидуальные измерения, полученные результаты лучше описывались экспоненциальной зависимостью, нежели комбинацией линейный участок – плато и в целом однозначно показывали, что более лучшее описание экспоненциальной зависимостью – это не случайное совпадение, а закономерность (Fuller, Wang, 1987). Третий вариант включает тот случай, когда аминокислоты и небелковые источники энергии скормливаются в повышающихся количествах, но в постоянной пропорции, т.е. увеличивается уровень потребления корма. В этом случае также следует ожидать, что отдельные особи и популяции описываются разными функциями.

В большинстве случаев для оценки потребностей в экспериментах по измерению дозозависимой реакции использовались критерии продуктивности – скорость роста, оплата корма продукцией, состав тела, а также метаболические реакции: ретенция азота, экскреция азота с мочой, синтез мочевины или ее экскреция, концентрация мочевины и свободных аминокислот в плазме крови, окисление аминокислот. Ретенция азота часто используется в качестве меры отложения белка с учетом допущения, что смешанный белок содержит 16 г азота/100 г, однако это завышенная оценка, ибо белок, который теряется с кожи, не измеряется в балансовых опытах. Трудности могут также возникнуть в краткосрочных балансовых опытах, если аминокислотный состав отложенных белков не остается постоянным. Эта трудность особенно актуальна при нулевом балансе азота, когда образование некоторых белков, в особенности, в кишечном тракте, продолжается, тогда как другие белки истощаются. Равновесие по азоту не равнозначно равновесию по каждой незаменимой аминокислоте.

Если рацион выдерживается постоянным во всех отношениях, за исключением аминокислотного состава, можно предполагать, что у моногастричных животных экскреция азота с мочой отражает общую утилизацию протеина. Главный конечный продукт катаболизма аминокислот у млекопитающих – это мочевина, объем образования ее в большей степени связан с катаболизмом аминокислот, чем общая экскреция азота с мочой. Это объясняется тем, что часть образующейся мочевины поступает в ЖКТ. Измерения синтеза мочевины, сделанные на растущих свиньях с применением ¹⁴C-мочевины (Fuller et al., 1989), показали, что синтез мочевины превышает выведение мочевины с мочой примерно на 20%. У жвачных рециклизация

эндогенной мочевины может достигать 40 – 60%, у северных оленей – до 90%. Большая часть азота мочевины, гидролизующейся в кишечнике, возвращается в печень.

Концентрация мочевины в плазме является функцией скорости синтеза, выведения и величины пространства распределения. В стационарном состоянии концентрация мочевины в плазме связана со скоростью ее образования, однако в обычных условиях кормления быстро меняются как скорость синтеза, так и выведение. Тем не менее считают, что при правильном выборе момента взятия крови концентрация мочевины в плазме обратно пропорциональна утилизации кормового протеина, отражая степень распада аминокислот (Eggum, 1970). Согласно этой точке зрения реакция уровня мочевины в плазме (измеренная в стандартных условиях) на потребление аминокислот отражает общий катаболизм аминокислот и может использоваться для оценки потребности в аминокислотах у свиней (Yen et al., 1986).

У жвачных часть азота мочевины, происходящая от аммиака, может составлять от 16 до 30%. При введении аммиака в брыжеечную вену было отмечено, что увеличение объема мочевинообразования в этих условиях в 2 – 3 раза выше, чем это следует стехиометрически для связывания аммиака. Поскольку образование аммиака увеличивается при повышенном потреблении азота, то в свете этих данных не является неожиданным заключение, что по мере увеличения потребления азота у жвачных индуцируется катаболизм аминокислот на уровне печени (Parker et al., 1995; Lobley et al., 1995). Ранее в исследованиях на лабораторных животных была установлена гетерогенная структура (компартиментация) цикла мочевинообразования в печени, включающая низкоафинную перипортальную систему уреогенеза и высокоафинную перивенозную зону детоксикации аммония за счет синтеза глутамина при восстановительном аминировании α -кетоглутарата. В перфузируемой печени крысы при физиологической концентрации аммиака (0,2 – 0,3 мМ) около 2/3 его превращается в мочевины и 1/3 – в глутамин, при этом примерно 30% мочевины образуется из глутамина, разрушающегося в перипортальных гепатоцитах. Способность перивенозных гепатоцитов к синтезу глутамина очень высокая, углеродный скелет поставляется, главным образом, за счет α -кетоглутарата, глутамата и малата. При недостатке глюкозы и повышенном поступлении аммиака часть аминокислот может использоваться по этому пути (Haussinger, 1990). При ацидозе синтез мочевины снижен, что приводит к удержанию бикарбоната. Влияние на скорость уреогенеза условий кислотно-щелочного равновесия и необходимость подгонки цикла к скорости катаболизма аминокислот диктуют необходимость регуляции уреогенеза по комплексу внутри- и внеклеточных переменных, что необходимо учитывать при использовании показателей мочевинообразования в качестве критериев для оценки потребности в аминокислотах.

Концентрация аминокислот в плазме также является функцией от скорости их поступления и выведения из метаболического пула и от величины пространства распределения. Если данная аминокислота находится в недостаточном количестве в рационе растущего животного, то ее концентрация в плазме намного ниже, чем если бы она не была лимитирующей. По мере повышения потребления корма комбинация более высокого экзогенного поступления и меньшего инкремента скорости синтеза

белка приводит к увеличению концентрации ее в плазме (Young et al., 1983) и к снижению уровня других аминокислот, в частности, второй лимитирующей аминокислоты. Однако эта точка может не совпадать с той, которая соответствует минимуму окисления аминокислоты (Kang-Lee, Harper, 1977).

Окисление лимитирующей аминокислоты при повышенном ее поступлении с кормом исследуют в опыте с использованием изотопов. Повышенное количество аминокислоты сверх того уровня, который необходим для максимального отложения белка, полностью катаболизируется (за исключением, возможно, гистидина). Концентрация аминокислот в плазме является важным фактором в регуляции катаболизма аминокислот (Waiser, 1983), но при увеличении поступления аминокислот с кормом концентрация их в плазме может увеличиваться, хотя и с меньшей скоростью, по сравнению с той, которая наблюдается после точки перелома (Kang-Lee, Harper, 1977). Точка перелома на кривых окисления аминокислот использовалась во многих работах для оценки потребности в незаменимых аминокислотах у многих видов, включая свиней и крупный рогатый скот (Chavez, Bayley, 1976). По мере того, как поступление лимитирующей аминокислоты увеличивается, окисление нелимитирующих аминокислот падает, поскольку большая их доля может использоваться для отложения белка. Это дает основание для использования окисления нелимитирующих «индикаторных» аминокислот в качестве показателя того, что дефицитная аминокислота перестает быть лимитирующей.

При оценке потребностей эмпирическим методом необходимо иметь в виду, что точное определение потребностей может быть невозможным, если есть сильные взаимодействия между отдельными аминокислотами. Кроме того, вклад потока эндогенных аминокислот примерно в 3 раза больше потока их всасывания в кишечнике. Вклад кишечного всасывания в общий поток аминокислот был ранее оценен в 25% у овец и 23% у коров (Reeds, Loble, 1980). У телок с живой массой 379 кг всасывание лейцина составляло 17,6 – 24,6%, а окисление – 15,3 – 17,6% от общего потока, в зависимости от уровня кормления (Hammond et al., 1987). Распределение аминокислот между белковым синтезом и катаболизмом аминокислот зависит от многих факторов, совместное действие которых может быть слишком сложным для того, чтобы можно было говорить о точной потребности в отдельно взятой аминокислоте. Эффекты такой неопределенности выражаются в таких понятиях, как «границы надежности» (margins of safety) и «индивидуальная вариабельность». На практике эти неопределенности могут быть несущественными только в том случае, если амплитуда изменения величины потребности в связи с наличием взаимодействий мала по сравнению с границами надежности, принятыми при формулировке рационов. Можно говорить о биологическом «принципе неопределенности», который становится важным, когда определяются процедуры для оценки специфических метаболических функций более детально (Kim et al., 1983).

Интенсивная селекция по продуктивным признакам часто сопровождается выраженными изменениями конституционально-метаболического статуса и структуры потребностей в аминокислотах. Так, у некоторых линий ангорских коз отмечено существенное перераспределение аминокислот от глюконеогенеза в сторону синтеза белков шерсти (повидимому, за счет гипопункции коры надпочечников), что сказывается на способности быстро мобилизовывать эндогенный протеин в стрессовых

ситуациях, т.е. на жизнеспособности этих животных. При этом потребность в энергии на производство шерсти, по некоторым данным, у этих животных в 3 раза выше, по сравнению с животными исходных линий (Cropje, 1992).

Таким образом, анализ показывает, что для объективной оценки потребностей животных в индивидуальных аминокислотах требуется принимать во внимание целый комплекс факторов питания, в частности, уровень потребления энергии. Имеющиеся подходы к проблеме количественной оценки потребностей рассматриваются в нижеследующих разделах.

«Факториальный» принцип оценки потребности в аминокислотах

Растущие животные нуждаются в аминокислотах для возмещения облигатных потерь и для отложения белка, лактирующие животные – дополнительно к этому для возмещения аминокислот, израсходованных на синтез компонентов молока. В соответствии с факториальным подходом общая потребность представляется арифметической суммой этих компонентов. Распространено мнение, что этот прием позволяет, по крайней мере в принципе, учесть различия по продуктивности и дать оценки количества аминокислот, необходимых для определенных физиологических функций. Для растущего молодняка предполагается использование уравнения в форме

$$R = (a \cdot E) + (b \cdot c \cdot G),$$

где R – суточная потребность в аминокислоте, E – облигатные эндогенные потери, G – отложение белка, c – доля данной аминокислоты в кормовом протеине и a и b – коэффициенты эффективности использования данной аминокислоты для каждой из специфических функций. Для лактирующих животных добавляется аналогичный член уравнения, связанный с суточным удоем молока, для беременных учитывается отложение аминокислот в матке. Необходимо отметить, что в этом соотношении E не зависит от G , a и b – константы, не зависящие от генотипа, возраста и поступления протеина (азота) с кормом. Это соотношение можно переписать в другой форме:

$$G = - (a/bc) E + (1/bc) R \text{ или, в других единицах: } g = - e + k r,$$

где g – ретенция азота, e – потребность в данной аминокислоте на поддержание, k – коэффициент линейной регрессии и r – суточное потребление аминокислоты (или протеина). Иными словами, приведенная факториальная схема допускает существование стандартной линейной зависимости отложения белка (азота) от уровня поступления аминокислоты (протеина) с кормом для всех растущих животных. Как будет показано ниже, это допущение не является бесспорным, более того, оно имеет биологический смысл лишь в очень узкой области применения.

Эффективность использования аминокислот на поддержание для растущих свиней можно принять равной 1,0 при условии, что другие нутриенты поступают в достаточном количестве, хотя имеется небольшое снижение этой эффективности по мере повышения потребления до уровня, эквивалентного 10 – 12 г идеального протеина на кг^{0,75} (Fuller, Wang, 1987). По мере дальнейшего повышения эффективность снижается и, имея в виду

всю совокупность данных, обнаруживается непрерывное снижение эффективности (рис. 1.2). При факториальном подходе необходимо точно знать эту эффективность для данной скорости отложения белка (или другой реакции) и для данного генотипа. Теоретическая база для такой оценки отсутствует, а это означает, что факториальный подход зависит от описания взаимосвязи между поступлением аминокислот с кормом и реакцией животного, а такое описание эмпирическое по существу, как и по дозозависимой ростовой реакции. Ограниченность факториального принципа состоит в том, что точность оценок прямо зависит от того, насколько физиологически обоснованно определены параметры в используемых соотношениях. Значения этих параметров в простых факториальных схемах оцениваются эмпирически для данных конкретных условий или путем арифметического усреднения гетерогенного цифрового материала. Такой прием обычно применяется во всех факториальных расчетах, что вызывает обоснованную критику.

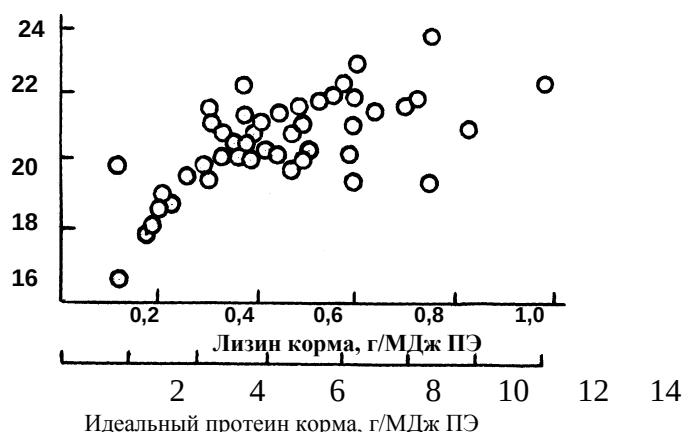


Рис. 1.2. Взаимосвязь между потреблением протеина (г идеального протеина/МДж переваримой энергии) и эффективностью использования энергии на прирост живой массы у поросят в интервале живой массы 15 – 50 кг (Fuller, Chamberlain, 1985).

По оси ординат: скорректированная эффективность прироста, г живой массы/МДж ПЭ. Приведены объединенные данные по 80 экспериментам, скорректированные с учетом средней эффективности в пределах одного эксперимента. Размах колебаний между разными опытами обычно очень велик (ARC, 1981).

Так, в отношении новой системы протеинового питания жвачных отмечено, что выход микробного белка обычно принимается равным 22,1 г на 100 г переваримого в рубце органического вещества, но при низкой и высокой концентрации обменной энергии в сухом веществе рациона он может снизиться до 14 – 15 г в пределах варьирования от 1 до 1,5 г азота на 1 МДж обменной энергии, при этом эффективность использования микробного белка колеблется от 33,6 до 53,6% (Фицев, Воронкова, 1986). Содержание истинно переваримого белка в микробном протеине варьирует от 56 до 68%, эффективность использования всосавшихся аминокислот на поддержание у коров – от 67 до 80%, а на рост – от 50 до 80% (Oldham, Emmans, 1988). Для коров с живой массой 600 кг чистая потребность в аминокислотах на

поддержание в разных опубликованных системах питания варьирует от 98 до 311 мг/кг^{0,75} (Ерсков, 1985). Ранее было отмечено, что ввиду несовершенства методических приемов, факториальные оценки поддерживающей потребности в протеине имеют сомнительную достоверность (Мак Дональд и др., 1970). В последующие годы не произошло существенного прогресса в работах, использующих этот принцип. Что касается отмеченной выше вариабельности показателей рубцового пищеварения, по этому поводу Ван Соэст и др. пишут: «Все гипотезы о функциях рубца и переваривании в рубце должны иметь толкование в терминах физических и биохимических взаимодействий субстратов, микробов и организма хозяина... Исследователи очень неохотно используют физические и химические принципы, которые, несомненно действуют в рубце, вместо того, чтобы применить и развить эти принципы для критической переоценки методов и для восприятия более эффективных способов описания функций рубца» (Van Soest et al., 1988).

Причины отсутствия прогресса в уточнении аминокислотных потребностей по факториальным схемам с физиологической точки зрения понятны. Отсутствие изменений живой массы может не иметь никакой связи с мобилизацией или отложением белка по причине одновременно происходящих изменений небелковых компонентов (жира). Мобилизуемые или вновь синтезируемые белки по составу могут отличаться от основных структурных белков тканей, но главное, вероятно, состоит в том, что в нестационарных условиях (а лактация, например, — это, несомненно, нестационарный процесс) обмен энергии и аминокислот зависит от условий кормления не только в текущий период, но и в предшествующие сроки. Действительно, в опытах было показано, что оптимальная концентрация сырого протеина в сухом веществе корма для коров разной упитанности, в зависимости от уровня текущего потребления энергии и ее концентрации в рационе, может варьировать от 11 до 20% (Teller, Godeau, 1989). В ходе лактации происходит гипертрофия печени и желудочно-кишечного тракта, что меняет структуру энергетических затрат (изменяется величина «поддерживающей энергии» в понятиях простой факториальной методики), а это по возможным последствиям равносильно той ситуации, которая в иных условиях вызывается изменением энерго-протеинового отношения в рационе (Oldham, 1984).

Сложная картина перераспределения потоков энергии и аминокислот была выявлена в исследованиях, в которых ставилось целью изучить взаимосвязь между поструминальным поступлением аминокислот, удоем молока и его составом (Whitelaw et al., 1986). Казеин инфузировали в сычуг со скоростью 0, 200, 400 и 600 г/сут коровам примерно с 20-го дня после отела на фоне достаточного поступления энергии на «поддержание» и продукцию 10 кг молока. На основном рационе у коров наблюдались признаки дефицита энергии на фоне мобилизации протеина из тканей тела. При инфузии 200 г казеина мобилизация жира увеличивалась (мобилизация энергии может ограничиваться некоторыми аминокислотами, необходимыми для транспорта липидов), тканевой катаболизм белка снижался и секреция молока существенно повышалась. При инфузии 400 г казеина дефицит аминокислот был менее острым, отношение аминный азот: ОЭ было близко к таковому в молоке и избыток аминокислот лишь слегка стимулировал мобилизацию жира в теле, в сравнении с инфузией 200 г, а секреция молока, по-видимому, лимитировалась неспособностью к дальнейшему повышению мобилизации

жира. Наконец, при инфузии 600 г казеина избыток аминокислот направлялся на глюконеогенез, действие инсулина направляло энергию в направлении отложения в теле и удой лишь слегка увеличивался. После окончания инфузии казеина вводили одну глюкозу в количестве 800 г/сут, при этом удой снизился ниже уровня, отмеченного для основного рациона.

Влияние нестационарности было выявлено в исследованиях, проведенных на людях при измерении поддерживающей потребности в аминокислотах по балансу азота в последовательно проводимых сериях измерений, при этом результаты оказались разными в двух сериях опытов, в которых измерения проводили либо по восходящей, либо по нисходящей методике (рис. 1.3). Значение биологической ценности белка при измерении в интервале, помеченном на рис. стрелками, оказалось равным 0,55 по восходящей и 0,11 – по нисходящей методике (Millward et al., 1989).

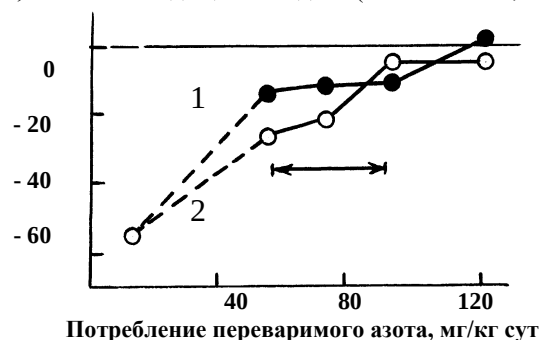


Рис. 1.3. Пример определения эндогенных потерь азота и биологической ценности пищевого белка по балансу азота. Измерения были проведены методом периодов последовательно по нисходящей (1) или по восходящей (2) методике (Millward et al., 1989).

По оси ординат: баланс азота, г/сут. Стрелкой обозначен интервал, в котором было определено значение биологической ценности протеина: 0,11 для (1) и 0,55 для (2).

При анализе путей расходования аминокислот в нестационарных условиях нельзя исключить возможного влияния регуляторных потерь аминокислот на потребность в незаменимых аминокислотах. Пул этих аминокислот находится под тесной регуляцией при очень низких концентрациях (менее 0,2 мМ), что резко отличается от заменимых аминокислот. Эти потери варьируют в зависимости от кормления, например, активируется дегидрогеназа альфа-кетокислот с разветвленной цепью. На величину потребности в незаменимых аминокислотах может оказывать влияние временное отложение лабильных белков, мобилизуемых в постабсорбционном состоянии. Причина, почему трудно определить потребности в аминокислотах – это недостаточное понимание того, как работает система – даже в качественном плане. Новая информация приводит не столько к «уточнению потребностей», сколько к идентификации того, что мы можем и что не в состоянии определить на основе существующей методологии. Возможность регуляторного влияния некоторых аминокислот на метаболические и функциональные реакции организма (анаболический драйв) заставляет принимать во внимание уровни и качественную природу белков тела в тканях, которые влияют на эти функции. В этом отношении потребность в аминокислотах можно определить как их количество, которое можно считать

адекватным для поддержания достаточного уровня белков в тканях и органах, обеспечивающего адекватную их функцию (Millward, 1989).

Несмотря на отмеченные недостатки, усовершенствованный факториальный принцип, учитывающий причинно-следственные связи и взаимодействия, может иметь достоинством большую степень общности и гибкости, по сравнению с эмпирическим методом. При этом потребности можно рассчитать для животных разной массы, пола и генотипа, выращиваемых при разной интенсивности от нуля до максимума в разных условиях среды. Концепция одной «средней» потребности заменяется представлением потребностей в виде функции от внутренних и внешних переменных. Помимо того, что он дает возможность оценить потребности, этот подход позволяет в определенной степени учесть биологические механизмы, лежащие в основе этих потребностей (Moughan, 1989). Однако в таком расширенном понимании термин «факториальный принцип» теряет первоначальный смысл, вместо него уместнее говорить о системно-физиологическом принципе (Черепанов, 1996).

Простые факториальные модели использования аминокислот исследовались в отношении птицы (Hurwitz, Bornstein, 1973; Smith, 1978; Hurwitz et al., 1973, 1983) и свиней (Wiesemuller, 1983). В этих моделях, однако, предполагалось, что затраты аминокислот на поддержание можно выразить простой функцией от метаболической массы и что данная всосавшаяся аминокислота используется либо с полной, либо с постоянной эффективностью. Правильность этих допущений, как было отмечено выше, не является бесспорной. Новейшие данные, касающиеся взаимосвязи между обновлением белков тела и скоростью отложения белка, а также данные о влиянии уровня потребления аминокислот на эффективность их использования, позволяют перейти к более гибким моделям, имитирующим судьбу всосавшихся аминокислот у растущих и лактирующих животных с учетом физиологических потребностей разных генотипов.

Расширенная факториальная схема, учитывающая взаимосвязь протеина и энергии

Как было отмечено выше, простейшие факториальные схемы имеют смысл лишь в узкой области условий их применения, поэтому предпринимались попытки модифицировать и усовершенствовать их путем принятия в расчет большего числа деталей, а также эффектов взаимодействий (Whitmore, Gibson, 1983; Moughan, Smith, 1984; Black et al., 1986; Moughan, 1989; Moughan, Verstegen, 1988). Внесенные усовершенствования можно рассмотреть более детально с помощью обобщенной потоковой диаграммы (рис. 1.4), отражающей основные этапы переваривания и использования протеина (аминокислот) и энергии, которая учитывает следующие основные компоненты: 1) состав тела в начальной фазе роста (L_0 , P_0 , W_0 , A_0); 2) потребление энергии и аминокислот (E_i , A_i); 3) использование переваренных аминокислот (этапы $A_i - P_g$); 4) влияние верхнего лимита ретенции протеина (этапы $P_g - P_r$); 5) взаимодействие между потреблением энергии (E_i) и протеина (P_r) в процессе отложения протеина и жира.

Количество потребленной небелковой энергии корма (E_i) и аминокислот (A_i) – это основные движители роста. Они рассчитываются по данным

$$\xrightarrow{**} F \text{ (или OF)}$$

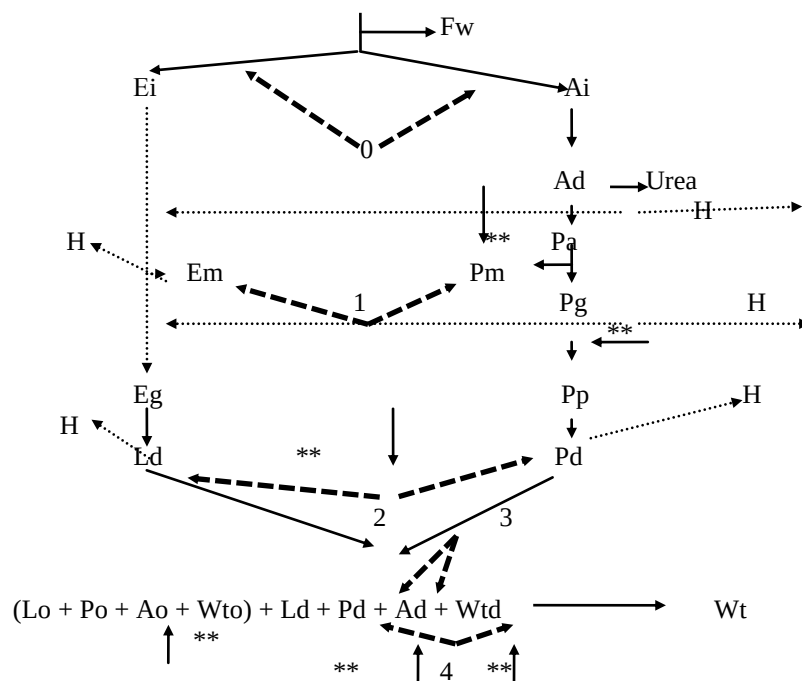


Рис. 1.4. Обобщенная диаграмма потоков энергии и аминокислот у растущих свиней (по: Moughan, Verstegen, 1988). Обозначения: F – заданный корм; OF – корм, заданный в виде пропорции от уровня ad libitum; Fw – непереваренные остатки; Ei – потребление переваримой энергии в составе небелковой части рациона; Em – потребность в энергии на поддержание; H – теплопродукция; Eg – энергия, доступная для роста; Ai – потребление аминокислот; Ad – переваренные аминокислоты; Pa – сбалансированный белок, доступный для поддержания и роста; Pm – белок, необходимый для поддержания; Pg – сбалансированный белок, доступный для роста; Pp – белок, потенциально доступный для отложения в теле с учетом ограничений по рациону и верхнему потолку ретенции белка; Pd – отложенный белок в теле; Ld – отложенный жир; Wo – начальная масса тела, включающая жир (Lo), белок (Po), золу (Ao) и воду (Wto); Ad – отложенная в теле зола; Wtd – отложенная в теле вода; Wt – живая масса в конце t-го дня жизни; взаимодействия между: ---0--- потреблением энергии и протеина; ---1--- скоростью обновления белков и Em; --2-- отложением протеина и энергии; ---3--- отложением золы и протеина; ---4--- отложением белка и воды; _____ поток вещества; поток энергии; --**-- возможное влияние генотипа или пола.

суточного потребления корма и состава рациона. При кормлении вволю потребление корма или энергии можно определить с помощью эмпирических соотношений с учетом живой массы (Whitemore, Gibson, 1983) или планируемого отложения белка и жира (Black et al., 1986). С учетом Fw (0,05 от заданного количества корма) определяется количество съеденного корма при кормлении вволю. В работе (ARC, 1981) приведена ссылка на 16 исследований потребления корма и выведена экспоненциальная зависимость между потреблением ПЭ при кормлении вволю и живой массой. Вместе с тем отмечена большая вариабельность между исследованиями и внутри опытов. Известно, что многие факторы влияют на потребление корма у свиней, включая концентрацию энергии и протеина в рационе, аминокислотный

баланс, тип и уровень клетчатки, температуру воздуха, физическую форму кормов, пол и генотип.

Ввиду возможных различий в потреблении ПЭ вволю между разными фермами, в работе (Moughan et al., 1987) не рекомендовано использовать обобщенную формулу потребления корма вволю. Вместо этого рекомендовано измерять потребление ПЭ вволю для двух крайних значений живой массы для конкретных условий и эти данные использовать для определения стандартной функции потребления ПЭ вволю. Такой чисто эмпирический подход, разумеется, не является оптимальным решением вопроса.

Метод, описанный в работе (Black, Campbell, 1986), представляет потребление ОЭ в виде функции от продуктивного потенциала (включая таким образом влияние пола и генотипа) с последующим регулированием со стороны емкости кишечника, температуры воздуха (высокой или низкой) и содержания аминокислот в рационе. Эта модель, по-видимому, достаточно хорошо предсказывает, по-крайней мере, среднюю величину потребления корма вволю у свиней в определенном интервале живой массы, однако надо отметить, что авторы все же включили масштабный фактор для коррекции предсказанного потребления с учетом наблюдаемого практически на ферме. Концепция о том, что животное потребляет корм для удовлетворения потребности по отношению к потенциальному уровню продуктивности, была также использована на жвачных (Forbes, 1977) и на курах (Emmans, 1985, 1986).

Определенная часть переваренного количества каждой аминокислоты всасывается в портальную кровь и переносится к местам синтеза белков. В зависимости от спектра всосавшихся аминокислот и от спектра, необходимого для совместного процесса ресинтеза утраченных белков и синтеза новых белков в идеализированной клетке тела, часть всосавшихся аминокислот оказывается недоступной для белкового синтеза и дезаминируется, а азотистые соединения экскретируются с мочой. Часть «сбалансированного» протеина (P_a) используется для покрытия потребности клеток на поддержание (P_m), а оставшая часть сбалансированного протеина (P_g) доступна для синтеза нового белка.

В работе (Whittemore, 1983) было предположено, что всосавшееся количество каждой аминокислоты можно определить по кажущейся переваримости сырого протеина рациона. При отсутствии специфических для данного рациона значений переваримого сырого протеина был рекомендован стандартный коэффициент 0,85. Метод оценки переваримости на уровне подвздошной кишки используется для измерения переваримости аминокислот, в особенности, в случае трудно переваримых кормов. Могут быть большие различия между кажущейся переваримостью сырого протеина во всем кишечнике и кажущейся переваримостью в подвздошной кишке для индивидуальных аминокислот. Например, для мясной и костной муки, которые сравнительно плохо перевариваются у растущих свиней, кажущаяся переваримость сырого протеина в кишечнике равна 0,81, а кажущаяся переваримость в подвздошной кишке для лизина равна 0,65, а для треонина 0,55 (Moughan, Verstegen, 1988). Различия такой амплитуды могут приводить к большим различиям в предсказании количества всосавшихся аминокислот. При анализе мировой литературы обнаруживается разрыв между значениями средней переваримости в кишечнике сырого протеина и средней переваримости в илеуме для индивидуальных аминокислот (Moughan, Verstegen, 1988).

Количество сбалансированного белка, необходимого для роста и поддержания (Pa), рассчитывается аналогичным образом (Whittemore, Fawcett, 1976; Whittemore, Gibson, 1983; Black et al., 1986; Moughan et al., 1987). Критерий, основанный на отношении концентрации первой лимитирующей всосавшейся аминокислоты (г/кг сырого протеина) к необходимому количеству (г/кг идеального сырого протеина) нередко используется для определения величины Pa. В работе (Moughan, Smith, 1984) использовалась поправка на трансаминирование эссенциальных аминокислот с образованием заменимых аминокислот в тех случаях, когда заменимые аминокислоты имеются в недостатке, т.е. лимитируют рост. Имеются, однако, данные, что применение химического индекса не всегда дает точные оценки величины Pa. Было предположено (Whittemore, Gibson, 1983), что желательно скорректировать химический индекс в сторону понижения в зависимости от степени избыточного поступления некоторых аминокислот. Остается неясным, однако, как небольшая степень дисбаланса аминокислот влияет на использование лимитирующей аминокислоты.

В ряде работ отмечаются большие различия между составом белков всего тела и эмпирическими оценками идеального баланса аминокислот для нескольких ключевых аминокислот (Moughan, Verstegen, 1988). Принятие аминокислотного состава тела в качестве основы для расчета потребности предполагает, что потери аминокислот тела при поддержании либо незначительны по отношению к общей потребности в аминокислотах, либо что аминокислоты теряются из тела в аналогичной пропорции по отношению к их содержанию в белках тела. Эти допущения, однако, можно оспаривать, как было отмечено выше. Прямое сравнение количества аминокислот, используемых для поддержания и роста (Moughan, 1987), показывает, что используемые аминокислоты в процессах, отличных от синтеза новых белков тела, может приводить к номинальному спектру аминокислот, отличному от того, который оценивается по белкам тела. Кроме того, эмпирические оценки идеального состава аминокислот, сделанные для свиней с живой массой от 20 до 80 кг, могут оказаться негодными для животных в более узких границах живой массы (Smith et al., 1986; Moughan et al., 1987).

Сбалансированный по незаменимым аминокислотам белок, необходимый для возмещения облигатных потерь азота с мочой и кожей (Pm), был рассчитан (Whittemore, 1983; Black, 1986) в зависимости от метаболической массы ($Pm = 0,94 W^{0,75}$) в соответствии с данными обзора (Carr et al., 1977). Если в расчетах используются коэффициенты кажущейся переваримости, эндогенные потери в кишечнике учитываются, хотя и грубо приближенно. С другой стороны, если используются коэффициенты истинной переваримости, то интестинальные потери аминокислот должны непосредственно приниматься в расчет. В работе (Whittemore, 1983) предложено альтернативное выражение для расчета Pm – в зависимости от общего содержания белков в теле ($Pm = 0,004 Pt$). Оно имеет преимущество то, что можно получить разные оценки Pm для свиней с одинаковой массой тела, но разного пола и генотипа. В работе (Whittemore, Fawcett, 1976) потребности в белке на поддержание оценивались в пропорции от распада белков тела, что позволяет учесть влияние повышенной скорости отложения белка на темп обновления белков и тем самым – на величину Pm.

Как указывалось выше, существуют разные мнения относительно того, в какой мере фактическая величина отложения белка определяется уровнем

кормления и в какой – генетическим потенциалом роста. В работах (Moughan, Smith, 1984; Black, 1986; Moughan et al., 1987) допускалось, что имеется внутренне обусловленный верхний предел ретенции белка (P_r), который зависит от пола и генотипа. Избыток P_g ($P_g > P_r$) дезаминируется и азот выводится с мочой. Если $P_g < P_r$, то количество протеина, которое потенциально может быть отложено в теле (P_p), равно P_g . Если, однако, $P_g > P_r$, то $P_p = P_r$. В работе (Whittemore, Fawcett, 1976) допускалось, что в области ниже P_r P_g используется со 100%-ной эффективностью. Это явное упрощение. Известно (ARC, 1981), что по мере повышения уровня потребления идеального протеина эффективность его использования на отложение белка у свиней снижается криволинейно. Если $P_g < P_r$ и энергия корма не лимитирует рост (т.е. нет избыточного дезаминирования аминокислот для энергетических нужд), то неэффективное использование P_g обусловлено в значительной степени неизбежными потерями аминокислот по пути дезаминирования. Следуя теории насыщаемой кинетики ферментов, можно ожидать, что эффективность использования P_g снижается криволинейно по мере того, как P_g приближается к P_r (Moughan, Verstegen, 1988). В работе (Whittemore, 1983) использовался фактор неэффективности – a (a = от 0,85 до 0,90), так что $P_{g1} = (P_g \cdot a)$. Если $P_{g1} > P_r$, то $P_p = P_r$, если $P_{g1} < P_r$, то $P_p = P_{g1}$.

Существование верхнего предела P_r трудно выявить в экспериментах, тем не менее в исследованиях на свиньях получены данные (Campbell, Taverner, 1985; Dunkin et al., 1984; Campbell, 1987), что P_r является важным ограничением для роста белков у свиней и что эта величина зависит от пола и генотипа. По-крайней мере, в области значений живой массы от 20 до 90 кг выявляется плато суточного отложения белков (P_d) при увеличении потребления сбалансированного по белку рациона до уровня кормления вволю. Если допустить, что в этих опытах P_d на уровне плато не лимитируется уровнем кормления, факторами среды или эффектами последствия от предшествующего кормления, то следует заключить, что P_d может контролироваться внутренним фактором (P_r).

В работе (Whittemore, 1983) были проанализированы результаты опытов, в которых P_d можно рассматривать близкими к P_r , на основании чего заключили, что P_r у свиней разного генетического происхождения могут иметь значения в интервале 90 – 175 г/сут. Было также принято предположение о различиях по P_r между полами и генетическими линиями. В работе (Campbell, Taverner, 1985) было указано, что для хряков улучшенной селекции P_r может превосходить 187 г/сут. Ввиду важности параметра P_r для точной оценки потребностей необходимо измерять P_r у различных популяций свиней. Разработка рутинного метода прижизненного определения содержания протеина у свиней могла бы помочь в измерении P_r . Отсутствие этой информации неизбежно тормозит применение модельных расчетов на практике.

Поскольку белковый синтез требует затрат энергии, тогда как сам протеин может также использоваться как источник энергии, в процессе роста имеется взаимодействие между использованием энергии рациона в составе его небелковой части и протеином. Как показано на рис. 1.4, несбалансированный протеин ($Ad-Pa$) и протеин, потребляемый в избытке по отношению к P_r (P_g-P_p), дезаминируются и получаемый инкремент энергии добавляется к потоку небелковой перевариваемой энергии корма (E_i), образуя поток обменной энергии (ME_i), используемой для поддержания и роста тканей.

Наиболее простой способ исчисления затрат энергии на поддержание – это расчет в зависимости от метаболической массы (Moughan, Smith, 1984). Однако этот способ недостаточно гибкий в том отношении, что не учитывает различий по полу и генотипу. Поскольку значительная часть E_m связана с обновлением белков, кажется более предпочтительным связать ее с общим содержанием белков в теле (Whittemore, 1983). Последний подход, в свою очередь, критиковался (Black, Campbell, 1986), поскольку он не учитывает влияния скорости роста. Животные, растущие быстрее и откладывающие большие количества белка, имеют, вероятно, более высокую скорость обновления и, таким образом, более высокие значения E_m . В работе (Black, Campbell, 1986) этот эффект был учтен вместе с лаг-периодом при изменении скорости роста. Влияние скорости обновления белков на обмен энергии у растущих свиней также учитывалось в работе (Whittemore, Fawcett, 1976).

В исследованиях на других видах животных, в частности, на коровах, было сделано заключение, что потребность в энергии на поддержание зависит от генетического потенциала продуктивности, от предшествующего уровня кормления и физиологического состояния (Ferrell, Jenkins, 1984, 1985; Baldwin, Wywater, 1984). Границы поддерживающей потребности в энергии у растущего скота разных пород и линий очень широки – от 73,5 до 161 ккал/кг^{0,75} в сутки (Ferrell, Jenkins, 1984), поэтому использование средней величины в факториальных расчетах является достаточно условным. Масса печени и желудочно-кишечного тракта в среднем увеличивается на 15 и 30 г/кг^{0,75} на каждую единицу кратности к поддержанию (500 КДж/кг^{0,75}) по мере повышения уровня потребления ОЭ вплоть до кратности $\times 4,5$ (растущие овцы и крупный рогатый скот, лактирующие коровы интактные и обработанные СТГ). Окисление в печени и пищеварительном тракте составляет 3,5 и 1,0 КДж ОЭ/г сырой ткани в сутки, тогда как во всем организме – 0,1 КДж/г. Поэтому использование энергии такими сравнительно небольшими органами, как печень и кишечник, составляет 45 – 50% от общей теплопродукции. Это может составлять до 70% от теплового инкремента использования ОЭ выше уровня поддержания.

