ДК 632.2/3:612.15.664:577.121
DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2020.4: 27-44

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ КРОВОСНАБЖЕНИЯ И МЕТАБОЛИЗМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖВАЧНЫХ

Макар З.Н.

ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФНЦ животноводства ВИЖ им. Л.К.Эрнста, Боровск Калужской обл., Российская Федерация

Отдельные критические факторы, определяющие процесс молокообразования, детально исследовались на протяжении последних десятилетий, тем не менее общая схема скоординированной регуляции уровня кровоснабжения и использования в процессе метаболизма молочной железы субстратов при синтезе лактозы, жира и молочного белка недостаточно ясна. Цель обзора - проанализировать в комплексе физиологические механизмы регуляции кровоснабжения молочной железы, поступления субстратов-предшественников в секреторные клетки и их использования при синтезе компонентов молока у продуктивных жвачных животных.. Охарактеризованы основные этапы метаболизма и регуляции использования основных предшественников компонентов молока (глюкоза, ацетат, свободные аминокислоты, триацилглицеролы, НЭЖК и роль гормональных факторов в этих процессах. В контексте интегративной физиологической модели микроциркуляторных процессов рассмотрена концепция местной регуляции кровоснабжения молочной железы, в которой сосудистое спротивление регулируется по критерию поддержания энергетического баланса секреторных клеток и оптимального поступления субстратов-предшественников для синтеза компонентов молока. Показано, что поглощение субстратов молочной железой является функцией их концентрации в артериальной крови, объёмной скорости кровотока и активности трансмембранного транспорта в секреторные клетки.

Ключевые слова: жвачные, молочная железа, лактация, регуляция кровоснабжения, поглощение субстратов, метаболизм

Проблемы биологии продуктивных животных, 2020, 4: 27-44.

Введение

Отдельные критические факторы, определяющие процесс молокообразования (интенсивность кровоснабжения молочной железы, содержание субстратов в артериальной крови, их трансмембранный транспорт и использование секреторными клетками в процессах синтеза и др.) детально исследовались на протяжении последних десятилетий, тем не менее общая схема скоординированной регуляции уровня кровоснабжения и использования в процессе метаболизма молочной железы субстратов при синтезе лактозы, жира и молочного белка недостаточно ясна.

С током крови к молочной железе поступают предшественники составных частей молока, гормоны, кислород, и удаляются продукты метаболизма. Однако комплексному исследованию кровоснабжения вымени в связи с процессами молокообразования посвящено мало работ Результаты исследований свидетельствуют о том, что биосинтетический потенциал клеток молочной железы используется не полностью (Bauman 1999; Mackle et al., 2000; Mashek et al., 2001; Bequette et al., 2002; Jenkins, McGuire, 2006; Макар, 2012; Collier, Bauman, 2017; Baumgard et al., 2017). Необходимым условием для освоения этого резерва является лучшее понимание направленности и взаимосвязи сдвигов в кровоснабжении молочной железы и параметров использования предшественников молока секреторным эпителием в ответ на изменения в поступлении субстратов.

Цель данного обзора - проанализировать в комплексе физиологические механизмы регуляции кровоснабжения молочной железы, поступления субстратов-предшественников в секреторные клетки и их использования при синтезе компонентов молока.

Центральная и местная регуляция кровоснабжения молочной железы

В ряде исследований было показано, что электрическое раздражение эфферентных нервных волокон вымени козы и коровы вызывает сужение кровеносных сосудов вымени и уменьшение кровотока через орган (Peeters et al., 1949, 1951; Linzell, 1959, 1963; Мещеряков, Макар, 2016б). Так, было показано, что электрическое раздражение периферических филаментов перерезанного наружного семенного нерва вызывает уменьшение объёмной скорости кровотока через вымя, за которым, как правило, следует увеличение объёмной скорости кровотока, превышающее в течение определённого времени исходный уровень (Мещеряков, Макар, 2016б). С помощью инъекций непосредственно в сосудистое русло вымени коровы медиаторов нервного возбуждения и их агонистов, а также блокаторов α1- и α2-адренорецепторов и М-холинорецепторов, было установлено, что передача нервных импульсов с постганглионарных симпатических нейронов на сосудистую стенку вымени коровы, вызывающих сужение кровеносных сосудов, осуществляется посредством норадреналина, а его рецепция осуществляется α1- и α2-адренорецепторами (Мещеряков, Макар, 2016б; Мещеряков и др., 2016).

Было также показано, что сосудорасширяющий компонент гемодинамических изменений, вызываемых в вымени коровы раздражением эфферентных волокон наружного семенного нерва, обусловлена освобождением в их окончаниях норадреналина и, возможно, ацетилхолина, а рецепция этих медиаторов осуществляется β-адренорецепторами и холинорецепторами (Мещеряков, Макар, 2016а, 2016б, Мещеряков и др., 2016). В опытах, проведенных на козах и коровах, было показано, что норадреналин вызывает сужение, а ацетилхолин – расширение сосудов вымени (Houvenaghel, 1970; Dhondt et al., 1973; Houvenaghel, Peeters, 1974). В этой же лаборатории было установлено присутствие в стенках сосудов вымени α- и β- адренорецепторов (Houvenaghel, 1970; Dhondt et al., 1973). Однако в указанных опытах вазоактивные вещества вводились не непосредственно в сосудистое русло вымени, а в яремную вену. В связи с этим не исключалась возможность их опосредованного влияния на кровоток в вымени.

Данные, полученные при изучении влияния раздражения эфферентных нервных волокон вымени на его кровоснабжение, свидетельствуют о том, что существует эфферентный нервный путь, по которому усиленный поток нервных импульсов может достигать вымени и вызывать сужение его кровеносных сосудов. Указанные эксперименты оставляют, однако, открытым вопрос о роли иннервации вымени в регуляции его гемодинамики у интактного неанестезированного животного. Для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимо было изучить эффекты десимпатизации или же денервации половины вымени. Лишь в одной работе, посвящённой исследованию этого вопроса у жвачных (Peeters et al., 1952) было показано, что односторонняя поясничная симпатэктомия у лактирующих овец вызывает гиперемию в ипсилатеральной половине вымени, свидетельствующую о расширении её кровеносных сосудов.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что денервация половины вымени коровы вызывает увеличение объемной скорости кровотока в денервированной половине, по сравнению с контролем, в условиях различного функционального состояния органа: перед доением, при повышении кровотока через вымя во время машинного доения и при возвращении кровотока к исходному уровню после его окончания. Увеличение объёмной скорости кровотока после денервации половины вымени, связанное с расширением её кровеносных сосудов, позволяет заключить, что эфферентная иннервация вымени коровы оказывает постоянное тоническое влияние на его кровеносные сосуды (Макар, 2009).

Ряд исследователей считают, что стресс-факторы снижают кровоток в вымени посредством повышения уровня циркулирующих в крови катехоламинов (Houvenaghel, Peeters, 1974; Linzell, 1974; Gorewit, Aromando, 1985; Gorewit, Scott, 1986). В опытах, проведенных на мелких жвачных и коровах, установлено, что экзогенный адреналин существенно снижает кровоснабжение вымени

(Houvenaghel, 1970; Dhondt et al., 1973; Houvenaghel, Peeters, 1974; Linzell, 1974; Gorewit, Aromando, 1985). Минимальные действующие дозы адреналина и норадреналина, вызывающие уменьшение кровотока через вымя при введении их в яремную вену, составляют 6-20 нг на 1 кг массы тела (Dhondt et al., 1973). В острых опытах было изучено влияние адреналина, введенного непосредственно в сосудистое русло вымени коровы, на кровоснабжение органа (Мещеряков, Макар, 2016а). Эксперименты показали, что характер влияния адреналина на кровоток в вымени коровы зависит от дозы гормона. Введение адреналина в дозе 1 мкг вызывало двухфазное изменение объёмной скорости кровотока. После первоначального уменьшения объёмной скорости кровотока происходило его увеличение. При этом кровоток не только достиг, но и превысил исходный уровень, и лишь после этого вернулся к нему. При введении более высокой дозы адреналина (10 мкг) наблюдалось лишь снижение объёмной скорости кровотока через вымя. Иными словами, отмечался лишь сосудосуживающий эффект

В ряде исследований было установлено, что окситоцин вызывает усиление кровоснабжения вымени у коров (Houvenaghel et al., 1973; Dhondt et al., 1973; Davis, Collier, 1985; Gorewit et al., 1989; Мещеряков и др., 2015). В частности, было показано, что введение окситоцина непосредственно в кровеносное русло вымени коровы в дозах 0,0025-0,05 МЕ вызывало существенное увеличение объёмной скорости кровотока уже в первую минуту после инъекции. Максимальный рост объёмной скорости кровотока наблюдался во вторую минуту после введения гормона. В среднем за первые 5 минут после инъекции окситоцина объёмная скорость кровотока составила 151% от исходного уровня; в течение следующих 5 минут отмечалась тенденция к более высокому, чем в исходный период, уровню кровоснабжения вымени (Мещеряков и др., 2015). Минимальная действующая доза окситоцина, вызывающая повышение кровотока в вымени коровы при введении его в яремную вену, составляет 0,002-0,004 МЕ на 1 кг массы тела (Dhondt et al., 1973).

Вазопрессин вызывает вазоконстрикцию в перфузируемом вымени коровы (Petersen, Ludwick, 1942), а также в вымени неанестезированных коз (Dhondt et al., 1973; Linzell, 1974). Однако при введении вазопрессина неанестезированным коровам в яремную вену, наблюдается как расширение, так и сужение сосудов вымени в зависимости от индивидуальных особенностей животных (Dhondt et al., 1973). Ангиотензин оказывает суживающее воздействие на сосуды вымени коз и коров (Dhondt et al., 1973; Gorewit et al., 1993). Введение козам и коровам в яремную вену брадикинина, каллидина, калликреина вызывает расширение сосудов вымени (Dhondt et al., 1973). Серотонин является вазоконстриктором для сосудов вымени коз (Houvenaghel, Peeters, 1974; Linzell, 1974; Ogura et al., 1982).

В опытах на лактирующих козах при введении аденозина в наружную срамную артерию кровоток через молочную железу увеличивался в 3 раза в течение нескольких минут (Prosser et al., 1996). В другом опыте эти же авторы наблюдали аналогичную гемодинамическую реакцию при местном введении оксида азота и выявили наличие NO-синтетазы в сосудистом эндотелии и в секреторных клетках железы (Lacasse et al., 1996). При введении ингибиторов NO-синтетазы в артериальное русло вымени наблюдалось существенное снижение кровоснабжения молочной железы (Cieslar et al., 2014; Madsen et al., 2015; Cant et al., 2016).