В отношении распределения ME_i между поддержанием и отложением белков и жира имеются несколько расчетных схем. Согласно одной из них ME_i распределяется сначала на поддержание (E_m), а остающаяся энергия рассматривается как доступная для роста (E_g). Энергия, содержащаяся в откладываемом белке ($P_d = P_p$), добавляется к E_g и общая поступающая энергия (E_t) распределяется сначала для обеспечения энергией отложения белка, а остаток – на отложение жира (L_d). При другом подходе предполагается, что P_d зависит от P_p и не зависит от E_t (Moughan, Verstegen, 1988). Часть количества протеина P_p дезаминируется с генерацией обменной энергии, поэтому имеется взаимодействие между протеином корма и непротеиновой энергией рациона. В работе (Whittemore, 1983) предложены возможные подходы для учета взаимодействия между протеином корма и небелковой энергией в понятиях физиологической потребности для определенного минимального уровня отложения липидов. Ограничение на минимальный уровень липидов определяется в понятиях минимального соотношения между суточным отложением жира и белка, причем предполагается, что оно зависит от пола и генотипа. Возможно, что это отношение также зависит от возраста и живой массы. Учет общего содержания жира в теле, а не суточного отложения жира может быть более адекватным и

дает возможность принятия в расчет катаболизма белков тела (Whittemore, Gibson, 1983; Moughan, Smith, 1984; Moughan et al., 1987). Несмотря на обилие эмпирических факториальных расчетов, имеется очень мало работ, в которых процесс отложения жира анализировался с учетом данных биохимии и цитофизиологии роста жировой ткани (Vogt, 1987).

Как показано на схеме (рис. 1.4), величину массы «пустого» тела свиньи в конце первого дня можно получить, суммируя W_o , L_d , P_d , суточное отложение золы (A_d) и воды (W_{td}). Предполагается, что A_d тесно связана с P_d и часто предполагается, что W_{td} является функцией P_d , причем форма конкретной зависимости в свою очередь зависит от пола и генотипа. Уравнения для предсказания A_d и, соответственно, W_{td} обсуждались в работе (Whittemore, 1983). Часто, однако, оказывается так, что эффекты пола, породы и линии плохо определены. Кроме того, ретенция воды зависит от уровня липидов, а также от ретенции белка и вероятно, что небольшие ошибки в предсказании суточного прироста воды могут оказывать существенное влияние на прогнозируемую живую массу.

К концу t -го дня можно рассчитать среднюю скорость роста, оплату корма и массу туши как функцию живой массы и содержания жира в теле (Whittemore, 1983) и можно учесть влияние типа рациона (по концентрации энергии в рационе) на развитие кишечника и объем содержимого кишечника (Black et al., 1986). Прогнозная оценка массы туши свиньи варьирует для разных временных точек убоя, что ограничивает ценность отдельно взятого прогностического уравнения. Поэтому считается желательным работать в направлении прогнозирования динамики массы и состава пустого тела на основе учета общих физиологических механизмов роста, чтобы можно было делать прогноз для любого генотипа и метода разделки туши. Прогнозируемые показатели можно потом использовать для расчета прибыльности, валового или чистого дохода (Black et al., 1986, 1993; Moughan, Verstegen, 1988).

Факториальные (в том числе и усовершенствованные) схемы не рассчитаны на использование в условиях применения новых средств, позволяющих регулировать рост и состав тела растущих животных.

Эмпирические данные указывают на то, что при обработке СТГ требуется больше протеина и лизина (Campbell et al., 1991). Как было показано выше, концепция постоянного энерго-протеинового отношения для растущих животных может быть методом выражения потребности в белке, если отложение белка линейно зависит от потребления энергии. В области плато отложения протеина тканевая потребность в аминокислотах не зависит от поступления энергии, поэтому в этой области потребность на голову надо выражать в единицах суточного потребления и она будет изменяться вместе с изменениями в потреблении корма.

Обработка СТГ влияет как на положение линейного участка, так и на уровень плато, причем величина этих эффектов зависит от генотипа (рис. 1.5) (Campbell et al., 1991, Nossaman et al., 1991). Это связано с тем, что СТГ резко сдвигает распределение обменной энергии между жиром и белком и поэтому изменяет потребность в энергии и аминокислотах. Для того, чтобы полностью использовать достоинства СТГ (и других биологически активных соединений) для эффективного отложения мяса, необходимо уметь прогнозировать потребность в энергии и протеине для животных любого конституционально-метаболического типа.

Влияние уровня питания, возраста и генотипа

В литературе имеется сравнительно мало данных относительно вида взаимосвязи между отложением белка и потреблением энергии. Из отдельных работ нельзя заключить, какова эта зависимость в широкой области уровней кормления – линейная, криволинейная (типа «закона» уменьшающейся отдачи) или это комбинация линейного увеличения с выходом на уровень плато. На основе имеющейся немногочисленной информации по молодняку свиней в работе (ARC, 1981) заключили, что связь между потреблением энергии и отложением белка, вероятно, линейная, однако было указано, что большая часть данных относится к молодым животным и эта взаимосвязь может изменяться такими факторами, как живая масса, пол, порода или линия.

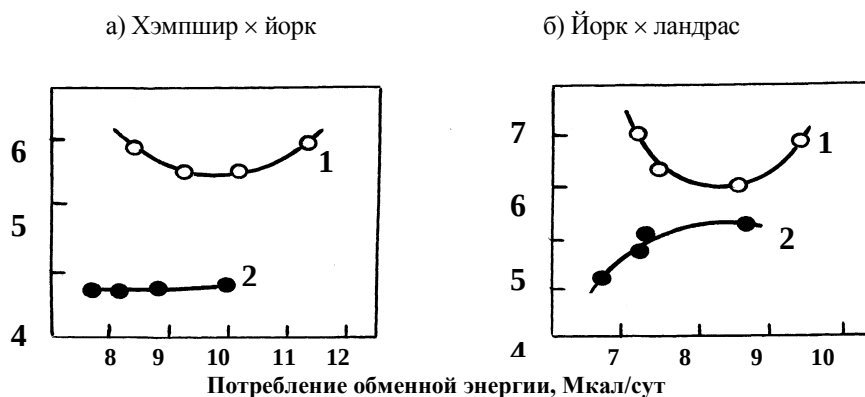


Рис. 1.5. Взаимосвязь между потреблением обменной энергии и затратами корма на единицу прироста массы мышц у помесных поросят двух генотипов в интервале живой массы 60 – 100 кг в контрольном опыте (1) и при введении СТГ (2); а) хэмпшир х йорк; б) йорк х ландрас (Nossaman et al., 1991).

По оси ординат: затраты корма на единицу прироста массы мышц, кг/кг.

В других работах (Whittemore, Fawcett, 1976) было предположено, что отложение белка у свиней зависит линейно от потребления энергии до точки максимума, а затем выходит на плато. Причем такая форма зависимости была выявлена в специально спланированных опытах (Campbell, Taverner, 1985; Campbell et al., 1985; Dunkin, Black, 1985), что позволяет предположить существование внутреннего лимита для отложения белка у свиней любого возраста (рис. 1.6а и б), хотя до 50 кг этот лимит обычно не достигается из-за ограничений в развитии пищеварительной системы (аппетита). Хотя общая форма линейной зависимости с переходом на плато, по-видимому, может иметь место для свиней любого возраста, живой массы, пола и генотипа, имеются данные о том, что каждый из этих факторов может модифицировать эту зависимость. Так, данные исследований указывают на то, что наклон линейного участка уменьшается с увеличением живой массы, особенно при

повышенном уровне потребления протеина у ягнят (Black, Griffiths, 1975) и у свиней (Campbell, 1986) (рис. 1.7 а и б).

Имеются также данные о том, что пол может влиять как на линейный участок, так и на уровень плато на кривой зависимости аккреции протеина от потребления энергии, не оказывая при этом существенного влияния на положение точки начала плато (Campbell, Taverner, 1985). Аналогичное, но еще более выраженное различие по двум компонентам зависимости было выявлено между интактными и кастрированными поросятами этого же генотипа (Campbell et al., 1985).

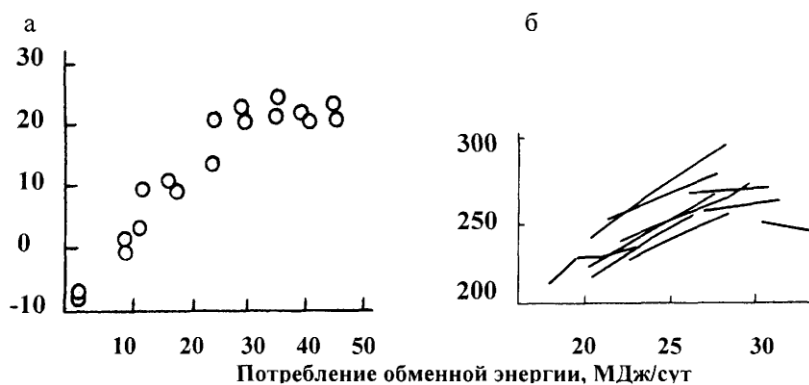


Рис. 1.6. Зависимость ретенции азота (а) (Dunkin et al., 1986) и прироста массы мышц (б) (ARC, 1981) от потребления обменной энергии у хрячков с живой массой 75 кг (а) или в интервале живой массы 20 - 110 кг (б).

По оси ординат: а) баланс азота, г/сут; б) суточный прирост массы мышц, г.

(а) – ягнята

(б) – хрячки

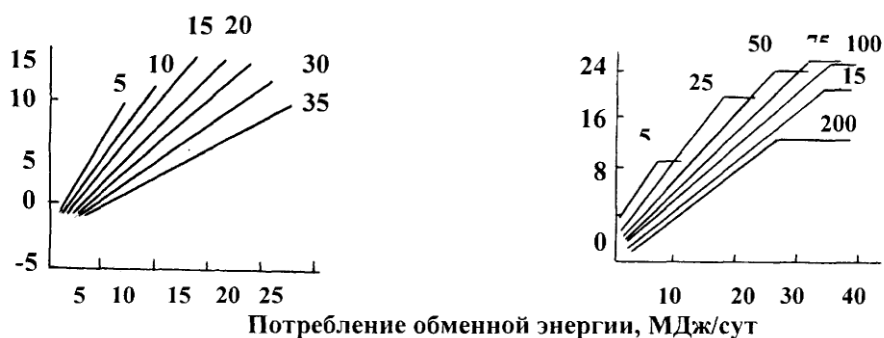


Рис. 1.7. Зависимость ретенции азота от уровня потребления обменной энергии у ягнят (а) (Black, Griffiths, 1975) и у хрячков (б) (Black, Campbell, 1986) разного возраста (с разной живой массой (а) или массой «пустого» тела (б)). По оси ординат - а) и б): ретенция азота, г/сут.

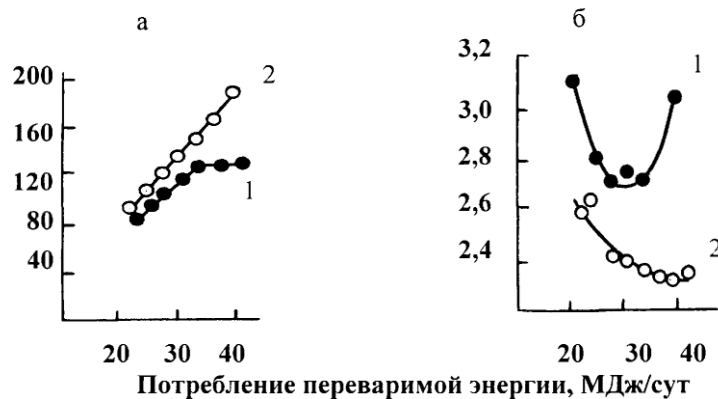


Рис. 1.8. Взаимосвязь между уровнем потребления энергии и (а) отложением белка и (б) затратами корма на единицу прироста у медленно (1) и быстро (2) растущих генотипов свиней (Campbell, 1987).
По оси ординат: а) отложение белка, г/сут; б) затраты корма на кг прироста, кг/кг.

Многочисленные эксперименты были проведены с целью сравнения ростовых качеств и состава тела у различных пород и линий растущих свиней. Однако в связи с тем, что большая часть этих работ включала один уровень кормления, они не дают существенной информации о том, как порода и линия может модифицировать взаимосвязь между потреблением энергии и аккрецией белка и жира.

В серии исследований, проведенных на контрольной и отселекционированной линиях свиней породы крупная белая было показано, что селекция, проведенная в условиях кормления вволю, может увеличивать максимальное отложение (уровень плато), а также наклон линейного участка, переходящего в плато на кривой зависимости отложения белка от потребления энергии (Ellis et al., 1983). В аналогичном исследовании, проведенном на двух контрастных линиях цыплят-бройлеров, отселекционированных на высокое и низкое содержание жира в тушке при кормлении вволю, было показано, что птицы «постной» линии обнаруживали более высокое отложение белка при уровне потребления энергии 0,5 от уровня кормления вволю, по сравнению с более жирными сверстниками другой линии (Leclercq, Saadoun, 1982).

Для свиней наиболее полная информация о реакции различных генотипов на потребление энергии опубликована в работе (Campbell, 1987). Эти авторы определяли отложение белка у хрячков двух линий (крупная белая х ландрас) в интервале живой массы от 45 до 90 кг (рис. 1.8). Одна из линий (линия 1) была выведена на небольшой экспериментальной станции в Австралии с поголовьем в 70 свиноматок. Другая (линия 2) была получена в товарном стаде из 6000 маток, в котором селекция проводилась по критерию скорости роста и толщины шпика при кормлении вволю.

Результаты, приведенные на рис 1.8, показывают, что у линии 1 отложение белка линейно увеличивалось по мере повышения потребления энергии до 32 МДж ПЭ в сутки и оставалось постоянным на уровне 132 г/сут после этого. Для линии 2, напротив, не проявлялось никакого насыщения на этой кривой с линейным увеличением до 190 г/сут. Эти различия обусловили совершенно разную динамику затрат корма на единицу прироста – у линии 2 они снижались по мере повышения уровня кормления, тогда как у линии 1

отмечалась точка минимума, после которой эти затраты вновь увеличивались. Полученные данные указывают, что генетическое совершенствование ростовых качеств, вероятно, связано с увеличением как максимального отложения (уровень плато) так и, хотя и в меньшей степени, с наклоном линейного участка в этой зависимости.

Необходимо отметить, что снижение оплаты корма при высоком уровне потребления энергии не укладывается в рамки простой факториальной схемы. Действительно, так же, как и для аминокислот, эта схема может быть приведена к виду:

$$g = -e + k r,$$

где g – в данном случае баланс энергии (или прирост); e – потребность в энергии на поддержание, k – коэффициент регрессии и r – потребление энергии. Разделив обе части равенства на величину g , получим:

$$1 = -e/g + k r/g \quad \text{ли} \quad r/g = 1/k + e/k g,$$

т.е. согласно этому соотношению, с увеличением суточного прироста живой массы затраты корма на единицу прироста снижаются, что соответствует фактическим данным при низком и среднем уровне кормления, но противоречит данным исследований в области высоких уровней кормления и прироста живой массы (рис. 1.8). На этом примере видно, что простые факториальные схемы могут приводить к ошибочному прогнозу (для линии 1 на рис. 1.8) при их использовании вне той узкой области условий, в которых они были определены в эксперименте (в данном случае при низком и среднем уровне потребления энергии).

Знание взаимосвязи между живой массой и максимальной скоростью отложения белка и энергии имеет фундаментальное значение в понимании того, как потребности в нутриентах могут изменяться по мере роста, и для прогнозирования состава тела и способности к росту на любой стадии развития от рождения до зрелости. В литературе имеют место две точки зрения о форме зависимости между живой массой и потенциалом суточного отложения белка и энергии у растущих животных. Согласно одной из них эта динамика имеет колоколообразную форму с максимумом отложения в зависимости от генотипа и пола, которое затем постепенно падает до нуля при достижении стадии зрелости (Thorbeck, 1975; Carr et al., 1977; Black, 1986). Вторая допускает, что темп отложения белка увеличивается на протяжении короткого периода после рождения, но остается постоянным в широком интервале живой массы, прежде чем снизиться до нуля к моменту достижения стадии зрелости (Fuller, Boyne, 1971; Siebrits et al., 1986; Whittemore, Fawcett, 1976). Очень важно установить, какая из этих двух кривых более корректна. Известные эмпирические формулы, описывающие S-образные кривые роста (функция Гомпертца и др.), установленные для разных видов животных, в большей степени соответствуют первой точке зрения, вторая может быть связана со специфическими условиями (нормами) кормления животных (Черепанов, 1994).

Системное моделирование первичных продукционных процессов

Отмеченная выше вариабельность продуктивного действия рационов в значительной степени опосредована взаимодействиями между генотипом,

физиологическим статусом животного и факторами окружающей среды. Сложность этих взаимодействий требует интегративного подхода в научных исследованиях и в практических разработках. Каждый отдельный аспект изучается специалистами в течение долгих лет и это оправдано в данном частном аспекте, тогда как проблемно-ориентированный подход требует интеграции знаний. Жизнь показывает, что главные сложности возникают именно в местах «стыковки» и увязки частных направлений в рамках решения общей проблемы.

Функции пищеварения связаны преимущественно, особенно на первых этапах переваривания в преджелудках, с взаимодействиями физических и химических свойств корма, тогда как обменные функции включают в себя генетически и физиологически детерминированные реакции организма на поступление питательных веществ. Эти процессы проявляются в определенных сдвигах кинетических потоков вещества и в эндокринных взаимодействиях, способных задавать то или иное направление метаболизма, определять ту или иную меру продуктивной эффективности на уровне тканей и целостного организма. Таким образом, первую фазу потребления данного количества кормов рациона и конечный этап получения животноводческого сырья разделяет сложная совокупность взаимосвязанных процессов, которую в данном контексте удобно назвать *первичным продукционным процессом*.

Эмпирический подход, который использовался при разработке существующих систем нормированного кормления, рассматривал этот процесс как "«черный ящик», о котором было известно из опыта «что в него входит и что выходит» в данных конкретных условиях. Если мы хотим раскрыть содержание этого процесса, хотя бы в самых общих чертах, мы сразу сталкиваемся с проблемой сложности (избыточности) описания. Поэтому первая реакция «классического кормленца», когда он сталкивается с попыткой количественного учета процессов питания на нижележащих уровнях (по отношению к целостному организму), состоит в том, что это (по его мнению) пока невозможно. Логика рассуждений в этих случаях напоминает рассуждение о том, что «мы могли бы послать человека на луну, но мы не можем...» (далее идет перечень трудностей). Однако человек уже побывал на луне, хотя трудности этого дела немалы.

Действительная трудность, по-видимому, состоит не в том, что мы не можем... , но скорее всего в том, что мы не готовы вложить необходимые для этого ресурсы (научные, материальные, кадровые и т.д.). Если мы захотим приложить адекватные усилия в области питания нашего населения, то многие вопросы можно решить, коль скоро предпосылки для этого в современной науке имеются, хотя эти решения будут, конечно, не простыми.

Развиваясь в атмосфере скептического отношения к самой по себе идее о возможности количественного описания сложных биологических процессов, наука прошла долгий путь. Развитию количественных подходов и методов биокинетики способствовал накопленный опыт в области применения изотопных индикаторов, исследования сердечно-сосудистой системы, экосистемы рубца у жвачных и в других частных направлениях.

Если речь идет о моделировании метаболизма, то описание динамики процессов чаще всего проводится в рамках теории динамических компартментных систем. С математической точки зрения это означает применение моделей локализованного обмена, выраженных системой совместных дифференциальных уравнений. Хотя ключевые концепции и

принципы этого подхода сами по себе не так уж сложны, при исследовании модельных систем, сопоставимых по сложности с реальным объектом, возникают методические ограничения, в частности связанные с многомерностью и многопараметричностью описания. Не отрицая важности осознания этих ограничений, необходимо, однако отметить, что с аналогичными ограничениями сталкиваются и в других областях науки и техники и с ними там достаточно успешно справляются. Так, в области микробиологической промышленности для проектирования и управления процессами часто требуется получить решение многих совместных физических и химических уравнений. Конечно, взаимодействия нутриентов во внутренней сфере организма могут быть даже более сложными, хотя наличие многочисленных гомеостатических систем, тканевых и клеточных ауторегуляторов в ряде случаев упрощает формализацию описания применительно к системам метаболизма животных (Черепанов, 1998).

Для описания процессов, происходящих в рубце жвачных, требуется четкое описание физической и химической формы кормов рациона, учета растворимости протеина, динамики микробного роста, условий микробной ферментации и всасывания нутриентов и т.д. Поступающие во внутреннюю среду организма субстраты инициируют многочисленные кинетические и эндокринные реакции, так что сложная констелляция нутриентов и гормональных факторов так или иначе, прямо или опосредованно влияет на функцию молочной железы (или на рост мышечной ткани). В результате сложных взаимодействий нескольких десятков ключевых метаболитов и эффекторов, связанных в сеть ферментативных реакций, обеспечивается поддержание клеточной целостности и синтез компонентов продукции.

Помимо основных продуктивных органов, таких как молочная железа и скелетные мышцы, которые более подробно рассматриваются в нижеследующих разделах, в рамках интегративного описания продукционного процесса нельзя обойти вниманием и другие органы и ткани, в том числе и жировую ткань, которая выполняет функцию запасного органа для энергетических субстратов, а также органы желудочно-кишечного канала и печень. С практической точки зрения важно, чтобы жировая ткань была соответствующим образом подготовлена к началу лактации, так как слишком большое или слишком слабое ее развитие снижают потенциальную молочную продуктивность с сопутствующими симптомами сниженного потребления корма, нарушениями овариальной циклики, метаболического ацидоза, спада продуктивности.

В течение короткого периода перед отелом гомеостатические гормоны беременности и лактации инициируют в жировой ткани адаптивные изменения, характеризующиеся наступлением мобилизационной фазы, а после отела начинается интенсивное освобождение длинноцепочечных жирных кислот в кровяное русло. Это освобождение ЖК поддерживается и в середине, и на спаде лактации (McNamara, 1994). Вместе с тем в условиях положительного энергетического баланса высокая скорость липолиза начинает сопровождаться повышением скорости липогенеза, т.е. синтеза ЖК из ацетата и их этерификации с образованием триацилглицеролов. Поддержание высокой скорости липолиза в условиях положительного баланса энергии является особенностью адаптации эндокринной и метаболической систем к лактации у продуктивных животных. Это пример сложной регуляции биохимических взаимодействий, которая осуществляется с участием ряда

гормонов (Bauman, Vernon, 1993; McNamara, 1994). Мы нуждаемся в более полном понимании биохимических механизмов этих взаимодействий с тем, чтобы получить целостное интегрированное описание кинетики использования нутриентов. С помощью методов моделирования нам нужно точнее определить, как осуществляется координация липогенеза, этерификации и липолиза при разном уровне питания, у животных с разным генетическим потенциалом продуктивности, на разных стадиях лактации, так как метаболизм жировой ткани имеет критическое значение для снабжения молочной железы нутриентами (McNamara, Baldwin, 1995).

Критическое значение для поддержания высокого уровня продуктивности, в особенности у лактирующих коров, имеет функция печени. В последние годы большое внимание уделяется уточнению источников и количественного вклада различных субстратов в глюконеогенез (Riis et al., 1990; Danfaer et al., 1995; Baldwin, 1995), однако другие не менее важные стороны метаболизма печени еще не получили количественной оценки. К недостаточно изученным аспектам метаболизма печени необходимо отнести такие, как размеры сверхстехиометрического расходования аминокислот в процессе обезвреживания аммиака, разобщающее действие жирных кислот в процессе окислительного фосфорилирования, обмен липидов и др.

В настоящее время, когда закончен путь предварительных поисков, для решения задач требуется расширить эти исследования с целью попытаться включить в работу эту интегративную сложность в более систематической и удобной для использования форме. Общие вопросы применения системного моделирования в исследованиях питания были рассмотрены более подробно ранее (Черепанов, 1998). Биоматематика уже достаточно развита и в ряде случаев нашла очень плодотворные применения в биологии и медицине. По мере того, как будут создаваться более полные базы данных, те исследовательские и прикладные подходы, которые учитывают сложные взаимодействия нутриентов в процессе пищеварения и метаболизма, будут, несомненно, иметь все более заметные преимущества в смысле более лучшего понимания процессов и создания усовершенствованных систем рационального питания животных.

Глава 2. Использование субстратов и синтез компонентов молока в молочной железе

Введение

Интенсивно лактирующая молочная железа продуктивных животных представляет собой удобный объект для познания общих механизмов физиологической регуляции процессов тканевого питания и биосинтеза, помимо того, что исследование этих процессов важно для решения ряда прикладных биомедицинских и зоотехнических задач. В связи с обострением проблем питания в мире, быстрым прогрессом в области молекулярной биологии и перспективой получения биотехнологически измененных животных, продуцирующих новые (в том числе фармакологически активные) компоненты молока, в последние годы обострился интерес к общим цитофизиологическим аспектам лактации, в особенности применительно к жвачным животным молочного направления селекции.

С точки зрения питания человека существенное значение имеет наметившаяся в последние десятилетия тенденция к тому, что центр внимания все более смещается с молочного жира на белок. Во многих странах предпринимаются специальные меры для стимуляции производства молочного белка и вводятся квоты на повышение продукции жира. Но для того, чтобы управлять производством молочного белка, необходимо понимать процессы, протекающие на уровне организма, тканей и клеток, в первую очередь поступление энергетических и пластических субстратов в молочную железу и их использование в процессах биосинтеза.

В период установившейся лактации молочная железа у продуктивных животных может функционировать в значительной степени автономно при высокой напряженности биосинтетических процессов, если обеспечивается периодическое опорожнение ее 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 эволюционно приобретенная способность к поддержанию в определенной пропорции основных составляющих молока на уровне краткосрочной регуляции функции органа сводится, в сущности, к модификации двух основных факторов – гидравлического сопротивления кровеносных сосудов и объема выделяемого секрета (за счет синтеза лактозы – основного осмотически активного компонента молока). Таким образом секреторная клетка справляется со сложной задачей поддержания относительного постоянства химического состава молока на фоне непрерывно меняющейся общей метаболической ситуации в организме, до настоящего времени во многом остается загадкой.

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. Неясны детали скоординированной регуляции синтеза лактозы, жира и молочного белка. 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 линейная коррелятивная взаимосвязь между скоростью молокообразования и объемным кровотоком в молочной железе, однако часто наблюдаются значительные отклонения от линии регрессии, 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 в последние годы ставится задача 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 гистофизиологического подхода будут вскрыты существенные детали координации центральных и местных механизмов регуляции кровоснабжения, лактозосинтетазной активности, синтеза и секреции молочного жира и белка. Объединение многочисленных и разнородных сведений по клеточным и молекулярным аспектам функционирования секреторных клеток молочной железы с оценкой ключевых функциональных параметров в прямых опытах на животных является логически оправданным и необходимым этапом в решении этой задачи.

Использование субстратов в молочной железе и процессы биосинтеза

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 лактозосинтетазного 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 ее в метаболические процессы независимо от кратковременных колебаний концентрации глюкозы в крови (Linzell, 1974; Faulkner, 1985). Стойкое снижение концентрации глюкозы в крови (например, при голодании) приводит к резкому сокращению секреции молока, однако в пределах физиологической нормы наблюдается плато на графиках зависимости удоя от

концентрации глюкозы в крови (см. рис. 2.5). При этом нагрузки глюкозой существенно не влияют на молокообразование (Rook, Horwood, 1970; Hove, 1970; 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).

Ранее было распространено представление о том, что инсулин не играет особой роли в молочной железе (Rook, Horwood, 1970; Hove, 1970), однако в последние годы это представление пересматривается. При использовании нагрузки инсулином в условиях эугликемического зажима (введение глюкозы с переменной скоростью для поддержания нормальной концентрации глюкозы на фоне введения инсулина) отмечено повышение удоя и суточной продукции молочного белка (Bauman, Mackle, 1997; Grinari et al., 1997; Bequette et al., 2001).

Ранее считали, что использование глюкозы в молочной железе лимитируется на уровне поступления ее в клетку, однако полученные в последние годы данные, характеризующие двусторонний транспорт этого метаболита на базолатеральной и апикальной стороне секреторных клеток, показывают, что переносчики глюкозы не насыщены при физиологических концентрациях (Faulkner, 1985; Faulkner, Peaker, 1987). Если концентрацию глюкозы в притекающей крови поддерживать на постоянном повышенном уровне, то ее концентрация в молоке (отражающая внутриклеточную концентрацию) увеличивается в течение нескольких часов (Neville et al., 1990). Перенос глюкозы в полость секреторных везикул и вакуоли пластинчатого комплекса, в которых происходит синтез лактозы, не связан с наличием переносчиков и осуществляется через заполненные водой поры (Kuhn, 1983; Leong et al., 1990). Поскольку, согласно существующим данным (Kuhn et al., 1980), галактозилтрансфераза не насыщена по глюкозе, следует заключить, что эффект стабилизации потребления глюкозы не связан с доступностью ее в секреторных клетках.

Второй субстрат синтеза лактозы -- УДФ-галактоза, по-видимому, также не является лимитирующим, поскольку реакции его синтеза близки к равновесию (Faulkner, Peaker, 1987). При голодании синтез УДФ-галактозы продолжается и наблюдается повышение ее концентрации в молоке на фоне снижения концентрации глюкозы (Kuhn, 1977). Ингибиторами для реакции синтеза лактозы являются УДФ-глюкоза и УДФ, однако если учесть, что мембраны секреторных везикул непроницаемы для УДФ-глюкозы, а активность УДФ-азы достаточна для предотвращения накопления УДФ, ингибиторные эффекты в условиях нормальной лактации маловероятны (Navaratnam et al., 1986). При оценке значения K_m для синтетазы лактозы и сравнении его с имеющимися в литературе данными необходимо принимать во внимание трудности определения кинетических параметров для лактозосинтетазного комплекса, связанные с возможными артефактами при выделении и очистке этого мембраносвязанного фермента и с влиянием различных активирующих факторов. В большинстве работ значение K_m по глюкозе в присутствии α -лактальбумина (α -LA) оценивается величиной 1,5-2,5 мМ, тогда как концентрация глюкозы в молоке не превышает в норме 0,05-0,2 мМ. Наиболее низкое значение K_m из приведенных в литературе оценок составляет 0,2 мМ (Ebner, Schanbacher, 1974). Эта величина была принята нами в модельных расчетах в качестве нижней границы значений константы Михаэлиса для галактозилтрансферазы по глюкозе.

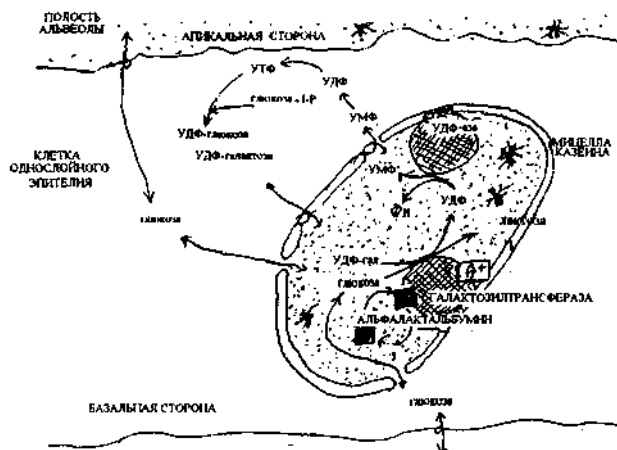


Рис. 2.1. Схема, иллюстрирующая локализацию и источники субстратов синтеза лактозы в вакуолях комплекса Гольджи и в секреторных везикулах в молочной железе

Глюкоза из цитозоля поступает через заполненные водой поры. А⁺ — анионы, необходимые для функционирования фермента. Лактоза, мицеллы казеина и α-лактальбумин освобождаются в просвет альвеол при слиянии мембран секреторных везикул с апикальной мембраной секреторной клетки.

Наиболее вероятным кандидатом на роль стабилизатора потребления глюкозы можно считать α-лактальбумин (α-LA), который, присоединяясь к каталитическому центру галактозилтрансферазы наряду с субстратами и диссоциируя в каждом каталитическом акте, определяет специфичность фермента для синтеза лактозы (Hill, Brew, 1975; Kuhn, White, 1977) (рис. 2.1). Поскольку α-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 α-LA с компенсаторным снижением синтеза лактозы. Такой вариант объяснения можно принять при том условии, если галактозилтрансфераза в нормальных условиях не насыщена по α-LA. Хотя именно такой вывод следовал из ранних работ, проведенных на очищенных препаратах фермента, возможные артефакты выделения, а также неопределенность в оценке локальной концентрации α-LA оставляют вопрос открытым и ряд исследователей придерживается того мнения, что в нормальных условиях α-LA регулирует скорость синтеза лактозы (Kuhn et al., 1975). Полученные нами косвенные данные согласуются с такой точкой зрения.

С учетом изложенных выше сведений, скорость синтеза лактозы (v) при численном моделировании была представлена в форме уравнения Михаэлиса-Ментена для двухсубстратной реакции:

$$v = \frac{VV1}{(1 + KK1/c8i)(1 + KK2/c7i)},$$

где c8i — локальная концентрация α-лактальбумина, мг/мл; c7i — концентрация глюкозы в клетке, в полостях комплекса Гольджи и секреторных везикул, mM; VV1 — максимальная скорость, моль/сут; KK1 = 1 г/мл; KK2 = 0,2 mM. 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 (рис. 2.2) (Hill, Brew, 1975).

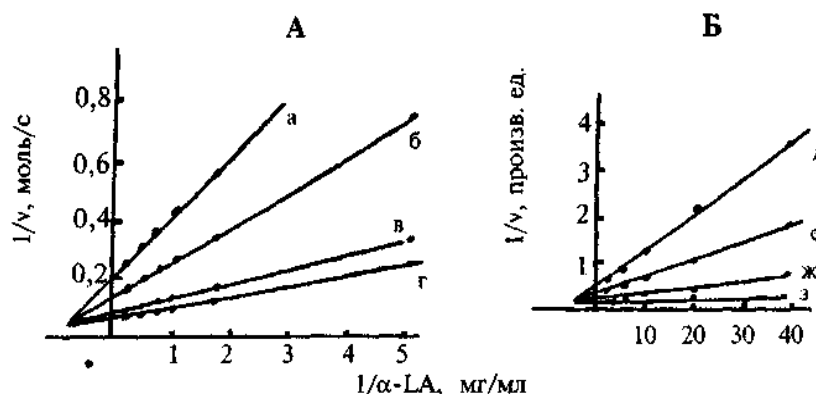


Рис. 2.2. Зависимость скорости (v) образования лактозы в молоке от концентрации α -лактальбумина (α -LA) при разных концентрациях глюкозы (а-з): а — 0,05 mM; б — 0,1; в — 0,5; г — 2,0; д — 1; е — 2; ж — 5; з — 20 mM. А. График обратных величин по соотношению, принятому в модели: $v = VV1/(1+KK1/c8i)(1/(1+KK2/c7i))$, где $VV1$ (24 моль/с) — максимальная скорость; $KK1$ (1 мг/мл) — K_m по α -LA; $KK2$ (0,2 mM) — K_m по глюкозе; $c8i$ — концентрация α -LA; $c7i$ — концентрация глюкозы. Б. Опытные данные для частично очищенного препарата синтетазы лактозы, выделенной из молока (Hill, Brew, 1975).

Таким образом, ввиду отсутствия надежных сведений по локальной концентрации α -LA и величине сродства синтетазы лактозы к α -LA мы приняли рабочую гипотезу, согласно которой эти показатели таковы, что α -LA в нормальных физиологических условиях участвует в регуляции синтеза лактозы в клетках секреторного эпителия, как это предполагалось некоторыми исследователями ранее (Merham, 1976). Косвенным доказательством правомочности этой гипотезы является и тот факт, что содержание лактозы и α -LA коррелирует у различных видов млекопитающих (Faulkner, Peaker, 1987). Дополнительные аргументы будут рассмотрены при обсуждении результатов.

Около 30 % от общего потребления глюкозы в молочной железе жвачных расходуется в реакциях, связанных главным образом с пентозным циклом и образованием НАДФН, необходимого для синтеза молочного жира (Baldwin, Smith, 1983). При увеличении концентрации ацетата в молочной железе расход глюкозы на окисление снижается (Forsberg et al., 1985; Baldwin et al., 1987). Этот эффект отражен в нашей модели введением зависимости потока U5 от концентрации ацетата) (см. рис. 2.4).

Свободные аминокислоты. Хотя механизмы формирования внутриклеточных пулов свободных аминокислот и их активированных форм — непосредственных предшественников пептидов и белков — изучены недостаточно, некоторые наиболее общие черты этих механизмов могут быть сведены к следующему. Данные новейших исследований указывают на существование, по крайней мере, двух источников аминокислот в крови — 1) свободные аминокислоты и 2) некоторые пептиды плазмы (глутатион и др.). Во многих работах количественная оценка поглощения аминокислот в молочной

железе делается на основе измерения артерио-венозной разности концентраций (ABP) 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 с формированием трансмембранной разности потенциала, т.е. его градиента, непосредственно связанного с функциональной активностью клетки (Christensen, 1984; Stein, 1986). Большинство транспортных систем в нормальных условиях функционирует в области концентраций, несколько более низких по отношению к соответствующим значениям K_m (Baumrucker, 1985). 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, причем последняя положительно коррелирует с внутриклеточной концентрацией аминокислот (Eagle et al., 1961; Riggs, Walker, 1963; 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 (Eagle et al., 1961), тогда как для ацетата и глюкозы — 10:1. Активный перенос против градиента концентрации требует значительных расходов энергии. 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 (Clark, 1975; Orskov et al., 1977, 1981). В нашей модели влияние аминокислот на активность синтетазы лактозы интерпретируется как следствие увеличенного синтеза α -LA, играющего, как было отмечено выше, роль положительного эффектора в этой реакции. Альтернативным вариантом можно было бы считать образование глюкозы из аминокислот, однако в молочной железе этот метаболический путь в количественном отношении не существует (Baldwin, Smith, 1983).

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 вариabельными и противоречивыми.

В ряде работ отмечалась линейная зависимость поглощения аминокислот в молочной железе от концентрации их в крови (Guinard, Rulquin, 1994;

Trottier, 1997; Hanigan et al., 1992). 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 последней работе, анализируя сводные данные, полученные в 36 опытах с поструминальной инфузией казеина, авторы отметили очень большой разброс в приращении продукции молочного белка (0 – 250 г/сут) при отсутствии дозовой зависимости в пределах от 200 до 1200 г казеина/сут (рис 2.3).

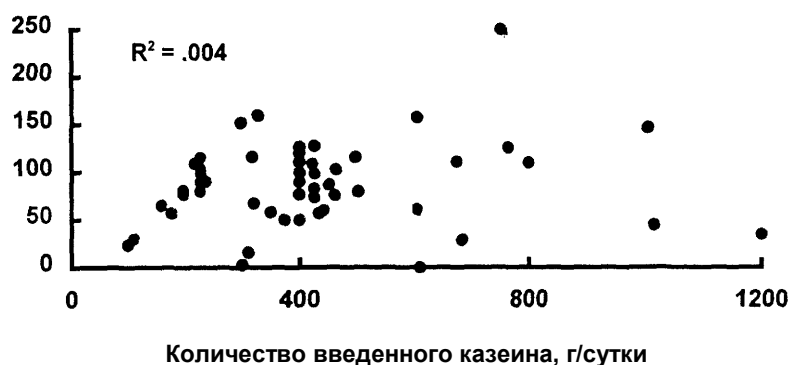


Рис. 2.3. Зависимость дополнительной продукции молочного белка (ось ординат, г/сут) от количества казеина, введенного в полость двенадцатиперстной кишки, по данным 36 опытов (Mackle et al, 1998).

В другой обзорной 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 АВР 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 40 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 счет 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. Поток расходования 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 (β -оксibuтират) (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, по данным (Baldwin, Yang, 1974) 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 расходование на синтез жирных кислот (триацилглицеролов молока), зависящее от концентрации глюкозы, и окисление до CO_2 .

Неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК). Жирные кислоты поступают в молочную железу из крови в составе хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности и НЭЖК (на альбумине). Липопротеинлипаза локализована на люминальной поверхности эндотелия капилляров, хотя гидролиз липидов 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 (см. рис. 2.4, выражение для потока P_{10} , где c_{9a} — концентрация триацилглицеролов, g_5 — коэффициент, отражающий активность липопротеинлипазы). 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 CO_2 и синтез молочного жира).

Местная регуляция кровотока

Для описания микроциркуляторных процессов в рамках физиологической модели можно принять следующую схему рассуждений. 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 плазматокса 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 учетом 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, CO_2 , аденозинмонофосфат, аденозин, простагландины и другие соединения (Linzell, 1960; Mephram, 1976). 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 пуринаргической системой регуляции: истощение энергетических резервов клетки приводит к повышению концентрации АМФ и аденозина, последний диффундирует к капиллярам и вызывает расширение прекапиллярных сфинктеров (артериол) (Newby, 1984; Vernon et al., 1991). То, что аденозин является вазодилататором для молочной железы, было установлено ранее (Linzell, 1960).

С учетом этих данных в качестве гипотезы можно принять, 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, по-видимому, не превышает нескольких десятков минут). Скорость наработки 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.

Модель

Модель представлена системой из 8 совместных нелинейных дифференциальных уравнений, описывающих баланс потоков основных субстратов в интерстиции и во внутриклеточной фазе секреторного эпителия альвеол (Приложение 1). Основные субстраты используются и в процессах макромолекулярного синтеза, и для генерации энергии при их окислении, соотношение потоков определяется внутриклеточными концентрациями и афинностью соответствующих ферментативных комплексов (рис. 2.4).

С учетом энергетической эффективности синтеза молочного белка, жира и лактозы (0,8; 0,85; 0,96) и рассчитываемых для текущих значений концентрации величин метаболических потоков в модели оценивается потребность в свободной энергии для компенсации теплотерь (H_p), и продукция энергетических эквивалентов в процессе окисления ацетата, глюкозы, низкомолекулярных НЭЖК и аминокислот (E_{ox}) за вычетом потребности на поддержание (E_m). Вазомоторная реакция определяется величиной разности $Z = E_{ox} - H_p$.

Таблица 2.1

Обозначения и размерности

Символ	Величина	Размерность	Символ	Величина	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	α -лактальбумин	мг/мл	8	α -лактальбумин, г	
c9	Триацилглицеролы крови	mM			
Pm	Содержание белка в молоке	%			
Tm	Содержание жира в молоке	%			
<i>Потоки и коэффициенты:</i>					
U _i	Выходы из i-го пула	моль/сут (за исключением U ₆ , г/сут)			
P _i	Входы для i-го пула	моль/сут (за исключением P ₄ , г/сут)			
VV _i	Макс. скорости	моль/сут	VK _i	Коеф. транспорта	л/сут * 10 ⁻³
M	Масса секреторной ткани, кг		V	Объем тканевой воды	л
KK _i	Эффект. константы Михаэлиса	mM (за исключением KK ₁ , мг/мл)			
G	Фильтрующаяся фракция плазматока				л/сут * 10 ⁻³
P50	Суточный удой				л/сут
E _m	Потребность в энергии на поддержание				МДж/сут
E	Калорическая ценность (теплота сжигания)				МДж/моль
E _{ox}	Свободная энергия, генерируемая при окислении субстратов				МДж/сут
H _p	Теплопотери при биосинтезе молочного белка, жира и лактозы				МДж/сут

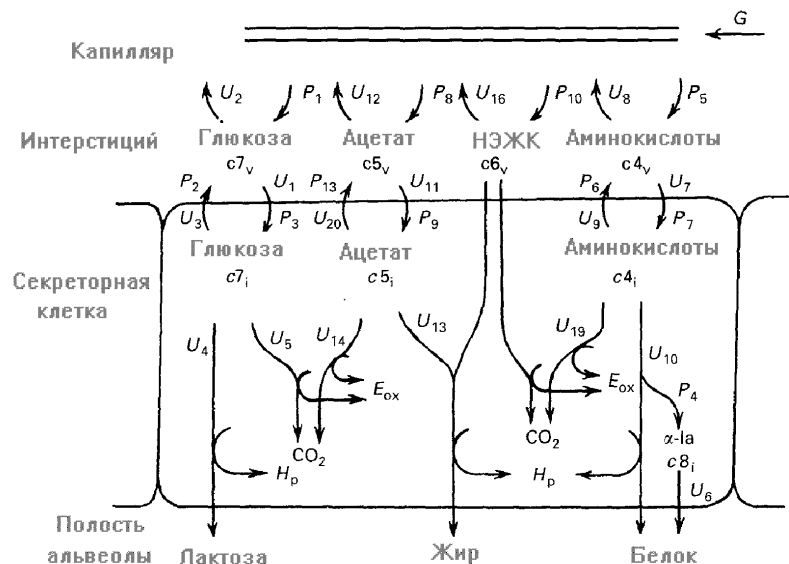


Рис. 2.4. Схематическое представление имитационной модели использования субстратов в молочной железе, учитывающей сопряжение органного кровотока и метаболизма секреторных клеток. G – фильтрующаяся фракция плазматочка; индексы для пулов: v – внеклеточный, i – внутриклеточный. Gl – глюкоза; Ac – ацетат; Fa – свободные высшие жирные кислоты (ВЖК); Am – свободные аминокислоты; $\alpha-La$ – α -лактальбумин; E_{ox} – свободная энергия окисления субстратов; H_r – тепловые потери при биосинтезе компонентов молока; Z – сигнал рассогласования для включения вазомоторной реакции ($Z = E_{ox} - H_r$).

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

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

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 (фильтрующаяся фракция плазмотока) 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. 2.8).

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

Таблица 2.2

Стационарные значения удоя, содержания жира и белка в молоке, поглощения глюкозы и ацетата в молочной железе на 1 дл молока и артериовенозной разницы концентраций (ABP) при фиксированной скорости плазмотока (G) (№ вариантов 1 - 4) и при разных сочетаниях уровня субстратов в крови (№ 5-8) (прогноз по модели).

№	G л/с *10 ⁻³	Удой кг	Жи р %	Поглощение, г на 1 дл молока		ABP, мМ	
				глюкоз а	ацетат	глюкоз а	ацетат
1	2	11,4	3,61	7,10	1,45	2,24	1,38
2	4	17,60	3,78	7,24	1,73	1,70	1,27
3	8,4	24,96	3,72	7,21	2,21	1,19	1,09
4	13	28,63	3,66	7,09	2,57	0,87	0,95
5	5,7	26,79	3,01	7,34	1,52	1,92	1,20
6	8,8	24,18	3,68	7,46	1,25	1,14	0,57
7	10,2	21,92	4,20	7,45	1,54	0,89	0,55
8	9,6	10,33	8,94	6,36	5,24	0,39	1,05

Примечание: уровни субстратов в плазме притекающей крови (мМ) по вариантам:

№	глюкоза	ацетат	свободные аминокислоты
1 - 4	3	1,5	2,5
5	4	1,5	2,5
6	3	0,8	1,8
7	2,5	0,8	1,8
8	1	1,5	2,5

Представляло интерес проследить на модели, как формируется АВР и расход субстратов на 1 дл молока при разных комбинациях уровня субстратов в притекающей крови. С этой целью на модели варьировали скорость плазмотока (при разомкнутом контуре ауторегуляции кровоснабжения) или уровни субстратов в крови и при достижении стационарного состояния регистрировали выходные данные (табл. 2.2).

При разных сочетаниях концентраций субстратов их поглощение в г на 1 дл молока варьировало для глюкозы в пределах 6,4 -- 7,5, а для ацетата 1,2 – 5,2; эти колебания обнаруживаются на графиках в виде корреляционных эллипсов. При этом была выявлена положительная корреляция АВР по глюкозе от АВР по ацетату в молочной железе, что ранее была обнаружена в опытах на коровах (Miller et al., 1991). В данной серии вычислительных экспериментов варьировали только значения артериальных концентраций при постоянных значениях параметров модели (ферментативных активностей и транспортных коэффициентов). В реальных условиях, в особенности по ходу лактации, дополнительную долю вариабельности могут вносить различия по числу секреторных клеток и по значениям внутренних параметров ($V_{\max}$, K_m , K_i), которые в данной серии численных экспериментов предполагались постоянными.

Во второй серии вычислительных экспериментов изучали поведение модели в режиме, имитирующем нагрузки субстратами. Значения параметров приведены в табл. 2.3.

Для теоретического прогноза изменений в гемодинамике и процессах молокообразования использовали версию модели (Cherepanov et al., 2000) с минимальными изменениями в значениях параметров ($VV1$, $VK1$, см. табл. 2.3). Если в период нагрузки не проводить многократные измерения концентрации субстратов в крови, то ожидаемое повышение при инфузиях трудно зарегистрировать с высокой степенью статистической надежности, особенно при физиологической дозировке. Поэтому в вычислительном эксперименте задавали ориентировочные величины сдвигов концентрации в пределах 15 – 25% от базового уровня. При этом не ставилась задача параметрической идентификации, поскольку на данном этапе важно получить прежде всего качественное соответствие ожидаемого и фактического сдвига в изучаемых процессах. Для достижения же целей количественного соответствия прогноза и данных наблюдений и объем, и надежность измерительных данных должны быть существенно повышены.

Таблица 2.3

Значения параметров модели для базового состояния, удой 16 кг/сут *

V1	2.8	KK1	1	g1	0.65	A	1	c4a	2.5
V2	0.458	KK2	0.2	g2	0.35	B	6	c5a	1.9
V3	1.1	KK3	0.2	g3	0.024	C	0.5	c6a	0.35
V4	0.5	KK4	0.5	g4	0.05	D	8	c7a	2.5
V5	0.8	KK6	3.36	g5	0.5	K1	1.2	c9a	0.5

V6	0.489	KK8	0.1	g6	0.8	K2	0.661	4v(0)	7.429*10 ⁻³
V7	0.068	KK9	0.07	g7	0.85	K3	3.05	4i(0)	17.293*10 ⁻³
V8	0.167	KK10	0.2	g8	0.96	K4	0.626	5v(0)	2.531*10 ⁻³
M	8	KK11	0.8	g9	0.1	K5	1.67	5i(0)	0.269*10 ⁻³
E4	2.74	KK12	0.8	g11	0.85	K6	0.809	6v(0)	2.263*10 ⁻³
E5	0.875	KK13	15	g12	0.5			7v(0)	2.927*10 ⁻³
E6	7.5			g13	.9			7i(0)	0.392*10 ⁻³
E7	2.87			g14	.927			8*(0)	0.083094
E9	30			g15	0.45			G(0)	3.245
E10	5.6								

* Значения максимальных скоростей, транспортных коэффициентов и объемов жидких фаз выражены по отношению к массе секреторной ткани ($V_{vi}=M*V_i$; $V_{ki}=M*K_i$ и т.д).

Размерности: V_i , моль/(сут кг); K_i , 10⁻³ *l/(сут кг); KK_i , mM (за исключением KK_1 , мг/мл); c_i , mM (за исключением c_{8i} , мг/мл); M , кг; E_i , МДж/моль; пулы 4, 5, 6, 7, моль; 8, г.

Полученный прогноз состоял в общих чертах в том, что при нагрузках ацетатом кровотока в молочной железе должен снижаться, тогда как при нагрузках аминокислотами – увеличиваться (табл. 2.4). Абсолютная величина сдвигов в содержании и суточной продукции молочного жира и белка, по-видимому, зависит от количественного соотношения субстратов в исходном состоянии и от дозировки вводимых субстратов. Результаты физиологических опытов, которые рассмотрены ниже, свидетельствуют о качественном соответствии прогнозируемых и наблюдаемых в опыте изменений гемодинамики и процессов молокообразования в условиях нагрузки субстратами

В режиме вычислительного эксперимента проводили также исследование эффективности использования аминокислот в молочной железе на синтез молочного белка и эффективности использования энергии поглощенных субстратов при синтезе компонентов молока при разных значениях артериальных концентраций основных субстратов, в том числе при варьировании уровня свободных аминокислот от 1,5 до 8 mM (табл. 2.5).

Таблица 2.4

Прогноз изменений гемодинамики и процессов молокообразования при сдвигах концентрации основных субстратов в крови (по отношению к базовому состоянию, табл. 2.3).

Сдвиг концентрации в крови (mM) от базового уровня	Показатели					
	G,	Pm,	Tm,	P50,	Суточная продукция,	
	(л/сут)10 ⁻³	%	%	кг/сут	г/сут	
					белок	жир

Базовое состояние	3,24	3,09	3,20	15,87	490,4	507,8
Ацетат: 1,9 - 2,4	3,09	3,10	3,25	15,68	486,1	509,6
Свободные аминокислоты: 2,5 – 3,0	3,30	3,23	3,16	19,19	619,8	606,4
Своб. аминок. ∴ 2,5 – 3,2+	3,25	3,28	3,16	16,2	531,4	512,0
ацетат: 1,9 – 2,1						
Глюкоза: 2,5 – 3,2	2,68	2,75	2,76	17,0	467,5	469,2
Своб. аминок.: 2,5 – 3,2+	3,14	3,16	3,0	16,7	577,8	501,0
глюкоза: 2.5 – 2.7						

G – фильтрующаяся фракция плазмы, Рт – белок молока; Тт – жир молока; P50 – удой.

Таблица 2.5

Прогноз эффективности использования поглощенных аминокислот на синтез молочного белка ($\text{Эф}_{\text{ам=т}}$) и эффективности использования энергии поглощенных субстратов на синтез белка, жира и лактозы ($\text{Эф}_{\text{эне}}$) для 13 сочетаний градаций концентрации глюкозы, ацетата и свободных аминокислот в артериальной крови (входные переменные для 13 прогнозов модели).

Показатели	Глюкоза, мМ	Ацетат, мМ	Своб. аминокисл., мМ	Эф. исп. энергии	Эф. исп. аминокисл от
Варианты					
1	2,5	1,9	2,5	51,7	40,4
2	2,5	2,4	2,5	52,7	42,0
3	2,5	1,9	3,0	49,1	39,1
4	2,5	2,4	3,0	50,1	38,4
5	2,5	2,1	3,2	48,5	36,2
6	3,2	1,9	2,5	52,2	46,7
7	3,2	1,9	3,0	49,8	43,0
8	2,5	1,9	1,5	57,7	49,7
9	2,5	1,0	3,0	47,2	34,3

10	2,5	1,0	4,0	42,2	29,1
11	2,5	1,4	4,0	45,4	31,4
12	2,5	1,4	6,0	38,7	25,3
13	2,5	1,4	8,0	32,8	19,8

На рис. 2.5 – 2.7 приведены зависимости АВР, эффективности извлечения из крови, абсолютной величины поглощения и эффективности использования аминокислот на синтез компонентов молока от концентрации свободных аминокислот в крови, полученные с использованием выходных данных модели для 13 вариантов, приведенных в табл. 2.5 (разных сочетаний градаций артериальных концентраций).

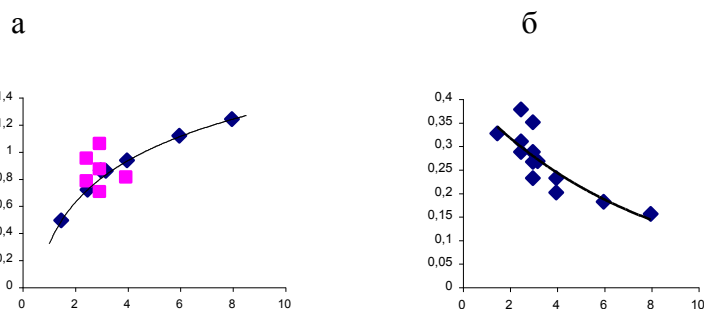


Рис. 2.5. а) Зависимость АВР по свободным аминокислотам (ось ординат, CA-CV, мМ) от концентрации свободных аминокислот в артериальной крови (ось абсцисс, СА, мМ). (прогноз по модели). Ромбики и аппроксимирующая их кривая соответствуют 6 вариантам, отличающимся лишь по концентрации свободных аминокислот в крови, квадратики соответствуют вариантам с варьируемыми уровнями ацетата, глюкозы и свободных аминокислот в крови.

б) Зависимость коэффициента извлечения из крови свободных аминокислот (ось ординат, (CA-CV)/CA) от концентрации свободных аминокислот в артериальной крови (ось абсцисс, СА, мМ) (прогноз по модели для 13 вариантов, различающихся по концентрации субстратов в крови (табл. 2.5).

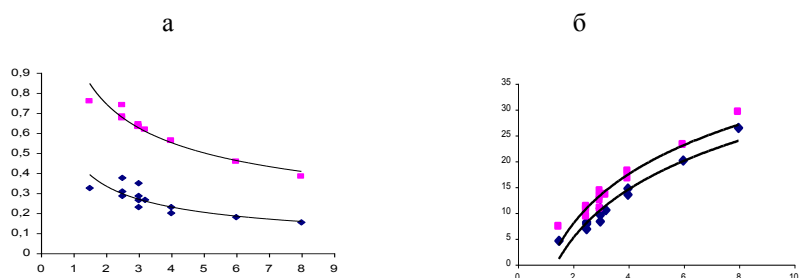


Рис. 2.6. а) Зависимость коэффициента извлечения из крови аминокислот (ось ординат - $(CA-CV)/CA$) от концентрации свободных аминокислот в артериальной крови (ось абсцисс - CA , мМ) (прогноз по модели). Верхняя кривая получена с учетом вклада пептидов крови (см. Приложение 1), нижняя – по АВ-разнице концентраций свободных аминокислот.

б) Зависимость поглощения аминокислот молочной железой (ось ординат - $(CA-CV)G$, моль/сут) от концентрации свободных аминокислот в артериальной крови (ось абсцисс - CA , мМ) (прогноз по модели). Положение кривых то же, что и на рис. 2.6 а



а

б

Рис. 2.7. а) Зависимость эффективности использования общих аминокислот на синтез молочного белка (отношение суточной продукции молочного белка к количеству поглощенных молочной железой общих свободных аминокислот (ось ординат, %) с учетом поступления аминокислот из пептидов крови) от концентрации свободных аминокислот в артериальной крови (ось абсцисс - CA , мМ) (прогноз по модели).

б) Зависимость содержания белка в молоке (ось ординат, %) от концентрации свободных аминокислот в артериальной крови (ось абсцисс - CA , мМ) (прогноз по модели).

При анализе полученных данных обращает на себя внимание то, что прогнозируемые зависимости согласуются с данными наблюдений в физиологических опытах, рассмотренными выше, а именно:

- прогнозируется 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 (см. рис. 2.3 и рис. 2.7 б);

- снижение эффективности извлечения субстратов (аминокислот) из крови на фоне увеличения абсолютного поглощения их органом по мере повышения артериальной концентрации (рис. 2.6 а, 2.5 б, 2.6 б);

- снижение эффективности использования поглощенных из крови аминокислот при синтезе компонентов молока по мере увеличения концентрации свободных аминокислот в крови (рис. 2.7 а).

Характер этих зависимостей существенно не меняется при учете возможного поступления аминокислот из пептидов крови, хотя этот 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 цитированными выше авторами гипотеза об адаптивной, опосредованной действием гормонов природе наблюдаемых при функциональных нагрузках зависимостей может оказаться излишне усложненной, коль скоро эти зависимости воспроизводятся на более простой метаболической модели.

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 этому может служить полученная на модели зависимость АВР по свободным аминокислотам от их концентрации в артериальной крови (рис. 2.5 а). В том случае, если изменяется только концентрация свободных аминокислот, а уровень всех других субстратов не меняется, проявляется четкая 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 в центральной области рис. 2.5 а, 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 вариабельность в данном случае связана с эффектом динамического взаимодействия (ассоциативным эффектом) факторов, а этот эффект в принципе не выявляется по схеме регрессионного анализа. Физиологической основой ассоциативного эффекта в данном случае является учтенное в модели наличие системы ауторегуляции органного кровотока, функционирующей по критерию энергетической обеспеченности метаболизма секреторной клетки.

Совершенно 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.

Эффективность использования энергии субстратов, по данным моделирования, чувствительна к варьированию уровня субстратов в физиологических пределах (42,2 – 57,7%, для вариантов 1-11), также как и эффективность использования аминокислот на синтез молочного белка (29,1 – 49,7%). Абсолютные численные значения могут отличаться от измеренных в опыте, поскольку способ подсчета зависит от принятых допущений, в частности, по источникам аминокислот, но размах варьирования в реальных условиях, по-видимому, имеет такой же порядок.

Подтверждение в эксперименте

Опыты по изучению активности лактозосинтетазного комплекса в условиях *in vivo* были проведены на двух группах коров-первотелок на 4-5 мес. лактации с разным уровнем продуктивности (9 - 14 кг/сут) (Черепанов и др., 1999). В период недокорма длительностью 6 сут коровы получали рацион, на 45% недостаточный по обменной энергии. В опыте регистрировали объемную скорость кровотока через половину вымени электромагнитным флоуметром, концентрацию глюкозы определяли в образцах крови из артерии и молочной вены и в молоке.

Снижение удоя при недокорме у подопытных коров сопровождалось существенным уменьшением объемной 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, выраженные индивидуально для каждого животного в % по отношению к исходному (до голодания) уровню продуктивности в группе приведены на рис. 2.8. 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 аффинности фермента по отношению к субстратам, поскольку этот показатель в основном детерминирован первичной структурой фермента, так что он мало варьирует у разных животных. Как видно из рис. 2.8, 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.

Аналогичная показанной на рис. 2.8 нелинейная зависимость ранее была получена 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 α -лактальбумина.

Вторая серия опытов была проведена на коровах в первой половине лактации с имплантированными датчиками объемной скорости кровотока (Transonic, USA) (Харитонов и др., в печати; 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 час).

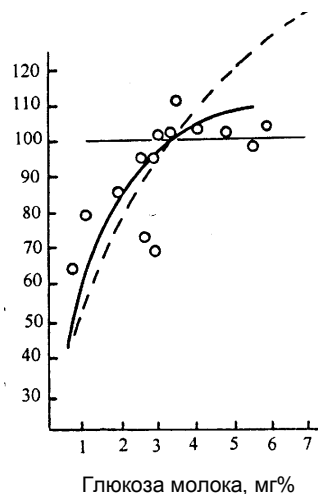


Рис. 2.8. Полученная в опыте (кружки) и предсказанная на модели (сплошная линия) зависимость суточного удоя от внутриклеточной концентрации глюкозы (глюкозы молока). По оси ординат – суточный удой в % к исходному уровню. Пунктирная линия – теоретическая зависимость удоя от глюкозы молока, оцененная по продукции лактозы без учета влияния α -лактальбумина при значении K_m для галактозилтрансферазы по глюкозе 0,2 мМ.

Третья серия опытов была проведена методом периодов на 6 лактирующих коровах-первотелках, находившихся на 2-3-м месяце лактации. Перед началом экспериментов всем животным вживлялись лодочки под сонную артерию, канюли на рубец и двенадцатиперстную кишку. Двум коровам дополнительно для оценки кровоснабжения вымени на наружную срамную артерию были вживлены ультразвуковые датчики объемной скорости кровотока (Transonic, USA).

В ходе опытов животным инфузировали 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 объемной 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 на фоне постоянного уровня других субстратов приводит к вазоконстрикции, увеличению сосудистого сопротивления и снижению объемной скорости кровотока). При введении триптофана через 30 мин от начала инфузии кровоток 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, а также казеина одновременно с глюкозой в условиях опыта существенно повысила среднесуточный кровоток в молочной железе (рис. 2.9).

В день инфузии ацетата наблюдалось снижение среднесуточного значения кровотока, который составил 88,0% по сравнению с контролем.

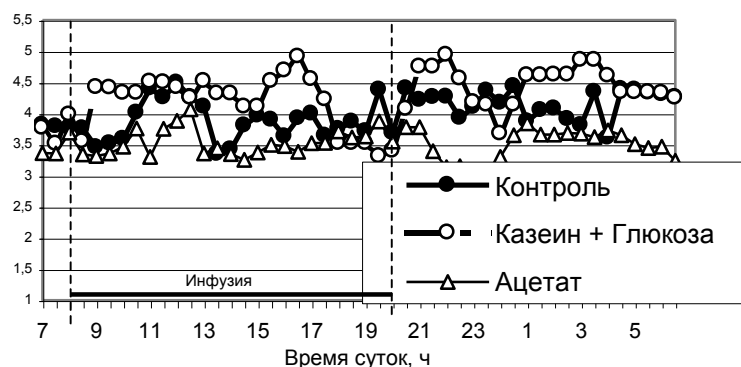


Рис. 2.9. Влияние инфузии ацетата в рубец и смеси казеин+глюкоза в дуоденум на кровоснабжение вымени. По оси ординат – объемный кровоток через половину вымени, л/мин (индивидуальные значения кровотока в динамике у одной коровы).

Одновременная инфузия казеин+ацетат привела к повышению удоя на 11% по сравнению с контролем, содержание белка в молоке повысилось на 12,7% ($P<0.01$), продукция белка – на 25,1% ($P<0.05$). 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% ($P<0.01$). 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.

Экспериментальный материал, полученный в опытах с субстратными нагрузками, 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 объемного кровотока в органе. Именно такой тип реакции был предсказан на модели.

Заключение и выводы

Таким образом, данные теоретического и экспериментального моделирования проливают свет на проблемы метаболического лимитирования молокообразования, связанные, в частности, с механизмами стабилизации скорости синтеза лактозы при увеличении внутриклеточной концентрации глюкозы выше определенного порога, на загадку скоординированных изменений уровня жира и белка в молоке и на отсутствие заметного прироста продукции молочного белка при нагрузках аминокислотами.

Практически идентичная форма зависимости изменений удоя при вариациях внутриклеточной концентрации глюкозы, предсказанная на модели и полученная в прямых физиологических опытах (рис. 2.8), указывает на правильность теоретических положений, использованных в модельном описании регуляции лактозосинтезной активности.

Полученные данные согласуются с представлением о том, что в нормальных условиях основными детерминантами удоя на клеточном уровне, помимо общего количества секреторных клеток, являются объемная скорость кровотока через молочную железу (точнее - фильтрующейся части плазматока), уровень глюкозы в клетке и соотношение между скоростью синтеза α -LA и скоростью его выведения с молоком. При фиксированной скорости синтеза белка влияние временного увеличения уровня глюкозы в клетке на синтез лактозы и удой, по-видимому, демпфируется за счет снижения локальной концентрации этого регуляторного белка и возможного снижения кровотока. Снятие этого блокирующего эффекта представляется возможным при воздействиях, способствующих дифференциальной стимуляции синтеза α -LA.

Что касается метаболических эффектов поступления разного количества нутриентов к молочной железе, полученные данные дают основания для следующего предварительного заключения. Повышенное поступление с артериальной кровью отдельных энергетических субстратов (ацетат и др.) приводит к торможению кровоснабжения вымени, по-видимому, за счет вазоконстрикции и роста сосудистого сопротивления в молочной железе. С другой стороны, метаболический сдвиг в сторону повышения уровня свободных аминокислот в крови сопровождается увеличением кровоснабжения вымени, хотя абсолютная величина прироста удоя и суточной продукции белка зависит от исходного соотношения субстратов в крови. Полученные данные, в частности по влиянию уровня отдельных субстратов на кровоснабжение молочной железы и процессы молокообразования, могут пролить свет на некоторые важные стороны изучаемой проблемы.

Необходимо отметить, что вариации кровотока вследствие сдвига в уровне одного энергетического субстрата, очевидно, инициируют изменения в использовании других субстратов в процессе синтеза молочного жира и белка по логической цепочке: вариация кровотока – вариации межклеточной концентрации и транспорта других субстратов - изменение синтеза лактозы (удоя) и валового выхода белка и жира. По-крайней мере, такая картина четко прослеживается в вычислительных экспериментах на модели.

С другой стороны, если первичный эффект затрагивает функцию лактозосинтезного комплекса, могут индуцироваться и обратные циклические сдвиги по схеме: изменение удоя – первичный сдвиг суточной продукции жира и белка – сдвиг в энергетическом статусе клетки – вариации кровотока - вариации поглощения субстратов из крови – вторичное изменение валового выхода белка и жира с молоком. В этой схеме сопряжение первичного сдвига продукции лактозы и белка обусловлено тем, что мицеллы казеина и лактоза локализованы внутри секреторных везикул, поэтому в ходе секреторного процесса они транспортируются к апикальной стороне клетки и выбрасываются в полость альвеол одновременно вместе с содержимым везикул. При этом на последующих этапах строгого параллелизма между синтезом лактозы и продукцией белка, по-видимому, может не быть, так как число казеиновых мицелл зависит от уровня белкового синтеза в клетке.

Анализ подобных причинно-следственных сетей связей облегчается при наличии количественной кинетической модели. Так, на ее основе, как мы видим, объясняется важный для биологии лактации факт лимитирования удоя внутриклеточной концентрацией глюкозы в области 1–3 мг% при отсутствии этого эффекта в области свыше 3 мг% (участок плато на кривой зависимости удоя от внутриклеточной концентрации глюкозы) (рис. 2.8). Этим объяснением потенциальные возможности моделирования функций молочной железы, конечно, не ограничиваются. Так, аналогичный подход к анализу функции синтетазы лактозы позволил сформулировать рабочую гипотезу действия соматотропного гормона на молочную железу, предполагающую первичную дифференциальную стимуляцию синтеза α -LA с последующим формированием вторичного эффекта на уровне органного кровоснабжения (Cherepanov et al., 2000).

Попытка воспроизвести на модели количественные изменения в кровоснабжении и в показателях молокообразования в ответ на сдвиги артериальных концентраций субстратов удалась лишь частично, что вполне естественно, учитывая сложную природу изучаемых процессов и небольшой «возраст» теоретической модели. С одной стороны, прогнозируемое на модели и устойчиво наблюдающееся в опыте снижение объемной скорости кровотока при инфузиях ацетата указывает на правильность энергетической концепции ауторегуляции кровотока в молочной железе (Черепанов, 1994; Cant, McBride, 1995; Cherepanov et al., 2000). Прогнозируемое повышение скорости кровотока при увеличении уровня свободных аминокислот в крови также подтверждается в опыте. С другой стороны, в данном опыте было выявлено определенное расхождение между величиной количественного сдвига кровотока и суточной продукции компонентов молока, наблюдающегося в опыте при инфузиях смеси казеин+глюкоза и казеин+ацетат, и прогнозируемой динамикой при сочетанных изменениях уровня свободных аминокислот и ацетата (глюкозы). Объяснение этому может быть следующее.

В данной работе концентрация субстратов в крови в процессе инфузии измерялась лишь в двух временных точках. Для более надежного контроля необходимы множественные измерения в динамике, поэтому возможно, что в данном случае модельная ситуация не вполне отражает фактическую картину крови. Кроме того, систематические, в течение 5 дней нагрузки этими субстратами могли привести к адаптивным изменениям ферментативных систем и, соответственно к изменению значений метаболических параметров (максимальных скоростей, аффинностей). При использовании данной версии модели, по сравнению с первой (Черепанов, 1997) в процессе адаптации модели оказалось необходимым увеличить базовые значения двух параметров, связанных с транспортом глюкозы и синтезом лактозы (VV1, VK1), чтобы получить сопоставимые базовые значения суточного удоя. Это отражает различия в физиологическом состоянии животных: первая версия модели была адаптирована к состоянию метаболизма коров во второй половине лактации с уровнем глюкозы крови 3,22 mM, а в данном опыте животные находились в первой фазе лактации с пониженным уровнем глюкозы (2,5 mM). Можно ставить целью провести аналогичную идентификацию параметров (обратная задача кинетики) для каждой ситуации, в которой ожидаются адаптивные сдвиги в значениях параметров, однако для этого имеющегося экспериментального материала пока недостаточно.

Таким образом, 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 перекрестных 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 удоем, 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.

Как отмечалось выше, на последующих этапах необходимо проводить одновременную регистрацию объемного 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 в разных фазах 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.

Глава 3. Синтез белков в скелетных мышцах и процессы роста

Введение. Анализ состояния проблемы.

Известно, что превращение ресурсов в животноводческую продукцию происходит с неодинаковой степенью эффективности, в зависимости от генотипа, условий питания и содержания животных. С другой стороны, по данным исследований, на уровне клеток продуктивных тканей эффективность биосинтеза относительно постоянна, так что общая продуктивность скорее зависит, с одной стороны, от сбалансированности в развитии систем органов и тканей (например, от численности клеток в разных тканях), а с другой стороны – от сбалансированности распределения межорганных потоков нутриентов в организме (Черепанов и др., в печати). Из этого вытекают две подзадачи в повышении эффективности биоконверсии: 1) идентификация на первом этапе и воспроизводство в последующем оптимальных конституционально-метаболических типов животных и 2) разработка теории и практики питания, адекватного потребностям конкретных генотипов. Общего научного решения эти задачи пока не имеют.

В современной постановке вопрос стратегии здесь состоит в том, чтобы обеспечить не просто максимальную, но максимальную сбалансированную реализацию биологического потенциала продуктивности. Для этого нужно понять, в чем состоят условия такой оптимальной реализации – как с биологической, так и с экономической точки зрения.

Биологическая мера эффективности производства мяса - это связь между общей массой мышц туши и накопленными затратами энергии корма. Жир, особенно говяжий, не имеет диетической ценности, хотя накопление жира сопряжено со значительными затратами энергии корма. Общая эффективность использования корма при выращивании молодняка скота на мясо является сложной функцией от многих переменных, включая такие, как потребление корма, затраты энергии на поддержание, состав привеса, условия среды, физиологический возраст, а также внутренние факторы, связанные с пищеварением, всасыванием или использованием в клетках метаболитов. Синтез компонентов постной части туши более эффективен у сравнительно позднеспелых породных групп при сравнении с быстросозревающими животными. Различия при этом более заметны при сравнении по фиксированной живой массе, нежели по возрасту (Smith et al., 1976).

Существует генетическая корреляция между скоростью роста и размерами тела зрелого животного, поэтому быстро растущие животные при данной живой массе в среднем оказываются менее зрелыми и поэтому мясо у них менее жирное. Генетические различия между породами отмечаются по величине основного обмена, а также по эффективности использования обменной энергии на поддержание и рост. Так, например, потребность на поддержание у ангус х симментальских быков составляет $674 \text{ КДж/кг}^{0,75}$, у шароле-ских - $510 \text{ КДж/кг}^{0,75}$, при этом эффективность использования обменной энергии на рост - 62 и 44,8%, соответственно (Byers, Rompala, 1980). Данные по величине потребности в обменной энергии на поддержание у разных пород приведены в табл. 3.1. Суточный прирост и энергетическая эффективность прироста в среднем выше у более постных пород. Следствием этого является тот факт, что если их соответственно кормить, они могут

компенсировать более высокую теплопродукцию и с большей эффективностью превращать корм в постную часть туши (Susmel et al., 1986)

Таблица 3.1

Потребность в обменной энергии на поддержание у разных пород (Ferrell, Jenkins, 1985)

Порода, живая масса	Потребность на поддержание, ккал/кг ^{0,75}	Источник
Герефорды кастраты 240-410 kg	106	Garrett, 1971
Голштины кастраты 230- 390 kg	115	«»
Герефорды быки, 300- 550 kg	102	Andersen, 1980
Симменталы быки 300 - 550 kg	114	«»
Герефорды кастраты, 141- 487 kg	145	Truscott e.a., 1983
Фризские кастраты, 166- 568 kg	153	«»

Существуют также межпородные вариации по эффективности трансформации корма, которые нельзя объяснить различиями по весу тела, скорости роста и составу привеса. Поэтому некоторые животные при одной и той же массе тела и уровне продуктивности теряют больше энергии в виде тепла, чем другие, даже если основной обмен у них одинаковый. Эти вариации могут быть обусловлены различиями по переваримости, голодному обмену и тепловому инкременту потребления корма (Brelín, Martin, 1986).

Биологические механизмы, лежащие в основе наблюдающихся вариаций, изучены слабо. Существует много неясного в области физиологической регуляции метаболизма, роста мышечной ткани, костей скелета и всего организма. Чем определяется масса скелетной мускулатуры у животных того или иного типа? В чем состоят механизмы возрастного торможения роста? На каких этапах онтогенеза происходят основные события, предопределяющие фенотипический признак омускуленности? Сколь велики пролиферативные потенции миогенных элементов? Чем отличаются физиологические потребности в питательных веществах и энергии у животных разных продуктивных типов? Эти и другие вопросы требуют разрешения в рамках разработки биологических основ мясной продуктивности животных.

Ниже будет рассмотрена лишь небольшая часть из общего перечня нерешенных и неясных вопросов. Такое положение связано с тем, что основные силы в зоотехнической науке традиционно тратятся на то, чтобы получить ответ на вопрос «сколько» (больше – меньше) и совсем мало усилий затрачивается на вопросы «почему» и «как». Трудность здесь состоит в том, что фенотипически проявляющиеся эффекты интеграции формируются в результате функционирования сложных цепочек и сетей метаболических и морфогенетических превращений и регуляций, а построение и понимание функционирования таких сетей не может происходить по эмпирической традиции – путем измерения картины крови, состава гомогенатов, вычисления корреляций и т.п. Эмпирический метод, там где это возможно, должен быть дополнен естественно-научным подходом, который базируется на двух опорных точках: 1) на вскрытии наиболее общих устойчивых внутренних связей, инвариантных по отношению к вариациям условий внутренней и

внешней среды и 2) на создании рабочего аппарата для описания (теоретического воспроизведения) динамики реакций, для оценки параметров, для анализа и прогнозирования системных эффектов.

Для этой трудной работы, конечно, нужна сильная мотивация - зачем такие усилия, если можно провести опыт и сразу получить необходимый результат? В качестве некоторой иллюстрации к той мысли, что опыт, не ориентированный хорошей теорией, не всегда дает ясный ответ, можно здесь кратко коснуться двух вопросов теоретического и практического плана.

Первый вопрос касается выявляемого в опытах отсутствия заметных межпородных различий по концентрации нуклеиновых кислот и соотношению РНК/ДНК в мышцах, а также отсутствия зависимости этих показателей от условий кормления (табл. 3.2; 3.3). Как правило, на фоне больших различий по тотальному содержанию нуклеиновых кислот в мышце, их концентрация и отношение РНК:ДНК с учетом ошибки измерений практически не различаются у бычков разных породных типов при разных условиях кормления.

Обычно биохимики предполагают, что эти показатели в какой-то мере характеризуют потенциал биосинтеза белков в ткани. Почему эти показатели «не срабатывают», почему они не информативны в данном случае – в это должна быть внесена ясность, коль скоро ставится задача понять процессы биосинтеза и целенаправленно на них воздействовать. Действительно, чего стоят биохимические анализы, если они не способны оценить биосинтетический потенциал мышечной ткани?