Простаноиды также могут контролировать сосудистое сопротивление в молочной железе. Установлено, что ткани вымени козы продуцируют простагландины (Maule-Walker, Peaker, 1980), а введение козам ингибитора простагландинсинтетазы (индометацина) вызывает сильную и длительную вазоконстрикцию в вымени (Burvenich, Peeters, 1982; Nielsen et al., 1995). Инфузия простагландина F2α в сосудистое русло молочной железы неанестезированных коз вызывала сужение сосудов этого органа (Linzell, 1974). При изучении действия простагландина F2α на полоски артерий из вымени коров в разные фазы эструса, было отмечено, что сокращение полосок артерий, взятых от коров в фолликулярную фазу, было более интенсивным, чем в лютеальную (Maffeo et al., 1980), Введение в артериальное русло вымени простациклина вызывает вазодилатацию его сосудов (Ogura et al., 1982; Nielsen et al., 1995).

В ряде исследований показано, что экзогенный соматотропин оказывает стимулирующее влияние на кровоток в молочной железе мелких жвачных (Hart et al., 1980; Mepham et al., 1984;

McDowell et al., 1985) и коров (McDowell et al., 1987; Davis et al., 1988; Fullerton et al., 1989; Prosser et al., 1989; Макар, 2012, 2014).

В настоящее время среди учёных нет единого мнения о механизмах усиления кровотока в вымени после инъекции соматотропина. Одни исследователи считают, что кровоток в молочной железе повышается только за счёт увеличения сердечного выброса (Johnsson, Hart, 1986); другие, напротив, полагают, что кровоснабжение молочной железы усиливается в результате расширения её кровеносных сосудов (Fleet et al., 1986; McDowell et al., 1987; Макар, 2012, 2014). Получены данные, которые позволяют предположить, что соматотропин воздействует на гемодинамику вымени не прямо, а посредством стимуляции продукции инсулиноподобного фактора роста-1. (ИФР-1). В пользу этого предположения свидетельствуют следующие факты: в тканях вымени обнаружены рецепторы ИФР-1 (Bar and Boes, 1984; Dehoff et al., 1988; Hadsell et al., 1990; Plath-Gabler, et al., 2001); показано, что введение коровам соматотропина повышает уровень циркулирующего в крови ИФР-1 (Prosser, 1989; Mielke et al., 1990; Tucker, 2000; Akers, 2006); установлено, что изменения молочной продуктивности протекают синхронно с изменениями концентрации в крови ИФР-1, а не соматотропина (Mielke et al., 1990); получены также данные, свидетельствующие о том, что инфузия ИФР-1 или ИФР-2 непосредственно в артериальное русло вымени вызывает увеличение кровотока в нём и повышение секреции молока (Prosser et al., 1990; Prosser, Davis, 1992; Prosser et al., 1994, 1995).

Механизмы сопряжения транспортной и обменной функций органных сосудов представляют большой интерес для многих разделов фундаментальной физиологии, а также для ряда прикладных направлений. В литературе проанализированы многие аспекты органного кровоснабжения, в частности, формирование градиентов концентраций по длине капилляра (Гареев, 1989; Дворецкий, Поленов, 1984), механические характеристики капиллярной сети (Ткаченко, 1986) регуляторные влияния со стороны сосудистого эндотелия (Капилевич и др., 2000; Медведева и др., 2001). Менее изучен конечный элемент в системе регуляции нутритивного кровотока, связанный с доставкой метаболитов из крови в клетку. Этот аспект особенно важен для высокопродуктивных коров и коз, у которых кровоток через молочную железу в среднем составляет около 16% от сердечного выброса (каждые 4 минуты через железу проходит количество, равное всему объему крови) (Davis, Collier, 1985). Эта величина в разных условиях варьирует и, поскольку уровень извлечения (относительная артерио-венозная разность, АВР) многих субстратов в молочной железе высокий, доля общего объёма крови, направляемая к молочной железе, у этих животных имеет критическое значение в распределении нутриентов между молочной железой и внемаммарными тканями (Chaiyabutr et al., 1980; Davis, Collier, 1985).

Доля сердечного выброса, поступающая в молочную железу, определяется величиной периферического сопротивления, которое контролируется центральными и местными механизмами. Хотя эфферентная иннервация вымени оказывает постоянное тоническое воздействие на его кровеносные сосуды в условиях различного функционального состояния органа (Макар, 2009), денервированная железа у продуктивных жвачных поддерживает такую же скорость молокообразования, что и интактная, как в условиях стабильного функционирования молочной железы, так и при изменении (повышении или снижении) её функциональной активности (Linzell, 1963; Тверской, 1972; Макар, 2009а, 2009б), что указывает на важную роль факторов местной и гуморальной регуляции сосудистого сопротивления. В качестве вазоактивных агентов в молочной железе могут действовать гистамин, брадикинин, катехоламины, аденозин, простагландины, ацетилхолин, АМФ, оксид азота, O_2, CO_2, и другие соединения (Демченко, 1986; Поленов, 1986; Davis et al., 1985; Prosser et. al., 1996; Мещеряков, Макар, 2016а, 2016; Мещеряков и др., 2016).

Поскольку многие агенты, по-видимому, «зарезервированы» для экстренных ситуаций (воспаление, стрессовые воздействия и т.п.), можно предположить, что в фазе установившейся лактации при ауторегуляции кровотока действует преимущественно энергетический критерий, возможно, опосредуемый пуринэргической системой регуляции: исчерпание энергетических резервов клетки приводит к повышению концентрации АМФ и аденозина, последний диффундирует в межклеточную жидкость и вызывает расширение прекапиллярных сфинктеров и

артериол (Davis, Collier, 1985; Cant et al., 1995, 2016, 2018; Prosser et. al., 1996; Капилевич и др., 2000; Медведева и др., 2001). В опытах на лактирующих козах при введении аденозина в наружную срамную артерию артерию кровоток через молочную железу увеличивался в 3 раза в течение нескольких минут. На протяжении последующих 6 часов он постепенно снижался, и после прекращения инфузии в течение трех часов был ниже фонового уровня (Prosser et. al., 1996). Такая динамика согласуется с теоретической моделью, предполагающей существование местной короткодистантной регуляции сосудистого сопротивления с эндогенной продукцией аденозина или медиатора, функционально связанного с ним. В другом опыте эти же авторы наблюдали аналогичную гемодинамическую реакцию при местном введении оксида азота и выявили наличие NO-синтетазы в сосудистом эндотелии и в секреторных клетках железы (Lacasse et al., 1996). В сосудистом русле разных тканей имеются P1-пуриновые (аденозиновые) рецепторы, связанные с G-белками (Ralevic, Burnstock, 1998). Они представляют собой семидоменные трансмембранные рецепторы, N- и C- концы которых находятся на цитоплазматической стороне мембраны (Olson, Pearson, 1990). Вазодилатация, опосредованная аденозиновыми рецепторами типа A2, по-видимому, происходит без выделения оксида азота и активации гуанилатциклазы (Капилевич и др., 2000).

Микроциркуляторное звено является объектом настройки со стороны управляющих систем, связывающих «доставку» кислорода и субстратов синтеза к органу с интенсивностью клеточного метаболизма, поэтому важно знать количественные параметры этой взаимосвязи. Величина поглощения метаболита органом является функцией от числа функционирующих капилляров, их фильтрационной способности, соотношения жидкостных фаз в органе, концентрации в межклеточной жидкости и активности транспорта внутрь клеток. В разных условиях эксперимента вклад этих факторов в регистрируемую величину общего поглощения из крови варьирует, поэтому возникает необходимость установить количественные взаимосвязи между этими величинами. Предпринимаются попытки исследовать эти вопросы применительно к изучению биосинтетической и секреторной функции молочной железы у лактирующих животных (Cant, McBride, 1995; Cant et al., 2016, 2018; Hanigan, Baldwin, 1994; France et al., 1995; Maas et al., 1998; Hanigan et al., 1998, 2001; Cherepanov et al., 2000; Черепанов и др., 2003; Черепанов, Макар, 2004, 2005, 2007, 2008, 2010; Cherepanov, Makar, 2010;). Молочная железа продуктивных жвачных животных является удобным объектом в этом отношении ввиду поверхностного расположения питающей артерии и молочной вены.

Для описания микроциркуляторных процессов в рамках интегративной физиологической модели можно принять следующую схему рассуждений (Cherepanov et al., 2000; Черепанов и др., 2003). 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 комбинации гидростатического и коллоидно-осмотического давления, обменной поверхности (числа функционирующих капилляров) и гидравлического сопротивления соответствует определённое значение фильтрующейся фракции плазмотока. Ряд косвенных данных и результаты прямых измерений указывает на то, что для низкомолекулярных водорастворимых метаболитов эта величина в лактирующей молочной железе достаточно велика, чтобы в первом приближении считать, что фильтруется практически весь плазмоток (Cant, McBride, 1995; Hanigan et al., 1998; Hanigan et al., 2001; Cherepanov et al., 2000; Farr et al., 2000). С учётом этого допущения входной поток водорасторимого субстрата для пула внеклеточной жидкости можно аппроксимировать произведением концентрации в плазме артериальной крови на величину органного плазмотока, а выходной поток (реабсорбция на венозной стороне капилляров и в мелких венулах) – произведением этой величины на текущую внеклеточную концентрацию, которая, согласно этой модели, уравновешена с концентрацией в венозной крови (Cherepanov et al., 2000).

Интервальные значения констант трансмембранного переноса субстратов и ключевых этапов внутриклеточного метаболизма в настоящее время известны, поэтому энергетическая концепция ауторегуляции кровотока в молочной железе с учётом вышеизложенной трактовки

процессов микроциркуляции в принципе допускает представление в форме системной динамической модели (Cherepanov, 2000). Согласно этой схеме, при избыточном поступлении энергетических субстратов следует ожидать снижения органного кровотока, при условии, если в ходе опыта исключены адаптивные сдвиги в общем обмене. Такой эффект выявлен у коров в ипсилатеральной половине вымени при инфузии глюкозы в питающую артерию (Cant et al., 2002). Качественное совпадение прогноза по этой модели и данных физиологических измерений отмечено в наших опытах с введением отдельных субстратов в дуоденум (Макар и др., 2003; Черепанов и др., 2003; Черепанов, Макар, 2007; Макар и др., 2007). В реальности может иметь место наложение разных типов циркуляторно-метаболического сопряжения, что осложняет интерпретацию данных и требует проведения специально планируемых проверочных опытов.

Метаболизм и функциональная активность секреторных клеток

Поглощение субстратов молочной железой определяется их поступлением к железе и их трансмембранным транспортом в секреторные клетки, при этом поступление является функцией концентрации субстратов в артериальной крови и объёмной скорости кровотока в молочной железе (Baumrucker, 1985).

Глюкоза. Глюкоза – предшественник лактозы, которая является главным осмотическим компонентом молока, определяющим объём удоя (Rook, 1979; Kronfeld, 1982; Cant et al., 2002). С началом лактации существенно возрастает глюкогенная активность печени (Reynolds et al., 2003). Вклад пропионата, лактата и глицерола в продукцию глюкозы печенью составляет соответственно 50-60%, 15-20% и 2-4% (Reynolds et al., 2003). На ранней стадии лактации вклад аминокислот в процесс глюконеогенеза может составлять от 20 до 30% (Overton and Waldron, 2004).

Сама молочная железа не может синтезировать глюкозу из других предшественников из-за нехватки глюкозо-6-фосфатазы (Scott et al., 1976; Threadgold, Kuhn, 1979). Вымя лактирующей коровы при образовании 1 кг молока использует около 70 г глюкозы (Kronfeld, 1982). Следовательно, у коровы со среднесуточным удоем 40 кг молока молочная железа потребляет около 3 кг глюкозы ежесуточно. Молочная железа поглощает от 60 до 80% глюкозы, поступившей в кровоток (Baldwin et al., 1987; Chaiyabutr et al., 1980; Sunehag et al., 2002, 2003; Lemosquet et al., 2004, 2009). Около 70 % от общего потребления глюкозы в молочной железе жвачных расходуется на синтез лактозы (Wood et al., 1965; Hanigan et al., 2001).

Полученные данные, характеризующие двусторонний транспорт этого метаболита на базолатеральной и апикальной стороне секреторных клеток, показывают, что переносчики глюкозы не насыщены при физиологических концентрациях (Faulkner et al., 1981; Faulkner, Peaker, 1987). Если концентрацию глюкозы в притекающей крови поддерживать на постоянном повышенном уровне, то её концентрация в молоке (отражающая внутриклеточную концентрацию) увеличивается в течение нескольких часов (Nevi11e et al., 1990). Перенос глюкозы в вакуоли пластинчатого комплекса, в которых происходит синтез лактозы, и в полость секреторных везикул не связан с наличием переносчиков и осуществляется через заполненные водой поры (Kuhn, 1983; Leong et al., 1990; Shennan, Peaker, 2000). Поскольку, согласно существующим данным (Kuhn et al., 1980), галактозилтрансфераза не насыщена по глюкозе, следует предположить, что темп синтеза лактозы может быть прямо пропорционален внутриклеточной концентрации глюкозы. В пользу этого свидетельствуют строго параллельные изменения уровня глюкозы в молоке и выхода лактозы у коз, прослеженные в динамике в ходе 2-х суточного голодания и последующего восстановления кормления (Kuhn, White, 1975; Faulkner et al., 1981).

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 её концентрации в молоке на фоне снижения концентрации глюкозы (Kuhn, White, 1977).

Около 30% от общего потребления глюкозы в молочной железе жвачных расходуется в реакциях, связанных с пентозофосфатным циклом и образованием НАДФН, необходимого для синтеза молочного жира (Wood et al., 1965; Baldwin et al., 1987). При увеличении концентрации ацетата в среде инкубации, расход глюкозы на окисление в клетках молочной железы жвачных

снижается (Baldwin et al., 1987; Forsberg et al., 1985). Это наблюдение согласуется с данными физиологических опытов, согласно которым АВР по глюкозе в молочной железе коров линейно зависит от таковой по ацетату (Miller et al., 1991).

Интервальные значения концентраци глюкозы в плазме артериальной крови и в секреторной клетке составляют соответственно от 2,0 до 5,0 мМ и от 0,1 до 0,8 мМ (Faulkner et al., 1981). Внутриклеточная концентрация глюкозы существенно ниже, чем Км синтетазы лактозы (Faulkner, Peaker, 1987; Faulkner, 1999). Следовательно, транспорт глюкозы через клеточную мембрану может лимитировать синтез молока, и это предположение находит подтверждение в ряде экспериментов. Так, у коз и коров между удоем, синтезом лактозы и поглощением выменем глюкозы наблюдается положительная корреляция (Kronfeld, 1982; Nielsen, Jakobsen, 1993; Hurtaud et al., 2000; Kim et al., 2001; Nielsen et al., 2001; Cant et al., 2002; Huhtanen et al., 2002). Галактопоэтический эффект соматотропного гормона сопровождается повышением поглощения глюкозы секреторными клетками (Davis et al., 1988; Mepham et al., 1990; Faulkner, 1999).

Поступление глюкозы в секреторные клетки вымени осуществляется в основном мембранным транспортером GLUT1 и в меньшей степени - транспортерами GLUT8, GLUT12, SGLT1 и SGLT2 (Shennan, Peaker, 2000; Zhao et al., 2007). С началом лактации уровень мембранных транспортеров глюкозы в ткани молочной железы резко возрастает ((Zhao et al., 1996a; Zhao et al., 2007). Содержание GLUT1 зависит от пролактина, но не зависит от инсулина (Tesseraud et al., 1992 Shennan, Peaker, 2000; Nielsen et al., 2001). Экзогенный гормон роста не оказывал влияния на уровень GLUT1 в тканях вымени коров, хотя удой молока увеличил на 17%. Напротив, рилизинг-фактор гормона роста увеличил и удой и содержание GLUT1 (Zhao et al., 1996b). Соматотропный гормон и его рилизинг-фактор резко снижали экспрессию GLUT4 в периферической жировой ткани и мышцах лактирующих коров, повышая тем самым доступность глюкозы для молочной железы (Zhao et al., 1996).

В ряде исследований отмечено отсутствие корреляции между АВР по глюкозе в молочной железе и её артериальной концентрацией (Rulquin, 1981; Miller et al., 1991). Напротив, Линзелл отмечал, что у коз с повышением артериальной концентрации глюкозы повышается и её АВР (Linzell, 1960). Проявление этих противоречий может быть связано с изменением доступности других субстратов для молочной железы (Mepham, Linzell, 1974) или с влиянием гормональных факторов на мембранные транспортеры глюкозы, а также с вариациями отношения кровоток/удой.

Инфузия глюкозы в сычуг (2,15 кг/день в течение 5 суток) повышала у накормленных коров концентрацию глюкозы в плазме крови от 66 до 70 мг/100 мл, а удой от 26.7 и до 28.6 кг (Frobish, Davis, 1977). Внутрисычужная (Frobish, Davis, 1977) и внутривенная (Storry, Rook, 1965; Hough et al., 1981) инфузия глюкозы сопровождалась существенной депрессией скорости секреции молочного жира. В работе (Storry, Rook, 1965), это было связано с уменьшением секреции С4-С10 и С18 жирных кислот. Внутривенная инфузия лактирующим овцам смеси ацетата и глюкозы предотвращала снижение выхода молочного жира, вызванного инфузией глюкозы, указывая, что первичное влияние глюкозы состояло в ограничении использования ацетата из эндогенных источников (Hough et al., 1981).

Внутривенная инфузия глюкозы голодным и накормленным козам приводила к повышению концентрации инсулина в плазме крови. При этом повышение удоя наблюдалось лишь у голодающих коз (Chaiyabutr et al., 1983; Макар, 2012). Депрессия секреции молока, вызванная введением инсулина, преодолевалась одновременным введением глюкозы с целью предотвращения гипогликемии (Kronfeld et al., 1963; Linzell, 1967). Внутривенная инфузия лактирующим коровам глюкагона вызывала гипергликемию (>100 мг/дл), которая сохранялась в течение 5 ч инфузии (Davis, Collier, 1985). В этих опытах удой не изменялся, а содержание жира в молоке снижалось.

Введение коровам дексаметазона угнетало секрецию молока и поглощение глюкозы молочной железой, несмотря на увеличение концентрации глюкозы в артериальной крови от 58 до 107 мг/дл (Hartmann, Kronfeld, 1973). Обработка коров адренокортикотропным гормоном (АКТГ) приводила к схожим результатам (Flux et al., 1954; Varner, Johnson, 1983). Введение козам на поздней стадии лактации низкой дозы АКТГ снижало содержание глюкозы в плазме артериальной

крови и её поглощение молочной железой, однако повышало скорость синтеза лактозы (Stewart, Thompson, 1981). Механизм последнего эффекта, по-видимому, связан с перераспределением внутриклеточного использования глюкозы. У коз артериовенозная разность глюкозы в молочной железе может уменьшаться вследствие инфузии в артериальное русло вымени незаменимых аминокислот (Mepham, Linzell, 1974). Поглощение выменем глюкозы может уменьшаться в результате снижения температуры окружающей среды, которое сопровождается повышением концентрации кортизола в плазме крови (Thompson, 1980).

Подкожная инъекция коровам тироксина (20 мг/сутки в течение 4 дней) увеличивала концентрацию глюкозы в плазме (от 66 до 95 мг/дл), поглощение глюкозы выменем и удой (Davis et al., 1983). Галактопоэтический эффект гормона роста, напротив, достигался без изменения концентрации глюкозы в плазме (Davis et al., 1983; Peel et al., 1981).

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. Основной источник аминокислот для синтеза молочного белка – свободные аминокислоты плазмы крови, хотя пептиды также могут поглощаться, и их вклад может составлять около 10% от общего поступления аминокислот в секреторные клетки (Baumrucker, 1985). Перенос аминокислот через плазматические мембраны клеток – энергозависимый процесс, осуществляемый белковыми транспортерами (системы A, N, L, y+L, ASC, X-AG, GLY); количество молекул транспортеров и, по-видимому, их сродство к субстрату регулируются гормональными факторами и управляющими системами клетки, чувствительными к вариациям внутриклеточной концентрации индивидуальных аминокислот (Sharma, Kansal, 1999; Rehan et al., 2000; Sharma, Kansal, 2000; Shennan, Peaker, 2000; Jefferson, Kimball, 2001).

На основании соотношения поглощения молочной железой незаменимых аминокислот и выхода их с белком молока, было предложено разделить незаменимые аминокислоты на две группы (Davis, Mepham, 1974; 1976). В первую группу отнесены аминокислоты, которые поглощаются молочной железой из крови в количествах, адекватных содержанию их в белке молока (метионин, тирозин, фенилаланин, гистидин и триптофан). Во вторую группу – аминокислоты, которые поглощаются молочной железой в большем количестве, чем выходят с белком молока (треонин, валин, изолейцин, лейцин, лизин и аргинин). Обоснованность такого разделения была подтверждена в последующих работах (Mepham, 1982; Annison, 1983; Bequette et al., 1998). В отличие от незаменимых аминокислот, заменимые аминокислоты поглощаются молочной железой в меньшем количестве по сравнению с их выходом с белком молока (Mepham, 1982; Annison, 1983; Bequette et al., 1998). Недостаточное потребление молочной железой заменимых аминокислот компенсируется их синтезом в секреторных клетках молочной железы из незаменимых аминокислот второй группы, а также из орнитина и цитрулина, которые поглощаются молочной железой, но не входят в состав белков молока (Mepham, 1982; Annison, 1983). Величина отношения поглощения железой незаменимой аминокислоты к её выходу в составе молочного белка используется в качестве показателя степени лимитирования ею синтеза молочного белка (Mepham, 1982; Annison, 1983).