Таблица 3.2

Концентрация нуклеиновых кислот в скелетной мышце у бычков на откорме (герефорды и их помеси) (Eversole et al., 1981)

Породы	Вес. мышцы, кг	ДНК, мг на мышц у	РНК, мг на мышц у	РНК : ДН К	Белок : ДНК
Начальный контрольный убой					
Герефорды, неселекцион	0,67	253,0	899,8	3,6	536,8
«» отселекционир.	0,80	288,6	1036,7	3,6	576,9
Ангус х герефорд х шароле	1,08	387,7	1278,7	3,3	578,9
Ангус х герефорд х голштины	1,07	392,4	1317,3	3,4	556,3
Конечный убой через 169 дней откорма					
Герефорды, неселекцион	1,66	1306	465,6	2,9	754,6
«» отселекционир.	1,92	1797	545,3	3,3	599,4
Ангус х герефорд х шароле	2,35	2252	721,2	3,1	697,8
Ангус х герефорд х голштины	2,05	1799	633,8	3,0	774,9

Второй вопрос связан с выявляемым в опытах снижением эффективности конверсии корма в мясную продукцию при уровне кормления, превышающем определенный порог, специфический для разных пород (табл. 3.4). Для большинства пород и рационов в тех ситуациях, когда среднесуточный

прирост живой массы достигает определенной величины, дальнейшее увеличение потребления энергии соответствует снижению энергетической эффективности прироста массы тела. Казалось бы, эта закономерность (если она верна) должна войти в список наиболее фундаментальных обобщений по проблеме эффективного использования животных. Из этого обобщения можно сделать важные выводы, например, в том плане, что манипуляциями в уровне питания в указанном интервале невозможно существенно модифицировать продуктивные качества разных пород, не теряя при этом даже в большей степени в эффективности использования корма. Так, имея в виду эту закономерность, некоторые исследователи высказывают мнение о том, что более выгодно, по сравнению с обычной селекцией на продуктивность, модифицировать возраст половозрелости путем гибридизации (Susmel et al., 1986). Тем не менее такого обобщения не сделано (вероятно, не в последнюю очередь в связи со слабой теоретической проработкой этого вопроса).

Таблица 3.3

Откормочные качества и концентрация нуклеиновых кислот в мышцах у бычков разных породных типов (Lipsey et al., 1978)*

Показатели	Тип кормления				Породный тип	
	НЕНР	ЛЕНР	HELP	LELP	Крупный.	Мелкий
ЖМ в начале, кг	246,4	251,6	255,5	254,4	269,4	253,7
ЖМ в конце, кг	548,5	552,1	565,2	556,1	639,3	466,4
Среднесуточный прирост, кг	1,33	1,07	1,16	0,85	1,11	1,09
Длительность откорма, дни	226	280	265	351	339	220
Масса туши, кг	335,8	334,1	350,5	327,5	388,9	282,0
ДНК, мг/г сырой ткани	0,27	0,36	0,39	0,25	0,31	0,34
РНК, мг/г	2,92	2,28	2,88	2,22	2,49	2,65

*НЕНР - высокий уровень энергии, высокий уровень протеина; LELP - низкий уровень энергии, низкий уровень протеина. * крупный тип - шароле, маин-анжу, бурая швицкая; мелкий тип - геррефорд х ангус*

Таблица 3.4

Влияние уровня кормления на эффективность конверсии энергии корма (среднее по породам*) (Ferrell et al., 1978).

Потребление СВ в сутки, кг	7,0	7,7	7,8
Потребление СВ корма на 1 кг прироста	6,5	6,5	6,5
Конверсия корма в прирост, Мкал/кг	17,3	17,9	18,7
Обменная энергия, Мкал/кг	2,69	2,67	2,93

**Разные породы, в т.ч. ангус, герефорды, помеси молочных пород, лимузины, шароле, шортгорны и др.*

В работе (Hironaka et al., 1984) изучали эффективность конверсии корма при разных сочетаниях трех уровней питания у помесных бычков шароле х герефорд в течение последовательных периодов дорастивания и откорма. Самая низкая эффективность конверсии корма была отмечена при высоком уровне кормления, в денежном отношении самая лучшая отдача отмечена при сочетании уровней кормления по периодам: низкий – средний – высокий и средний - средний – средний (табл. 3.5).

Существование зоны оптимальной интенсивности кормления, выше которой эффективность использования корма на рост снижается, было выявлено в исследованиях, проведенных на бычках черно-пестрой породы. В исследованиях Ростковского центра опыты были проведены на большой группе животных (по откормочным показателям $n = 427$, по убойным $n = 370$); оптимальная величина среднесуточного прироста в интервале живой массы от 50 до 500 кг составила: по затратам энергии на кг прироста – 1000 г; по выходу пищевого белка – 850 г (рис. 3.1) (Gabel et al., 1990).

Таблица 3.5

Отношение накопленной переваримой энергии к приросту живой массы по периодам. (Hironaka et al., 1984)

Период 1 (84 дня) Уровень питания	низ	низ	выс	сред	выс
Среднесуточный прирост, кг	0,52	0,53	0,87	0,63	0,80
Накопленная переваримая энергия, МДж	4175	4826	6127	5339	6042
Перев. энергия/прирост, МДж/кг	108,5	119,9	86,8	103,0	91,9
Период 2 (84 дня) Уровень питания	низ	сре	сре	сре	выс
Среднесуточный прирост, кг	0,82	0,98	0,95	1,03	1,35
Накопленная перевар. энергия, Мдж	6419	7542	7978	7751	11732
Перев. энергия/прирост, МДж/кг	94,6	93,6	100,1	90,7	104,8
Период 3 (64 - 112 дней)	выс	выс	низ	сре	выс
Дни	119,9	107,6	122,5	113,8	80,2
Среднесуточный прирост, кг	1,28	1,41	0,91	1,13	1,17
Накопленная переваримая энергия, МДж	17341	15985	12995	13895	11844
Перев. энергия/прирост, МДж/кг	118,6	106,7	118,6	110,8	130,4
Последовательность периодов	ннв	нсв	всн	ссс	ввв
Начальная живая масса, кг	254	253	251	255	254
Конечная живая масса, кг	516	530	515	521	525
Длительность кормления, дни	288	275	290	282	248
Среднесуточный прирост, кг	0,92	1,01	0,91	0,95	1,10
Суточное потребление корма, кг	7,15	7,43	6,76	6,91	8,63
Перев. энергия/прирост, МДж/кг	108,5	102,4	102,8	101,5	109,4
Масса туши, кг	296	307	293	295	302
Средняя толщина жира, см	1,11	1,24	1,06	1,00	1,52
Чистая прибыль сверх затрат на корма (ранг)	5	1	3	2	4

В аналогичном исследовании, проведенном на комплексе по выращиванию и откорму бычков с полным производственным циклом продолжительностью 390 дней, вариант технологии, ориентированный на достижение при откорме приростов 1200 – 1300 г/сут (среднесуточный прирост за весь период 1100 г/сут), характеризовался более высокими удельными затратами обменной энергии и концкормов, по сравнению с базовым вариантом, соответствующим среднесуточному приросту 990 г/сут (Черепанов, Агафонов, 1994).

При высоком уровне кормления, выходящем из области оптимального роста (минимальных удельных затрат энергии), скорость отложения жира увеличивается (рис. 3.1), следовательно указанный спад оплаты корма нельзя объяснить депрессией потребления корма и снижением переваримости. Следовательно, причины нужно искать на уровне тканевого обмена, проанализировав под этим углом зрения имеющиеся данные по росту соматической мышечной ткани, костей скелета и всего тела у разных генотипов при разном уровне питания.

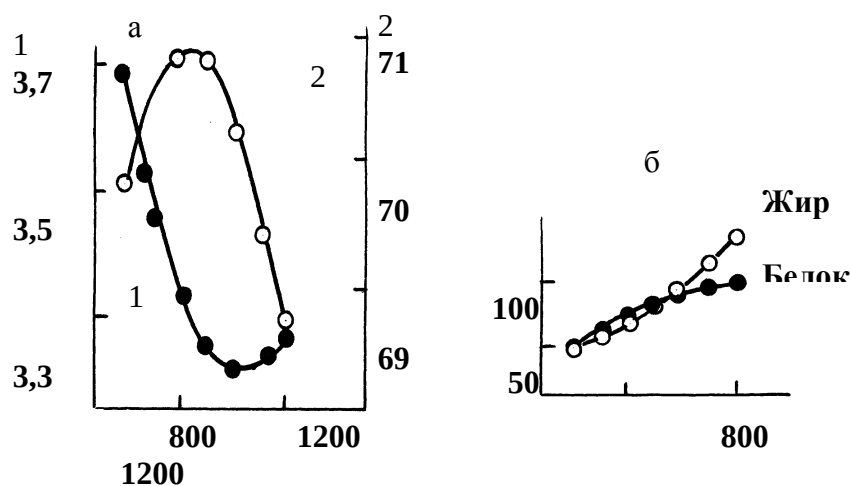


Рис. 8. Влияние уровня кормления, оцененного по среднесуточному приросту живой массы в интервале 50 – 500 кг, на эффективность использования энергии, выход съедобной мякоти туши, отложение белка и жира у бычков черно-пестрой породы (по: 56).

По оси ординат : а) 1 – затраты энергии на прирост, к.е./кг; 2 – выход съедобной мякоти туши, %; б) отложение в теле, г/сут.

В последние годы накапливаются данные, позволяющие предположить существование фундаментальных клеточных механизмов, обуславливающих кинетику насыщения белоксинтезирующих процессов при высокой обеспеченности организма энергией.

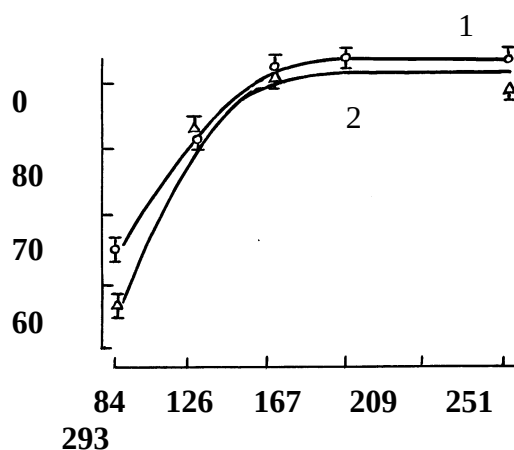


Рис. 3.2. Скорость синтеза белков тела и суточное отложение протеина у цыплят в возрасте 7 – 12 дней (в % от максимального наблюдаемого значения) в зависимости от уровня потребления обменной энергии (Muramatsu, 1990; Kita et al., 1989).

Так, зависимость скорости синтеза белков тела от уровня потребления энергии, выявленная в опытах на цыплятах в возрасте 7 – 12 дней, характеризовалась выходом на уровень плато, динамика отложения белка существенно не отличалась от этой зависимости, следовательно, скорость распада белков существенно не изменялась при варьировании потребления энергии (рис. 3.2) (Kita et al., 1989; Muramatsu, 1990).

Как уже отмечалось в предыдущей главе, простой факториальный расчет с разделением потребности в энергии на поддержание и прирост с коэффициентами, не зависящими от уровня кормления и генотипа, не способен предсказать зону оптимальной конверсии корма и депрессию эффективности конверсии за верхней границей этой зоны. Факториальная схема кажется ясной и понятной только на первый взгляд, но в ее простейшей форме она применима лишь в узком диапазоне условий, лишь для данного возраста и генотипа, при низком и умеренном уровне кормления. Экстраполяция этой схемы на другие генотипы, возраста и уровни кормления может давать неправильную оценку физиологических потребностей в питательных веществах и энергии.

Новые подходы к построению теории роста

Одной из первых попыток провести комплексный анализ взаимосвязи питания и генотипа у растущих животных, не прибегая к факториальному разделению потребностей, была работа Паркса (Parks, 1970), в которой автор

рассматривает рост не как функцию от времени, но как функцию от количества потребленного корма. Рост животного (dW/dt) описывается в виде произведения скорости потребления корма (dF/dt) на эффективность конверсии корма в прирост живой массы (dW/dF):

$$dW/dt = dW/dF \cdot dF/dt.$$

Эффективность конверсии и потребление корма были представлены в виде функций типа закона понижающейся отдачи, которые затем были проинтегрированы, что дало S-образную кривую, связывающую живую массу с возрастом. Двойное экспоненциальное уравнение Паркса хорошо согласуется с опытными данными и описывает наращивание живой массы как следствие зависящего от возраста потребления корма. Традиционная кривая роста заменяется трехмерной (в координатах W , F , t) ростовой траекторией, которая является функцией четырех основных параметров: A – живая масса в зрелом состоянии; C – потребление корма в стадии зрелости; AB – фактор эффективности, равный ожидаемому приросту при потреблении одной единицы корма и t^* – константа максимального аппетита по Броди. Уравнения роста Паркса были успешно применены для описания совершенно разных видов животных, при этом различия между животными объяснялись различием по одному или нескольким из четырех базисных параметров. Влияние различных условий эксперимента также эффективно описывалось в понятиях биологически интерпретируемых параметров роста и было показано, что теорию можно расширять, включая случаи ограниченного кормления. В последующей работе (Parks, 1982) автор описал эффекты влияния разного содержания протеина и энергии в рационе на соответствующие параметры. Было показано, что изменение уровня протеина в рационе при постоянном уровне энергии приводит к изменениям в AB , но не в значениях A , C или t^* , тогда как изменение в уровне энергии при постоянном уровне протеина приводит к изменениям в C или AB , но не в A или t^* . Были описаны также эффекты влияния температуры воздуха и генотипа на указанные параметры роста.

Необходимо отметить, однако, что применение уравнений Паркса требует постановки длительных опытов, включая многократные измерения живой массы, потребления корма, что связано с большими затратами. Уравнения роста могут быть расширены, включая предсказание прироста белка и жира у животных разных видов, разного пола и генотипа, растущих в разных условиях среды, при скармливании различных комбинаций кормов. Такой подход, однако, был бы дорогим, требующим больших затрат времени и тем не менее он не обеспечивает детального проникновения в биологические механизмы, лежащие в основе наблюдаемых реакций.

Группой американских исследователей был предложен другой подход, основанный на предположении, что первичные факторы, регулирующие рост организма, могут быть учтены в понятиях гиперплазии и гипертрофии, отражаемых соотношением содержания нуклеиновых кислот и белков в целом организме (Oltjen et al., 1985, 1986). Хорошая степень совпадения расчетных и экспериментально измеренных величин для растущих крыс и бычков была отмечена при использовании системы уравнений, учитывающих динамику пулов ДНК и белка всего тела. С помощью уравнений регрессии по прогнозным оценкам отложения белка оценивалась живая масса, параметры энергетического обмена, в том числе потребность на поддержание и рост. Хотя эта схема на первый взгляд кажется очень упрощенной, для практических

целей прогнозирования роста она оказалась более эффективной, по сравнению с существующими эмпирическими системами нормирования питания. В более детализированной схеме такого же типа использовались три переменные (ДНК, белок, липиды) для описания трех составляющих тела (туша, внутренние органы и жировые депо), отложение белка и жира описывалось балансовыми уравнениями с учетом скорости синтеза белков и скорости липогенеза, а также распада белков и липолиза (Di Marco et al., 1989).

Исследования, проведенные в нашей стране и за рубежом в последние годы, показали, что многие вопросы, в том числе и вышеперечисленные, касающиеся феноменологии и теории роста продуктивных животных, можно эффективно решать на основе разработки систем имитационных моделей. В частности, была разработана морфо-физиологическая концепция и имитационная модель роста животных (Черепанов, 1994).

Существенным выводом, вытекающим из анализа этой модели, является обоснование представления о стационарном характере молекулярно-клеточных механизмов накопления РНК и белка в мышцах в процессе нормального развития на большей части постнатального периода жизни (постоянство активности матричных синтезов и относительной скорости деградации макромолекулярных комплексов рибосом и миофибрилл). Иными словами, результаты анализа свидетельствуют о том, что многие закономерности в формировании массы мышц в онтогенезе, возможно, определяются эпигенетическими механизмами, которые можно описать в рамках биохимической кинетики без привлечения гипотезы о зависящем от возраста торможении экспрессии активных участков генома в мышечных клетках.

Замедление роста у половозрелых животных, согласно этой точке зрения, не связано с какими-либо переключениями в фундаментальных процессах синтеза белков и нуклеиновых кислот, но оно, по-видимому, предопределено набором видонеспецифических свойств макромолекулярных комплексов и кинетическими взаимоотношениями потоков и пулов. По мере увеличения общего пула белков на фоне неизменной активности белкового синтеза увеличиваются суммарные потери белка за счет внутриклеточного протеолиза (поскольку распад белка подчиняется кинетике первого порядка), так что темп отложения белка в ткани снижается до нулевого к моменту достижения стадии зрелости. Разумеется, сказанное относится к условиям сбалансированного питания при отсутствии каких-либо дисбалансов в обеспечении потребностей организма в питательных веществах, энергии и микродобавках.

Вторая причина возрастного торможения роста, по-видимому, связана с истощением способности к делению клеток в зонах продольного роста костей скелета и миосателлитов в соматической мышечной ткани.

Малая информативность показателей концентрации нуклеиновых кислот и отношения РНК:ДНК в мышцах вполне объяснима и прогнозируется в рамках модели, что связано с эффектом разведения и существованием тесной корреляции трансляционной активности рибосом с интенсивностью транскрипции локусов рДНК. Существование зоны оптимальной интенсивности роста также прогнозируется на модели, хотя положение этой зоны и выраженность эффекта для разных генотипов может быть разной (Черепанов, 1994).

Задачей следующего этапа наших исследований было попытаться применить этот подход для прогнозирования продуктивности бычков разных пород, т.е. была поставлена задача учесть в модельном описании значения внутренних параметров, отражающих породные морфофизиологические особенности разных генотипов и сопоставить теоретический прогноз с данными прямых измерений для растущих бычков двух пород - холмогорской и герефордской.

В базовой общебиологической модели наблюдаемые в опыте процессы роста мышечной ткани, скелета и всего тела прогнозируются на основе фундаментальных закономерностей биосинтеза нуклеиновых кислот и белков, клеточной гиперплазии и гипертрофии в скелетно-мышечной ткани с учетом взаимной корреляции роста органов и тканей. Поскольку первоначальная концепция и модель по мере получения новых подтверждений в эксперименте постепенно превращается в теорию, для ее развития и применения необходим определенный объем знаний. Поэтому в нижеследующем разделе мы приводим расширенное описание исходной концепции и общих положений модели роста.

Морфофизиологическая концепция роста

Габариты тела животного определяются линейными размерами костей скелета; объемные показатели – развитием скелетных мышц и упитанностью (отложением жира); масса тела зависит от общего объема и средней плотности тканей. Поэтому для формирования концептуальной модели наращивания массы мышц необходимо сформировать представление о движущих силах и причинно-следственных связей в процессе роста костной ткани и поперечнополосатых мышц.

Сразу после рождения на организм начинают действовать значительные гравитационные силы и происходит адаптивное развитие костей скелета, несущих основную весовую нагрузку. Трубчатые кости растут в длину только на концах, а не интерстициально, за счет деления клеток в зоне пролиферации эпифизарного хряща. Скорость продольного роста костей максимальна в ранние сроки постнатального развития, а в дальнейшем постепенно снижается, что обусловлено исчерпанием способности к делению хондробластов пролиферирующего пула. Поэтому скорость линейного роста скелета экспоненциально снижается с возрастом (табл. 3.6). Интересной особенностью роста костей в длину является относительно малая чувствительность темпа роста к снижению уровня питания (в пределах 20 – 30% от уровня физиологической потребности в энергии), тогда как прирост массы мышц в этих условиях значительно снижается.

Таблица 3.6

Параметры роста телок разных пород* (Nelsen et al., 1982)

Порода телок	A_H , см	B_H , см	k_H , 1/мес	A_W , кг	B_W , кг	k_W , 1/мес	Возр. п/зр.* , дни	ЖМ п/зр. , кг
Герефорд	123,7	72,5	.1015	949	459	.1156	407	232
Голштины	138,8	85,8	.1166	1006	533	.1131	328	237
Ангусы	122,4	65,4	.1036	883	453	.1198	343	227
Браманы	137,0	64,0	.1060	824	506	.0994	428	287
Джерсей	121,5	90,4	.1228	685	365	.1061	363	168

* $H = A_H - B_H \exp(-k_H t)$, $W = A_W - B_W \exp(-k_W t)$; H – высота в крестце, см; A_W – живая масса, кг; t – возраст, мес; возраст п/зр- – возраст достижения половозрелости; ЖМ п/зр. – живая масса на момент наступления половозрелости

Своими сухожильными концами мышцы обычно прикреплены к концам кости, поэтому растущая в длину кость постоянно растягивает мышцу, что само по себе оказывает стимулирующее действие на процессы биосинтеза. В мышцах, имеющих сложную внутреннюю структуру, в частности, в дву- и многоперистых мускулах зоной прикрепления мышечных волокон является соединительнотканый остов, передающий механические напряжения на кости от сокращающейся мышцы и от растущей кости на мышечные клетки.

Длина саркомера с возрастом не меняется, у всех млекопитающих длина саркомера приблизительно составляет 2,5 мкм, новые саркомеры добавляются на концах мышечных волокон (Burleigh, 1974). Количество мышечных волокон у данной особи в постнатальный период жизни постоянно, добавочные мионы, как правило, не образуются. Результаты опытов с применением меченых предшественников сократительных белков и ДНК указывают на то, что у растущих животных наиболее интенсивно метятся концы мышечных волокон, что говорит о повышенном синтезе белков и хроматина ядер. Подсчитано, что в период от рождения до 200-суточного возраста длина мышечных волокон у свиньи увеличивается в среднем на один саркомер каждые 20 минут (Swatland, 1978). Каким образом регулируется саркомерогенез, недостаточно ясно. Известно, что у растущих животных добавление новых саркомеров подавляется при иммобилизации конечности с помощью гипсовой повязки. Однако если мышцу иммобилизовать в растянутом состоянии, образуется на 20-30% саркомеров больше, если в укороченном состоянии — на 40% меньше, после снятия гипса в течение 4-х недель число саркомеров возвращается к норме (Goldspink, 1981; Williams, Goldspink, 1971).

Несомненно, что влияние костной системы и мышц взаимное. Механические усилия, передающиеся через сухожильные окончания на кость, вызывают изменение массы и архитектоники скелетного материала. Вследствие пьезоэлектрических свойств кости компрессия костного материала сопровождается образованием зон электропотенциала, инициирующего процессы ремоделирования, роста кости в толщину и ее минерализации (Harris, Neany, 1969). Влияние механической нагрузки на динамику поперечного роста кости хорошо документировано и отражено, в частности, в концепции «механостата» (Frost, 1987).

Рост мышечных волокон в поперечнике происходит, по-видимому, в основном за счет увеличения числа миофибрилл. Когда растущие

миофибриллы достигают толщины, близкой к максимальной, они продольно расщепляются. Новые молекулы актина, миозина и минорных белков, синтезируемые на рибосомах саркоплазмы, путем самосборки образуют тонкие и толстые миофиламенты, которые встраиваются на поверхности миофибрилл. Находясь в жидкокристаллической структуре миофибриллы в динамическом равновесии, миофиламенты могут мигрировать внутрь, диссоциировать, распадаться (Burleigh, 1974; Millward et al., 1981; Morkin, 1970). Сократительная активность стабилизирует молекулярную структуру миофибрилл, при отсутствии сокращений усиливаются процессы внутриклеточной деградации белков мышц (Burleigh, 1974).

Число рибосом в мышечной клетке ограничено регуляторными возможностями ядер, поэтому общий темп синтеза белков в мышцах, а следовательно, и темп поперечного роста мышечного волокна зависит от дозы генов, т.е. от общего числа ядер. Число ядер в каждой мышечной клетке в период от рождения до зрелого состояния значительно возрастает. Общее количество ДНК, накопленное в скелетной мышце в постнатальный период жизни, составляет не менее 60-85% для таких животных, как свиньи и крысы (Harbison et al., 1976; Winick, Noble, 1966) и не менее 98% для птицы (Moss, 1968). У отдельных видов животных, различающихся по массе в 10000 раз (например, мышь и лошадь), отношение массы мышц к общему содержанию ДНК в мышцах отличается не более чем в 2 раза. На основании этих данных было высказано предположение, что масса мускулатуры, по-видимому, определяется числом мышечных ядер (Burleigh, 1974). Во всяком случае можно предположить, что процессы мультипликации ядер могут играть роль фактора, ограничивающего общий рост скелетно-мышечной ткани.

Считается, что источником добавления новых ядер в процессе нормального роста мышечных волокон является деление клеток-сателлитов (миосателлитоцитов), располагающихся между плазмалеммой и базальной мембраной и имеющих морфологические признаки «дремлющих» или покоящихся клеток (Moss, Leblond, 1970, 1971; Данилов, Клишов, 1982). Замедление роста мышц с возрастом отчетливо коррелирует со снижением пролиферативной способности миогенных клеток, выделенных из мышечной ткани животных разного возраста (Schultz, Lipton, 1982). В опытах, проведенных на крысах с использованием ^3H -тимидина, было показано, что миосателлитоциты делятся митозом, образуемая дочерняя клетка может сливаться с мионом (Schultz, Lipton, 1982; Moss, Leblond, 1970). У человека в возрасте от 7 до 73 содержание ядер сателлитных клеток составляет примерно 4% от общего числа мышечных ядер (Клишов, Данилов, 1980).

Некоторые авторы ставили под сомнение роль миосателлитоцитов в накоплении новых ядер в условиях нормального роста (Galavazi, Szirmai, 1971). Возможно, что представление о том, что ядра мышечных волокон не делятся, происходит из-за технических трудностей анализа большого числа ядер, поскольку сравнительно низкий темп увеличения пула ДНК в мышцах в сочетании с малой длительностью фазы деления может иметь следствием очень малую вероятность обнаружения делящихся ядер (Burleigh, 1974). В качестве одного из аргументов в пользу представления о возможности amitotического деления ядер мышечных волокон А.А. Клишов считает феномен образования цепочек из многих десятков и сотен ядер, наблюдающихся иногда в реактивно измененных волокнах, особенно в области прикрепления их к сухожилию (Клишов, 1971). Тем не менее большое количество данных, полученных разными

исследователями, дают основание предполагать, что амитотические деления мышечных ядер редки в ходе нормального роста, а новые ядра появляются в основном в результате деления миосателлитоцитов, хотя само это событие может рассматриваться и как первая стадия репарационного процесса, развивающегося в ответ на аварийный сигнал, который может быть связан с обычной сократительной активностью (Burleigh, 1974).

В условиях физической нагрузки, в особенности при использовании субмаксимальных напряжений в изометрическом режиме, наблюдаются признаки размножения миогенных элементов и клеточной гиперплазии (Кондаленко и др.1981; Shiaffino et al., 1976). Хотя признаки расщепления мышечных волокон достаточно часто наблюдаются в этих условиях (Резвяков и др., 1980), более детальное исследование с применением трехмерной реконструкции по серийным срезам показывает, что мышечные волокна расщепляются, как правило, с одного конца и, по-видимому, никогда не расщепляются полностью по всей длине (Goldspink, 1981; Онтилл, Клубер, 1983).

Некоторые клеточные события, наблюдающиеся в этих условиях, вероятно могут иметь отношение к механизмам нормального роста мышц, поскольку известно, что мышечная активность представляет собой одно из существенных условий, определяющих накопление мышечной массы. Об этом говорит, в частности, тот факт, что рабочая гипертрофия может развиваться вне зависимости от наличия гормона роста и инсулина (Goldberg et al., 1975). Простое пассивное растяжение эмбриональных мышечных трубочек в условиях *in vitro* вызывает быструю активацию натриевых насосов с последующей стимуляцией транспорта аминокислот и белкового синтеза (Vandenburg, Kaufman, 1981). На высокий пролиферативный потенциал зрелой мышечной ткани указывают данные о накоплении ДНК в гипертрофирующейся мышце. У взрослых петухов, которым подвешивали к крылу груз массой 180 г, общее содержание ДНК в широчайшем мускуле спины через 7 дней увеличивалось в 2 раза (Laurent, Sparrow, 1977). Отношение белок: ДНК в начальный период снижалось, но через 60 дней уже не отличалось от контроля (Laurent et al., 1978).

Установлено, что добавочные ядра появляются не только на концах мышечных волокон, но и на всем протяжении миома. Темп мультипликации ядер наиболее высокий на первых стадиях постнатального развития, с возрастом снижается и существенно зависит от уровня питания (Swatland, 1977). Таким образом, в динамике увеличения с возрастом общего содержания ДНК в мышцах следует выделить две составляющие: одна связана с процессом саркомерогенеза, который, в свою очередь, зависит от скорости роста костей в длину, вторая обусловлена изменением средней численности ядер на единицу длины мышечного волокна. Данные по линейной концентрации ядер мышечных волокон у взрослых животных разных видов и в динамике у растущих крыс приведены в табл. 3.7 и 3.8.

Таблица 3.7

Число ядер на единицу длины мышечного волокна (на 100 мкм) в скелетных мышцах у взрослых животных разных видов (Burleigh, 1980).

Вид животных	Медленные гликолитические МВ	Быстрые оксидативные МВ	Авторы
Мыши		6,7 - 8,0 (L)	Cardasis, Cooper, 1975
«»	4,1 (L)	3,8 (L)	Williams, Goldspink, 1971
Крысы	8,2 (T)	4,9 - 7,2 (T)	Schmalbruch, Hellhammer, 1977
«»	12,7 (T)	5,0 (T)	Kelly, 1978
«»	15,5 (T)	6,5 - 9,7 (T)	Burleigh, 1977
«»		8,6 - 10,1 (L)	«»
Куры		10,1 - 20,0 (L)	Knizetova et al., 1972
«»		22,4 (T)	Montgomery et al., 1964
Свиньи		9,5 (T)	Swatland, 1977
Человек		6,3 (L)	Landing et al., 1974
Крупный рогатый скот		4,5 - 8,3 (L)	Burleigh (unpublished)

(L) - продольный срез; (T) - поперечный срез.

Таблица 3.8

Рост мышечных волокон в поперечнике и количество ядер на единицу длины волокна в разных мускулах у крыс (Layman et al., 1980).

Возраст, дни	Soleus	Plantaris	Extensor digitorum longus	Biceps brachii
Диаметр МВ, мкм				
25	24,1	21,8	19,3	21,9
53	47,9	44,5	32,2	36,7
81	53,4	51,5	37,2	37,4
109	59,2	54,3	40,4	40,6
165	59,0	55,3	48,3	49,5
Число ядер на 100 мкм длины МВ				
25	10,9	8,3	7,0	9,5
53	19,6	20,0	8,2	14,5
81	27,5	23,1	11,0	15,3
109	25,0	23,1	11,0	18,7
165	31,4	20,8	13,6	16,5

Рост мышц имеет место, когда темп синтеза клеточного материала превосходит скорость его внутриклеточной деградации. В наблюдаемые изменения массы мышечной ткани в разных условиях опыта в принципе могут вносить вклад оба компонента белкового обмена — как синтез, так и распад. Так, например, у цыплят, растущих с разной скоростью вследствие различной сбалансированности рациона по аминокислотам, скорость синтеза белков в грудной мышце была одинаковой, а задержка роста была обусловлена пропорциональным увеличением темпа деградации белков (Matsuura et al., 1978). С другой стороны, при гипертрофии мышц, вызванной статической нагрузкой, скорость синтеза белков увеличивалась на 50%, тогда как скорость деградации изменялась незначительно (Laurent, Sparrow, 1977).

Белковый синтез является сложным многоэтапным процессом, который может быть лимитирован многими компонентами, включая рибосомы, аминоацил-тРНК, мРНК, факторы инициации, элонгации и терминации,

нуклеозидтрифосфаты и различные ионы. Более того, факторы, влияющие на общий клеточный метаболизм, такие как pH, гормональный статус или наличие специфических активаторов также могут влиять на белковый синтез. Поэтому в зависимости от цели анализа необходимо дифференцированно оценивать роль факторов, контролирующих синтез специфических белков, например, путем обеспечения специфическими мРНК, и факторов, контролирующих общую белоксинтезирующую активность клетки, например, уровнем содержания рибосом (Austin, Kay, 1982; Авцын, Шахматов, 1979). Общая скорость белкового синтеза зависит от содержания рибосом и эффективности трансляции, которая характеризуется количеством аминокислот, полимеризующихся в единицу времени на одну рибосому.

Уровень рибосом и белков восполняется их синтезом и теряется за счет внутриклеточной деградации. Деградация белков в мышечной ткани осуществляется несколькими системами, включая лизосомы и нейтральные протеазы (Millward, 1980). Скорость деградации индивидуальных белков (V_d) можно определить в виде произведения показателя, характеризующего относительную подверженность к распаду данного белка (k_d) и содержания данного белка в цитоплазме (P): $V_d = k_d \times P$ (Millward et al., 1981). Иными словами, сложный многоэтапный процесс распада белков формально может быть представлен реакцией первого порядка.

В мышечной ткани существует небольшой пул быстрообновляющихся свободных миофиламентов (Etlinger, Zak, 1974). Это согласуется с современными воззрениями, предполагающими существование метастабильного состояния для всех новосинтезированных клеточных белков. Такое состояние характеризуется повышенной подверженностью к протеолизу в период, предшествующий их структурной интеграции (Weatley, 1982). Это представление согласуется также с данными о том, что деградация мышечных белков во многих случаях усиливается вместе с синтезом в ответ на стимуляцию роста, что на первый взгляд может показаться парадоксальным (Bates, Millward, 1981).

Присутствие в ткани белковых фракций, резко различающихся по скорости обновления, затрудняет оценку средней скорости обмена тотального белка с использованием радиоизотопной метки, поскольку полученные в опыте значения при использовании разной длительности экспозиции могут быть различными. Если под скоростью синтеза белков понимать общую скорость синтеза полипептидов, включая синтез быстрообновляющихся фракций, то эту величину, по-видимому, можно оценить лишь в кратковременном опыте (при экспозиции 20-40 минут). Значения скорости обновления тотального белка, полученные в эксперименте длительностью в несколько часов, характеризуют, в основном, медленнообновляющиеся фракции белков (Черепанов, 1985). Правомерность того или иного подхода к оценке величины белкового синтеза, очевидно, зависит от цели анализа. Вклад быстрообновляющихся белков важно учитывать при оценке энергетической стоимости белкового синтеза, тогда как для целей прогнозирования роста мышц достаточно оценить обновление основной массы структурных белков, исключая минорные фракции с аномально высокими значениями констант деградации.

Таким образом, предварительный анализ дает нам основание предположить, что в долгосрочном плане в процессе роста, по-видимому, осуществляется следующая причинно-следственная цепочка событий. В результате деления хрящевых клеток в растущей кости и клеток-сателлитов в

скелетной мышце в конечном итоге формируется общая длина мышечных волокон и общий пул ядер (одна из переменных функциональной системы) (рис.3.3).

Количество рибосом в мышечном волокне в долгосрочном аспекте формируется как итог двух составляющих: 1) скорости появления в саркоплазме функционально зрелых рибосом (г рРНК/сут) как итогового результата считывания участков генома, кодирующих рибосомальную РНК (рибосомных генов), сборки субъединичных комплексов в ядрышках и транспорта их в саркоплазму и 2) скорости распада рибосом (г рРНК/сут), которая зависит от величины пула рибосом и от относительной скорости их деградации («стабильности» рибосом). Точно так же формирование пула белков в клетке зависит от активности рибосом и стабильности белков мышц (см Приложение 2). Такое представление согласуется с результатами кинетического анализа процесса трансляции, которые также показывают, что скорость белкового синтеза может быть представлена в форме двух сомножителей — количества всех рибосом системы и удельной скорости прочтения мРНК (Потапов, Ельская, 1986, Ельская и др., 1990).

Поскольку концентрация белков в мышце мало меняется с возрастом и в среднем составляет 20% от массы сырой ткани, накопление белков определяет и наращивание массы мышц. Общая масса скелета зависит от роста костей в длину и от компрессионной нагрузки, связанной с деятельностью мышц. Масса мышц, скелета и жировых депо в совокупности составляет массу туши — главного компонента живой массы (рис. 3.3):

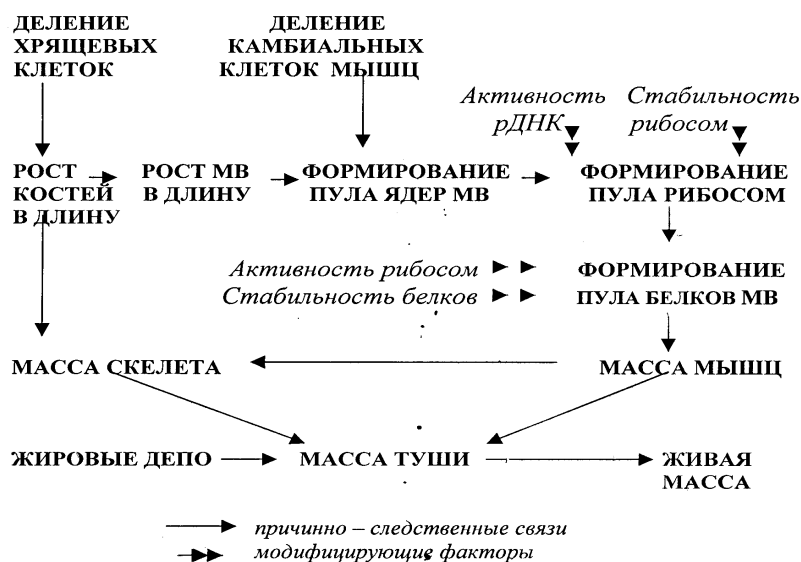


Рис. 3.3. Схематическое представление морфофизиологической концепции роста.

Теоретическое описание таких сложных процессов, как процессы роста и развития, не может быть реализовано иначе, как только методом последовательного приближения. Вышеприведенная схема выполняет функцию первого приближения. В данном случае она применяется исключительно для

описания физиологически нормального роста, т.е. при условно оптимальном питании, исключаящем какие-либо дисбалансы в обеспечении потребностей организма растущего животного в питательных веществах и микродобавках. Варьируемым показателем здесь принимается только уровень питания, характеризуемый потреблением доступной для обмена энергии по отношению к потребности в энергии для поддержания основных физиологических функций.

Физиолого-биохимические предпосылки параметризации модели роста

Как следует из вышеизложенного, рассматриваемая концепция предполагает, что лидирующим звеном в наращивании массы скелетных мышц является процесс мультпликации ядер, ответственный за накопление пула ДНК, с последующим формированием пула рибосом и осуществлением белкового синтеза. Необходимо, однако, отметить, что имеющиеся в литературе данные о взаимоотношениях ядерного и цитоплазматического компонентов в мышечной ткани допускают и иную трактовку. Некоторые исследователи считают, что первичным процессом является накопление цитоплазматических структур, а размножение ядер происходит по механизму восстановления «нормального ядерно-цитоплазменного отношения» (Данилов, 1975). Для пролиферирующих клеток известно существование внутриклеточных факторов, которые служат своего рода индикатором готовности к делению, так что по достижении в процессе роста клетки некоторой минимальной пороговой концентрации запускается процесс удвоения генома и митотического деления (Fantès et al., 1975; Koshland, 1989). Хотя в отношении непролиферирующих клеток поперечнополосатых мышц и нельзя исключить возможности существования какой-то аналогичной системы ауторегуляции численности ядер, некоторые имеющиеся данные свидетельствуют о том, что если этот контур регуляции и существует, то в ряде случаев он, по-видимому, находится в разомкнутом состоянии. Аргументы в пользу такого предположения состоят, в частности, в следующем.