Большинство систем транспорта аминокислот в нормальных условиях функционирует в области концентраций, более низких по отношению к соответствующим значениям Km (Baumrucker, 1985; Calvert et al., 1998; Christensen, 1990; Shennan et al., 1997; Hanigan et al., 1998). Поэтому можно предполагать, что стойкое повышение концентрации сбалансированной смеси аминокислот в притекающей крови сопровождается увеличением их внутриклеточной концентрации (Baumrucker, 1985). В условиях *in vitro* умеренное повышение концентрации аминокислот в среде вызывает увеличение скорости синтеза белков молока, причём последняя коррелирует с внутриклеточной концентрацией аминокислот (Park, Chandler, 1976; C1ark et al., 1980; Mepham, 1982). С другой стороны, данные физиологических опытов с внутривенной инфузией смесей аминокислот или с инфузией протеина в сычуг или в дуоденум свидетельствуют о нелинейной зависимости продукции молочного белка от уровня аминокислот в крови с выходом на

участок плато (Fisher, 1972; Clark, 1975; Rogers et al., 1979; Hanigan et al., 2001a; Mackle, Bauman, 1998;) или об отсутствии такой зависимости (Clark, 1975). Этот факт может служить косвенным указанием на то, что внутриклеточная концентрация свободных аминокислот в обычных условиях в среднем равна или больше значения Km для системы синтеза молочных белков. Другой возможный вариант объяснения эффекту насыщения – адаптивное снижение активности транспорта аминокислот в клетку как ответная реакция на их избыток в межклеточной среде.

Внутрисычужная инфузия казеина коровам (750 г/сутки), которые находились в условиях недокорма и отрицательного энергетического баланса, существенно повышала суточный удой, продукцию молочного белка и жира (Ørskov et al., 1977). Этот эффект мог быть опосредован гормональным ответом. Так, установлено, что увеличение поступления протеина в дуоденум сопровождается ростом концентрации соматотропина в плазме крови (Oldham et al., 1978; Oldham et al., 1982).

Во время голодания концентрация отдельных аминокислот в плазме крови снижается в разной степени, и через несколько суток может вернуться к исходным значениям, по-видимому, в результате деградации протеина мышечной ткани (Leibholz, 1970). Триптофан является аминокислотой, содержание которой в плазме крови во время голодания претерпевает наиболее существенные изменения. Так, у лактирующих коров в течение 48-часового голодания её концентрация в плазме понизилась с 10 мкг/мл до 4 мкг/мл (Davis, Collier, 1985). У нелактирующих овец наблюдалась линейная зависимость между уровнем потребления корма и содержанием триптофана в плазме (Davis et al., 1982). Отмечено, что уровень поступления протеина в дуоденум тесно коррелирует с содержанием триптофана в плазме крови (Davis, Collier, 1985). Приведенные данные свидетельствуют о том, что триптофан может являться индикатором адекватности протеинового питания у жвачных животных.

Концентрация аминокислот в плазме крови может изменяться под воздействием инфузии глюкозы (Clark, 1975), ЛЖК (Mercer and Miller, 1982), инсулина (Call, 1972). Инсулин увеличивает АВР по аминокислотам в молочной железе (Laarveld et al., 1981), и поглощение аминокислот органом в условиях поддержания нормогликемии (McGuire et al., 1995a; McGuire et al., 1995b; Bauman, Mackle, 1997; Griinari et al., 1997; Mackle, Bauman, 1998; Mackle et al., 1999; Bequette et al., 2001; Bequette et al., 2002; Макар и др., 2007; Макар и др., 2008; Макар, 2012). Скармливание коровам липидных добавок, защищённых от распада в рубце, снижает содержание белка в молоке (Dunkley et al., 1977; Palmquist, Moser, 1981; Cant et al., 1993), концентрацию инсулина в плазме крови (Palmquist and Moser, 1981), транспорт аминокислот в секреторные клетки (Palmquist, Moser, 1981) и объёмную скорость кровотока в молочной железе (Cant et al., 1993; Макар, 2012).

Ацетат. В молочной железе у моногастричных животных в синтезе жирных кислот *de novo* используется глюкоза, а у жвачных – ацетат и β-оксибутират. В кровь ацетат поступает главным образом из рубца. Эндогенный ацетат образуется в ходе метаболизма длинноцепочечных жирных кислот в печени (Baird et al., 1974; Costa et al., 1976). Источником ацетата может быть также β-оксибутират (Cant et al., 1993). Поток расходования ацетата в молочной железе линейно зависит от его концентрации в артериальной крови (Hartman, Lascelles, 1965; Rulquin, 1981; King et al., 1985; Miller et al., 1991). В отличие от глюкозы, вымя поглощает лишь незначительную долю ацетата (10-20%), поступившего в кровоток (Bickerstaffe et al., 1974). Интервальные значения экстракции молочной железой ацетата из притекающей крови составляют 40-80% (Miller et al., 1991; Cant et al., 1993; Cant et al., 2002).

Учитывая низкую концентрацию ацетата внутри клеток (о физиологической области концентрации можно судить по значению Km по ацетату для ацетил-КоА-синтетазы (0,1 мМ), которая не насыщена в нормальных условиях и отсутствие специфических переносчиков, скорость его поступления внутрь клеток можно представить линейной зависимостью от концентрации в интерстициальной фазе. В секреторных клетках молочной железы коз и коров 29-47% ацетата окисляется до CO_2 (Bickerstaffe et al., 1974; Smith et al., 1983), а остаток расходуется на синтез короткоцепочечных жирных кислот, входящих в состав триацилглицеролов молока (Dils, 1983).

Внутривенная инфузия глюкозы снижала содержание жира в молоке у коров (Storry and Rook, 1965) и овец (Hough et al., 1981). Концентрация молочного жира восстанавливалась, если глюкозу инфузировали совместно с ацетатом (Hough et al., 1981). Инфузия казеина в сычуг повышала уровень поступления ацетата в кровоток у коров (Konig et al., 1981), по-видимому, посредством стимуляции его эндогенной продукции. Напротив, скармливание защищённой от распада в рубце липидной добавки уменьшало концентрацию ацетата в крови (Gooden, Lascelles, 1973). Инфузия ацетата в рубец в течение 7 суток приводила к незначительному (10%) повышению удоя и продукции молочного жира (Storry, Rook, 1965ab). При этом содержание в молочном жире С4-С16 жирных кислот всегда повышалось, а концентрация длинноцепочечных жирных кислот (С18), как правило, снижалась (Storry, Rook, 1965a). Инфузия ацетата натрия в артериальное русло вымени коз, голодавшим в течение 24 ч, не приводила к восстановлению молочной продуктивности и кровотока в вымени (Linzell, 1967).

Бэта-оксимасляная кислота (β-оксибутират) поступает в кровь главным образом из рубца. Значительное количество эндогенного β-оксибутирата образуется при кетозе. Вклад β-оксибутирата в продукцию молочного жира составляет менее 10% (Palmquist et al., 1969). Около половины жирных кислот, синтезированных в молочной железе, может быть инициировано β-оксибутиратом (Palmquist, 1976).

Инфузия бутирата в рубец повышает продукцию С4-С16 и снижает выход С18 жирных кислот (Storry, Rook, 1965a). Внутрирубцовая инфузия ацетата повышает, а пропионата – снижает содержание β-оксибутирата в плазме крови (Storry, Rook, 1965a). Концентрация глюкозы в плазме крови падает при повышении в ней содержания β-оксибутирата (Storry, Rook, 1965a).

Триацилглицеролы (ТГ). У жвачных животных ТГ плазмы крови (ТГ) основными источниками длинноцепочечных жирных кислот (С16-С18) для синтеза молочного жира (Brumby, Welch, 1978). Уровень содержания ТГ в плазме крови у лактирующих жвачных невелик и составляет всего около 3% от фракции общих липидов (Varman, Schultz, 1968; Moore et al., 1969). ТГ поступают в молочную железу из крови в основном в составе липопротеинов очень низкой плотности (Brumby and Welch, 1978; Davis, Collier, 1985). В отличие от моногастричных, у жвачных животных хиломикроны и кишечные липопротеины являются минорными компонентами липидов крови. Гидролиз ТГ в молочной железе катализирует гормон-чувствительная липопротеиновая липаза, которая локализована на люминальной поверхности эндотелия капилляров. Непосредственно перед отёлом активность этого фермента в молочной железе резко повышается, а в жировой ткани – снижается (Emery, 1973). Минимальное и максимальное значение содержания ТГ в плазме крови лактирующих жвачных животных по разным источникам находится в пределах 4,2-18.8 мг/100 мл (Hartmann, Lascelles, 1964; Storry, Rook, 1965; Varman, Schultz, 1968; Peeters al., 1979; Miller et al., 1991; Cant et al., 1993; Nielsen, Jakobsen, 1994; Cant et al., 2002; Rigout et al., 2002b; Delamaire, Guinard-Flament, 2006a; Guinard-Flament et al., 2007; Purdie et al., 2008; Lemosquet et al., 2009a; Lemosquet et al., 2009b). Интервальные значения экстракции молочной железой ТГ из притекающей крови по литературным данным составляют 18,0-66,8% (Hartmann, Lascelles, 1964; Peeters al., 1979; Davis et al., 1988b; Miller et al., 1991; Cant et al., 1993; Cant et al., 2002; Rigout et al., 2002b; Delamaire, Guinard-Flament, 2006a; Guinard-Flament et al., 2007; Purdie et al., 2008; Lemosquet et al., 2009a; Lemosquet et al., 2009b).

Неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) Дополнительным источником высокомолекулярных жирных кислот молочного жира являются НЭЖК плазмы крови. У жвачных животных НЭЖК поступают в кровь вследствие их освобождения из жировых депо (Bauman et al., 1988; Dunshea et al., 1988; Pullen et al., 1989). У коров со среднесуточным удоем 29,6 кг, на 4-й день после отёла освобождается НЭЖК до 10,7 моль/сутки (Bell, 1995). В течение первых 6 недель лактации у коров мобилизируется от 15 до 70 кг ТГ (Chilliard, 1999). Самый высокий уровень НЭЖК в плазме крови наблюдается в течение первой недели после отёла. Через 4 недели после начала лактации концентрация НЭЖК в плазме крови снижается приблизительно в два раза (Burhans, Bell, 1998; Castaneda-Gutierrez et al., 2005).

После приёма корма уровень НЭЖК в крови снижается (Holmes, Lambourne, 1970). При голодании концентрация НЭЖК в плазме крови может повышаться до 1500-2500 мкМ (Holmes, Lambourne, 1970). Циркулируют НЭЖК в крови главным образом в комплексе с сывороточным альбумином (Metz et al., 1973; Shennan, Peaker, 2000). Мобилизация НЭЖК из жировых депо может лимитироваться агрегирующей способностью плазмы по отношению к НЭЖК (Metz et al., 1973) и уровнем β-гидроксибутирата в крови (Metz et al., 1974).

НЭЖК плазмы крови вносят вклад в формирование фонда жирных кислот в секреторных клетках посредством обмена с жирными кислотами, освобождающимися из ТГ под действием липопротеиновой липазы (West et al., 1972). До 40% жирных кислот, образующихся при гидролизе ТГ, не поглощается секреторными клетками, а поступает в венозную кровь (Shennan, Peaker, 2000). В установившейся стадии лактации и низком уровне НЭЖК в крови, как правило, не наблюдается существенных различий в АВР по НЭЖК в молочной железе, или она имеет отрицательные значения (Miller et al., 1991; Cant et al., 1993; Cant et al., 2002; Huhtanen et al., 2002; Rigout et al., 2002b; Vanhatalo et al., 2003; Delamaire, Guinard-Flament, 2006a; Guinard-Flament et al., 2007; Purdie et al., 2008; Lemosquet et al., 2009a; Lemosquet et al., 2009b). Когда уровень НЭЖК в плазме крови превышает 300 мкМ, их АВР в молочной железе становится заметной (Kronfeld, 1965). В экспериментах (Miller et al., 1991) АВР по НЭЖК линейно зависела от их содержания в артериальной крови

Предполагаемый механизм транспорта гидрофобных молекул жирных кислот, по-видимому, включает в себя латеральную диффузию в плазматической мембране клеток эндотелия и через точки контакта с соседними клетками до базальной мембраны секреторных клеток. В процессе трансмембранного переноса и создания градиента концентрации используются белковые транслокаторы – FABP (белок, связывающий жирные кислоты) и FAT/CD36 (Barber et al., 1997; Shennan, Peaker, 2000; Clegg et al., 2001).

Скорость-лимитирующим ферментом липогенеза в секреторных клетках молочной железы является ацетил-СоА карбоксилаза; вариации её активности обеспечиваются сложной системой аллостерических реуляторов, фосфорилирования и модуляции экспрессии генов. Относительно небольшое количество свободных жирных кислот окисляется до CO_2, восполняя фонд внутриклеточных энергетических эквивалентов (Smith et al., 1983).

В целом, хотя биохимические аспекты синтеза компонентов молока детально исследовались на протяжении последних десятилетий, механизмы взаимосвязи гемодинамики, использования субстратов в молочной железе, скорости молокообразования и состава молока недостаточно исследованы как в теоретическом плане, так и в эксперименте. Поэтому необходимо расширить исследования по выявлению основных критических факторов регуляции, по оценке параметров поступления субсратов-предшественников в секреторные клетки и использования их при синтезе компонентов молока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гареев Р.А. Транскапиллярный обмен и лимфообразование. – Алма–Ата: Наука, 1989. – 245 с.
2. Дворецкий Д.П., Поленов С.А. Транскапиллярный обмен веществ // В сб.:Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. – Л.: Наука. 1984. – С. 212-233.
3. Демченко И.Т. Метаболические факторы регуляции // В сб.: Руководство по физиологии. Л.: Наука. 1986. С. 67-93.
4. Капилевич Л.В., Носарев А.В., Ковалев И.В., Баскаков М.Б., Дьякова Е.Ю., Медведев М.А. Физиологические особенности гладких мышц сосудов малого круга кровообращения // Успехи физиол. наук. – 2000. – Т. 37. – № 1. – С. 17-49.
5. Макар З.Н., Черепанов Г.Г., Бояршинов И.А., Корнеева Р.И., Матющенко П.В., Токарев Т.Ю. Взаимосвязь органного кровотока, поглощения субстратов из крови, активности транспорта в секреторные клетки молочной железы и образования компонентов молока у коров // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 2003. – Т. 89. – № 8. – С. 951-959.
6. Макар З. Н., Черепанов Г. Г., Сапунов М. И., Корнеева Р. И. Лактогенное действие нагрузки инсулином в условиях поддержания нормогликемии у коз // Российский физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т. 93. – № 4. – С. 402-411.

7. Макар З.Н., Корнеева Р.Н., Сапунов М.И., Черепанов Г.Г. О механизмах влияния факторов питания на функциональную активность молочной железы у жвачных животных // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2007. – № 1. – С. 52-61.
8. Макар З.Н. Роль периодического опорожнения альвеолярного отдела емкостной системы молочной железы в регуляции её секреторной активности и гемодинамики у коров // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2009. – № 1. – С. 16-24.
9. Макар З.Н. Роль эфферентной иннервации вымени в регуляции его кровоснабжения // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2009. – № 2. – С. 22-26.
10. Макар З.Н. Регуляция кровоснабжения и функциональной активности молочной железы у жвачных животных: автореф. дисс. ...д.б.н. − Боровск, 2012. − 48 с.
11. Макар З.Н. Влияние экзогенного соматотропина на кровоснабжение и функциональную активность молочной железы у коров // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2012. – № 3. – С. 36-43.
12. Макар З.Н., Черепанов Г.Г. Формирование субстратного баланса в молочной железе и продукция белка у коз при скармливании высокопротеинового рациона с добавками ацетата или пропионата натрия // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2018. – № 4. – С. 65-72.
13. Медведева Н.А., Гаврилова С.А., Графов М.А., Давыдова М.П., Петрухина В.А. Секреторная функция эндотелия как фактор регуляции сосудистого тонуса в норме и при патологии сердечно-сосудистой системы // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. — 2001. – Т. 87. – № 7. – С. 1518-1526.
14. Мещеряков В.П., Макар З.Н., Мещеряков Д.В. Влияние окситоцина на показатели гемодинамики и величину внутривыменного давления у коров // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2015. – № 4. – С. 42-51.
15. Мещеряков В.П., Макар З.Н. Влияние местной стимуляции β-адренорецепторов на кровоснабжение вымени у коров // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2016а. – № 2. – С. 32-41.
16. Мещеряков В.П., Макар З.Н. Кровоснабжение вымени у коров при стимуляции наружного семенного нерва и альфа-адренорецепторов вымени // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2016б. – № 3. – С. 47-56.
17. Мещеряков В.П., Макар З.Н., Вахрамова О.Г. Исследование роли ацетилхолина в регуляции кровоснабжения молочной железы у коров // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2016. – № 4. – С. 27-36.
18. Поленов С.А. Гипоксия // Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения / Руководство по физиологии. – Л.: Наука, 1986. – С. 384-397.
19. Тверской Г.Б. Регуляция секреции молока. – Л.: Наука, 1972. – 356 с.
20. Ткаченко Б.И. Сопряженные функции органных сосудов // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1986. – Т. 72. № 9. – С. 1161-1169.
21. Черепанов Г.Г., Токарев Т.Ю., Макар З.Н. Косвенная оценка транспорта метаболитов в клетку in vivo по данным измерения их артерио-венозного баланса // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 2003. – Т. 89. – №. 8. – С. 1021-1028.
22. Черепанов Г.Г., Макар З.Н. Новая концепция о сопряженной регуляции кровотока и метаболизма секреторных клеток в молочной железе // Вестник РАСХН. – 2004. – № 6. – С.73-75.
23. Черепанов Г.Г., Макар З.Н. Адаптивные изменения активности транспорта аминокислот в секреторные клетки молочной железы при сдвигах нутритивного статуса // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2005. – Т. 91. – № 10. – С. 1182-1194.
24. Черепанов Г.Г., Макар З.Н. Имитационное моделирование субстратного гомеостаза секреторных клеток молочной железы // Доклады РАСХН. – 2007. – № 2. – С. 36-39.
25. Черепанов Г.Г., Макар З.Н. Физиологические факторы, лимитирующие молочную продуктивность при гормональной стимуляции лактопоэза у продуктивных жвачных животных // Доклады РАСХН. – 2010. – № 6. – С. 50-53.
26. Akers, R. M. Major advances associated with hormone and growth factor regu-lation of mammary growth and lactation in dairy cows // J. Dairy Sci. – 2006. – Vol. 89. – No4. – P.1222–1234.
27. Baldwin R.L., France J., Gi1l M. Metabolism of the lactating cow. 1. Animal elements of a mechanistic model // J. Dairy Res. 1987. – Vol. 54. – No1. – P. 77-105.
28. Bar R.S., Boes M. Distinct receptors for IGF-1, IGF-II and insulin are present on bovine capillary endothelial cells and large vessel endothelial cells // Biochim. Biophys. Res. Comm. – 1984. – Vol.124. – No. 2. – P. 203-207.
29. Barber M.C., Clegg R.A., Travers M.T., Vernon R.G. Lipid metabolism in the lactating mammary gland // Biochim. Biophys. Acta. – 1997. – V.1347. – No. 1. – P. 101-126.
30. Bauman D.E., Vernon R.G. Effects of exogenous bovine somatotropin on lactation // Ann. Rev. Nutr. – 1993. – Vol. – 13. – No. 4.– P. 437-461.
31. Bauman D.E. Bovine somatotropin and lactation: From basic science to commercial application // Domest. Anim. Endocrinol. – 1999. – Vol. 17. – No. 1. – P.101–116.
32. Baumgard L.H., Collier R.J., and Bauman D. A 100-Year Review: Regulation of nutrient partitioning to support lactation // J. Dairy Sci. – 2017. – Vol. 100. – No. 12. – P. 1053-10366.
33. Baumrucker C.R. Amino acid transport systems in bovine mammary tissue // J. Dairy Sci. – 1985. – Vol. 68. – No12. – P. 2436-2451.
34. Bequette B.J., Hanigan M.D., Calder A.G., Reynolds C.K., Lobley G,E., MacRae J.C. Amino acid exchange by the mammary gland of lactating goats when histidine limits milk production // J. Dairy Sci. – 2000. – Vol. 83. – No. 6. – P. 765-775.