Во-первых, в случае переходного состояния, например, в процессе развития рабочей гипертрофии мышц, сначала наблюдается быстрый подъем содержания в ткани РНК и ДНК, а затем медленное увеличение содержания белка (Laurent, Sparrow, 1977). Второй аргумент связан с анализом формы распределения числа ядер на единицу длины мышечного волокна в зависимости от площади поперечного сечения. В ряде случаев верхняя граница этого распределения оказывается выпуклой, а нижняя — плоской при общей вытянутости корреляционного эллипса вдоль линии регрессии (Burleigh, 1977). Такая форма распределения, по-видимому, в большей степени согласуется с кинетической схемой, включающей появление новых ядер с последующим накоплением цитоплазматических структур, но не наоборот. Наконец, нельзя не принимать во внимание существование большого класса системных факторов, регулирующих численность популяции ядер мышечных волокон и непосредственно стимулирующих деление миоцеллюлитов (Allen et al., 1984; Campion, 1987; Florini et al., 1977; Allen et al., 1979; Mulvaney et al., 1988; White et al., 1988).

Необходимо отметить, что вышеприведенная схема не противоречит представлениям о возможном влиянии факторов цитоплазматического роста на размножение ядер. В данном случае принято раздельное введение параметров,

описывающих мультипликацию ядер и белоксинтезирующую активность ($k_p^*(Q)$; $ag(Q)$), однако это не исключает возможности существования какого-то общего механизма, связывающего эти два процесса. Несомненно, что дальнейшие исследования могут выявить дополнительные факторы и взаимосвязи, которые можно будет учесть и соответствующим образом модифицировать вышеприведенные количественные соотношения.

В последние годы накапливается все большее количество экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что скорость синтеза белков в мышцах у разных видов животных, рассчитанная на единицу содержания нуклеиновых кислот, примерно одинакова и не зависит от возраста при нормальном сбалансированном питании, хотя она может заметно варьировать, если уровень питания меняется (Bates et al., 1981; Kang et al., 1985; Laurent et al., 1978; Lewis et al., 1984; MacDonald, Swick, 1981; Millward et al., 1981) (табл. 3.9, 3.10, 3.11).

В работе (Millward, 1978) изучали возрастную динамику синтеза и распада белков скелетных мышц у крыс двух линий, контрастных по скорости роста. Удельная скорость синтеза белков мышц (г/сут *г ДНК) на протяжении большей части постнатального периода жизни (в пределах временного срока от 0,06 до 0,8 общей длительности жизни) практически не меняется с возрастом и у крыс двух контрастных линий была практически одинаковой. Относительная скорость распада белков мышц у медленнорастущей линии в ранний постнатальный период была заметно выше, хотя в последующие временные сроки у животных двух линий она была практически одинаковой, составляя в среднем 4,5%/сут (табл. 3.10). Отношение РНК:ДНК в мышечной ткани у растущих крыс было практически одинаковым при высоком и низком уровне кормления (Millward et al., 1975) (табл. 3.11).

Таблица 3.9

Скорость синтеза белков скелетных мышц на единицу массы ДНК и рРНК у разных видов животных (Lund, Decken, 1984)

Вид животных	Синтез белков в мышцах, г в сутки на:		ДНК/РНК	Живая масса, кг
	мг ДНК	мг рРНК		
Свиньи	0,969	0,193	0,199	60
Лошади	1,332	0,151	0,130	500
Ягнята	1,124	0,179	0,164	25
Взрослые овцы	0,905	0,175	0,197	50
Телята	1,256	0,232	0,193	
Молодые бычки-кастраты	1,065	0,205	0,228	500
Телята шароле	0,931	0,218	0,239	260
Быки	1,170	0,217	0,186	700

Таблица 3.10

Возрастная динамика синтеза и распада белков скелетных мышц у крыс двух линий, контрастных по скорости роста (Millward, 1978).

Линии	Возраст, дни	Доля средней длительности жизни	Тот. ДНК, мг	Белок : ДНК	Синтез белка г/сут *г ДНК	Отн. распад белка, %/сут.
Медленно растущая линия	23	0,031	0,35	141	40	22,5
	46	0,063	0,88	167	27	13,1
	65	0,089	0,90	255	29	9,8
	130	0,178	1,18	402	21	4,6
	330	0,452	2,13	502	21	4,1
Быстрорастущая линия	25	0,069	0,70	167	26	9,8
	32	0,088	1,26	1,80	27	9,5
	52	0,143	1,75	290	21	4,4
	101	0,277	2,44	400	21	4,1
	320	0,880	2,69	452	20	4,5

Были также получены данные, указывающие на отсутствие заметных возрастных изменений активности синтеза белков в мышечной ткани, выраженной на единицу содержания РНК, у растущих бычков (Черепанов, Тюпаев и др., 1989). Постоянство удельной скорости синтеза белков мышц у растущих бычков было также подтверждено измерениями трансляционной активности полисом, выделенных из мышцы бычков разного возраста, в условиях *in vitro* (Алфимцева, 1990).

О такой же закономерности говорят и результаты оценки белоксинтезирующей активности скелетных мышц с использованием ^{15}N (Тюпаев, 1990). У животных разного возраста и с разной массой тела (от 25 кг у ягнят до 700 кг у быков) не было отмечено существенных различий по удельной скорости синтеза белков мышц (на 1 г РНК или ДНК) (Lund et al., 1984).

Таблица 3.11

Рост скелетных мышц и трансляционная активность у растущих крыс при разном уровне кормления (Millward et al., 1975).

Возраст, дни	Вес, г	РНК:ДНК	Белок: ДНК	Белок тотальный, мг	Акт. РНК, г белка/г РНК* с
Высокий уровень кормления					
23	37	2,1	141	49	19,2
46	70	1,9	167	145	14,2
65	116	2,1	255	230	13,8
130	233	2,1	402	453	10,1
330	511	3,1	740	1074	11,5
Низкий уровень кормления					
30	17	1,0	80	20	11,4
60	35	2,9	282	73	11,0
120	195	2,1	384	325	11,8
185	209	2,1	438	470	14,4
330	276	2,7	595	570	9,1

Темп обновления белков всего тела также не различается у взрослых животных разных видов и составляет в среднем $15-17 \text{ г/кг}^{0,75} \cdot \text{сут}$ (Millward et al., 1981) (табл. 3.12). Это согласуется с данными о сходстве

аминокислотного состава белков тела и относительной величины потока свободных аминокислот у разных видов животных (Reeds, Loble, 1980) (табл. 3.13). При очень больших различиях общего потребления с кормом и абсолютной величины метаболического потока аминокислот их отношение сравнительно постоянно и в среднем для разных видов животных составляет 30 – 40%, т.е. величина суммарного двунаправленного потока аминокислот между внеклеточной и внутриклеточной фазами примерно в три раза больше их поступления с кормом.

Характерной особенностью скелетномышечной ткани является то, что относительная скорость деградации белков мышц, наиболее высокая у новорожденных, довольно быстро снижается с возрастом и в дальнейшем не изменяется вплоть до достижения стадии зрелости (MacDonald, Swick, 1981; Millward et al., 1975; Millward, 1978, 1980). Такая же возрастная динамика отмечена для удельной активности катепсина Д в скелетных мышцах (Gilbreath, Trout, 1973). У растущих бычков относительная скорость деградации белков мышц, оцененная по экскреции 3-метилгистидина с мочой, снижается в первые месяцы постнатального периода жизни, а в последующие возрастные сроки поддерживается на постоянном уровне 1,0 — 2,0 %/сутки (Черепанов и др., 1989).

Таблица 3.12

Относительная скорость обновления белков всего тела у взрослых животных разных видов (Millward et al., 1981).

Вид животных (взрослые)	Живая масса, кг	Скорость обновления белков	
		г/сут	г/кг ^{0,75} * сут
Крысы	0,350	7,7	16,7
Кролики	3,6	39	15,0
Овцы	63	351	15,7
КРС	500	1700	16,1

Общий оборот белка в теле для разных видов $P = 14,7 W^{0,53}$ (г белка /сутки) , где W - живая масса, кг.

Таблица 3.13

Среднее содержание незаменимых аминокислот в белках всего тела и метаболический поток аминокислот у разных видов животных (Reeds, Loble, 1980).

Аминокислоты тела, г /16 г N	Крысы	Свиньи	КРС	Овцы
Треонин	3,8	3,9	4,0	4,0
Валин	5,5	5,8	5,9	5,1
Изолейцин	3,4	3,8	2,8	2,8
Лейцин	6,5	6,6	6,9	6,8
Тирозин	2,8	2,6	2,6	2,6
Фенилаланин	3,7	3,8	3,6	3,5
Лизин	7,6	7,1	6,4	7,1
Вид животных	Живая масса	Поток, г/сутки	Потребление: поток	

Крысы	0,20	16	0,36
Кролики	0,8	25	0,43
Свиньи	60	756	0,40
Овцы	63	440	0,25
Человек	76	465	0,27
Корова	500	2200	0,27

Вышеперечисленные закономерности, касающиеся возрастных изменений синтеза и распада макромолекул, а также роли ядер в процессах поперечного роста мышечных волокон, наблюдаются у таких разных видов животных, как птицы, мыши, крупный рогатый скот, что подтверждает отмеченное ранее исследователями глубокое сходство мышечной ткани соматического типа у всех позвоночных, также как и общность основных закономерностей гистогенеза скелетной мускулатуры у разных видов животных (Кнорре, 1961).

Имеющиеся опытные данные по количественной оценке биосинтеза белков и нуклеиновых кислот, полученные преимущественно на лабораторных животных с применением радиоизотопной метки, помогают выстроить общие контуры концепции роста, однако они недостаточны для прогнозирования роста животных в широкой области условий, в частности при вариации уровня питания. Хотя сведения об измерении активности рибосом при разном уровне питания в литературе отсутствуют, ряд косвенных данных указывает на то, что эта зависимость нелинейная и характеризуется выходом на уровень плато при интенсивном кормлении (Kita et al., 1989; Oltjen et al., 1986; Sorensen, Foldager, 1988; Whittemore, 1986; Muramatsu, 1990) (см. рис. 3.2).

Кроме того, необходимо иметь в виду, что определенный базовый темп синтеза клеточных белков сохраняется при потреблении корма на уровне поддержания и при голодании (Muramatsu, 1990). С учетом общей корреляции интенсивности транскрипции рибосомных генов и трансляционной активности, отмеченной ранее рядом исследователей (Maurer-Schultze, 1982, Nomura et al., 1984), аналогичную зависимость можно предположить для «активности» ДНК, т.е. для скорости образования нуклеопотеидных комплексов — предшественников рибосом в ядре. Если речь не идет о сильном дефиците эссенциальных аминокислот или энергии, темп наращивания массы мышц, по-видимому, в большей степени зависит от вариации скорости матричных синтезов, нежели от изменений относительной скорости внутриклеточной деградации макромолекул (Austin, Kay, 1982; Brown et al., 1981; Lewis et al., 1985; MacDonald, Swick, 1981; Reeds, Fuller, 1983).

В соответствии с общей схемой имитационного моделирования на данном этапе необходимо сформулировать некоторую минимальную совокупность связанных между собой базисных внутренних соотношений, которые достаточно инвариантны, т.е. сохраняются у всех генотипов и во всех условиях среды, отличаясь в каждом конкретном случае лишь количественными значениями параметров. На последующих этапах значения этих параметров необходимо оценить с помощью тех или иных измерений или специальных приемов идентификации (Черепанов, 1998). Поскольку базисная структура модели будет при этом одна и та же, некоторые системные свойства и особенности поведения, общие для разных версий, различающихся по этим параметрам, можно уяснить на одной конкретной версии модели.

Рассмотренные выше обобщения были получены на модели с параметрами, адаптированными для бычков черно-пестрой породы (Черепанов, 1994).

В таблице 3.14 приведен перечень таких базисных инвариантных взаимосвязей, которые используются в вычислительной модели в качестве аксиоматического ядра для прогнозирования роста скелетных мышц.

Для применения вышеизложенных фундаментальных взаимосвязей в ходе конкретных вычислений используется описание роста некоторой средней, «эталонной» мышцы с коэффициентом аллометрического роста, равным единице и усредненными, типичными для основной массы скелетных мышц структурно-функциональными параметрами. Так, по данным наших исследований, у новорожденных бычков диаметр мышечных волокон составляет в среднем 20 мкм, а среднее количество ядер на единицу длины 200 ядер/см. Относительное количество немышечных ядер в период роста составляет 30-35%, относительный объем, занимаемый мышечными волокнами в объеме органа 85% (Черепанов и др., 1989, 1990).

Таблица 3.14

Базисные инвариантные соотношения в процессе роста скелетных мышц (аксиоматика модели роста).

Базисные соотношения	Размерность
1. ЧИСЛО МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН ПОСТОЯННО	
2. СИНТЕЗ БЕЛКОВ ПРОПОРЦИОНАЛЕН СОДЕРЖАНИЮ РИБОСОМНОЙ РНК В МЫШЦАХ	г белка/сут
3. АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗА БЕЛКОВ ЗАВИСИТ ОТ УРОВНЯ ПИТАНИЯ С ЭФФЕКТОМ НАСЫЩЕНИЯ	г белка/ г РНК* сут
4. ДЕГРАДАЦИЯ БЕЛКОВ ПРОПОРЦИОНАЛЬНА ИХ СОДЕРЖАНИЮ В ТКАНИ	г белка/сут
5. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ДЕГРАДАЦИЯ БЕЛКОВ МЫШЦ ВЫСОКАЯ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ, ЗАТЕМ СНИЖАЕТСЯ И ПОСТОЯННА В ХОДЕ РОСТА	1/сут
6. СИНТЕЗ рРНК ПРОПОРЦИОНАЛЕН СОДЕРЖАНИЮ ДНК	г РНК/сут
7. АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗА рРНК ЗАВИСИТ ОТ УРОВНЯ ПИТАНИЯ С ЭФФЕКТОМ НАСЫЩЕНИЯ	Г РНК/г ДНК* сут
8. РАСПАД рРНК ПРОПОРЦИОНАЛЕН ИХ СОДЕРЖАНИЮ	г РНК/сут
9. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ДЕГРАДАЦИЯ рРНК ПОСТОЯННА	1/сут
10. ЛИНЕЙНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ЯДЕР МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН ЗАВИСИТ ОТ УРОВНЯ ПИТАНИЯ С ЭФФЕКТОМ НАСЫЩЕНИЯ	

Среди исследованных трех мускулов бычков значение коэффициента роста, близкое к единице, было отмечено для длиннейшего мускула спины. Если он равен 1, то прогнозируемая масса «эталонной» мышцы, умноженная на некоторый постоянный множитель, дает значение массы всей мякоти. Показатели энергетики на уровне организма и потребности в протеине оцениваются по прогнозируемым изменениям химического состава тела с использованием эмпирических и полуэмпирических соотношений (рис. 3.4). Схема вычислений приведена в Приложении 2.

В процессе составления и параметризации вычислительной схемы были использованы еще несколько дополнительных концептуальных положений,

помимо вышеизложенных. В частности принималась гипотеза о том, что значение энергетической переменной Q не меняется с возрастом при кормлении вволю, а при нормированном потреблении энергии (при одной и той же кратности по отношению к уровню поддержания) величина Q также не меняется с возрастом при условии сбалансированности рациона по всем основным факторам. Кроме того, было принято, что отложение жира является независимым процессом по отношению к росту мышц и характеризуется S-образной динамикой процентного содержания жира в пустой массе тела с параметром роста, зависящем от величины Q .

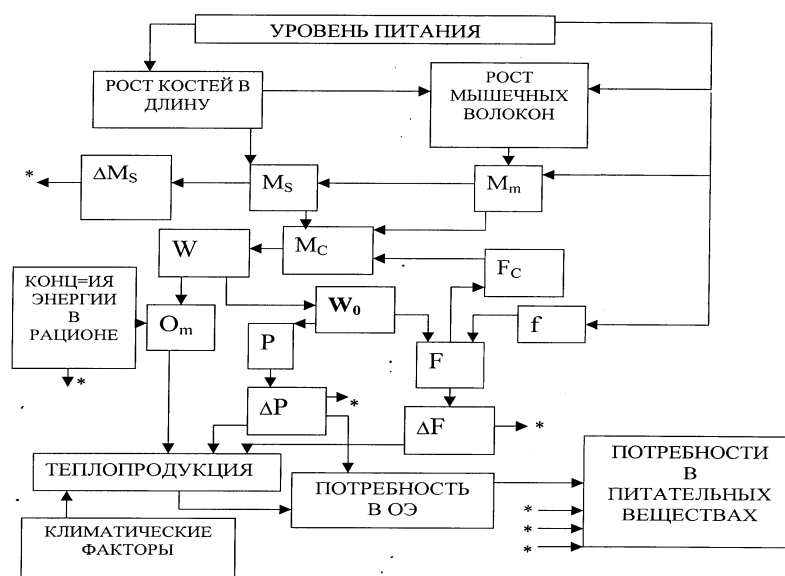


Рис. 3.4 Структурная схема имитационной модели роста животных.

Правильность этих и других использованных положений проверялась путем сопоставления прогнозируемых зоотехнических и биохимических показателей с данными фактических измерений, проведенных в разных условиях эксперимента (Черепанов, 1994) и в научно-хозяйственном опыте (Черепанов, Агафонов, 1994; Gabel et al., 1990). Хотя численные значения биохимических параметров оценивались по данным исследований, проведенных преимущественно на тканевом и клеточном уровне, а морфологические показатели измерялись в ограниченном диапазоне (в период выращивания и откорма) оказалось, что модель дает правильный прогноз динамики роста и отложения белка и жира у растущего скота и свиней при ее экстраполяции вплоть до стадии зрелости. Таким образом, не прибегая к регрессионным аппроксимациям кривых роста, к закону поверхности Рубнера, факториальным схемам расчленения потребностей на арифметические суммы компонентов и другим эмпирическим схемам и основываясь лишь на биологически интерпретируемых и экспериментально проверяемых описаниях, оказалось возможным объяснить на единой основе и спрогнозировать не только кривую общего роста (так наз. уравнения, или

вернее сказать, функции Броди, Ферхлюста, Гомпертца и т.д.), но и сложную динамику взаимодействия морфофизиологических процессов, лежащих в основе эмпирически наблюдаемых взаимосвязей между факторами питания, возрастными изменениями состава тела и особенностями генотипа животных.

Прогнозируемое для разных значений входной переменной Q отложение белка с использованием концепции идеального протеина нетрудно перевести в оценку чистых потребностей в отдельных эссенциальных аминокислотах для любого возрастного срока, уровня питания и генотипа. Под генотипом здесь имеется в виду набор генетически обусловленных константных для данного индивида морфофизиологических параметров, таких как линейный размер костей скелета в зрелом состоянии (пролиферативный потенциал хондробластов в ростовой зоне костей), омускуленность (число мышечных волокон), скороспелость (оцениваемая по темпу развития жировой ткани и костей скелета), стабильность макромолекул (констант распада) и др. В табл. 3.15 приведен пример прогноза потребности в лизине растущих и откармливаемых свиней, сделанный на основе имитационной модели роста свиней, адаптированной для крупной белой породы и помесей крупная белая х ландрас (Черепанов, 1992). Для сравнения в таблице приведены рекомендованные усредненные нормы лизина для пяти возрастных групп (Рядчиков и др., 2000).

Таблица 3.15

Сравнение прогнозных оценок потребности растущих свиней в лизине с рекомендованными усредненными нормами (Рядчиков и др., 2000)

Живая масса, кг	Отложение белка в теле*, г/сут	Отложение лизина в теле, г/сут	Потребление сухого вещества, кг/сут	Норма лизина по прогнозу**, % от СВ	Практические рекомендации для указанной живой массы, % от СВ
4,75	40	3,24	2,06	1,70	5 кг 1,8
9,06	50	4,05	2,19	1,28	5 – 18 кг
16,3	80	6,48	2,25	1,26	1,2
21,4	110	8,91	2,36	1,14	8 – 50 кг
42,6	140	11,34	2,52	1,04	0,84
61,6	160	12,96	2,72	0,92	50 – 90 кг
83,7	160	12,96	2,98	0,78	0,63
106	150	12,15	3,32	0,65	90 – 120 кг
129	130	10,53	3,72	0,53	0,54
149	110	8,91	4,92	0,44	

Примечания: * для перевода суточного отложения белка в единицы отложения лизина использовался коэффициент 0,081 г лизина/ г белка тела (Рядчиков и др., 2000);

** использован коэффициент эффективности использования лизина корма на отложение в теле, равный 0,50.

При сравнении прогнозных оценок с рекомендованными нормами, приведенными в табл. 3.15, можно видеть хорошее совпадение по динамике снижения величин потребности по мере роста живой массы. Некоторое

расхождение абсолютных значений в области максимального роста связано с более высокими планируемыми приростами живой массы в данном конкретном варианте расчета по модели (около 1000 г/сут в интервале живой массы 60-130 кг, возраст достижения 100 кг живой массы –155 дней)), в сравнении с рекомендованным вариантом. Кроме того, возможны некоторые отклонения в связи с породными типами, использованными при подготовке рекомендаций. В данном случае важно отметить принципиальную возможность прогноза потребностей в незаменимых аминокислотах для любого возрастного срока в динамике для животных различного конституционального типа и разной скороспелости. Технические приемы «привязки» базовой прогностической системы к конкретному генотипу предстоит разрабатывать, что составляет большой самостоятельный этап работы. Возможность такой привязки была показана ранее на примере прогнозирования динамики энергетических потребностей молодняка скота с учетом полового диморфизма (Черепанов и др., 1993). В нижеследующем разделе описаны некоторые аспекты адаптации модели роста для бычков разных пород.

Адаптация модели для разных пород

На основе обобщения литературных данных были обоснованы конституционально-метаболические параметры для привязки базовой модели роста молодняка крупного рогатого скота для холмогорской и герефордской пород (Черепанов, Матвеев, Еримбетов, 2001). В сравнении с крупными породами молочного направления (включая холмогорскую породу), герефорды отличаются меньшими размерами тела, более быстрым ростом и созреванием скелета и жировой ткани, меньшей потребностью в обменной энергии на поддержание, более высокими показателями омускуленности.

С другой стороны, по ряду базовых гистофизиологических и биохимических показателей межпородные различия незначительны и эти показатели характерны для всех представителей рода *Bos Taurus*. В отношении мышечной ткани к числу таких относительно константных параметров можно отнести удельную активность рибосом для данного уровня питания (г белка/ г РНК*сут) и транскрипционную активность локусов рибосомальной ДНК (г РНК/г ДНК*сут), стабильность основных классов макромолекул, зависимость скорости макромолекулярных синтезов от энергетических параметров и ряд других параметров и соотношений.

Таблица 3.16

Значения параметров базовой модели, модифицированные для бычков холмогорской и герефордской пород.

Порода	Кп	H ₀₀	H ₀	n [^]	L4	L6	L10
Холмогорская	0,0035	160	75	10*10 ⁶	0,036	1x10 ⁻⁴	0,366
Герефордская	0,0045	140	65	11*10 ⁶	0,031	1,5x10 ⁻⁴	0,260

Расшифровка параметров приведена в Приложении 2 и в примечаниях к нижеприведенному фрагменту модели.

Поэтому на первом этапе работы стояла задача выбрать по-возможности самое минимальное количество базовых интерьерных и экстерьерных параметров, по которым (судя по имеющимся литературным данным) различаются животные холмогорской и герефордской пород с тем, чтобы модифицировать базовую модель. После введения соответствующих числовых значений в модель и прогона вычислительной программы можно получить прогноз продуктивных качеств и физиологических потребностей в энергии и протеине в динамике для разных возрастных периодов дорастивания и откорма, сопоставив прогноз с данными фактических измерений.

В качестве входной энергетической переменной в модели используется безразмерная величина Q , характеризующая энергетический статус клеток скелетных мышц, темпы роста скелета и жировых депо.

Для привязки общей модели к двум контрастным генотипам были модифицированы 7 из 34 параметров (см. нижеприведенный фрагмент модели и табл. 3.16).

Фрагмент модели, модифицированный при ее адаптации для двух генотипов:

$$dH/dt = (k_n^* Q^2 / (1+Q^2))(H_{00} - H)$$

$$N^{\wedge} = n^* L \ n^{\wedge}$$

$$M_s = L_4 H M m^{0,5}$$

$$df/dt = 1.6 \cap f (f_{\infty} - f)$$

E – обменная энергия, МДж/сут

E_m – потребность в ОЭ на поддержание, МДж/сут

H – высота в холке, см (H_{00} - для зрелого животного)

F_c – содержание жира в туше, кг

$n^{\wedge}$ - число мышечных волокон в «эталонной» мышце

n^* - число ядер на 1 см длины мышечного волокна

$R^{\wedge}$ - содержание РНК в «эталонной» мышце, г

$P^{\wedge}$ - содержание ДНК в «эталонной» мышце, г

f – относительное содержание жира в «пустой» массе тела, %

(f_{00} – для зрелого животного = 40% для обеих пород).

$N^{\wedge}$ - общее число ядер в «эталонной» мышце

L – средняя длина волокон «стандартной» мышцы, см

M_s – масса скелета, кг ; M_m – масса мышц, кг

Прмечание: подчеркнуты параметры, имеющие разные численные значения для двух пород (табл. 3.16)

После введения начальных значений пяти переменных состояния (табл. 3.17) и уровня питания Q проводился прогон модели с последующим сравнением расчетных и фактических данных по зоотехническим и физиологическим показателям.

Табл. 3.17

Начальные значения внутренних переменных (переменных состояния) модели для бычков двух пород в возрасте 10 мес.

Показатели породы	$n^*(0)$	$R^*(0)$	$P(0)$	$f(0)$	$Fc(0)$
Холмогорская	426,11	0,78	377,32	7,34	3.89
Герефордская	426,11	0,78	377,24	10,9	5.52

При этом была отмечена удовлетворительная степень совпадения прогноза и данных измерений по живой массе, суточным приростам живой массы, обменной энергии, затратам обменной энергии на 1 кг прироста живой массы и убойным качествам для бычков исследованных пород (табл. 3.18, 3.19). По теплопродукции отмечено некоторое систематическое отклонение, что, возможно, связано с особенностями метода измерения (масочный метод).

Табл. 3.18

Сопоставление прогноза и опытных данных по показателям обмена энергии.

Показатели	Холмогоры		Герефорды	
	12 мес	14 мес	12 мес	14 мес
ОЭ, МДж				
ПРОГНОЗ	60,9	75,0	58,8	73,3
ОПЫТ	63,7±3,5	79,5±0,8	58,1±2,6	74,3±0,5
Теплопродукция, МДж				
ПРОГНОЗ	49,1	59,8	43,4	53,4
ОПЫТ	40,8±1,5	50,3±1,0	36,9±0,5	45,7±1,4
ОЭ на 1 кг привеса				
ПРОГНОЗ	62,0	72,0	59,8	69,9
ОПЫТ	62,7±2,5	73,3±1,0	56,4±1,7	68,0±3,0

Табл. 3.19

Сопоставление прогноза и опытных данных по динамике живой массы бычков двух пород.

Показатели	Возраст, мес						
	10	11	12	13	14	15	15,5-16
Холмогоры							
ЖМ, кг							
Прогноз	220,7	250,0	280,5	312,0	344,5	377,6	410,6
Опыт	220±3	249±3	276±5	315±6	347±6	381±6	401±7
Привес, г							
Прогноз		1000	1030	1070	1090	1100	
Опыт		967	900	1300	1070	1130	
		±210	±290	±360	±406	±423	
Герефорды							
ЖМ, кг							
Прогноз	211,0	239,8	270,1	301,7	334,5	367,8	401,1
Опыт	215±5	238±6	263±6	302±7	333±7	364±3	385±4
Привес, г							
Прогноз		980	1030	1070	1100	1110	
Опыт		767	830	1300	1030	1030	
		±390	±426	±450	±170	±337	

После того, как была апробирована адекватность модели по основным зоотехническим показателям, она была использована для прогнозирования изменений химического состава тела (жир и белок тела) и потребностей в энергии и протеине для двух генотипов. Эти показатели, как известно, трудно оценить в динамике на одних и тех же животных прямыми измерениями в эксперименте – для измерений химического состава тела с нужной точностью требуется специальная дорогостоящая аппаратура (компьютерные томографы, радиометрическая аппаратура и т.д.), для оценки потребностей в питательных веществах необходимы специальные длительные физиологические опыты с достаточной численностью выборки. С другой стороны, если модельная система проверена на адекватность по контролируемым в опыте показателям, она может использоваться для прогноза в большой области условий и сочетаний внешних факторов.

В интервале 11 – 15 мес для бычков холмогорской породы, судя по прогнозу, характерна большая величина общего содержания белка в теле и более высокий среднесуточный прирост белка (табл. 3.20).

Табл. 3.20

Динамика отложения жира и белка в теле у бычков двух пород (прогноз).

Возраст, мес	11	12	13	14	15
Холмогоры					
Отложение жира, кг/сут	0,14	0,18	0,21	0,25	0,29
Отложение белка, кг/сут	0,13	0,14	0,14	0,14	0,13
Жир тела, кг	17,1	21,8	27,6	34,4	42,5
Белок тела, кг	37,2	41,2	45,3	49,5	53,5
Энергия белка, Мдж/сут	3,12	3,17	3,21	3,20	3,13
Герефорды					
Отложение жира, кг/сут	0,23	0,28	0,33	0,38	0,43
Отложение белка, кг/сут	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11
Жир тела, кг	24,9	32,5	41,7	52,4	64,7
Белок тела, кг	34,0	37,4	40,8	44,2	47,4
Энергия белка, Мдж/сут	2,65	2,66	2,64	2,58	2,47

По прогнозируемой эффективности конверсии ОЭ корма в продукцию исследованные породы различаются, но ранг этих пород оказывается разным при использовании разных критериев эффективности (затраты энергии на кг живой массы, на кг или МДж продукции, на МДж или кг отложенного белка) (табл. 3.21).

Табл. 3.21

Затраты энергии корма на 1 кг прироста живой массы, на 1 МДж продукции и на 1 МДж отложенного белка у двух пород (прогноз по модели).

Показатели	Возраст, мес				
	11	12	13	14	15
Холмогоры					
МДж ОЭ корма/кг привеса	57,4	62,0	66,8	72,0	78,4
МДж ОЭ корма/МДж прод.	5,53	5,40	5,28	5,17	5,08
МДж ОЭ корма/МДж отложенного белка	17,5	19,2	21,1	23,4	26,3
Герефорды					
МДж ОЭ корма/кг привеса	55,3	59,8	64,6	69,9	75,9
МДж ОЭ корма/МДж прод.	4,12	4,01	3,92	3,87	3,85
МДж ОЭ корма/МДж отложенного белка	20,5	23,3	26,3	29,8	34,1

Заключение

Таким образом, анализ показывает, что сравнительная оценка откормочных качеств исследованных пород путем ранжирования их по конверсии обменной энергии корма в продукцию зависит от выбранного критерия продуктивной эффективности. По данным исследования, проведенного на конкретных генотипах скота, можно сделать следующие выводы: 1) по затратам обменной энергии на 1 кг прироста живой массы в

возрасте 11-15 мес холмогорская и герефордская породы существенно не различаются (57-78 и 55-76 МДж/кг соответственно); 2) затраты обменной энергии корма на 1 МДж продукции больше у бычков холмогорской породы (5,5-5,1 и 4,1-3,8), т.е. по этому критерию приоритет имеет герефордская порода; 3) затраты обменной энергии корма на 1 МДж отложенного белка ниже у холмогорской породы (17-26 и 20-34 соответственно), т.е. в этом отношении холмогорская порода более выгодна при производстве мяса. Поскольку существуют значительные внутривидовые различия (компактный, высокорослый, низкорослый типы и т.д.), сделанные заключения относятся лишь к исследованному типу холмогорской породы и для других внутривидовых типов они могут быть несколько иными. Тем не менее сделанные общие выводы согласуются с имеющимися эмпирическими обобщениями по вопросу сравнительной биологической эффективности конверсии корма в мясную продукцию для молочных и мясных пород (Smith et al., 1976; Susmel et al., 1986; Ferrell, Jenkins, 1985).

В проведенных исследованиях было получено определенное подтверждение первоначально принятой рабочей гипотезы о том, что разные породы характеризуются биологической унитарностью (сходством) по большому числу базовых цитофизиологических параметров и взаимосвязей и различаются по сравнительно немногочисленным параметрам, в большей части относящимся к макроуровню, т.е. по таким, как габариты тела, содержание мышечной и жировой ткани, скороспелость и др.

Применение этого подхода на практике, например, для прогнозирования размеров потребностей в питательных веществах и энергии для животных разных генотипов возможно в следующей последовательности. Сначала на данном типе идентифицируется небольшое число необходимых морфофизиологических параметров путем проведения измерений на животных, использования табличных данных по породной или иной характеристике, путем поиска в базах данных и т.д. Полученные численные значения вводятся в вычислительную программу для ее адаптации к конкретному генотипу вместе с информацией по кормам, условиям содержания и по другим входным переменным. Модифицированная таким образом базовая модель в принципе (в рамках разработки общего научного метода) позволяет получить прогноз динамики роста и размеров физиологических потребностей животных данного конкретного генотипа в конкретных условиях содержания и кормления.

В отличие от эмпирического метода, такой системно-физиологический подход может дать прогноз продуктивного действия кормовых средств для любого генотипа, в том числе для еще не существующего в природе, что бывает необходимо, например, для обоснования планируемого стандарта породы или для выбора путей биотехнологического воздействия и получения генетически измененных животных. Уже сейчас бывают ситуации, когда оказывается, что при генно-инженерных манипуляциях или при других биотехнологических воздействиях не наблюдается ожидаемого эффекта просто потому, что обычный рацион для данного животного оказывается недостаточным по какому-то фактору (например, по протеину). В настоящее время становятся доступными препараты, изменяющие соотношение мышечной и жировой ткани в пределах одних и тех же значений живой массы и суточного прироста (например, бета агонисты – кленбутерол и родственные ему препараты). Использование табличных данных по нормам и рационам при

этом заведомо неэффективно, а разрабатывать нормативы обычным эмпирическим методом для каждого такого случая практически невозможно.

Предлагаемая нами методология к оценке и прогнозированию физиологических потребностей работает и в этих ситуациях. В процессе испытаний препаратов, рекомендуемых для применения в животноводстве, обычно всегда устанавливается количественная мера сдвигов в составе туши для рекомендуемых доз. Если эти данные ввести в модель, можно получить прогноз потребностей в энергии и протеине в динамике для разных сроков выращивания и откорма (Черепанов и др., 1999). Такой же прогноз можно получить для любого генотипа с известным (или планируемым) конституционально-метаболическим статусом. Изложенный подход представляет собой один из первых конкретных вариантов теории питания, адекватного потребностям разных генотипов. Наличие такого работающего теоретического аппарата дает опорную точку для более плодотворного продвижения теории и позволяет сконцентрировать внимание на другой важной проблеме – проблеме съема нужной информации на животных, т.е. измерения этих ключевых цитофизиологических параметров с последующим введением их в модель.

Для этого необходимо постепенно перестраивать мышление экспериментаторов и специалистов, обращая большее внимание на вопросы теории и методологии. Конечно, необходимы и измерения валовых показателей, и данные по картине крови, и вычисления эмпирических регрессий, но желательно параллельно этому обращать внимание на те аспекты, важность которых обоснована теорией. По этому поводу известные специалисты по вопросам питания животных Ван Соэст и Сниффен пишут: «Эмпирические связи, которые не имеют под собой ясной научной основы – это плохой материал для построения ценных моделей в области питания. Однако исследователи очень неохотно, с внутренним сопротивлением используют физические и химические принципы и не обращают внимания на необходимость лучшего объяснения явлений и совершенствования методов в своем рвении получить как можно больше наблюдательных фактов в прямых опытах на животных» (Van Soest P.J. et al., 1988).

Природа, как известно, не склонна выставлять для обозрения (и измерения) свои самые сокровенные сущности. То, что наиболее важно в теории, часто бывает невозможно измерить непосредственно, например, общее число мышечных волокон или транскрипционную активность локусов рДНК у данного бычка. Но к этому, как это было показано выше, можно подойти по-иному, найти косвенные подходы, тесты и получить важные обобщения, работающие и в данной конкретной ситуации. Следуя этой логике рассуждений, необходимо искать подходы к количественной оценке состояния функциональных подсистем, к отслеживанию адаптивно-регуляторных изменений, к разработке экспрессных тестов и измерению наиболее информативных ключевых метаболических параметров с последующей привязкой модели к конкретным условиям для решения конкретных практических вопросов.

Глава 4. Процессы пищеварения у жвачных: модель биоценоза преджелудков

Введение

По мнению специалистов-экспертов, наиболее перспективным способом прогнозирования переваримости и питательной ценности кормов в составе рациона для жвачных животных в настоящее время является системное моделирование процессов пищеварения и всасывания субстратов. В рамках этого подхода по данным ингредиентного состава рациона, включающим характеристику химических фракций клетчатки, крахмала, протеина, с учетом физической формы кормов с помощью субмодели рубцового пищеварения прогнозируются потоки всасывания основных субстратов (Smith, 1970; Black et al., 1980; Beever, 1981; Beever et al., 1981; France et al., 1982; Murphy et al., 1986; Baldwin et al., 1987; Argyle, Baldwin, 1988; Gill et al., 1989; Danfaer, 1990; Neal et al., 1992; Черепанов, Кузина, 1993; Grathwol, 1993; Dijkstra, 1992; Dijkstra et al., 1992; Bannink, DeVisser, 1997).

Количественное описание процессов микробной ферментации в принципе возможно на основе существующих методов, используемых в области микробиологической промышленности (Гачок, 1987; Калюжный, 1990). Поскольку содержимое преджелудков есть не что иное, как биоценоз, методы микробиологической кинетики должны быть при этом дополнены приемами агрегатного представления составляющих экосистемы (Кан, 1989; Полуэктов, 1991), т.е. необходимо обобщенное описание ключевых объектов и процессов.

Первые работы по моделированию биоценоза преджелудков у жвачных были проведены (опубликованы) в 70-х гг. Учитывая сложную, многофакторную и во многих аспектах недостаточно изученную природу процессов пищеварения, создание исследовательских версий должно предшествовать разработкам прикладных прогностических моделей. На первом этапе ставились следующие задачи: выбор разумного уровня детализации описания, интеграция имеющегося материала экспериментальных исследований, уточнение частных взаимосвязей и параметров, исследование математических свойств модельной системы (в отношении устойчивости решения, идентификации параметров, робастности оценок и др.) и исследование прогностической ценности модели.

Первые разработанные версии модели, как выяснилось, удовлетворительно предсказывали поступление питательных веществ в кишечник при изменении состава рациона, в частности, при использовании протеина корма, обработанного формальдегидом (Beever, 1981). Было показано, что выход доступных для обмена протеина и энергии очень чувствителен к изменению степени расщепляемости белка, скорости эвакуации содержимого рубца и количества АТФ, доступного для микробного синтеза, а при низком содержании азота в рационе – к поступлению азота со слюной и к уровню аммиака в рубце, который используется для роста микроорганизмов. Вместе с тем, для некоторых рационов было выявлено расхождение между предсказанным и фактическим выходом, что, как выяснилось несколько позднее, было связано с недостаточной изученностью определенных аспектов рубцового пищеварения, касающихся, в частности, рециркуляции эндогенного азота, взаимосвязей

между скоростью эвакуации содержимого рубца, составом и потреблением сухого вещества рациона и др. В последующие годы проводились более углубленные и прицельные исследования по этим и другим аспектам.