35. Bequette B.J., Kyle C.E., Crompton L.A., Hanigan M.D. Protein metabolism in lactating goats subjected to the insulin clamp // J. Dairy Sci. – 2002. – Vol. 85. – No. 5. – P. 1546-1555.
36. Berger H., Lietzau M., Tichy A., Herzog K. Investigations of mammary and uterine blood flow in relation to milk yield, postpartum disease, and pregnancy result in dairy cow // Theriogenology. – 2016. – Vol. 86. – No. 10. –P. 1906–1912. doi:10.1016/j.theriogenology.2016.06.008
37. Burvenich, C., Peeters G.. Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on mammary blood flow during experimentally induced mastitis in lactating goats // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1982. – Vol. 258. – No, 1. – P.128-130.
38. 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. – Vol. 76. – No. 12. – P. 2254-2265.
39. 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. – Vol. 62. – No. 4. – P. 405-422.
40. Cant J.P., Trout D.R., Purdie N.G. Milk synthetic response of the bovine mammary gland to an increase in the local concentration of arterial glucose // J. Dairy Sci. – 2002. – Vol. 85. – No. 5. – P. 494-503.
41. Cant J.P., Berthiaume R., Lapierre H., Luimes P.H., McBride B.W., Pacheco D. Responses of the bovine mammary glands to absorptive supply of single amino acids // Can. J. Anim. Sci. – 2003. – Vol. 83. – No. 4. – P. 341-355.
42. Cant J.P., Madsen T.G., Ciesl S.R.L. Predicting extraction and uptake of arterial energy metabolites by the mammary glands of lactating cows when blood flow is perturbed // J. Dairy Sci. – 2016. – Vol. 99. – No. 1. – P. 718-732.
43. Cant J.P., Kim J.J., Scott M., Cieslar S.R.L., Doelman J. Amino acid uptake by the mammary glands: Where does the control lie? // J. Dairy Sci. – 2018. – Vol. 101. – No6. – P. 5655-5666.
44. Cieslar S.R.L., Madsen T.G., Purdie N.G., Trout D.R., Osborne V.R. Cant J.P. Mammary blood flow and metabolic activity are linked by a feedback mechanism involving nitric oxide synthesis // J. Dairy Sci. – 2014. – Vol. 97. – No. 12. – P. 2090-21100.
45. Chaiyabutr N., Faulkner A., Peaker M. Effect of starvation on the cardiovascular system, water balance and milk secretion in lactating goats // Res. Vet. Sci. – 1980. – Vol. 28. – No. 3. – P. 291-300.
46. Cherepanov, G.G., Danfaer, A., Cant J.P. Simulation analysis of substrate utilization in the mammary gland of lactating cows // J. Dairy Res. – 2000. – Vol. 67. – No. 2. – P. 171-188.
47. Cherepanov G.G., Makar Z.N. Evalution of methods used in vitro to estimate the transfer of amino acids and other substrates into the cells of mammary gland // J. Anim. Feed Sci. − 2010. − Vol. 19. – No 2. − P. 183-194.
48. Christensen H.N. Role of amino acid transport and counter transport in nutrition and metabolism // Physiol. Rev. – 1990. – Vol. 70. – No. 1. – P. 43-77.
49. Collier R.J., Bauman D.E. Historical perspectives of lactation biology in the late 20th and early 21st centuries // J. Anim. Sci. − 2017. − Vol. 95. – No. 12. − P. 5639-5652.
50. Davis S.R., Collier R.J. Mammary blood flow and regulation of substrate supply for milk synthesis // J. Dairy Sci. –1985. – Vol. 68. – No. 4. – P. 1041-1058.
51. Davis S.R., Collier J.P., McNamara J.P., Head H.H. Effect of growth hormone and thyroxine treatment of dairy cows on milk production, cardiac output and mammary blood flow // Proc. Aust. Soc. Endocrinol. – 1988. – Vol. 26. – No. 12. – P. 101-111.
52. Dehoff M. H., Elgin R.G., Collier R.J., Clemmons D.R. Both type I and II insulin-like growth factor receptor binding increase during lactogenesis in bovine mammary tissue // Endocrinology. – 1988. – Vol. 122. – No. 1. – P. 2412-2417.
53. Dhondt G., Houvenaghel A., Peeters G., Verschooten F.. Influence of vasoactive hormones on mammary arterial blood in lactating cows // Arch. Int. Pharmacodyn. – 1973. – Vol. 201. – No.1. – P. 195-196.
54. Farr V.C., Prosser C.G., Davis S.R. Effects of mammary engorgement and feed withdrawal on microvascular function in lactating goat mammary glands // J. Cell Biol. – 2000. – Vol. 279. – No. 12. – P. H1813-H1818.
55. Faulkner A., Chaiyabutr N., Peaker M., Carrick D.T., Kuhn N.J. Metabolic significance of milk glucose // J. Dairy Res. – 1981. – Vol. 48. – No12. – P. 51-56.
56. Faulkner A. Glucose availability and lactose synthesis in the goat // Biochim. Soc. Trans. – 1985. – Vol.13. – No2. – P. 495-496.
57. Faulkner A., Peaker M. Regulation of mammary glucose metabolism in lactation // In: Mammary gland. Development. Regulation. Function (Eds. M.C. Neville, C.N. Daniel). N.Y: Plenum Press, 1987. – P. 536-562.
58. Fleet I.R., Davis A.J., Fullerton F.M., Pendleton J.W., Mepham T.B., Heap R.B. Cardiovascular and renal responses to bovine growth hormone in lactating sheep // J. Endocrinology. – 1986. – Vol. 108 (Suppl.). – No. 2. – P. 149.
59. 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.– Vol.67. – No. 10. – P. 2444-2549.
60. France J., Bequette B.J., Lobley G.E., Metcalf J.A., Wray-Cahen D., Dhanoa M.S., Backwell F.R.C., Hanigan M.D., MacRae J.C., Beever D.E. An isotope dilution model for partitioning leucine uptake by the bovine mammary gland // J. Theoret. Biol. – 1995. – Vol. 172. – No. 4. – P. 369-377.
61. Fullerton F.M., Fleet I.R., Heap R.B., Hart I.C., Mepham T.B. Cardio-vascular responses and mammary substrate uptake in Jersey cows treated with pituitary-derived growth hormone during late lactation // J. Dairy Res. – 1989. – Vol. 56. – No. 1. – P. 27-35.
62. Gorewit R.C., Aromando M. Mechanisms involved in the adrenalin-induced blockade of milk ejection in dairy cattle // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1985. – Vol. 180. – No. 3. – P. 340-347.
63. Gorewit R.C., Scott N.R. Cardiovascular responses of cows given electrical current during milking // J. Dairy Sci. – 1986. – Vol. 69. – No. 4. – P. 1122-1127.

64. Gorewit, R.C., Jiang J., Aneshansley D.J. Responses of the bovine mammary artery to angiotensins // J. Dairy Sci. – 1993. – Vol. 76. – No. 5. – P.1278.
65. Hadsell D.L., Campbell P.G., Baumrucker C.R. Characterization of the change in type I and II insulin-like growth factor receptors of bovine mammary tissue during the pre- and postpartum periods // Endocrinology. – 1990. – Vol. 126. – No. 5. – P. 637.
66. Hanigan M.D., Baldwin R.L. A mechanistic model of mammary gland metabolism in the lactating cow // Agric. Syst. – 1994. – Vol. 45. – No. 4. – P. 369-419.
67. Hanigan M.D., France J., Wray-Cahen D., Beever D.E., Lobley G.E., Reutzel L., Smith N.E. Alternative models for analysis of liver and mammary transorgan metabolite extraction data // Br. J. Nutrition. – 1998. – Vol. 79. – No. 1. – P. 63-78.
68. Hanigan M.D., Bequette B.J., Crompton L.A., France J. Modeling mammary amino acid metabolism // Livest. Prod. Sci. – 2001. – Vol. 70. – No. 1. – P. 63-78.
69. Hanigan M.D., Crompton L.A., Bequette B.J., Mills J.A.N., France J. Modelling mammary metabolism in the dairy cow to predict milk constituent yield, with emphasis on amino acid metabolism and milk protein production: model evaluation // J. Theoret. Biol. – 2002. – Vol. 217. – No. 2. – P. 311-330.
70. Hart I.C., Lawrence S.E., Mepham T.B.. Effect of exogenous growth hormone on mammary blood flow and milk yield in lactating goats // J. Physiol. – 1980. – Vol. 308. – No. 12. – P.46-60.
71. Hil1 R.L., Brew K. Lactose synthetase // Adv. Enzymol. – 1975. – Vol. 43. – No. 3. – P. 411-490.
72. Houvenaghel A. Action of catecholamines on blood flow through the mammary gland in unanesthetized lactating small ruminants // Arch. Int. Pharmacodyn. – 1970. – Vol. 186. – No. 1 – P. 190-191.
73. Houvenaghel A., Peeters G., Verschooten F. Influences of manual udder stimulation and oxytocin on mammary artery blood flow in lactating cows // Arch. Int. Pharmacodyn. – 1973. – Vol. 205. – No. 1. – P. 124—133.
74. Houvenaghel A., Peeters G.. Influence d'hormones vasoactives et du stress sur le debit sanguin dans la glandemammaire de la che`vre en lactation // Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys. – 1974. – Vol. 14. – No. 3. – P. 437–446.
75. Jefferson L.S., Kimball S.R. Amino acid regulation of gene expression // J. Nutr. – 2001. –Vol. 131. – No. 12. – P. 2460S-2466S.
76. Jenkins T.C., McGuire M.A. Major advances in nutrition: impact on milk composition // J. Dairy Sci. – 2006. – Vol. 89. – No. 4. – P. 1302-1310.
77. King K.R., Gooden J.M., Annison E.F. Acetate metabolism in the mammary gland of the lactating ewe // Austral. J. Biol. Sci. – 1985. –Vol. 38. – No. 1. – P. 23-31.
78. Kronfeld D.S. Major metabolic determinants of milk volume, mammary efficiency and spontaneous ketosis in dairy cows // J. Dairy Sci. – 1982. – Vol. – 65. – No. 12. – P. 2204–2212.
79. 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 – Vol. – 168. – No. 3. – P. 423-433.
80. Kuhn N.J., Carrick D.T., Wilde C.J. Lactose synthesis: the possibilities of regulation // J. Dairy Sci. – 1980. – Vol. 63. – No. 4. – P. 328-336.
81. Kuhn N.J. The biosynthesis of lactose // Biochemistry of lactation (Ed. T.B. Mepham). – Amsterdam -N.Y.-L.: Acad. Press. 1983. – P. 159-176.
82. Lacasse P., Farr V.C., Davis S.R., Prosser C.G. Local secretion of nitric oxide and the control of mammary blood flow // J. Dairy Sci. – 1996. – Vol. 79. – No. 12. – P. 1369-1374.
83. Lapierre H., Lobley G.E., L. Doepel Raggio G. Rulquin H., Lemosquet S.. Mammary metabolism of amino acids in dairy cows // J. Anim. Sci. – 2012. – Vol. 90. – No. 10. – P. 1708–1721.
84. Lemosquet S., Raggio G., Lobley G.E., Rulquin H., Guinard-Flament J., Lapierre H. Whole-body glucose metabolism and mammary energetic nutrient metabolism in lactating dairy cows receiving digestive infusions of casein and propionic acid // J. Dairy Sci. – 2009. – Vol. 92. – No.12. – P. 6068–6082.
85. Leonard M., Block E. Effects on nutrient and hormonal profile of long-term infusions of glucose or insulin plus glucose in cows treated with recombinant bovine somatotropin before peak milk yield // J. Dairy Sci. – 1997. – Vol. 80. – No. 1 – P. 127-143.
86. Linzell J.L. The innervation of the mammary glands in the sheep and goat with some observations on the lumbosacral autonomic nerves // Quart. J. Exp. Physiol. – 1959. – Vol. 44. – No. 1. – P. 160-176.
87. Linzell J.L. Some effects of denervating and transplanting mammary glands // Quart. J. Exp. Physiol. – 1963. – Vol. 48. – No. 1 – P. 34—60.
88. 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. – Vol. 190. – No. 3. – P. 347-357.
89. Linzell J.L. Mammary blood flow and methods of identifying and measuring precursors of milk // In: Lactation (Eds. B.L. Larson, V.R. Smith). – New York : Academic Press, 1974. – Vol. 1. – P. 143-225.
90. Maas J.A., France J., Dijkstra J., Bannink A., McBride B.W. Application of a mechanistic model to study competitive inhibition of amino acid uptake by the lactating bovine mammary gland // J. Dairy Sci. – 1998. – Vol. 81. – No. 12. – P. 1724-1734.
91. Mackle T.R., Dwyer D.A., Ingvarsen K.L., Chouinard P.Y., Lynch J.M., Barbano D.M., Bauman D.E. Effects of insulin and amino acids on milk protein concentration and yield from dairy cows // J. Dairy Sci. 1999. – Vol. 82. – No. 12. – P. 1512-1524.