В настоящее время динамические модели функций рубца частично уже находят применение в практических системах нормирования питания жвачных (Russel et al., 1992). Поэтому появляется задача «инвентаризации» имеющихся разработок с целью облегчить их практическое использование в той мере, в какой они это допускают. Хотя в концептуальном плане опубликованные варианты имеют много общего, в деталях структуры уравнений и в значениях параметров они различаются между собой, поэтому не всегда ясно, с чем связано выявляемое различие в прогнозных оценках. В работе (Bannink, De Visser, 1997) было проведено теоретическое исследование различных модифицированных версий модели рубца в сравнении с прототипом (Baldwin et al., 1987; Danfaer, 1990; Dijkstra et al., 1992). При этих модификациях параметры были выбраны так, чтобы условия среды для микробной ферментации были одинаковыми для разных вариантов модели. Судя по полученным данным, количественные вариации в значениях этих параметров оказывают заметное влияние на эффективность ферментации, на метаболизм субстратов и процессы микробиального синтеза. С другой стороны, если разные версии сходны по исходной концепции, по общей структуре уравнений и дают сходные прогнозныe оценки для некоторого класса рационов, это не исключает того, что в других условиях могут возникнуть различия, коль скоро математические описания деталей внутренних механизмов у них различаются. Поэтому необходимо, как подчеркивают авторы, продолжать теоретические и экспериментальные исследования.

Одна из возможных областей применения моделей рубцового пищеварения – прогнозирование эффективности мероприятий по защите кормового протеина. В последние годы было показано, что защита протеина от деградации в рубце не является какой-то панацеей, как предполагалось на ранних этапах этих исследований и само по себе скармливание труднодеградируемого протеина во многих ситуациях не дает большой прибавки в продукции молочного белка (см. гл. 2). Одна из причин этого может быть в том, что защищенный протеин не гарантирует обеспечения нужного соотношения всасывающихся аминокислот. С другой стороны, добавка слишком большого количества нерастворимого протеина ограничивает поступление свободных аминокислот и растворимых углеводов (в зависимости от того, что заменяется в основном рационе данной добавкой) для синтеза микробного белка. Поэтому может создаваться такая ситуация, что чем больше «защищенных» аминокислот поступает в кишечник, тем меньше будет поступление микробного белка. Поэтому необходимо более детально определять условия, касающиеся растворимости и деградируемости кормового протеина. Несомненно, что наличие имитационной модели позволит сэкономить средства, затрачиваемые на проведение обширных и не всегда эффективных эмпирических исследований, и ускорит совершенствование системы протеинового питания молочного скота.

Модель

Рассмотрение всех аспектов рубцового пищеварения не входит в задачи настоящей работы. Многие вопросы, относящиеся к этой большой теме, рассмотрены в специальных изданиях (Piatkowski, 1975; Алиев, 1980;

Потоковые диаграммы, связанные с обменом структурных и растворимых углеводов, приведены на рис. 4.2 – 4.4. Кружками обозначены пулы рубцового содержимого, стрелками – потоки вещества, для каждого потока приведены символичные обозначения (P – входные потоки, U – выходные потоки для данного пула) и на противоположной стороне от стрелки – формулы для расчета соответствующего потока, как правило, в зависимости от концентрации субстрата.

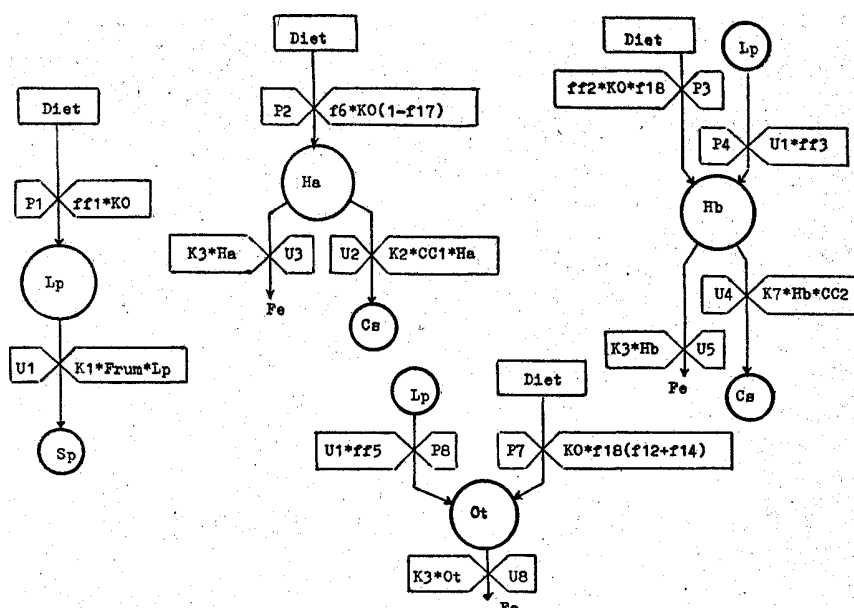


Рис. 4.2. Фрагмент системной модели биоценоза рубца с диаграммами потоков, связанных с превращением крупных частиц (Lp) в мелкие частицы (Sp), обменом альфа-гексоз (крахмала) (Ha), бета-гексоз (холоцеллюлозы) (Hb) и лигнина (Ot). Diet – рацион. Полная расшифровка обозначений приведена в Приложении 3.

В процессе жвачки крупные частицы корма (Lp) превращаются в мелкие (Sp) частицы клетчатки, крахмала, нерастворимого протеина (Pi) и лигнина Ot ($Sp = Ha + Hb + Pi + Ot$). Скорость эвакуации составляющих Sp из преджелудков характеризуется одной и той же величиной относительной скорости эвакуации. Для коров $k3 = 1,45$ 1/сут (0,06 1/час).

В процессе микробной ферментации часть крахмала (альфа-гексозы, Ha) и холоцеллюлозы (бета-гексозы, Hb) переходит в пул растворимых углеводов (Cs), скорость этого процесса зависит от концентрации как Ha (Hb), так и микроорганизмов, адсорбированных на Ha (CC1) и на Hb (CC2) (потоки U2 и U4, рис. 4.2).

В процессе ферментации растворимых углеводов (Cs, рис. 4.3) образуются ЛЖК (поток U9), скорость этого процесса зависит как от концентрации Cs в жидкой фракции (CC5), так и от концентрации микроорганизмов в этой фазе (CC4).

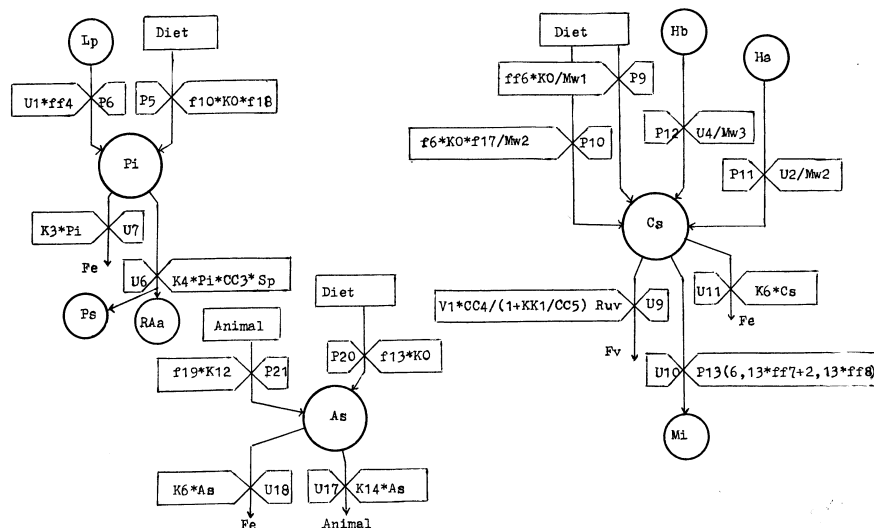


Рис. 4.3. Фрагмент системной модели биоценоза рубца с диаграммами потоков, связанных с обменом растворимых углеводов (Cs), нерастворимого протеина (Pi) и растворимой золы (As). Diet – рацион. Расшифровка обозначений приведена в Приложении 3.

Скорость эвакуации Cs определяется произведением пула Cs на константу скорости эвакуации $k6 = 3,5$ 1/сут (0,146 1/час).

От скорости ферментации растворимых углеводов (поток U10) зависит темп роста микробной популяции, величина P13 (образование микробной массы, кг/сут) зависит от скорости образования АТФ (ff7 и ff8 -- доля микроорганизмов, растущих в отсутствие и при наличии аминокислот соответственно).

Источником образования ацетата (RAc, рис. 4.4) служат растворимые углеводы, отчасти - аминокислоты жидкого содержимого (RAa) и ацетат, содержащийся в корме (Diet).

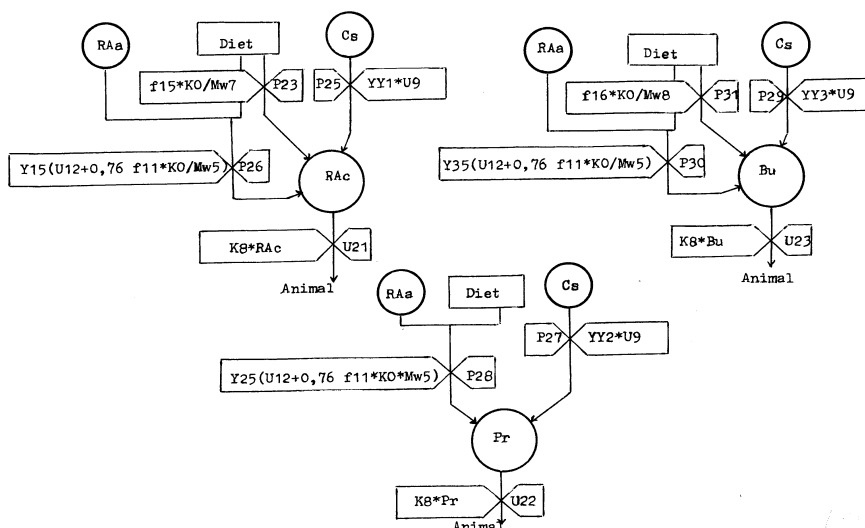


Рис. 4.4. Фрагмент системной модели биоценоза рубца с диаграммами потоков, связанных с обменом ацетата (RAc), бутирата (Bu) и пропионата (Pr). Расшифровка обозначений приведена в Приложении 3.

Скорость образования ацетата из Cs определяется скоростью ферментации растворимых углеводов (U_9 , рис. 4.2) и величиной относительной продукции ацетата в этом процессе YY_1 . $YY_1 = Y_{11} ff_9 + Y_{12} ff_{10} + Y_{13} ff_{11} + Y_{14} ff_{12}$, где $ff_9 = P_9/P_{24}$ -- доля ферментированных углеводов, образованных из Cs, $ff_{10} = (P_{10} + P_{11})/P_{24}$ -- доля ферментированных углеводов, образованных из крахмала ($P_{24} = P_9 + P_{10} + P_{11} + P_{12}$ -- общая скорость образования растворимых углеводов), ff_{11} , ff_{12} -- доля ферментированных углеводов, образованных из гемицеллюлозы и целлюлозы соответственно, Y_{11} , Y_{12} , Y_{13} , Y_{14} -- стехиометрические коэффициенты образования ацетата из ферментированных углеводов, источником которых были растворимые углеводы рациона, крахмал, гемицеллюлоза, целлюлоза соответственно. Скорость всасывания ацетата определяется произведением пула RAc на константу скорости $k_8 = 12,2$ 1/сут.

Источники пропионата (Pr) и бутирата (Bu) -- растворимые углеводы, пропионовая (масляная) кислота, содержащаяся в кормах, и аминокислоты рубцового содержимого. Полная схема вычислений и остальные потоковые диаграммы приведены в Приложении 3.

Как видно из приведенных диаграмм, образование каждого субстрата в рубце является результатом сложных динамических взаимодействий химических и физических компонентов содержимого. В целом этот сложный процесс воспроизводится аналитически путем решения системы совместных дифференциальных уравнений, отдельные компоненты которых в виде потоков вещества представлены на диаграммах (рис. 4.2-4.4). В системе учитываются следующие пулы: крупные частицы (Lp), альфа-гексозы (Ha), бета-гексозы (Hb), нерастворимый протеин (Pi), растворимый протеин (Ps), лигнин (Ot), растворимые углеводы (Cs), свободные аминокислоты (RAa),

аммиак (Am), растворимая зола (As), длинноцепочечные жирные кислоты (Fl), ацетат, пропионат, бутират (RAc, Pr, Bu), общая микробная масса (Mi), микроорганизмы, связанные с Na и Hb (MiNa, MiHb) (рис. 4.5).

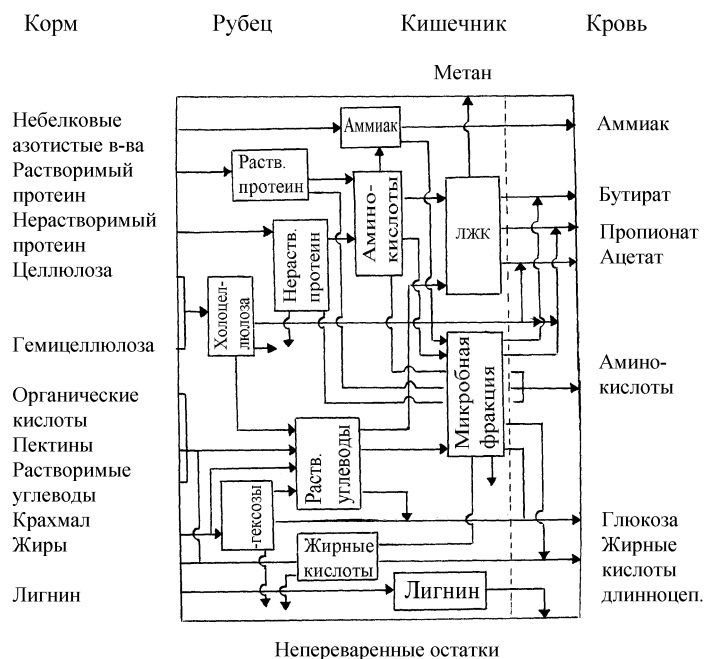


Рис. 4.5. Общая структура системной модели биоценоза рубца. С левой стороны приведен список входных переменных – химических компонентов рациона; в правой – субстраты, всасывающиеся в кишечнике (потоки всасывания субстратов – выходные переменные модели); в центре, обведенном рамкой – основные пулы и потоки вещества, учитываемые в модели.

Исследование взаимодействий и ассоциативных эффектов на уровне рубцового пищеварения.

Известно, что питательность отдельного корма не является неизменной в разных рационах и при разной сочетаемости кормов (Hichtanen, 1991; Moore et al., 1997; Moss et al., 1992). Однако выявить и учесть взаимодействия кормов и их химических составляющих в составе рациона (ассоциативные эффекты) опытным путем очень трудно.

Для изучения поведения модели, для сопоставления предсказаний модели с известными из опыта данными и для исследования вариабельности показателей питательной ценности рациона с учетом взаимодействия между нутриентами на уровне пищеварения у коров мы использовали описанную выше системную модель, адаптированную для коров. Были проанализированы 9 рационов, состав которых приведен в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Состав рационов (% химических ингредиентов в сухом веществе рациона, валовая энергия и содержание сырого протеина)

Ингредиент	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сахара	6	0	5	5	15	4	18	2,4	2,4
Органические кислоты	5	5	2	2	2	4	4	0,8	0,8
Пектины	6	6	5	5	5	3	3	2,6	2,5
Жир	4	4	3	3	3	5	5	1,8	2,9
Крахмал	25	25	3	3	3	44	30	31,2	32,3
Гемицеллюлоза	9	9	20	20	20	5	5	12,6	12,5
Целлюлоза	18	18	30	30	20	10	10	17,3	16,1
Растворимый протеин	4	4	1	1	1	6	6	7,2	6,9
Нерастворимый протеин	8	8	1	1	1	6	6	10,7	11,1
Небелковые азотистые вещества	3	3	2	12	12	3	3	2,3	2,1
Лигнин	4	10	20	10	10	2	2	5,6	5,4
Растворимая зола	4	4	4	4	4	4	4	2,7	2,4
Нерастворимая зола	4	4	4	4	4	4	4	2,8	2,6
Валовая энергия, МДж	265	271	270	260	257	267	264	275	280
Сырой протеин, %	15	15	4	14	14	15	15	20,2	20,1

Краткая характеристика рационов:

- 1 - соотношение грубых и концентрированных кормов 50:50;
- 2 - рацион, аналогичный 1-му, но без сахаров; СВ компенсировано за счет лигнина;
- 3 - безконцентратный рацион; СВ компенсировано за счет клетчатки;
- 4 - рацион, аналогичный 3-му, но с добавкой небелкового азота;
- 5 - рацион, аналогичный 4-му, но с добавкой сахаров;
- 6 - высококонцентратный рацион;
- 7 - рацион, аналогичный 6-му, но уменьшена доля крахмала, увеличена доля сахара;
- 8 - то же, но увеличена доля протеина за счет снижения жира и крахмала; увеличена доля легкоферментируемого крахмала в крахмале рациона;
- 9 - рацион, аналогичный 8-му, но уменьшена доля легкоферментируемого крахмала.

Стационарные значения коэффициентов переваримости и потоков всасывания основных субстратов, полученные на модели для 9 рационов, приведены в табл. 4.2.

Эффекты взаимодействий оценивались по величине разброса точек при анализе парных взаимосвязей между содержанием питательных веществ в рационе и прогнозируемыми характеристиками рубцового пищеварения.

Преимущество модельного эксперимента в такой постановке, как мы полагаем, состоит в следующем. В прямых опытах на животных действуют четыре типа источников вариабельности:

- 1) паратипическая вариабельность (условия содержания и др.);
- 2) ассоциативная - действие одного кормового фактора зависит от уровня другого (других) факторов;
- 3) параметрическая – индивидуальные вариации общих физиологических параметров, таких как объем рубца, всасывающая поверхность, активность ферментов и др.
- 4) ошибки измерения.

Таблица 4.2

Выходные данные системной модели рубца - коэффициенты переваримости и потоки всасывания основных субстратов у коров для 9 рационов при суточном потреблении сухого вещества 15 кг

Показатель	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Общая переваримость:									
Энергии	0,61	0,57	0,32	0,32	0,41	0,67	0,67	0,62	0,62
Азота	0,68	0,70	0,70	0,86	0,83	0,68	0,67	0,69	0,71
Органических веществ	0,57	0,53	0,26	0,33	0,41	0,63	0,62	0,59	0,60
Переваримость в рубце:									
Холоцеллюлозы	0,65	0,64	0,28	0,35	0,51	0,69	0,70	0,68	0,68
Крахмала	0,78	0,77	0,92	0,94	0,94	0,75	0,77	0,84	0,74
Потоки всасывания, моль/сут:									
Глюкоза	5,0	5,18	3,87	2,52	2,07	8,02	5,61	3,04	6,72
Аминокислоты	10,4	10,2	3,33	3,87	4,69	10,4	10,4	13,2	13,2
Ацетат	52,7	46,3	24,8	35,6	48,4	45,7	49,1	58,6	52,9
Пропионат	20,9	18,4	6,73	10,6	14,7	28,1	27,7	25,0	22,4
Бутират	8,61	7,49	3,52	4,92	6,20	9,75	11,1	9,5	8,3
Микробный синтез:									
г N микробов/кг ПОВР	23,4	23,2	22,2	17,9	19,0	25,5	24,3	24,9	25,8
кг СВ микробов/сут	1,51	1,34	0,56	0,81	1,16	1,64	1,72	1,70	1,56
Поступление ОВ из преджелудков, кг/сут	6,40	7,20	10,94	8,87	7,07	6,29	5,63	6,26	7,18

В модельном эксперименте источники 1, 3 и 4 отсутствуют, что позволяет оценить ассоциативные эффекты «в чистом виде». В частности, на модели мы исследовали возможность прогноза субстратных потоков с помощью усредненных «коэффициентов выхода» субстратов из отдельных химических составляющих рациона (парциальных выходов), например, количество молей пропионата на 1 кг крахмала и т.д. Для этого по распечаткам выходных данных модели были оценены средние значения потоков всасывания, отнесенные к среднему содержанию соответствующих ингредиентов рациона (средний коэффициент выхода) и были построены графики для оценки меры разброса этой величины для 9 рационов.

В целом оказалось, что разброс коэффициентов выхода для исследованных рационов в большинстве случаев оказался очень высоким. Наименьшая величина разброса была отмечена для коэффициента выхода (моль/кг) аминокислот из суммарной фракции растворимого и нерастворимого протеина (4,9 - 15,6) и из нерастворимого протеина (7,93 - 31,3), а наибольший разброс наблюдался для гидролизуемых углеводных фракций - ацетат из фракции (целлюлоза + гемицеллюлоза) - (3,31 - 21,8); ацетат из сахаров (18,2 - 163), пропионат из сахаров (6,5 - 69,4), пропионат из фракции (сахар + пектин + органические кислоты) - (3,74 - 28,7), пропионат из крахмала (4,26 - 32,7), глюкоза из крахмала (4,26 - 32,7) (рис. 4.6-4.7).

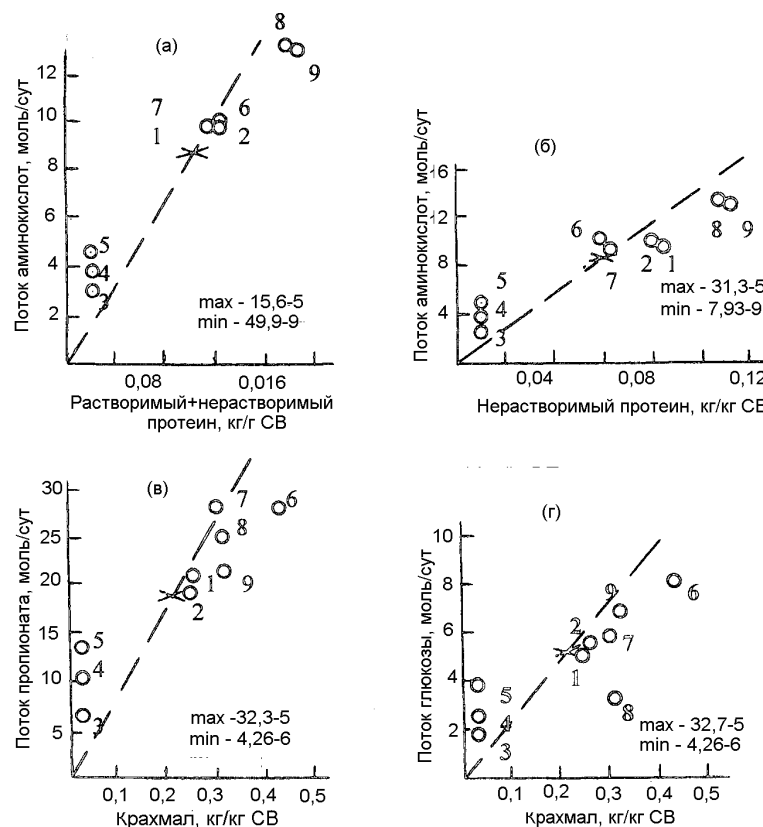


Рис. 4.6. Зависимость потоков всасывания субстратов от относительного содержания химических компонентов в сухом веществе рациона у коров. Показаны выходные данные модели для 9 рационов. Приведены максимальное и минимальное значения парциальных выходов субстрата (моль/кг) для соответствующих рационов. Крестик соответствует среднему коэффициенту выхода. Пунктир - прогноз потока всасывания по среднему коэффициенту выхода.

Интуитивно ясно, что указанные коэффициенты выхода будут варьировать в зависимости от состава рациона, однако какова количественная мера этой вариабельности, заранее сказать трудно. Если привносимая ошибка оказалась бы допустимой, можно было бы надеяться составить усредненные таблицы выхода субстратов для разных кормов и расчеты обеспеченности ими организма проводить по простой методике (вручную).

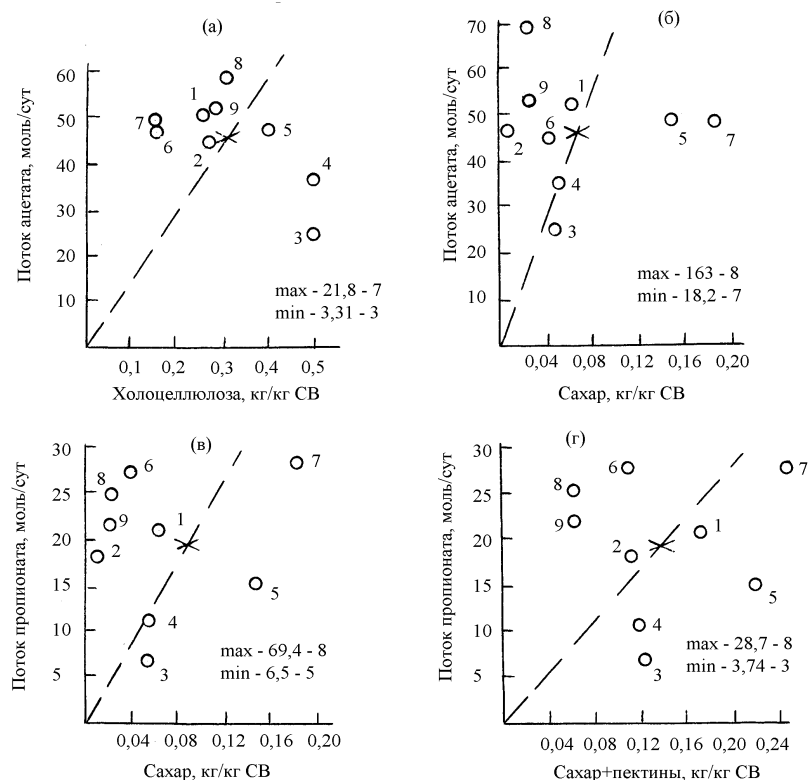


Рис. 4.7. Зависимость потоков всасывания субстратов от относительного содержания химических компонентов в сухом веществе рациона у коров. Обозначения те же, что и на рис. 4.6. Разброс точек связан с эффектами взаимодействия (замещения, компенсации, взаимного влияния) субстратов на уровне пищеварения в преджелудках.

С другой стороны, величины переваримости, объема микробного синтеза и значения некоторых субстратных потоков соотносились со сравнительно небольшой величиной рассеяния с показателями зоотехнического анализа. Относительно небольшой разброс точек для разных рационов отмечен для таких зависимостей, как переваримость клетчатки - (растворимый + нерастворимый протеин), переваримость клетчатки - (сахар + крахмал), микробный синтез (кг СВ/сут) - (сахар + крахмал)/клетчатка, эффективность микробного синтеза (г микробного N/кг видимо переваримого в рубце ОВ) - (сахар + крахмал)/клетчатка (рис. 4.8-4.9). Несколько больший разброс отмечен для зависимостей эффективность микробного синтеза (г микробного N/кг ПОВР) - сахар/крахмал, выход микробной массы - сахар/протеин (рис. 4.9).

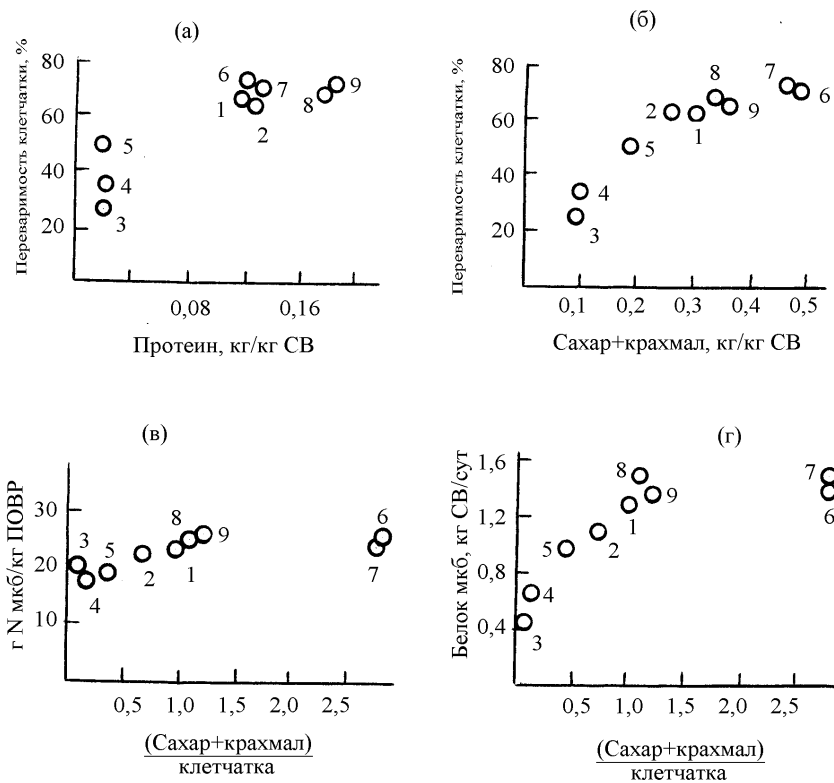


Рис. 4.8. Зависимости: (а, б) переваримости клетчатки от содержания протеина и углеводов (сахар+крахмал); (в, г) микробного выхода от соотношения (сахар+крахмал)/клетчатка в рационе. Приведены выходные данные модели для 9 рационов при одном и том же потреблении сухого вещества - 15 кг/сут.

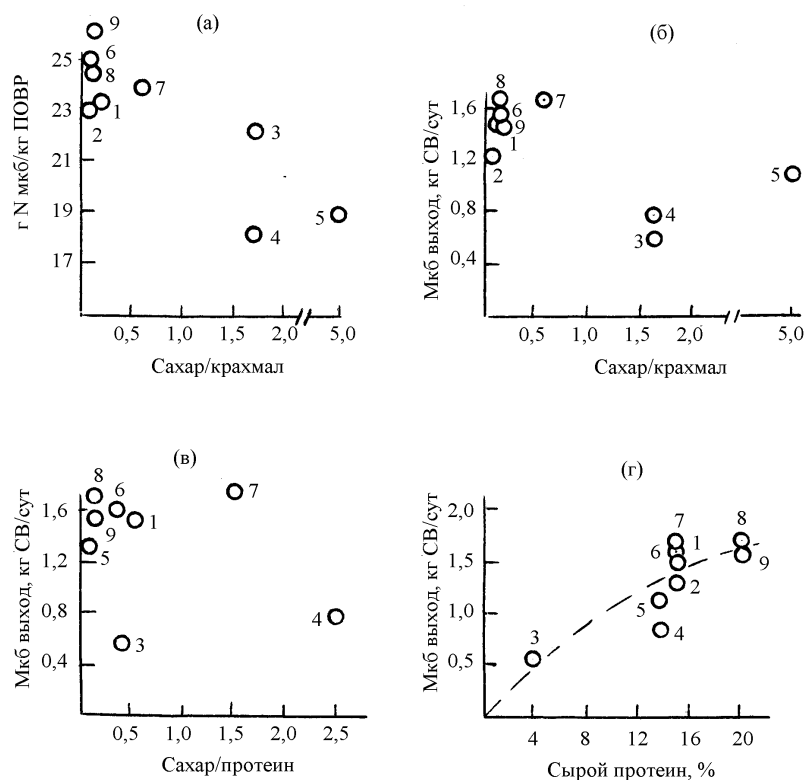


Рис. 4.9. Зависимости: (а, б, в) микробного выхода от соотношения сахар/крахмал, сахар/протеин и (г) - от содержания протеина в рационе. Приведены выходные данные модели для 9 рационов при одном и том же потреблении сухого вещества - 15 кг/сут.

Для исследованных рационов хорошо определяется зона оптимума эффективности синтеза микробной массы (г микробного N/кг ПОВР) в зависимости от соотношения ацетата к общей фракции ЛЖК (оптимум соответствует молярной доли ацетата 60% (рис. 4.10). Ранее в прямых физиологических исследованиях максимум эффективности использования обменной энергии на продукцию молока был отмечен при соотношения ацетата к массе ЛЖК, равном 50 - 60% (Мак Дональд и др., 1970).

Синтез микробной массы (кг СВ/сут) линейно зависит от энергии всосавшихся субстратов (рис. 4.10). Поток всасывания ацетата и пропионата зависел при небольшом разбросе точек от величины переваримого в рубце органического вещества (разброс коэффициента выхода 6,27 - 9,24 для ацетата) и от суммарной фракции сахар + крахмал (3,90 - 8,83 для пропионата) (рис. 4.10).

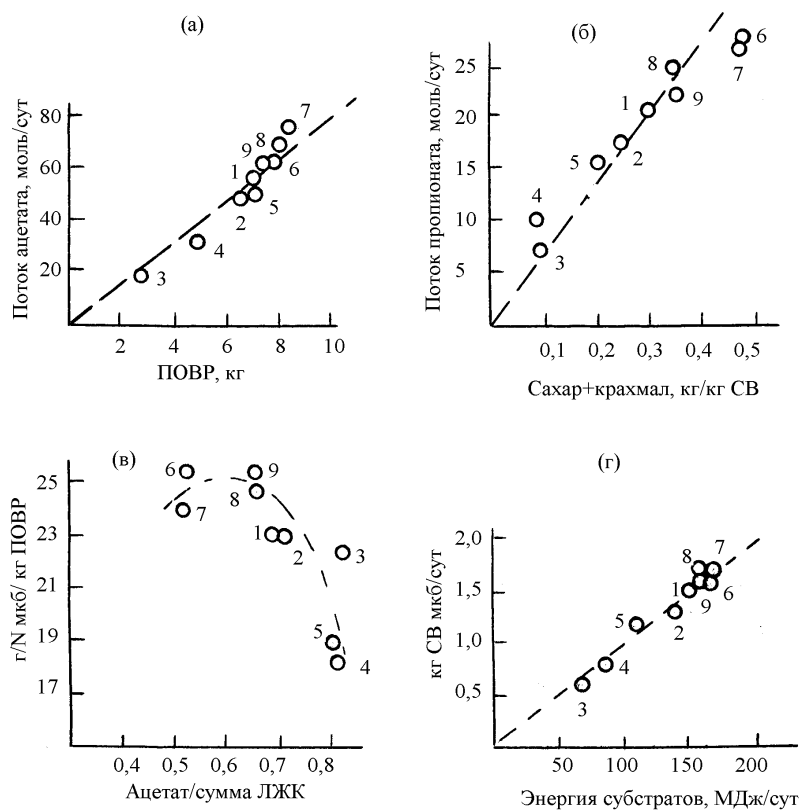


Рис. 4.10. Зависимости: (а) потока всасывания ацетата от содержания переваримого в рубце органического вещества, (б) потока всасывания пропионата от содержания углеводов (сахар+крахмал) в рационе и (в, г) микробного выхода от молярной доли ацетата в ЛЖК и от энергии всосавшихся субстратов (прогноз по модели для 9 рационов).

Прогнозируемый выход микробного белка был максимальным при соотношении (сахар+крахмал)/клетчатка в рационе, равном 1,3 -1,5 (рис. 4.8), при соотношении сахар/крахмал, равном 0,5 -0,7 (рис. 4.9) и сахар/протеин, равном 1 - 1,5, что соответствует данным, полученным в физиологических опытах (Тараканов, 1984).

Необходимо отметить, что разброс точек на графиках 4.6–4.10 обусловлен исключительно эффектами взаимодействий при варьировании входных переменных (долей химических компонентов в сухом веществе рациона). Под термином «взаимодействия» мы здесь подразумеваем ассоциативные связи между входными и выходными переменными, обусловленные наличием сети взаимосвязанных процессов в экосистеме рубца.

Есть основания предполагать, что вариабельность, связанная с влиянием взаимодействий между входными переменными в количественном отношении наиболее значима, но именно этот источник легче всего поддается учету и идентификации, для этого нужно иметь динамическую модель процесса. Для

учета параметрической изменчивости кроме модели нужны еще способы и процедуры тестирования животных для оценки численных значений параметров.

Результаты проведенного анализа позволяет сделать несколько выводов:

1) Применение упрощенных «коэффициентов выхода» субстратов из отдельных химических фракций или ингредиентов в общем не годится для оценки питательной ценности рациона.

2) Чем больше вводится показателей в химический анализ корма, тем больше величина разброса при оценке парциальных выходов субстратов, с другой стороны, прогноз потоков всасывания по сумме переваримых веществ или по общим фракциям может характеризоваться меньшим разбросом для разных рационов.

3) Величина выхода микробной массы на кг переваримого в рубце органического вещества не является постоянной величиной для разных рационов, но зависит от комплекса взаимодействий и складывающихся в рубце условий ферментации.

4) Одновременный учет множественных взаимодействий при упрощенных оценках питательной ценности рациона, в том числе по парциальным коэффициентам выхода субстратов, в принципе невозможен, однако с помощью системной модели можно проводить скрининг вариантов для поиска более-менее устойчивых малопараметрических зависимостей и критериев оптимизации.

Судя по полученным данным, использованная нами модельная система достаточно реалистична, так как качественно воспроизводит многие эффекты, которые наблюдаются в разных экспериментальных ситуациях, причем отмечено определенное совпадение и по некоторым количественным показателям для исследованных рационов.

Таким образом, первый этап апробации (верификация модели, проверка качественных прогнозов, связанная с самой топографией структурных связей, отраженных в модели) оказался успешным. Второй этап - валидация модели - требует другого уровня и содержания работы, поскольку он связан с трудоемкой работой по уточнению численных значений параметров и по этой причине требует проведения многочисленных измерений и высокой надежности первичных данных, по которым производится привязка для конкретной области условий. Следует иметь в виду, что даже при максимальном совершенстве своей структуры модель не может дать надежного прогноза, если при ее "настройке" использованы ненадежные данные. Пока имеющегося материала для таких надежных прогнозов недостаточно, поэтому требуется кропотливая работа по совершенствованию методов оценки кормов и формированию базы данных кормленческих и физиологических опытов.

Апробация модели

После проверки качественного соответствия поведения модели данным физиологических исследований была поставлена задача провести сопоставление существующих практических способов оценки энергетической ценности рационов кормления крупного рогатого скота с расчетным прогнозом по этой модели.

Материалом для анализа послужили отчетные данные ВНИИ физиологии, биохимии и питания с.-х. животных по исследованиям, проведенным в виварии института на лактирующих коровах и бычках холмогорской и герефордской пород. Было проанализировано 25 серий исследований, включающих проведение химического анализа кормов, балансовых опытов и физиологических измерений. Данные по рационам кормления животных приведены в приложении 3.

Для расчетов энергетической ценности рационов использовалась вышеописанная вычислительная модель (программа РУБЕЦ1, 1993 г. авт.: Черепанов Г.Г., Харитонов Е.Л., Жиркова И.Н.). Значения параметров модели приведены в табл. 4.4. Входные данные – доли химических составляющих в сухом веществе рациона и общее потребление сухого вещества. Выходные данные – потоки всасывания субстратов, энергия всасывающихся субстратов, валовая энергия корма, потери энергии в пищеварительном тракте и др. показатели.

Во всех опытах проводились анализы содержания в кормах фракций структурных углеводов (гемицеллюлоза, целлюлоза, лигнин), крахмала, сахара, жира и сырого протеина. Данные по минорным компонентам – органическим кислотам, пектину, азотсодержащим небелковым веществам, растворимой и нерастворимой золе определяли по сводной таблице, в которой обобщены данные по наиболее часто используемым кормам (Харитонов Е.Л., неопубликованные данные). Содержание растворимого и нерастворимого протеина определялось лишь в отдельных опытах, поэтому для оценки содержания этих фракций в рационе применялась комбинированная методика – по сводной таблице определяли содержание растворимого и нерастворимого протеина в конкретных кормах, относительное их содержание в данном рационе умножали на измеренное значение сырого протеина, затем вычисляли долю растворимого и нерастворимого протеина в сухом веществе рациона.