92. Mackle T.R., Dwyer D.A., Ingvarsten K.L., Chouinard P.Y., Ross D.A., Bauman D.E. Effects of insulin and postruminal supply of protein on use of amino acids by the mammary gland for milk protein synthesis // J. Dairy. Sci. – 2000. – Vol. 83. – P. 93-105.
93. Mackle T.R., Bauman D.E. Recent developments in the regulation of milk protein production // Proc. Cornell Nutr. Conf, Feed Manufact. / Cornell University: 1998. – No. 1. – P. 104-113.
94. Madsen T.G., Cieslar S.R.L., Trout D.R., Nielsen M.O., Cant J.P. Inhibition of local blood flow control systems in the mammary glands of lactating cows affects uptakes of energy metabolites from blood // J. Dairy Sci. – 2015. – Vol. 98. –No. 12. – P. 3046-3058.
95. Maffeo G., Sacchi C., Nova A. PGF2 action on isolalated mammary artery from cows and relation to estrous cycle // Atti della Societa Italiana delle sciense veterinarie – 1980. – Vol. 34. – No. 2. – P. 165-167.
96. Mashek D.G., Ingvarsten K.L., Andersen J.B., Vestergaard M., Larsen T. Effects of 4-day hyperinsulinemic-euglycemic clamp in early and mid-lactation dairy cows on plasma concentrations of metabolites, hormones, and binding proteins // Dom. Anim. Endocrinol. – 2001. – Vol. 21. – No. 2. – P. 169-185.
97. Maule-Walker F.M., Peaker M. Prostaglandins and lactation // Acta Vet. Scand. Suppl. - 1981. - V.77. No3. - P. 299-310.
98. McDowell, G.H., Gooden, J.M., Van Der Wolt J.G., Smithard R., Leenanuruksa, D., Niumsup P. Metabolism of glucose and free fatty acids in lactating ewes treated with growth hormone // Proc. Nutr. Soc. Australia. – 1985. – Vol. 10. – No. 1. – P. 155.
99. McDowell, G.H., Gooden, J.M., Leenanuruksa, D., Jois, M., English, A.W. Effect of exogenous growth hormone on milk production and nutrient uptake by muscle and mammary tissues of dairy cows in mid-lactation // Aust. J. Biol. Sci. – 1987. – Vol. 40. – No. 2. – P. 295-306.
100. McGuire M.A., Dwyer D.A., Harrell R.J., Bauman D.E. Insulin regulates circulating insulin-like growth factors and some of their binding proteins in lactating cows // Am. J. Physiol. – 1995. Vol. 269. – No12. – P. E723-E730.
101. McGuire M.A., Griinari J.M., Dwyer D.A., Bauman D.E. Role of insulin in the regulation of mammary synthesis of fat and protein // J. Dairy Sci. – 1995. – Vol. 78. – No. 7. – P. 816-824.
102. McCuscer R.H. Controlling insulin-like growth factor activity and the modulation of insulin-like growth factor binding protein and receptor binding // J. Dairy Sci. – 1998. – Vol. 81. – P. 1790-1800.
103. Mepham T.B. Amino acid utilization by lactating mammary gland // J. Dairy Sci. – 1982. – Vol. 65. – No. 3. – P. 287-298.
104. Mepham T.B., Lawrence S.E., Peters A.R., Hart I.C. Effects of exogenous growth hormone on mammary function in lactating goats // Hormone Metabol. Res. – 1984. – Vol. 16. – No. 3. – P. 248-253.
105. Miller P.S., Reis B.L., Calvert P.L., DePeters C.C., Baldwin R.L. Patterns of nutrient uptake by the mammary glands of lactating dairy cows // J. Dairy Sci. – 1991. – Vol. 74. – No. 12. – P. 3791-3799.
106. Mielke H., Lochmann G., Simon I., Bier H., Jahreis G., Hesse V. STH and IGF-1 levels in blood and milk of black and white dairy cows before and after application of recombinantly derived bovine somatotropin // J. Vet. Med. – 1990. – Vol. 37. – No. 4. – P.554-557.
107. Nevi11e M.C., Hay W.W., Fennessy P. Physiological significance on the concentration of human milk glucose // Protoplasma. – 1990. – Vol. 159. – No. 1. – P. 118-128.
108. Nichols K., Kim J.J.M., Carson M., Metcalf J.A., Cant J.P., Doelman J. Glucose supplementation stimulates peripheral branched-chain amino acid catabolism in lactating dairy cows during essential amino acid infusions// J. Dairy Sci. – 2016. – V. 99. – No. 12. – P. 1145 -1160.
109. Nichols, K., van Laar H., Bannink A., Dijkstra J. Mammary gland utilization of amino acids and energy metabolites differs when dairy cow rations are isoenergetically supplemented with protein and fat // J. Dairy Sci. – 2019a. – Vol. 102. – No. 12. – P.1160–1175.
110. Nichols K., Bannink A., Doelman J., Dijkstra J. Mammary gland metabolite utilization in response to exogenous glucose or long-chain fatty acids at low and high metabolizable protein levels // J. Dairy Sci. – 2019b. – Vol. 102. – No. 16. – P.7150–7167.
111. Nielsen, M.O., Fleet I.R., Jakobsen K., Heap R.B. The local differential effect of prostacyclin, prostaglandin E2 and prostaglandin F2 alpha on mammary blood flow of lactating goats // J. Endocrinol. – 1995. – Vol. 145. – No. 4. – P. 585–591.
112. Nielsen M.O., Madsen T.G., Hedeboe A.M. Regulation of mammary glucose uptake in goats: role of mammary gland supply, insulin, IGF-1 and synthetic capacity // J. Dairy Res. – 2001. – Vol. 68. – No. 3. – P. 337-349.
113. Ogura K.H., Hashimoto M.N. Pharmacological effects of several drugs on the myoepithelium and the vascular smooth muscle of the lactating mammary gland in goats // Arch. Int. Pharmacodyn. – 1982. – Vol. 256. – No. 1. – P.108-122.
114. Olson R.A., Pearson J.D. Cardiovascular purinoreceptors // Physiol. Rev. – 1990. – Vol. 70. – No. 6. – P. 761-845.
115. Overton T.R., M.R. Waldron. Nutritional management of transition dairy cows: strategies to optimize metabolic health // J. Dairy Sci. – 2004. – Vol. 87. – (E. Suppl.). P. 105-119.
116. Peeters G., Conssens R., Sierens G. Physiology of the nerves in the bovine mammary gland. // Arch. Int. Pharmacodyn. et Ther. – 1949. – Vol. 79. – No. 1. – P. 75-82.
117. Peeters G.J., Bouckaert J.H, Gyaert W. The influence of unilateral lumber simpathectomy on the sheep // Arch. Int. Pharmacodyn. et Ther. – 1952. – Vol. 89. – No. 3. – P. 197-203.
118. Peeters G., Houvcnaghel A., Roets E., Massart-Leen A., Verbeke R., Dhondt G., Verschooten F. Electromagnetic blood flow recording and balance of nutrients in the udder of lactating cows // J. Anim. Sci. – 1979. – Vol. 48. – No. 5. – P.1143-1153.
119. Petersen W.E., Ludwick T.M. The humoral nature of the factor causing the let-down of milk // Feder. Proc. – 1942. – Vol. 1. – No. 1. – P. 66-67.