Таблица 4.4

Значения параметров модели рубцового пищеварения и всасывания субстратов у коров

Параметр	Значение	Параметр	Значение	Параметр	Значение
R11	4.59	Y12	1	K9	1.56
R12	1.6	Y13	1.13	K10	.41
R21	0	Y14	1.45	K13	13
R22	4.97	Y15	1	K14	1
R31	7.33	Y21	.43	KK1	.009
R32	1.12	Y22	.52	KK2	.002
R41	.23	Y23	.49	KK3	.0012
R42	.23	Y24	.21	KK4	.095
R51	2.71	Y25	.57	KK5	.041
R52	-.42	Y31	.215	KK6	.0064
R61	.017	Y32	.24	V1	600
R62	.019	Y33	.19	V2	250
R7	40	Y34	.17	F20	.9
C1	.00023	Y35	.04	K15	20
C2	.014	C9	.121		
C3	1	K1	2.16		
C4	.5	K2	3.45		
C5	1	K3	1.25		

C6	1.2	K4	2.33
C8	.43	K7	4.65
Y11	1.14	K8	12.2

Работа с программой РУБЕЦ1 в данной исследовательской версии заключалась в следующем. В диалоговом меню выбирался режим «Частичный ввод», в предлагаемом списке параметров отмечались переменные и параметры, подлежащие изменению, затем вводились их численные значения и информация, необходимая для прогона программы: интервал интегрирования (6 дней), шаг интегрирования (0,005) и шаг выдачи результатов на печать.

Для сопоставления результатов с оценкой питательности рационов по другим известным методам проводили расчеты для тех же самых рационов по описанным в литературе формулам по нижеследующей схеме.

Обменная энергия (МДж): X — значения, полученные в опыте путем измерения содержания энергии в образцах корма, кала, мочи с введением расчетной коррекции на потери в ЖКТ по схеме: корм-кал-моча-газы-теплота ферментации (коррекция на потери в пищеварительном тракте по Агафонову, 1989); Y- расчетные значения, полученные по схеме:

1 - по выходным данным программы РУБЕЦ1: $OЭ = 0,957 * E_{abs}$ (энергия мочи принята равной 4,3% от энергии всасывающихся субстратов E_{abs}).

2 - по Аксельсону: $OЭ = 13,1(CB - 1,05 * СК)$, где OЭ в МДж, СВ и СК в кг, по данным зооанализа кормов (Григорьев и др., 1989);

3 - по Маркину: для сено-силосно-концентратного типа: $OЭ = 0,02518 СП + 0,0052 СЖ + 0,0198 СК + 0,00156 БЭВ + 0,52$; где СП, СЖ, СК, БЭВ в г, по данным зооанализа кормов (Маркин, 1997);

4 - по суммированным табличным данным для отдельных кормов рациона, приведенным в руководстве «Нормы и рационы кормления сельскохозяйственных животных», часть 1, М., 1994.

Валовая энергия (МДж): X - значения, полученные в опыте путем сжигания образцов кормов в калориметрической бомбе; Y - расчетные значения, полученные по схеме:

1 - по выходным данным программы РУБЕЦ1;

2 - по Шиману и др. (цит по: Агафонов, Решетов, 1999): $ВЭ = 4,186(5,72 СП + 9,5 СЖ + 4,79 СК + 4,17 БЭВ)$, где СП, СЖ, СК, БЭВ в г, по данным зооанализа;

3 - по соотношению, предложенному ВИЖ и ВНИИФБиП (Агафонов, 1989): $ВЭ = 0,001009(23,95 СП + 39,77 СЖ + 20,05 СК + 17,46 БЭВ)$, где СП, СЖ, СК, БЭВ в г, по данным зооанализа.

Переваримая энергия: X - данные измерений в балансовом опыте содержания переваримой энергии в рационе; Y -- расчетные значения, полученные по схеме:

1 - по выходным данным программы РУБЕЦ1: $ПЭ = E_d * DCE$; где E_d – валовая энергия; коэффициент переваримости DCE рассчитывается в модели по объему всасывания субстратов, поэтому при оценке тесноты взаимосвязи к значениям видимо переваримой энергии, измеряемой в балансовом опыте, введен поправочный коэффициент 0,825;

2 – по соотношению : $ПЭ = 23,93 пП + 32,66 пЖ + 18,50 пК + 17,0 пБЭВ$, (Изучение обмена энергии..., 1986), где пП, пЖ, пК, пБЭВ - переваримые

питательные вещества кормов в кг, по табличным данным (Переваримость кормов, 1970).

Концентрация обменной энергии в сухом веществе рациона (КОЭ): X – величина, полученная делением измеренной в опыте обменной энергии на содержание ВСВ в рационе; Y – расчетные значения, полученные по схеме:

1 - по выходным данным программы РУБЕЦ1 и фактическому содержанию ВСВ в рационе ($ОЭ = E_{abs} \cdot 0,957$);

2 – по соотношению: $КОЭ = 13,66 - 0,17 \text{ СК} - 0,183 \text{ СЗ} + 0,261 \text{ СЖ}$, где СК, СЗ, СЖ – сырые вещества в % к СВ рациона, по данным зооанализа кормов (Григорьев, Гаганов, 1997);

3 – по формуле: $КОЭ = 13,3 - 14 \text{ СК}$, где СК в долях – кг/кг СВ, по фактическим данным (Григорьев, Гаганов, 1997).

В качестве меры точности предсказания использовали коэффициент корреляции по Пирсону, стандартную ошибку оценки, критерий Стьюдента и параметры линейной регрессии. Статистические расчеты проведены с помощью пакета программ Microsoft Excell и SPSS 8.0 для Windows.

Результаты сравнительного анализа разных методов определения энергетической ценности рационов приведены в табл. 4.5.

Таблица 4.5

Статистическая оценка точности оценки энергетической питательности рационов с использованием имитационной модели (Рубец1), линейной регрессии и табличных данных содержания энергии в кормах.

Статистическая оценка Способ расчета	R	R ²	Ст. ошиб.	b0	b1	t
Обменная энергия						
1 (Рубец1)	0,988	0,977	4,91	0,572	0,963	31,10
2 (По Аксельсону)	0,951	0,905	10,55	9,42	0,986	14,82
3 (Маркин и др., 1997)	0,925	0,856	9,55	15,00	0,704	11,68
4 (Нормы и рационы, 1986)	0,904	0,816	19,00	-6,79	1,210	10,11
Валовая энергия						
1 (Рубец1)	0,991	0,982	7,39	2,72	0,979	35,1
2 (По Шиману и др., 1999)	0,981	0,962	11,04	3,17	1,01	24,29
3 (ВНИИФБиП, ВИЖ, 1989)	0,981	0,963	11,15	3,31	1,026	24,38
Переваримая энергия						
1 (Рубец1)	0,986	0,971	5,55	-5,92	1,05	28,56
2 (ВНИИФБиП, 1986)	0,946	0,895	14,31	-1,06	1,10	14,0
Концентрация обменной энергии (КОЭ, МДж/кг ВСВ)						
1 (Рубец1)	0,812	0,659	0,361	3,99	0,538	6,67
2 (Григорьев, Гаганов, 1997)	0,409	0,167	0,543	7,45	0,261	2,15
3 (Григорьев, Гаганов, 1997) КОЭ= 13,3-14 СК	0,346	0,119	0,461	9,08	0,182	1,77

Поскольку в величину обменной энергии, рассчитываемой по общепринятой в настоящее время методике, входит теплота ферментации, а в системе, предлагаемой ВНИИФБиП, эта составляющая исключается, во втором случае получаются несколько меньшие численные значения обменной

энергии. Точность метода оценивалась по величине рассеяния данных относительно линии регрессии, представляющей взаимосвязь рассчитываемых и фактически измеренных значений. Как следует из данных, приведенных в табл. 4.5, косвенная оценка энергетической питательности рационов с использованием данной версии модели биоценоза рубца на исследованном массиве данных оказалась более точной, по сравнению с расчетом по уравнениям регрессии и по табличным данным для разных кормов – первый метод во всех исследованных вариантах оценки (ОЭ, ВЭ, ПЭ, КОЭ) характеризовался более высокими значениями коэффициента корреляции и меньшей стандартной ошибкой предсказания.

Более высокая точность прогноза обменной энергии по предлагаемому методу может быть обусловлена тем, что данный метод, в отличие от других, учитывает ассоциативные эффекты, т.е. зависимость переваримости питательных веществ от состава рациона (Nichtanen, 1991; Moss et al., 1992; Moore et al., 1997). С другой стороны, к валовой энергии корма это не относится, хотя для этого показателя прогноз по формулам регрессии также оказался менее эффективным. Это может быть связано с тем, что предлагаемые разными авторами регрессионные соотношения оказываются чувствительными к изменениям в условиях опытов, что в принципе присуще всем эмпирическим соотношениям.

Поскольку исходные данные по рационам, которые используются в имитационной модели, представляют собой объективные химические показатели и не содержат наиболее переменных биологических характеристик, типа переваримости и др., можно предположить, что в практических условиях возможно будет пользоваться табличными данными по составу кормов, не проводя полного химанализа или ограничиваясь частичным экспресс-анализом. Это предположение можно будет проверить после того, как будет собрана достаточно большая база данных по подробному химсоставу основных кормов. После этого описанное выше сравнение необходимо будет повторить, пользуясь лишь сводными табличными данными по химическому составу кормов, сопоставив результат прогноза с данными прямых измерений.

В качестве ориентиров дальнейшей работы необходимо отметить, что для расширенного практического применения модели рубцового биоценоза необходимо провести по аналогичной методике сопоставление не только по энергетическим, но и по другим показателям, доступным для измерения в физиологическом опыте.

Заключение и выводы

Как следует из вышеизложенного материала, вычислительный прогноз энергетической питательности рационов для крупного рогатого скота на основе фактических данных по химсоставу рациона с использованием имитационной модели оказался наиболее точным, по крайней мере, в пределах массива данных, полученных в 25 балансовых опытах – стандартная ошибка прогноза обменной энергии для этого метода в 2-4 раза меньше, чем при использовании регрессионных соотношений.

Необходимо отметить, что в данном случае применялась первичная версия модели, для которой, ввиду отсутствия необходимого полного набора комплексных данных, не проводился подбор оптимальных значений параметров. Поэтому имеется возможность совершенствования модельных

расчетов, для чего необходима систематическая работа по формированию архивов численных данных и продолжению модельных исследований.

Тем не менее, учитывая полученные результаты, указывающие на более высокую прогностическую эффективность метода, его можно рекомендовать для расширенного испытания и в дальнейшем – для практического использования.

Касаясь вопроса о развитии изложенного в данной главе метода, необходимо отметить, что основное препятствие здесь состоит в отсутствии комплексного подхода для выделения механизмов взаимодействия составляющих биоценоза преджелудков. Системное моделирование состоит вовсе не в том, чтобы «обсчитать» полученные опытные данные, оно направлено на то, чтобы научиться выявлять причинно-следственные связи между различными составляющими процесса пищеварения, что позволит приблизиться к решению задачи прогнозирования продуктивного действия рационов.

Детальная инвентаризация основных участников процесса пищеварения и интеграция знаний в рамках одной вычислительной схемы дает возможность судить об изменениях результирующих функций и получать представления о тех вариациях, интерпретацию которых обычно относят к анонимной «биологической изменчивости». В свою очередь это будет способствовать определению режимов физиологически обоснованного и экономически эффективного расходования кормов за счет максимального согласования вариаций состояния биотической и кормовой составляющих экосистемы преджелудков.

Доля этого необходимо проведение работ по созданию системы баз данных в области питания животных, причем начинать нужно задолго до того, как будут получены первые работоспособные варианты «интегрированных систем питания». Более того, автор склонен максимально заострить эту мысль, в том плане, что без этой работы новые эффективные системы питания не могут быть созданы вообще. При этом особое внимание на данном этапе следует уделить освоению, единой обработке и накоплению экспериментальных данных, уже имеющихся в архивах научных учреждений с последующим переходом к планированию комплексных разработок на федеральном и отраслевом уровне.

Заключение

Идея написания данной монографии, помимо прочего, была навеяна размышлениями о неудовлетворительном состоянии терминологической базы в области исследований питания животных. Терминологическая неточность нередко обнаруживается в отношении таких ключевых понятий, как «потребность», «обеспеченность», «биологическая доступность» и т.д. В медицинской литературе науку о питании нередко называют «нутрициологией». С другой стороны, как мы видели выше, проблемы питания – это комплексные (системные) проблемы, поэтому вместо изобретения новых терминов, возможно, следовало бы подумать об использовании методов уже существующей науки системологии и при разработке новых, усложненных систем питания в комплексе с другими специалистами шире привлекать системных аналитиков? При изложении материалов предыдущих разделов автор пытался доказать, что развитие физиологии питания создало почву для такого синтеза.

Достаточно развитые в теоретическом отношении дисциплины в учебных целях обычно излагаются в таком виде: «Введение...», «Методы...», «Практикум по ...» и т.д. Из дисциплин зоотехнического профиля такая степень зрелости характерна, например, для популяционной генетики. Хотя вышеизложенный материал не является учебным, его можно рассматривать как введение в предмет и краткое изложение некоторых аспектов дисциплины, которая еще находится в стадии развития и становления. С известной условностью эту дисциплину можно было бы назвать системным моделированием продукционных процессов, имея в виду, что при анализе получения животноводческой продукции рост тканей, биосинтез (метаболизм) и секреция рассматриваются как сложные системы.

Проблемы биологии продуктивных животных по-своему уникальны как по потенциальным возможностям в деле развития животноводства, так и по широте исследований, которые проводятся на уровне популяций, организма, тканей, клеток, субклеточных и молекулярных структур. С другой стороны, этот широкий теоретический базис должен быть сведен, как острие пирамиды, к сравнительно небольшому числу практически важных целей. Поэтому правильно сформулированная проблемная ориентация могла бы выполнять роль внутреннего стержня и регулятора в теоретических и практических разработках.

В предыдущих главах мы стремились показать, как практически важные проблемы могут преломляться в процессе анализа, задавая рамки и направления поиска необходимой информации для построения полезных моделей. Методы и технология этой работы в общем находятся в русле методологии системного анализа. Такой подход становится безусловно необходимым, когда эти методы дополнены возможностями современных персональных компьютеров, хотя сам по себе компьютер (hardware), как известно, не решает никаких проблем – для этого, помимо компьютерных программ (software), нужно еще мышление исследователя (brainware). Как было показано выше, для разработки многих проблем питания нужны содержательные модели реальных процессов и их (моделей) должно быть много. К сожалению, пока еще мало исследователей, умеющих работать с

моделями и совсем мало – способных сочинять концептуально содержательные модели.

Слово «сочинять» здесь использовано сознательно вместо более привычных «создавать», «разрабатывать», т.к. самый важный компонент системной разработки, а именно – биологически обоснованная концепция – именно сочиняется как научное положение высокого уровня общности. Второй компонент этих разработок в большей степени связан с методическими аспектами, в том числе имеющими характер конкретных математических исследований.

Зоотехнические задачи – это преимущественно количественные задачи, проблемы животноводства с научной точки зрения очень сложны и развитию работ в области количественной (математической) зоотехнии в мире уделяется большое внимание. Здесь стоит обратить внимание на то, что единственная Нобелевская премия по проблеме, имеющей непосредственное отношение к зоотехнии, была присуждена за математический метод программирования рационов, а наибольший вклад в развитие животноводства в 20-м веке в мире, по экспертным оценкам, внес канадский биоматематик и статистик Ч. Хендерсон.

Хотя основной акцент в данной книге был сделан на физиолого-биохимических аспектах, в нашем изложении нельзя было не коснуться некоторых общих вопросов нормирования питания. В последние годы в ряде развитых стран и в отечественных научных учреждениях обсуждается вопрос о необходимости введения новых «систем питания» (в частности, «субстратного» подхода к нормированию питания). Если не касаться вновь темы о необходимости развязывания терминологической путаницы, то с позиций развиваемых в данной книге подходов отношение к этому вопросу можно резюмировать в следующем.

Существующие нормы кормления, по-видимому, правильно отражают реальные потребности в среднем по большому полю наблюдений, с учетом необходимого страхового допуска. Необходимость учета метаболических аспектов питания вызвана тем обстоятельством, что в реальных условиях наблюдаются значительные отклонения от средней тенденции, так как в усредненных таблицах нельзя учесть всего многообразия конкретных сочетаний факторов. Между тем неправильная оценка необходимых затрат питательных веществ и энергии может приводить к недополучению продукции, срыву адаптаций, развитию предпатологических состояний, заболеваемости животных, к сокращению продуктивного срока жизни животных.

Способ нормирования питания на основе эмпирических измерений валовых потребностей на голову в сутки в прямых кормленческих опытах представляет собой слишком статичный и недостаточно гибкий инструмент. Кроме того, он требует очень больших затрат труда и времени, подчас несовместимых с реальными возможностями и темпом появления новых проблем, таких как сдвиг предпочтений покупательского спроса, получение новых типов животных, биотехнологические воздействия и др.

Несколько большие возможности для учета реальной гетерогенности условий питания имеют системы, использующие факториальный способ оценки потребностей на поддержание, движение, рост, терморегуляцию и другие функции. Существующие системы нормирования питания в большинстве стран в настоящее время используют в той или иной степени

усовершенствованные факториальные схемы. Их недостатком является то, что они также статичны, не учитывают взаимодействия факторов, игнорируют размах варьирования и ограничиваются арифметическим усреднением параметров. Теоретическая база для таких оценок параметров, как правило, отсутствует. Смысл исчислений «затрат на отдельные физиологические функции» часто биологически неясен и при расширенном применении может порождать мнимые проблемы, граничащие с абсурдом. Для определенных (локальных) условий такой подход оправдан, но как универсальный подход он не годится, поскольку никакая факториальная схема, основанная на средних значениях, не может предусмотреть всех условий, встречающихся на практике.

Сказанное не означает отрицания факториальных расчетов, но они должны восприниматься критически, с пониманием существенных их ограничений. В этом отношении параллельное развитие более сложных теоретических расчетов может оказать помощь в смысле «подтягивания» частных факториальных описаний до уровня понимания и учета реально существующей сложной природы биологических процессов.

Новые направления в исследованиях питания, возможно, ориентированные не столько на вопросы нормирования (в сложившемся понимании этого термина), сколько на оптимизацию питания, учитывают динамику физиологических функций и их взаимосвязи, в большей степени делают акцент на прогнозировании продуктивных реакций с учетом процессов, протекающих в продуктивных органах (молочная железа, мышцы и др.) и клеточных системах тканей. Это направление включает в себя большой комплекс новых идей и достаточно сложных методов, которые пока находятся в фазе становления. Имеет смысл дать возможность развиваться этому направлению в конкретных локальных областях, не форсируя разработку прикладных интегрированных «систем питания». В таких ситуациях надо иметь в виду, что разработка теоретического аппарата (понятий, концепций, моделей, способов расчета и т.д.) на этой стадии, как показывает исторический опыт, имеет даже большее значение, чем получаемые непосредственные практические выводы.

В нашей стране удельный вес таких комплексных работ пока еще очень мал, в сравнении с зарубежными разработками. Тем не менее наши исследования показали, что построение работоспособных системных моделей для оценки и прогнозирования процессов пищеварения и метаболизма возможно и целесообразно, так как они, в отличие от факториальных схем, обеспечивают необходимую адекватность реальным процессам и тем самым повышают точность прогноза.

Так, описанная в четвертой главе первичная версия модели рубцового пищеварения, как мы видели, позволяет прогнозировать образование и всасывание конечных продуктов переваривания на типичных рационах для крупного рогатого скота. Правильный прогноз всасывания субстратов необходим для оптимизации питания высокопродуктивного скота, в том числе для обоснования способов направленной регуляции соотношения всасываемых субстратов, оказывающего влияние на качество получаемой продукции и на клинико-физиологическое состояние животного.

Это очень важно в долгосрочной перспективе, так как проведенные исследования показали, что кормление животных, адекватное их физиологическим потребностям, возможно лишь на основе прогнозирования не только количества обменной энергии и азотистого эквивалента, но и поступления основных субстратов и незаменимых факторов питания, лимитирующих процессы биосинтеза в организме.

Животные разных генотипов характеризуются разным уровнем продуктивности и разной эффективностью использования энергии на образование продукции, поэтому необходимо прогнозировать распределение поступающих питательных веществ в системах органов и тканей у данного генотипа (животные данной породы, линии, носители желательных генов, биотехнологически измененные животные и т.д.). В то же время эмпирическое исследование не обеспечивает в полной мере решения этой задачи, так как в натурном эксперименте невозможно исследовать все сочетания факторов и все генотипы. Поэтому прогноз распределения и использования субстратов для синтеза компонентов продукции должен основываться на учете фундаментальных биологических структур и закономерностей, общих для разных генотипов, с возможностью последующей привязки системы для данных конкретных условий и типов животных.

Некоторые прототипы таких базовых моделей описаны в предыдущих разделах. После разработки субмоделей отдельных органов или тканевых систем возможна организация их совместной работы в рамках интегрированной системы моделей. Так, прогнозируемые потоки всасывания субстратов могут быть использованы в качестве входных данных в субмодели интермедиарного обмена для оценки общего баланса энергии, размеров метаболических потоков и продукции компонентов молока по количественно наиболее важным реакциям, протекающим с участием ЛЖК, глюкозы, аминокислот, высших жирных кислот при общем балансе АТФ, триозофосфатов и НАДФ. Входные данные для этой субмодели - потоки всасывания субстратов, выходные данные - пулы и концентрации метаболитов, теплопродукция, скорость молокообразования, потребление кислорода и дыхательный коэффициент, баланс энергии и значения внутренних метаболических потоков. Результаты предварительных исследований выявили удовлетворительную для первого этапа степень соответствия качественных прогнозных оценок имеющимся опытным данным, т.е. такой подход апробирован в качестве общей концепции и возможного варианта ее численной реализации.

В общебиологическом плане эти работы выполняются в рамках развития системной биохимии, в частности, теории баланса метаболических потоков. В то же время оно тесно взаимосвязано с развитием физиологии человека и животных, в том числе с выявлением факторов, лимитирующих реализацию генетического потенциала продуктивности. Поэтому объединение многочисленных и разнородных сведений по различным аспектам функционирования физиологических систем с оценкой ключевых функциональных параметров в прямых опытах на животных является логически оправданным и необходимым этапом в решении общей задачи.

Как было показано в главе 2, в исследованиях функции секреторных клеток молочной железы в последние годы обоснован важный принцип сопряженной регуляции органного кровоснабжения и биосинтеза компонентов молока, в соответствии с которым сосудистое сопротивление вымени является объектом тонкой настройки со стороны метаболической системы секреторных клеток, в зависимости от знака и величины энергетического баланса клетки, т.е. от энергетической обеспеченности синтетических процессов. Несомненно, что этот новый механизм играет важную роль в лимитировании молокообразования и повышения конверсии протеина корма в высокоценный молочный белок.

Необходимо особо подчеркнуть, что возможность адаптации сложной системной модели для конкретных пород в конкретных условиях их содержания и кормления на практике упирается в отсутствие необходимого для такой первичной адаптации достаточно полного набора измерительных данных по химическому составу рациона и параметрам, характеризующим конституционально-метаболический статус животных. Поэтому задача формирования информационных систем по сбору и накоплению первичных экспериментальных данных в области питания животных по своей важности заслуживает самой высокой степени приоритетности. Важно, чтобы такая комплексная информация собиралась по унифицированной форме, возможности в идентичных условиях и лучше всего – на одних и тех же животных. По мере накопления такой комплексной информации будет совершенствоваться прогностическая эффективность разрабатываемых расчетных схем.

При этом необходимо иметь в виду, что в централизованное хранение необходимо направлять именно матрицы первичных данных, т.е. цифровые данные по отдельным животным и по отдельным периодам измерений без какой-либо статистической обработки. Любая статистическая обработка первичных материалов нежелательна -- возможно некорректное применение статистических методов, нельзя повторно провести анализ и т.д., любая группировка или иная «свертка» данных таит в себе опасность утраты существенной информации, касающейся индивидуальных особенностей животных, которая может понадобиться в будущем. Это хорошо понимали корифеи зоотехнической науки (Денисов Н.И., Емельянов Ф.С., Дмитроченко А.П., Томмэ М.Ф. и др.), приводя полные каталоги записей по каждой отдельной корове. Именно такая форма записей нужна для системной технологии, тем более что наличие персональных компьютеров снимает технические трудности этой работы. Теоретическое моделирование может помочь в организации баз данных в плане своевременного обоснования перечня измеряемых показателей.

Важность такого обоснования трудно переоценить: если этого не делать заблаговременно, то может возникнуть (и уже возникает) ситуация, когда наука предлагает новую системную разработку, а применить ее нельзя из-за отсутствия в нужном объеме необходимых справочных данных, в том числе по кормам. Постановка анализа кормов по новым стандартам и накопление информации связаны с вопросами аккредитации, сертификации, контроля за текущими измерениями и другими проблемами, на решение которых могут уйти многие годы, а за это время устареет сама разработка и понадобятся новые стандарты для кормов. Поэтому весь комплекс проблем -- от

теоретических концепций до химанализа кормов необходимо решать параллельно.

Учитывая сложность объекта и сложность методов, хотелось бы предостеречь от излишне оптимистического и легковесного отношения к подобным разработкам. Сложные интегрированные модели следует оценивать пока не более как концепцию и эскизную разработку. Вообще моделирование сложных систем – это чрезвычайно наукоемкая и ресурсоемкая технология, которая по трудности и дороговизне стоит в ряду таких современных критических технологий, как, например, генная инженерия. Разработать ценную содержательную модель сложного процесса так же трудно, как получить линию трансгенных продуктивных животных. В рамках одной книги, журнальной статьи или в сообщениях на конференциях невозможно изложить нюансы и трудности таких исследований – они понятны лишь тем, кто сам профессионально этим занимается. Если же этим занимаются лишь отдельные энтузиасты, то может сложиться впечатление, что все очень просто и все модели уже разработаны за рубежом.

Получить трансгенное животное очень трудно, но тем не менее их должно быть много, иначе не будет нужной отдачи от вложенных средств. Для этого в течение многих лет пытаются сначала создать технологию трансгенеза. Точно так же сначала надо создать технологию моделирования продукционных процессов с необходимой инфраструктурой и кадрами. Не случайно моделирование сложных систем в последние годы в нашей стране введено в перечень приоритетных фундаментальных исследований и критических технологий. Если говорить кратко, то точно так же, как в проблеме трансгенеза, в проблеме моделирования сложных продукционных процессов необходима цепочка разработок: создание научной и технологической базы – создание достаточно большого количества исследовательских и прикладных моделей – получение народно-хозяйственного эффекта (в том числе от внедрения в практику новой «интегрированной системы питания»).

С другой стороны, достижение лучшего понимания процессов (основная цель технологии моделирования) – это предпосылка для многих возможных технических решений, отпочковывающихся от основного ствола. Поэтому при планировании системных разработок всегда имеют в виду весь цикл работ по теоретическому и экспериментальному моделированию процессов, а не само по себе создание модели (как товара). Важна поддержка высокого уровня исследований и непрерывное движение вперед, тогда появляются на свет эффективные прикладные версии моделей. Такова вообще современная методология использования фундаментальных знаний, базирующихся на комплексном исследовании биологических систем.

Хотя большая часть вышеизложенных соображений касается в основном лишь наиболее высокого слоя в иерархии существующих и новых подходов в области исследования питания животных, но, помимо этого верхнего слоя, несомненно, должны получить развитие и другие подходы, более локальные и «приземленные». По существу это вопрос о соотношении дальних и ближних целей, соотношения стратегии и тактики. На федеральном уровне должен существовать теоретический центр, разрабатывающий общие фундаментальные проблемы, базы данных и интегрированные системы, не уступающие достижениям мировой науки в этой области. В свою очередь, эти разработки можно в дальнейшем использовать как основу для более

компактных специализированных систем, для скрининга вариантов и углубленного анализа эффективности более простых локальных решений, как это было показано в главе 4. Действительно, нет смысла сразу проводить дорогостоящие и длительные научно-производственные проверки различных формул, регрессий, «коэффициентов выхода» и прочих частных предложений, поступающих от многочисленных авторов, если предварительный скрининг на предмет проверки их эффективности можно быстро провести с помощью многопараметрической системной модели, если, конечно, таковая имеется в распоряжении федерального центра.

Возвращаясь вновь к обсуждению предпринимаемых попыток разработки улучшенных «систем питания», отталкивающихся от идеи достижения баланса субстратов, всасывающихся в кишечнике и «требующихся для обеспечения физиологических функций организма» здесь уместно обратить внимание на два обстоятельства. Во-первых, говорить о потребности в субстратах как о совокупности постоянных чисел, как мы видели, нельзя. Если речь не идет о некоторых незаменимых факторах, то на уровне клетки и ткани можно говорить лишь о балансе реакций, опосредующих входы и выходы метаболической системы, т.к. существуют эндогенные источники субстратов, перекрестные влияния, циклы взаимопревращений, подчиняющиеся логике ауторегуляций. Общий итог сети реакций можно предсказать (хоть это и очень трудно пока), составляя баланс интермедиатов и основных кофакторов с учетом стехиометрии реакций, используя какой-то минимум элементов из теории управления. Если мы задаем множество переменных на входе и нам известны значения метаболических параметров (констант скоростей и т.д.), то поведение всей метаболической системы и тем самым – значения выходных продуктивных переменных можно найти, решая систему совместных кинетических уравнений, составленных в форме Коши. Это прямая задача кинетики, решение которой дает прогноз динамики системы.

Это важно и в теоретическом, и в практическом плане. К примеру, как мы видели в 4-й главе, решение прямой задачи дает не только количественный прогноз переваримости компонентов корма и их эвакуации из преджелудков, но и возможность судить о причинных факторах изменений результирующих функций и получать представления о тех вариациях, интерпретацию которых обычно относят на счет анонимной «биологической изменчивости».

В проведенных исследованиях были также получены данные, проливающие определенный свет на природу общеизвестной трудности изучения метаболических аспектов продуктивности, связанную с высокой вариабельностью метаболических показателей. Новое концептуальное видение, на наш взгляд, здесь состоит в том, что указанная вариабельность, как оказалось, может возникать на фоне постоянства метаболических параметров - как простой ассоциативный эффект при варьировании входных переменных. В этом проявляется огромный комбинаторный потенциал сетевых взаимодействий даже при сравнительно небольшом числе типов этих взаимодействий и инвариантности общей структуры процесса (по отношению к варьированию условий внутренней и внешней среды). Это мы видели при анализе поведения моделей молочной железы и рубцового пищеварения, когда варьировалось одновременно несколько входных переменных при неизменных значениях параметров. Таким образом, наблюдаемые в опытах бесконечно разнообразные сочетания концентрации субстратов в известной мере могут

быть обусловлены изменениями в текущих значениях потоков просто за счет проявления динамических ассоциативных эффектов.

Второй проблемой является прогнозирование метаболических адаптаций. Здесь речь идет о том, что не все значения внутренних метаболических параметров являются истинными константами и при смене рационов или в разных физиологических состояниях, например, по фазам лактации они могут изменяться в силу разных причин, в том числе под действием гормонов. Обычные способы статистической «обработки» цифровых данных мало что дают для понимания причины этой изменчивости, значительно большую пользу здесь могут дать методы параметрической идентификации динамических систем (обратные задачи кинетики).

Таким образом, необходимо различать две разные задачи: 1) идентификация инвариантных структур интермедиарного обмена, опосредующих эффекты краткосрочных колебаний всасывания субстратов и их использования в тканях и 2) теоретическое прогнозирование метаболических адаптаций.

Для того, чтобы эффективно разрабатывать метаболические аспекты питания, исследователи должны признать интегративную природу метаболизма нутриентов. Если мы изменяем уровень одного метаболита (нутриента), то во внутренней сфере организма почти всегда меняется уровень и других нутриентов. Как правило, при этом оказывается недостаточным применение простейшего методологического приема «изменяй одновременно только один фактор». Интегративная природа снабжения тканей нутриентами должна быть понята и эксперименты необходимо планировать специально для определения эффектов множественных взаимодействий.

В теоретическом плане системные разработки развиваются, в основном, за счет объяснительной и прогностической мощи фундаментальной науки. Выбор же ключевых точек в этих разработках, проведение экспертизы проектов, равно как и направления практического использования новых систем не могут осуществить сами разработчики, это должны определять компетентные коллеги, состоящие из специалистов разного профиля, имеющие необходимый уровень компетенции и полномочий, например, в рамках федерального проекта, рабочей группы или государственного комитета. Вопросы организационного обеспечения в этом плане для успеха (или неуспеха) дела имеют не меньшее значение, чем концепции и модели, рассмотренные в данной книге.

Литература

Авцын А.П., Шахламов В.А. Ультраструктурные основы патологии клетки. М.: Медицина, 1979, 322 с.

Агафонов В.И. В сб.: Обсуждение проекта Советской системы энергетического питания жвачных животных. Боровск, 1989.

Агафонов В.И., Решетов В.Б. Прогнозирование энергетической ценности кормов. В сб.: Матер. коорд. сов.: » Проблемы и перспективы развития теории питания животных на основе субстратной обеспеченности метаболизма», Боровск, 1999: 59-65.

Алиев А.А. Обмен липидов и продуктивность жвачных животных. М.: Колос, 1980, 280 с.

Алиев А.А., Аитова М.Д., Габел М. И др. Азотистый обмен. Белково-аминокислотное питание жвачных животных. В кн.: Обмен веществ у жвачных животных. М.: НИЦ «Инженер», 1997: 54-124.

Алфимцева Г.М. Трансляционная активность тотальной РНК из полисом мышечных клеток крупного рогатого скота в ретикулярной системе. Бюлл. ВНИИФБиП с.-х. жив., 1989, вып. 4(96): 62-65.

Гачок В.П. Кинетика биохимических процессов. Киев, 1987.

Григорьев Н.Г., Гаганов А.П. Разработка адаптивно-вариабельных норм кормления молочных коров. В сб.: «Актуальные проблемы биологии в животноводстве», Боровск, 1997: 60-71.

Григорьев Н.Г., Волков Н.П., Воробьев Е.С. и др. Биологическая полноценность кормов. М., Агропромиздат, 1989.

Данилов Р.К. Адаптационные механизмы развития соматической мышечной ткани в онтогенезе млекопитающих. В кн.: Морфоадаптация мышц в норме и патологии. Саратов, 1975: 36-46.

Данилов Р.К., Клишов А.А. Миосателлитоциты и проблема камбиальности скелетномышечной ткани. Успехи совр. биологии, 1982, 93, 3: 409-420.

Дмитроченко А.П., Пшеничный П.Д. Кормление сельскохозяйственных животных. Л.-М., 1961.

Дыман В.К. Нормы кормления. Ветеринарная энциклопедия, т. 4, М., 1973.

Ельская А.В., Стародуб Н.Ф., Потапов А.П. и др. Регуляция биосинтеза белка у эукариот. Киев: Наукова думка, 1990, 280 с.

Ерсков Э.Р. Протеиновое питание жвачных животных. М., 1985.

Изучение обмена энергии и энергетического питания сельскохозяйственных животных (Методические указания). Боровск, 1986: 18.

Кальницкий Б.Д., Черепанов Г.Г. Современные тенденции развития биологических основ нормирования питания сельскохозяйственных животных. С.-х. биология, 1997, 2: 3-14.

Калужный С.В. Биотехнология: Кинетические основы микробиологических процессов. М., 1990.

Кан Н.А. Моделирование продуктивности агроценозов для оптимизации технологий. М., 1989.

Клишов А.А., Данилов Р.К. Процессы пролиферации и дифференциации в гистогенезе скелетной мышечной ткани у человека. Архив анат., гист., эмбриол., 1980, 7: 37-45.

Кнорре А.Г. Происхождение и эволюция мышечных тканей. В кн.: Проблемы миогенеза. Л.: Наука, 1961: 6-20.

Кондаленко В.Ф., Сергеев Ю.П., Иванцкая В.Ф. Электронномикроскопическое исследование проявлений гиперплазии мышечных волокон скелетных мышц спортсменов. Архив патологии, 1981, 80, 6: 66-70.

Мак Дональд П., Эдвардс Р., Гринхалдж Дж. Питание животных. М., 1970.

Маркин Ю.В. Косвенные методы определения энергетической и протеиновой питательности рационов для жвачных. В сб.: «Актуальные проблемы биологии в животноводстве» Мат. Второй междунар. конф., 5-8 сент. 1995. Боровск, 1997, 104-109.

Нормы и рационы кормления сельскохозяйственных животных (под ред. Калашникова А.П. и Клейменова Н.И.), М.: Агропромиздат, 1985.

Переваримость кормов (под ред. Томмэ М.Ф. и др.), М.: Колос, 1970.

Полуэктов Р.А. Динамические модели агроэкосистемы. Л.: Гидрометеиздат, 1991.

Потапов А.П., Ельская А.В. Трансляция природных мРНК. 1. Общий кинетический анализ процесса трансляции мРНК одного вида. Биополимеры и клетка, 1986, 2: 88-92.

Решетов В.Б. Энергетический обмен у коров в связи с физиологическим состоянием и условиями питания. Автореф. дисс...д.б.н., Боровск, 1998.

Рядчиков В.Г., Омаров М.О., Морозов Н.П., Щеглов В.В., Кальницкий Б.Д. и др. Аминокислотное питание свиней (рекомендации). М., 2000.

Словарь физиологических терминов. М., 1987.

Тараканов Б.В. Микробиологические процессы в преджелудках жвачных животных и их регуляция. Дисс...д.б.н., Боровск, 1984.

Тараканов Б.В. Микрофлора рубца и ее метаболические функции. В кн.: Обмен веществ у жвачных животных. М.: НИЦ «Инженер», 1997: 40-53.

Фицев А.И., Воронкова Ф.В. Современные тенденции в оценке и нормировании протеина для жвачных животных. М., 1986.

Черепанов Г.Г. Системный анализ процессов роста скелетных мышц и формирования состава тела крупного рогатого скота в ходе онтогенеза. Докл. ВАСХНИЛ, 1991, N 3: 43-46.

Черепанов Г.Г. Вычислительный эксперимент как связующее звено между исследованием процессов питания и оптимизированной технологией. Бюлл. ВНИИФБиП с.-х. жив., 1992, вып 2-3: 12-19.

Черепанов Г.Г., Кузина И.Н. Количественный анализ процессов микробной ферментации и всасывания субстратов у коров (вычислительная модель). С.-х. биология, 1993, 4: 118-131.

Черепанов Г.Г. Современные проблемы изучения системных морфофизиологических механизмов. Успехи физиологических наук, 1993, Т 24, N 3: 89-107.

Черепанов Г.Г. Имитационная модель роста свиней. С.-х. биология, 1992, 2: 138-147.

Черепанов Г.Г. Системная морфофизиологическая теория роста животных. Боровск, 1994, 104 с.

Черепанов Г.Г., Жиркова И.Н., Решетов В.Б. Количественный анализ процессов интермедиарного обмена у коров (эскизная модель). С.-х. биология, 1994, 4: 123-134.

Черепанов Г.Г., Агафонов В.И. Обоснование режимов кормления и сроков убоя скота. Зоотехния, 1994, N 3: 12-14.

Черепанов Г.Г. Энергетическая концепция ауторегуляции кровотока в молочной железе. Проблемы физиологии, биохимии, биотехнологии и питания с.-х. животных. Боровск, 1994: 80-81.

Черепанов Г.Г., Решетов В.Б., Морозова А.Ю. Прогнозирование продуктивного действия рациона и состояния метаболизма у телок с помощью системно-кинетической модели. Доклады РАСХН, 1995, 3: 35-37.

Черепанов Г.Г. Имитационная модель биосинтеза компонентов молока. С.-х. биология, 1997, 4: 18-33.

Черепанов Г.Г. Системное моделирование в исследованиях питания. В сб.: Методы исследования питания сельскохозяйственных животных. Боровск, 1998: 372-402.

Черепанов Г.Г., Медведев И.К., Мартынова А.С. Теоретическое и экспериментальное моделирование динамики поглощения субстратов из крови и синтеза компонентов молока в молочной железе коров. В сб.: Современные проблемы биотехнологии и биологии продуктивных животных. Боровск, 1999: 384-394.

Черепанов Г.Г., Макара З.Н., Решетов В.Б., Токарев Т.Ю. Исследование сопряженной регуляции органной гемодинамики, биосинтеза и секреции компонентов молока в лактирующей молочной железе. Сборник трудов РФФИ, Калуга, 2001.

Черепанов Г.Г., Медведев И.К., Макара З.Н., Кальницкий Б.Д. О биологических ресурсах и ограничениях в совершенствовании молочного скота (к построению модели высокопродуктивной молочной коровы). С.-х. биология (в печати).

Черепанов Г.Г., Матвеев В.А., Еримбетов К.Т. Адаптация системной модели роста для прогнозирования продуктивности разных генотипов скота. Актуальные проблемы биологии в животноводстве. Мат. 3-й межд. конф., Боровск, 6-8 сент. 2000 г. Боровск, 2001: 143-150.

ARC. The nutrient requirements of pigs. Commonwealth Agric. Bureau: Slough, 1981.

Argyle J.L., Baldwin R.L. Modeling of rumen water kinetics and effects of rumen pH changes. J. Dairy Sci., 1988, 71: 1178.

Atinmo T., Mbafung C.M.F. Nitrogen balance study in young Nigerian male adults using four levels of protein intake. Br.J.Nutr., 1988, 60: 451-458.

Atinmo T., Mbafulung C.M.F. et al. Human protein requirements: obligatory urinary and faecal nitrogen losses and the factorial estimation of protein needs of Nigerian male adults. *Br. J. Nutr.*, 1985, 54: 605-611.

Backwell F.R.C. Peptides as precursors of mammary protein synthesis. In: Rowett Research Institute Annual Report, 1995: 37-38.

Bannink A., DeVisser H. Comparison of mechanistic rumen models on mathematical formulation of extramicrobial and microbial processes. *J. Dairy Sci.*, 1997, 80: 1296-1314.

Baldwin R.L., Yang Y.T. Enzymatic and metabolic changes in the development of lactation. In: *Lactation. A comprehensive treatise*. N.Y.—L., 1974, 1: 349-409.

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.

Baldwin R.L., Bywater A.C. Nutritional energetics of animals. *Ann. Rev. Nutr.*, 1984, 4: 101-114.

Baldwin R.L., France J., Gil M. Metabolism of the lactating cow. 1. Animal elements of a mechanistic model. *J. Dairy Res.*, 1987, 54: 77-105.

Baldwin R.L., Thornley J.H., Beever D.E. Metabolism of the lactating cow. II. Digestive elements of a mechanistic model. *J. Dairy Res.*, 1987, 54: 107-131.

Baldwin R.L. Modeling ruminant digestion and metabolism. Chapman & Hall. New York, 1995.

Baldwin R.L., Sainz R.D. Energy partitioning and modeling in animal nutrition. *Ann. Rev. Nutr.*, 1995: 191-211.

Bates P.C., Millward D.J. Characteristics of skeletal muscle growth and protein turnover in a fast growing rat strain. *Br. J. Nutr.*, 1981, 46, 1: 13.

Bauman D.E., Mackle T.R. Amino acid supply and the regulation of milk protein synthesis. In: *Proc. Cornell Nutr. Conf. Feed Manuf.*, 1988, Rochester, NY, Cornell, Ithaca: 196-207.

Bauman D.E., Vernon R.G. Effects of bovine somatotropin on lactation. *Ann. Rev. Nutr.*, 1993, 13: 437-462.

Baumrucker C.R. Amino acid transport systems in bovine mammary tissue. *J. Dairy Sci.*, 1985, 68, 9: 2436-2451.

Beever D.E. Simulation model of rumen fermentation. In: *Computers in animal production*. L., 1981.

Beever D.E., Black J.L., Faichney G.J. Simulation of the effects of rumen function on the flow of nutrients from the stomach of sheep: part 2 – assessment of computer predictions. *Agric. Syst.*, 1981, 6: 221-241.

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.

Black J.L., Griffiths D.A. Effects of live weight and energy intake on nitrogen balance and total N requirements of lambs. *Br. J. Nutr.*, 1975, 33: 399-413.

Black J.L., Beever D.E., Faichney G.J. et al. Simulation of the effects of rumen function on the flow of nutrients from the stomach of sheep: Part 1 - description of a computer program. *Agr. Syst.*, 1980-1981, 6: 195-219.

Black J.L., Campbell R.G. et al. Simulation of energy and amino acid utilization in the pig. *Res. Dev. Agric.*, 1986, 3: 121-145.

Black J.L., Davies G.T., Fleming J.F. Role of computer simulation in the application of knowledge to animal industries. *Austr. J. Agr. Res.*, 1993, 44: 541-555.

Brelvi B., Martin G.K. Variation in the efficiency of energy metabolism of individually fed young bulls. *Swedish J. Agric. Res.* 1986, 16: 89-95.

Brown J.G., Bates P.C. et al. Thyroid hormones and muscle protein turnover. *Biochem. J.*, 1981, 194: 771-782.

Burleigh I.G. On the cellular regulation of growth and development. *Biol. Rev.*, 1974, 49, 3: 267-320.

Burleigh I.G. Observations on the number of nuclei within the fibers of some red and white muscles. *J. Cell. Sci.*, 1977, 23: 269-284.

Burleigh I.G. Growth curves in muscle nucleic acid and protein: problems of interpretation at the level of the muscle cell. In: Growth in animals (Lawrence T.L.J., ed.). 1980: 101-136.

Byers F.M., Rompala R.E. Level of energy effects on patterns and energetic efficiency of tissue deposition in small or large mature size beef cattle. In: Energy Metabolism (ed. L.E. Mount), L. e.a., 1980: 141-144.

Dijkstra J. Mathematical modelling and integration of rumen fermentation processes. 1993, Ph.D. Diss., Agric. Univ. Wageningen, The Netherlands.

Dijkstra J., Neal H.D.St.C., Beever D.E., France J. Simulation of nutrient digestion, absorption and outflow in the rumen: model description. *J. Nutr.*, 1992, 122: 2239.

Campbell R.G. Energy and protein metabolism in the pig. In: Manipulating pig production. Proc. Inaug. Conf. Austr. Pig Ass., Werribe, Australia, 1987: 85-96.

Campbell R.G., Johnson R.J. et al. Interrelationships between exogenous porcine somatotropin (pSTH) administration and dietary protein and energy intake on protein deposition capacity and energy metabolism. *J. Anim. Sci.*, 1991, 69: 1522-1531.

Campbell R.G., Taverner M.R. Effect of strain and sex on protein and energy metabolism in growing pigs. In: Energy metabolism of farm animals (Moe R.W. et al., eds.), Eur. Ass. Anim. Prod., Publ. N 32, 1985: 78-81.

Campbell R.G., Taverner M.R., Curic D.M. Effects of sex and energy intake between 48 and 90 kg live weight on protein deposition in growing pigs. *Anim. Prod.*, 1985, 40: 497-503.

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.

Cant J.P., McBride B.W. Mathematical analysis of the relationship between blood flow and uptake of nutrients in the mammary glands of a lactating cow. *J. Dairy Res.*, 1995, 62: 405-422.

Carr J.R., Boorman K.N., Cole D.J.A. Nitrogen retention in the pig. *Br. J. Nutr.*, 1977, 37: 143-145.

Chaiyabutr N., Faulkner A., Peaker M. Effects of exogenous glucose metabolism in the lactating goat in vivo. *Br. J. Nutr.*, 1983, 49: 159-165.

Chavez E.R., Bayley H.S. Amino acid metabolism in piglets. 3. Influence of lysine level in the diet on energy metabolism and in vivo oxidation. *Br. J. Nutr.*, 1976, 26: 1087-1091.

Cherepanov G.G., Danfaer A., Cant J.P. Simulation analysis of substrate utilization in the mammary gland of lactating cows. *J. Dairy Res.*, 2000, 67: 171-188.

Christensen H.N. Organic ion transport during seven decades. The amino acids. *Biochim. Biophys. Acta*, 1984, 779: 255-269.

Clark R.M., Chandler P.T. e.a. 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.

Crabtree B., Marr S., Anderson S.E., MacRae J.C. Measurement of the rate of substrate cycling between acetate and acetyl-CoA in sheep muscle in vivo. *Biochem. J.*, 1987, 243: 821-827.

Crabtree B., Gordon M.-J., Christie S.L. Measurement of the rates of acetyl-CoA hydrolysis and synthesis from acetate in rat hepatocytes and the role of these fluxes in substrate cycling. *Biochem. J.*, 1990, 270: 219-225.

Cronje P.B. Glucose metabolism and adrenal function in goats bred for fibre production (Angora goat) or meat production (Boer goat). *S. Afr. J. Anim. Sci.*, 1992, 22 (5): 149-153.

Czerkawski J.W. An introduction to rumen studies. Pergamon Press, Oxford, England, 1986.

Danfaer A., Tetens V., Aggergaard N. Review and an experimental study on the physiological and quantitative aspects of gluconeogenesis in lactating ruminants. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1995, 1118: 201.

Danfaer A. A dynamic model of nutrient digestion and metabolism in lactating dairy cows. 671 Report from the National Institute of Animal Science, Denmark, 1990.

Dunkin A.C., Black J.L., James K.J. Relationship between energy intake and nitrogen retention in the finisher pig. *Anim. Prod. Austr.*, 1984, 15: 672.

Dunkin A.C., Black J.L. The relationship between energy intake and nitrogen balance in the growing pig. In: Energy metabolism of farm animals (Moe P.W. et al., eds.), Eur. Ass. Anim. Prod., Publ. N 32, 1985: 110-114.

Dunkin A.C., Black J.L., James K.J. Nitrogen balance in relation to energy intake in entire male pigs weighing 75 kg. Br. J. Nutr., 1986, 55: 201-207.

Eagle H., Piez K., Levy M. The intracellular amino acid concentrations required for protein synthesis in cultured human cells. J. Biol. Chem., 1961, 236, 7: 187-190.

Ebner K.E., Schanbacher F.L. Biochemistry of lactose and related carbohydrates. In: Lactation. A comprehensive treatise. N.Y.—L., 1974.

Eggum B.O. Blood urea measurement as a technique for assessing protein quality. Br. J. Nutr., 1970, 24: 983-988.

Ellis M., Smith W.C. et al. Comparative performance and body composition of control and selection line Large White pigs. 2. Feeding to appetite for a fixed time. Anim. Prod., 1983, 36: 407-413.

Emmans G.C. A general method to predict the unconstrained food intake of an immature animal. Anim. Prod., 1985, 40: 569.

Emmans G.C. A model of the food intake, growth and body composition of pigs fed ad libitum. Anim. Prod., 1986, 42: 471.

Eversole D.E., Bergen W.G., Merkel R. et al. Growth and muscle development of feedlot cattle of different genetic backgrounds. J. Anim. Sci., 1981, 53, 1: 91-101.

Faulkner A. Glucose availability and lactose synthesis in the goat. Biochim. Soc. Trans., 1985, 13 (2): 495-496.

Faulkner A., Henderson A.J., Blatchford D. The transport of metabolites into goats milk. Biochem. Soc. Trans., 1985, 13, 2: 495-496.

Faulkner A., Peaker M. Regulation of mammary glucose metabolism in lactation. In: Mammary gland. Development. Regulation. Function. N.Y., 1987.

Ferrell C.L., Jenkins T.G. Cow type and the nutritional environment: nutritional aspects. J. Anim. Sci., 1985, 61, 3: 725-741.

Ferrell P.L., Kohlmeier R.H., Crouse J.D., Colimp H. Influence of dietary energy, protein and biological type of steer upon rate of gain and carcass characteristics. J. Anim. Sci., 1978, 46: 255-270.

Ferrell C.L., Jenkins T.G. A note on energy requirements for maintenance of lean and fat Angus, Hereford and Simmental cows. Anim. Prod., 1984: 39: 305.

Fisher C., Morris T.R., Jennings R.C. A model for the description and prediction of the response of laying hens to amino acid intake. Br. Poultry Sci., 1973, 14: 469-484.

Florini J.R., Nickolson M.L., Dulak N.C. Effects of peptide anabolic hormones on growth of myoblasts in culture. Endocr., 1977, 101, 1: 32-41.

Foldager J., Huber J.T. Influence of protein percent and source on cows in early lactation. J. Dairy Sci., 1979, 62: 954.

Forbes J.M. Interrelationships between physical and metabolic control of voluntary food intake in fattening, pregnant and lactating mature sheep. A model. Anim. Prod., 1977, 24: 91-101.

Forsberg N.E., Baldwin R.L., Smith N.E. Role of glucose and its interactions with acetate in maintenance and biosynthesis in bovine mammary tissue. J. Dairy Sci., 1985, 10, 68: 2444-2549.

Fox D.G., Sniffen C.J., O'Connor J.D. The Cornell net protein and carbohydrate system. I. Predicting cattle requirements. Proc. Cornell Nutr. Conf., 1987: 36-41.

France J., Thornley J.M., Beever D.E. A mathematical model of the rumen. J. Agric. Sci., 1982, 99: 343-353.

Frost H.M. Bone «mass» and the «mechanostat»: a proposal. Anat. Rec., 1957, 219: 1-9.

Fuller M.F., Boyne A.W. The effects of environmental temperature on the growth and metabolism of pigs given different amounts of food. 1. Nitrogen metabolism, growth and body composition. Br. J. Nutr., 1971, 25: 259-272.

Fuller M.F., Chamberlain A.G. Protein requirements of pigs. In: Recent developments in pig nutrition. L. e.a., Butterworths, 1985: 85-96. Перевод: Фуллер М.Ф., Чамберлэн А.Г. Потребность свиней в протеине. В кн.: Новейшие достижения в исследовании питания животных. Вып. 4, М., 1985: 214-227.

- Fuller M.F., McWilliam R., Wang T.C. The amino acid requirements of pigs for maintenance and for growth. *Anim. Prod.*, 1987, 44: 486 (Abstr.).
- Fuller M.F., Wang T.C. Amino acid requirements of the growing pig. In: *Manipulating pig production. Proc. Inaug. Conf. Austr. Pig Sci. Ass., Australia*, 1987: 97-111
- Gabel M., Poppe S., Grosse F., Papstein H.-J. Einfluss der Futterungsintensität auf die Mastleistungen und den Schlachtkörperwert von Mastrindern. *Wiss. Z. UNI Rostock. N-Reihe* 39, 1990, 8: 158-165.
- Galavazi G., Szirmai J.A. Cytomorphometry of skeletal muscle: the influence of age and testosterone on the rat *M. levator ani*. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 1971, 121: 507-530.
- Gill M., Beever D.E., France J. *Biochemical bases needed for the mathematical representation of whole animal metabolism. Nutr. Res. Rev.*, 1989, 2: 181.
- Gill M. Dynamic models – their use in understanding and predicting nutrient response. *Proc. Nutr. Soc.*, 1986, 45, 2: 221-229.
- Gilbreath R.L., Trout J.R. Effects of early postnatal dietary protein restriction and repletion on porcine muscle growth and composition. *J. Nutr.*, 1973, 103, 12: 1637-1645.
- Goldberg A.L., Etlinger J.D. et al. Mechanism of work-induced hypertrophy of skeletal muscle. *Med. Sci. in Sports*, 1975, 7, 4: 248-261.
- Gordon F.J., Forbes T.J. The associative effect of level of energy and protein intake in the dairy cow. *J. Dairy Res.*, 1970, 37: 481.
- Graham N.M.C. The energy value of livestock feeds: alternative expressions and their usefulness as feed characteristics. In: *Feed information and animal production. Proc. Sec. Symp. intern network of feed information centres (Robarts G.E., Packham R.G., eds). Commonwealth agricultural bureaux. Univ. of Sydney, Australia*, 1983.
- Grathwol J. Simulation der Nährstoffdynamik im Gastrointestinaltrakt von Wiederkäuern: Diss...(Hohenheim), 1993:104 S.
- Griinari J.M., McGuire M.A., Dwyer D.A. et al. The role of insulin in the regulation of milk protein synthesis in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1997, 80: 1076.
- 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.
- Hammond A.C., Huntington G.B. et al. Absorption, plasma flux and oxidation of L-leucine in heifers at two levels of intake. *J. Anim.Sci.*, 1987, 64: 420-425.
- Hanigan M.D., Calvert C.C., DePeters E.J. et al. Kinetics of amino acid extraction by lactating mammary glands in control and somatotrope-treated holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 1992, 75: 161-173.
- Harbison S.A., Goll D.E. et al. Muscle growth in two genetically different lines of swine. *Growth*, 1976, 40: 253-261.
- Harris W.H., Heany M.D. Skeletal renewal and metabolic bone disease. *New Engl. J. Med.*, 1969, 280: 253-259.
- Haussinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organisation and physiological relevance. *Biochem. J.*, 1990, 267: 281-290.
- Hichtanen P. Associative effects of feeds in ruminants. *Norv. J. Agr. Sci.*, 1991, Suppl. N 5: 5-7.
- Hill R.L., Brew K. Lactose synthetase. *Adv. Enzymol.*, 1975, 43: 411-490.
- Hironaka R., Sonntag B.H., Kozub G.C. The effect of feed restriction on feed efficiencies and carcass of charolais x hereford steers. *Can. J. Anim. Sci.*, 1984, 64: 59-66.
- Hove K. Maintenance of lactose secretion during acute insulin deficiency in lactating goats. *ActaPhysiol. Scand.*, 1978, 103: 173-179.
- Hurwitz S., Bornstein S. The protein and amino acid requirements of laying hens: suggested models for calculation. *Poultry Sci.*, 1973, 52: 1124-1134.
- Hurwitz S., Frisch Y., Bar A. et al. The amino acid requirements of growing turkeys. I. Model construction parameter estimation. *Poultry Sci.*, 1983, 62: 2208-2217.
- Hurwitz S., Sklan D., Bartov I. New formal approaches to the determinations of energy and amino acid requirements of chicks. *Poultry Sci.*, 1978, 57: 197-205.
- Johnson D.E., Johnson K.A., Baldwin R.L. Changes in liver and gastrointestinal tract energy demands in response to physiological workload in ruminants. *J. Nutr.*, 1990, 120, 6: 649-655.

- Kang-Lee Y.A., Harper A.E. Effect of histidine intake and hepatic histidinase activity on the metabolism of histidine in vivo. *J. Nutr.*, 1977, 197: 1427-1443.
- Kang C.W., Sunde M.L., Swick R.W. Growth and protein turnover in skeletal muscles of broiler chicks. *Poultry Sci.*, 1985, 64: 370-379.
- Kang C.W., Sunde M.L., Swick R.W. Characteristics of growth and protein turnover in skeletal muscle of turkey poults. *Poultry Sci.*, 1985, 64: 380-387.
- Ketelaars J.J.M.H., Tolkamp B.J. Toward a new theory of feed intake regulation in ruminants. 3. Optimum feed intake in search of physiological background. *Livest. Prod. Sci.*, 1992, 31: 235-258.
- Kim K.-H., Elliott J.I., Bayley H.S. Oxidation of an indicator amino acid by young pigs receiving diets with varying levels of lysine or threonine and an assessment of animal acid requirements. *Br. J. Nutr.*, 1983, 50: 391-399.
- 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.
- Kita K., Miiramatsu T. et al. Influence of dietary non-protein energy intake on whole-body protein turnover in chicks. *Br. J. Nutr.*, 1989, 61, 2: 235-244.
- Koshland D.E. The cell cycle. *Science*, 1989, 256, № 4930: 545.
- Kuhn N.J. The biosynthesis of lactose. In: *Biochemistry of lactation*. N.Y.-L., 1983: 159-176.
- Kuhn N.J., Carrick D.T., Wilde C.J. Lactose synthesis: the possibilities of regulation. *J. Dairy Sci.*, 1980, 63: 328-336.
- 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.
- Laurent G.J., Sparrow M.P. Changes in RNA, DNA and protein content and the rates of protein synthesis and degradation during hypertrophy of the anterior latissimus dorsi muscle of the adult fowl. *Growth*, 1977, 41: 249-262.
- Laurent G.J., Sparrow M.P., Millward D.J. Turnover of muscle protein in the fowl. Changes in rates of protein synthesis and breakdown during hypertrophy of the anterior and posterior latissimus dorsi muscle. *Biochem. J.*, 1978, 176: 407-417.
- Layman D.K., Hegarty P.V.J., Sway P.B. *J. Anat.*, 1980, 130: 159-171.
- Leclercq B., Saadoun A. Comparison of energy metabolism in genetically lean or fat lines of broilers. In: *Energy metabolism of farm animals* (Ekern A., Sundstol F., eds.), Eur. Ass. Anim. Prod., Publ. No 29, 1982: 274-277.
- Leong W.S., Navaratnam N. e.a. Subcellular compartmentation in the synthesis on the milk sugars lactose and α -2,3-sialyl-lactose. *Protoplasma*, 1990, 159: 154-156.
- Lewis Ph.E.M., Kelly F.J., Goldspink D.F. Pre- and postnatal growth and protein turnover in smooth muscle, heart and slow- and fast twitch skeletal muscles of the rat. *Biochem J.*, 1984, 217: 517-526.
- Lewis Ph.E.M., Goldspink D.F. et al. The effects of aging and chronic dietary restriction on whole body growth and protein turnover in the rat. *Exper. Gerontol.*, 1985, 20: 253-263.
- Linzell J.L. Mammary blood flow and methods of identifying and measuring precursor of milk. In: *Lactation. A comprehensive treatise*. N.Y.—L., 1974, 1: 143-225.
- Linzell J.L. The effect of infusions of glucose, acetate and amino acids on hourly milk yield in fed, fasted and insulin - treated goats. *J. Physiol.*, 1967, 190: 347-357.
- Linzell J.L. Mammary gland blood flow and oxygen, glucose and VFA uptake in the conscious goat. *J. Physiol.*, 1960, 153:481.
- Lipsey K.J., Dikeman M.E. et al. Relationships between growth traits, carcass traits and muscle nucleic acid concentrations in the bovine. *J. Anim. Sci.*, 1978, 47, 5: 1095-1101.
- Lobley G.E., Cornell A. et al. Hepatic detoxification of ammonia in the ovine liver: possible consequences of amino acid catabolism. *Br. J. Nutr.*, 1995, 73: 667-685.
- Mac Donald M.L., Swick R.W. The effect of protein depletion and repletion on muscle protein turnover in the chick. *Biochem. J.*, 1981, 194: 811-819.
- Mackle T.R., Dwyer D.A., Bauman D.E. Effects of branched chain amino acids and casein on milk protein concentration and yield from dairy cows (*J. Dairy Sci.* (In press)).

Mackle T.R., Dwyer D.A., Ingvarsen K.L. et al. Effects of insulin and postprandial supply of protein on use of amino acids by the mammary gland or milk protein synthesis. *J. Dairy Sci.*, 2000; 83(1): 93-105.

MacRae J.C., Lobley G.E. Interactions between energy and protein. In: *Control of digestion and metabolism in ruminants*. (Miligan et al., eds), Prentice-Hall, Engelwood Cliffs, 1986: 367.

Maruyama K., Sunde M.L., Swick R.W. Growth and muscle protein turnover in the chicken. *Biochem. J.*, 1978, 176: 573-582.

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.

Matsunaga T., Isohashi F., Nakanishi Y. Physiological changes in the activities of extramitochondrial acetyl-CoA hydrolase in the liver of rats under various metabolic conditions. *Eur. J. Biochem.*, 1985, 152: 331-336.

Maurer-Schultze B. Various autoradiographic methods as a tool in cell growth studies. In: *Cell growth* (Nicolini C., ed.), N.Y. -L., 1982: 83-111.

McNamara J.P. Lipid metabolism in adipose tissue during lactation: a model of a metabolic control system. *J. Nutr.*, 1994, 124: 1383S-1391S.

McNamara J.P., Baldwin R.L. Modeling metabolism in lactation. Estimation of critical parameters in lipid metabolism. In: *Danfaer A., Lescoat P (eds). Proc. IVth intern. workshop on modeling nutrient utilization in farm animals*. Denmark Inst. Anim. Sci., Foulum, Denmark, 1995: 63-84.

Mepharm D. The secretion of milk. L., 1976.

Metcalfe 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.

Miller P.S., Reis B.L. et al. Patterns of nutrient uptake by the mammary of lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1991, 74: 3791-3799.

Millward D.J. The regulation of muscle protein turnover in growth and development. *Biochem. Soc. Trans.*, 1978, 6: 494-499.

Millward D.J. In: *Degradative processes in heart and skeletal muscle*, Amsterdam, 1980: 161-199.

Millward D.J., Bates P.C. Protein degradation in skeletal muscles: implications of a first order reaction for the degradative process. *Acta biol. med. germ.*, 1981, 40: 1309-1315.

Millward D.J., Bates P.C., Rosohacki S. The content and nature of protein degradation in the tissues during development. *Reprod. Nutr. Develop.*, 1981, 21(2): 265-277.

Millward D.J., Garlick P.J. et al. Skeletal muscle growth and protein turnover. *Biochem. J.*, 1975, 150: 235-243.

Millward D.J., Jackson A.A., Price G., Rivers J.P. Human amino acid and protein requirements: current dilemmas and uncertainties. *Nutr. Res. Rev.*, 1989, 2: 109-132.

Morkin E. Postnatal muscle fiber assembly, localization of newly synthesized myofibrillar proteins. *Science*, 1970, 167: 1499-1501.

Moore J.E., Kunkle W.E. et al. Associative effects: are they real (?) and accounting for them in ration formulation. 1997 Cornell Nutrition Conference for Feed Manufacturers. Cornell Univ., Ithaca, N.Y., 1997: 1-10.

Moss A.R., Givens D.I., Phipps R.H. Digestibility and energy value of combinations of forage mixtures. *Anim. Feed Sci. & Technol.*, 1992, 39: 151-172.

Moss P.P. The relationship between the dimensions of fibres and the number of nuclei during normal growth of skeletal muscle in the domestic fowl. *Am. J. Anat.*, 1968, 122: 555-567.

Moss P.P., Leblond C.P. Nature of dividing nuclei in skeletal muscle of growing rats. *J. Cell Biol.*, 1970, 44: 459-467.

Moss P.P., Leblond C.P. Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats. *Anat. Rec.*, 1971, 170: 421-432.

Moughan P.J., Smith W.C. Prediction of dietary protein quality based on a model of the digestion and metabolism of nitrogen in the growing pig. *N. Z. J. Agric. Res.*, 1984, 27: 501-507.

Moughan P.J. Simulation of the daily partitioning of amino acids in the 50 kg liveweight pig. In: *Proc. Austr. Pig Sci. Ass. Inaug. Conf.*, Albury, 1987.

Moughan P.J., Smith W.C., Corwell J.K. Determination of the biological value of a protein source with a supposedly ideal amino acid balance (ARC, 1981) for the young pig (10 to 20 kg liveweight). *J. Sci. Food Agric.*, 1987, 38: 91-96.

Moughan P.J., Verstegen M.W.A. The modelling of growth in the pig. *Nether. J. Agric. Sci.*, 1988, 36, 2: 145-166.

Moughan P.J. Simulation of the daily partitioning of lysine in the 50 kg live weight pig. A factorial approach to estimating amino acid requirements for growth and maintenance. *Res. Dev. Agric.*, 1989, 6, 1: 422-434.

Neal H.D.St.C., Dijkstra J., Gill M. Simulation of nutrient digestion, absorption and outflow in the rumen: model evaluation. *J. Nutr.*, 1992, 122: 2257.

Mulvaney D.R., Murkel R.A., Bergen W.G. Skeletal muscle protein turnover in young male pigs. *J. Nutr.*, 1985, 115, 8: 1057-1064.

Muramatsu T. Nutrition and whole-body protein turnover in the chicken in relation to mammalian species. *Nutr. Res. Rev.*, 1990, 3: 211-228.

Murphy M.R., Baldwin R.L., Ulyatt M.J. An update of a dynamic model of ruminant digestion. *J. Anim. Sci.*, 1986, 62, 5: 1412-1422.

Navaratnam N., Virk S. et al. Cationic activity of galactosyltransferase from rat mammary Golgi membranes by polyamines and by basic peptides and proteins. *Biochem. J.*, 1986, 239: 423-433.

Nelsen T.C., Long C.R., Cartwright T.C. Postinflection growth in straightbred and crossbred cattle. I. Heterosis for weight, height and maturing rate. *J. Anim. Sci.*, 1982, 55, 2: 280-292.

Neville M.C., Hay W.W., Fennessy P. Physiological significance on the concentration of human milk glucose. *Protoplasma*, 1990, 159: 118-128.

Newby A.C. Adenosine and the concept of "retaliatory metabolites". *Trends in Biochem. Soc.*, 1984, 9: 42-44.

Nocek J.E., Russell J.B. Protein and energy as an integrated system. Relationship of ruminal protein and carbohydrate availability to microbial synthesis and milk production. *J. Dairy Sci.*, 1988, 71: 2070-2107.

Nomura M., Course R., Baugman C. Regulation of the synthesis of ribosomes and ribosomal components. *Ann. Rev. Biochem.*, 1984, 53: 75-117.

Nossaman D.A., Schinckel A.P., Miller L.F., Mills S.F. Interaction of somatotropin and genotype on the requirement for energy in two lines of finishing pigs. *J. Nutr.*, 1991, 121: 223-230.

Oldham J.D. Protein-energy interrelationships in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1984, 67: 1090.

Oldham J.D., Emmans G.C. Prediction of responses to protein and energy yielding nutrients. In: *Nutrition and lactation in the dairy cow*. L. e.a., 1988.

Oldham J.D., Emmans G.C. Prediction of responses to required nutrients in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1989, 72, 12: 3212-3229

Oltjen J.W., Bywater A.C., Baldwin R.L., Carrett W.N. Development of a dynamic model of beef cattle growth and composition. *J. Anim. Sci.*, 1986, 62: 86-97.

Orskov E.R., Grubb D.A., Kay R.N. Effect of postruminal 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.

Orskov E.R., Reid G.W., 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.

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.

Parker D.S., Lomax M.A. et al. Metabolic implications of ammonia production in the ruminant. *Proc. Nutr. Soc.*, 1995, 54: 549-563.

Parks J.R. Growth curves and the physiology of growth. I. Animals. *Am. J. Physiol.*, 1970, 219: 833-836.

Parks J.R. A theory of feeding and growth of animals. Berlin, 1982.

Piatkowski B. (ed.) *Nahrstoffverwertung beim Wiederkauer*. Jena, 1975 (Перевод: Использование питательных веществ жвачными животными (под ред. А.М. Холманова), М.: Колос, 1978).

Pieper B., Gabel M. et al. Wachstumsuntersuchungen in SMR-Bullen bei differenzierten Futterungsintensitat. 4. Mitt. Der Stoff— und Energieansatz in der Korpersubstanz. *Arch. Tierernaer.*, 1984, 34, 10: 715-730.

Reeds P.J., Fuller M.F. Nutrient intake and protein turnover. *Proc. Nutr. Soc.*, 1983, 42: 463-471.

Reeds P.J., Lobley B.L. Protein synthesis: are there real species differences? *Proc. Nutr. Soc.*, 1980, 39: 43-52.

Rerat A., Loughon J. Amino acid requirements of growing pigs. *World Rev. Anim. Prod.*, 1968, 4: 84-95.

Riis P.M., Danfaer A., Hvelplund T. et al. A model for the efficient use of new information within physiology, nutrition and breeding of dairy cows. 666 Report from National Institute of Animal Science, Denmark, Foulum, 12989.

Rook J.A., Hopwood J.B. The effects of i/v infusions of insulin and of sodium succinate on milk secretion in the goat. *J. Dairy Res.*, 1970, 37: 193-198.

Roseler D.K. The use of nutrition models in the commercial feed industry. *Proc. Cornell Nutr. Conf. for Feed Manufact.*, Cornell Univ., Ithaca, 1991.

Rulquin H., Verite R., Guinard G., Pisulewski P.M. Dairy cow's requirements for amino acids. In: *Animal Science Research and Development. Moving toward a new century*, Ed. M. Ivan, Ottawa, Can. Soc. Anim. Sci., 1995:143.

Rulquin H., Pisulewski P.M. Effects of duodenal infusion of graded amounts of Leu on mammary uptake and metabolism in dairy cows. *J. Anim. Sci., Suppl 1. J. Dairy Sci.*, Vol. 83, Suppl 1, 2000: 696.

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.*, Vol. 83, Suppl 1, 2000: 697.

Russell J.B., Wallace R.J. Energy yielding and consuming reactions. In: *The rumen microbial ecosystem*. 1988, P.N. Hobson, ed. Elsevier Sci. Publ., Essex, England: 185.

Russell J.B., Strobel H.J. Microbial energetics. In: *Quantitative aspects of ruminant digestion and metabolism*. J.M. Forbes, J. France, eds., 1993, CAB Int., Wallingford, England: 165.

Russell J.B., O'Connor J.D., Fox D.G., Van Soest P.J., Sniffen C.J. A net carbohydrate and protein system for evaluating cattle diets: I. Ruminal fermentation. *J. Anim. Sci.*, 1992, 71: 1298.

Schultz E., Lipton B.H. Skeletal muscle satellite cells: changes in proliferation potential as a function of age. *Mech. Aging. Dev.*, 1982, 20: 377-383.

Shiaffino S., Bormioli S.P., Aloisi M. The fate of newly formed satellite cells during compensatory muscle hypertrophy. *Virch. Arch. Sec. B*, 1976, 21: 113-118.

Smith N.E. Modelling studies of ruminant metabolism. Ph. D. thesis. Univ. of California, Davis, 1970.

Smith G.M., Laster D.B., Cundiff L.V., Gregory K.E. Characterization of biological types of cattle. II. Postweaning growth and feed efficiency of steers. *J. Anim. Sci.*, 1976, 43, 1: 37-47.

- Sorensen J.I., Foldager J. A model for prediction of daily gain in dual purpose heifers from daily energy intake and live weight. *Acta Agr. Scand.*, 1988, 38, 4: 413-420.
- Stein W.D. Transport and diffusion across cell membranes. N.Y., 1986.
- Susmel P., Stefanon B., Piasentier E. Effect of genotype on the protein and energy requirements of growing cattle. In: *Nuclear and related techniques in animal production and health*. Vienna, 1986: 131-137.
- Swatland H.J. Accumulation of myofiber nuclei in pigs with normal and arrested development. *J. Anim. Sci.*, 1977, 44, 5: 759-764.
- Swatland H.J. Longitudinal growth and rate of new sarcomere formation in porcine muscle. *J. Anim. Sci.*, 1978, 46, 1: 118-124.
- Siebrits F.K., Kemm E.H. Body composition and energetic efficiency of lean and obese pigs. In: *Energy metabolism of farm animals* (Ekern A., Sundstol F., eds.), *Eur. Ass. Anim. Prod.*, Publ. N 29, 1982: 237-241.
- Smith W.C., Moughan P.J., Pearson G. Effect on pig performance of decreasing amino acid levels in practical grower diets of equal lysine content. *N. Z. J. Agric. Res.*, 1986, 29: 243-248.
- Smith W.K. The amino acid requirements of laying hens: models for calculation. I. Physiological background. *Worlds Poultry Sci. J.*, 1978, 34: 81-96.
- Teller E., Godeau J.-M. Protein and energy relationships in dairy cattle. I. Dry cows. *Arch. Anim. Nutr.*, 1989, 39, 6: 535-542.
- Thorbeck G. Studies on energy metabolism in growing pigs. *Beret. Statens Husdyrbrugsfors. N 424*, 1975.
- Trottier N.L., Shipley C.F., Easter R.A. Plasma amino acid uptake by the mammary gland of the lactating sow. *J. Animal Sci.*, 1997, 75: 1266-1278.
- Vandenburgh H.H., Kaufman S. Stretch-induced growth of skeletal myotubes correlates with activation of the sodium pump. *J. Cell Physiol.*, 1981, 109: 205-215.
- Van Horn H.H., Blanco O. et al. Interaction of protein percent with caloric density and protein source for lactating cows. *J. Dairy Sci.*, 1985, 68: 1682.
- Van Soest P.J., Sniffen C.J., Allen M.C. Rumen dynamics. In: *Asp. digest. physiol. in rumen*. Ithaka, London, 1988: 21-42.
- 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.
- Vogt J. Entwicklung des Simulationsmodell zur Beschreibung der Wachstumsdynamik des Fettgewebes, Hohenheim, 1987.
- Waldo D.R., Glenn B.P. Comparison of new protein systems for lactating cows. *J. Dairy Sci.*, 1984, 67: 1115.
- Walser M. In: *Amino acids* (Blackburn G.L. et al., eds.). John Wright: Boston, 1983: 77-87.
- Weatley D.N. Significance of the rapid degradation of newly synthesized proteins in mammalian cells: working hypothesis. *J. Theoret. Biol.*, 1982, 98: 283-300.
- White M.R., Allen C.E. et al. Effects of sera from fed and fasted pigs on proliferation and protein turnover in cultured myogenic cells. *J. Anim. Sci.*, 1988, 66, 1: 34-40.
- Whitelaw F.G., Milne E.R., Orskov E.R., Smith J.S. The nitrogen and energy metabolism of lactating cows given abomasal infusions of casein. *Br. J. Nutr.*, 1986, 55: 537.
- Whittemore C.T., Fawcett R.H. Theoretical aspects of a flexible model to simulate protein and lipid growth in pigs. *Anim. Prod.*, 1976, 22: 87-96.
- Whittemore C.T. Development of recommended energy and protein allowances for growing pigs. *Agric. Syst.*, 1983, 11: 159-186.
- Whittemore C.T., Gibson A. A growth model for pigs designed to include recent concepts of nutrient requirement. *Anim. Prod.*, 1983, 36: 516.
- Whittemore C.T. An approach to pig growth modeling. *J. Anim. Sci.*, 1986, 63: 615-621.
- Wiesemuller W. Physiological basis of the protein requirements of pigs. Critical analysis of allowances. In: *Metabolism et nutrition azote. Vol.1. IV Intern. Symp. Prot. Metab. Nutr.* (Arnal M et al., eds.), INRA, Paris, 1983: 405-431.

Winick M., Noble D. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. J. Nutr., 1966, 1989: 300-311.

Williams P.E., Goldspink G. Longitudinal growth of striated muscle fibres. J. Cell Sci., 1977, 9: 751-767.

Yen H.T., Cole D.J.A., Lewis D. Amino acid requirements of growing pigs. 7. The response of pigs from 25 to 55 kg live weight to dietary ideal protein. Anim. Prod., 1986, 43: 141-154.

Young V.R., Yang R.D. et al. In: Amino acids (Blackburn G.L. et al., eds.), John Wright: Boston, 1983: 13-28.