120. Plath-Gabler A., Gabler C., Sinowatz F., Berisha B., Schams D. The expression of the IGF family and GH receptor in the bovine mammary gland // Journal of Endocrinology. – 2001. – Vol. 168. – No. 6. – P. 39–48.
121. Prosser C.G., Fleet I.R., Corps A.N. Increased secretion of insulin-like growth factor-1 into milk of cows treated with recombinantly-derived bovine growth hormone // J. Dairy Res. – 1989. – Vol. 56. – No. 1. – P.17-26.
122. Prosser C.G., Fleet I.R., Corps A.N., Froesch E.R., Heap R.B. Increase in milk secretion and mammary blood flow by intra-arterial infusion of insulin-like growth factor-1 into the mammary gland of the goat // J. Endocrinol. – 1990. – Vol. 126. – No. 3. – P. 437-443.
123. Prosser C.G., Davis S.R.. Milking frequency alters the milk yield and mammary blood flow response to intra-mammary infusion of insulin-like growth factor-I in the goat // J. Endocrinol. – 1992. – Vol. 135. – No. 2. – P. 311-316.
124. Prosser C.G., Davis S.R., Farr V.C., Moore L.G., Gluckman P.D. Effects of close-arterial (external pudic) infusion of insulin-like growth factor-I1 on milk yield and mammary blood flow in lactating goats // J. Endocrinol. – 1994. – Vol. 142. – No. 1. – P. 93-99.
125. Prosser C.G., Davis S.R., Hodgkinson S.C., Mohler M.A. Pharmacokinetics and bioactivity of intact versus truncated IGF-I during a 24-h infusion into lactating goats // J. Endocrinol. – 1995. – Vol. 144. – No. 1 – P. 99-107.
126. Prosser C.G., Davis S.R., Fair V.C., Lacasse P. Regulation of blood flow in the mammary microvasculature // J. Dairy Sci. – 1996. – Vol. 79. – No. 7. – P. 1184-1197.
127. Ralevic V., Burnstock G. Receeptors for purines and pyrimidines // Pharmacol. Rev. – 1998. – Vol. 50. – No. 3. – P. 415-475.
128. Reynolds C.K., Aikman B. Lupoli Humphries D.J., Beever D.E. Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation // J. Dairy Sci. – 2003. – Vol. 86. – No. 12. – P. 1201-1217.
129. Riggs T.R., Walker L.M. Some relations between active transport of free amino acids into cells and their incorporation into protein // J. Biol. Chem. – 1963. – Vol. 238. – No. 12. – P. 2663-2668.
130. Riis P.M., Nielsen M.O., Jacobsen J. Effect of lactation, pregnancy and somatotropin treatment on plasma IGF-1 concentration, IGF-1 partition between protein groups and binding protein pattern in goats // Acta Agric. Scand. Sect. A. Anim. Sci. – 1998. – Vol. 48. – No. 1. – P. 19-27.
131. Rulquin H., Verite R. The effects of bovine somatotropin injections on mammary blood flow in dry and lactating dairy cows // Ann. Zootech. – 1993. – Vol. 42. – No. 2. – P. 209-216.
132. Sharma, R., Kansal V. K. Characteristics of transport systems of L-alanine in mouse mammary gland and their regulation by lactogenic hormones: Evidence for two broad spectrum systems // J. Dairy Res. – 1999. – Vol. 66. – No. 3. – P. 385-398.
133. Shennan D.B., Millar P.M., Calvert D.T. Mammary-tissue amino acid transport systems // Proc. Nutr. Soc. – 1997. – Vol. 56. – No. 2. – P. 177-191.
134. Shennan D. B., Peaker M. Transport of milk constituents by the mammary gland // Physiol. Rev. – 2000. – Vol. 80. – P. 925-950.
135. Tesseraud S., Grizard J., Makarski B., Debras E., Bayle G., Champredon C. Effect of insulin in conjunction with glucose, amino acids and potassium on net metabolism of glucose and amino acids in the goat mammary gland // J. Dairy Res. – 1992. – Vol. 59. – No. 1. – P. 135-149.
136. Tucker H.A. Hormones, Mammary Growth and Lactation: a 41-Year Perspective // J. Dairy Sci. – 2000. – Vol. 83. – No.4. – P. 874-884.
137. Zhao F.-Q., Keating A. F. Expression and regulation of glucose transporters in the bovine mammary gland // J. Dairy Sci. – 2007. – Vol. 90. – (E. Suppl.). – P.76-86.

REFERENCES (for publications in Russian)

1. Cherepanov G.G., Tokarev T.Yu., Makar Z.N. [Indirect assessment of the transport of metabolites into the cell in vivo according to the measurement of their arterio-venous balance]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova - Russian Journal of Physiology.* 2003, 89(8): 1021-1028.
2. Cherepanov G.G., Makar Z.N. [A new concept of the conjugate regulation of blood flow and metabolism of secretory cells in the mammary gland]. *Vestnik Rossiiskoi akademii selskokhozyaistvennkh nauk - Bull. Russ. Acad. Agric. Sci.* 2004, 6: 73-75.
3. Cherepanov G.G., Makar Z.N [Adaptive changes in the activity of amino acid transport into the secretory cells of the mammary gland upon shifts in nutritional status]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova - Russian Journal of Physiology.* 2005, 91(10): C. 1182-1194.
4. Cherepanov G.G., Makar Z.N. [Simulation modeling of substrate homeostasis of breast secretory cells]. *Doklady Rossiiskoi Academii Sel'skokhozyaistvennykh Nauk - Reports of Russian Agricultural Sciences.* 2007, 2: 36-39.
5. Cherepanov G.G., Makar Z.N [Physiological factors limiting milk production during hormonal stimulation of lactopoiesis in productive ruminants]. *Doklady Rossiiskoi Academii Sel'skokhozyaistvennykh Nauk - Reports of Russian Agricultural Sciences.* 2010, 6: 50-53.
6. Dvoretskii D.P., Polenov S.A.. Transkapillyarnyi obmen veshchestv. In: *Fiziologiya krovoobrashcheniya. Fiziologiya sosudistoi sistemy* (Physiology of the vascular system). St. Petersburg: Nauka Publ., 1986, P. 212-233
7. Demchenko I.T. Metabolic factors of regulation. In: *Fiziologiya krovoobrashcheniya. Fiziologiya sosudistoi sistemy* (Physiology of the vascular system). St. Petersburg: Nauka Publ. 1986, P. 67-93
8. Gareev R.A. *Transkapillyarnyi obmen i limfoobrazovanie* (Transcapillary metabolism and lymph formation) Alma-Ata: Nauka Publ., 1989, 356 p.

9. Kapilevich L.V., Nosarev A.V., Kovalev I.V., Baskakov M.B., D'yakova E.Yu., Medvedev M.A. [Physiological features of smooth muscles of the vessels of the pulmonary circulation]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk – Advances in Physiological Sciences*. 2000, 37(1): 17-49.
10. Makar Z.N., Cherepanov G.G., Boyarshinov I.A., Korneeva R.I., Matyushchenko P.V., Tokarev T.Yu. [Interrelation of organ blood flow, absorption of substrates from the blood, activity of transport to the secretory cells of the mammary gland and the formation of milk components in cows]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova - Russian Journal of Physiology*. 2003, 89(8): 951-959.
11. Makar Z.N., Cherepanov G.G., Sapunov M.I., Korneeva R.I. [Lactogenic effect of insulin loading while maintaining normoglycemia in goats]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova - Russian Journal of Physiology*. 2007, 93(4): 402-411.
12. Makar Z.N., Korneeva R.N., Sapunov M.I., Cherepanov G.G. [On the mechanisms of influence of nutritional factors on the functional activity of the mammary gland in ruminant]. *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2007, 1: 52-61.
13. Makar Z.N. [The role of periodic emptying of the alveolar part of the breast capacitive system in the regulation of its secretory activity and hemodynamics in cows]. *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2009, 1: 16-24.
14. Makar Z.N. [The role of efferent innervation of the udder in the regulation of its blood supply]. *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology.* 2009, 2: 22-26.
15. Makar Z.N. *Regulyatsiya krovosnabzheniya i funktsional'noi aktivnosti molochnoi zhelezy u zhvachnykh zhivotnykh* (Regulation of blood supply and functional activity of the mammary gland in ruminants). Extended Abstract of Diss. Dr. Sci. Biol., Borovsk, 2012, 48 p.
16. Makar Z.N. [Effect of exogenous growth hormone on blood supply and functional activity of the mammary gland in cows]. *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2012, 3: 36-43.
17. Makar Z.N., Cherepanov G.G. [Formation of substrate balance in the mammary gland and protein production in goats when feeding a high-protein diet supplemented with sodium acetate or propionate]. *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2018, 4: 65-72.
18. Medvedeva N.A., Gavrilova S.A., Grafov M.A., Davydova M.P., Petrukhina V.A. [The secretory function of the endothelium as a factor in the regulation of vascular tone in health and disease of the cardiovascular system]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova - Russian Journal of Physiology*. 2001, 87(7): 1518-1526.
19. Meshcheryakov V.P., Makar Z.N., Meshcheryakov D.V. [Effect of oxytocin on hemodynamic parameters and intrauterine pressure in cows]. *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2015, 4: 42-51.
20. Meshcheryakov V.P., Makar Z.N. [Effect of local stimulation of β-adrenergic receptors on udder blood supply in cows]. *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2016, 2: 32-41.
21. Meshcheryakov V.P., Makar Z.N. [Udder blood supply in cows with stimulation of the external spermatic nerve and udder alpha-adrenergic receptors]. *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2016, 3: 47-56.
22. Meshcheryakov V.P., Makar Z.N., Vakhramova O.G. [Study of the role of acetylcholine in the regulation of blood supply to the mammary gland in cows]. *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2016, 4: 27-36.
23. Polenov S.A. [Gipoksiya]. In: *Fiziologiya krovoobrashcheniya. Fiziologiya sosudistoi sistemy* (Physiology of blood circulation. Regulation of blood circulation). St. Petersburg: Nauka Publ., 1986, P. 384-397.
24. Tverskoi G.B. *Regulyatsiya sekretsii moloka* (Regulation of milk secretion), Leningrad: Nauka Publ., 1972, 362 p.
25. Tkachenko B.I. [Associated functions of organ vessels]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova - Russian Journal of Physiology.* 1986, 72(9): 1161-1169.

Physiological mechanisms of interrelation of blood supply and mammary gland metabolism in ruminants

Makar Z.N.

Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition - Branch of Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry., Borovsk, Kaluga oblast, Russian Federation

ABSTRACT. Certain critical factors determining the process of milk formation have been studied in detail over the past decades, however, the general scheme of coordinated regulation of the level of mammary blood supply and the use of substrates for the synthesis of lactose, fat, and milk protein is not clear enough. The purpose of this review is to analyze the complex physiological mechanisms of regulation of the blood supply to the mammary gland, the entry of precursor substrates into secretory cells and their use in the synthesis of milk components in productive ruminants. The main stages of metabolism and regulation of the use of the main precursors of milk components (glucose, acetate, free amino acids, triacylglycerols, NEFA) and the role of hormonal factors in these processes. In the context of integrative physiological model of microcirculatory processes, the concept of local regulation of mammary blood supply is considered, in which it is assumed that vascular resistance is regulated by the criterion of maintaining the energy balance of secretory cells and optimal supply of precursor substrates for the synthesis of milk components. It is shown that the uptake of substrates by the mammary gland is a function of their concentration in arterial blood, the volume blood flow rate and the activity of transmembrane transport into secretory cells.

Key words: ruminants, mammary gland, lactation, mammary blood flow, uptake of substrates, metabolism

Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology. 2020, 4: 27-44

Поступило в редакцию:27.11.2020 Получено после доработки: 03.12.2020

Макар Зиновий Николаевич, д.б.н., с.н.с., тел. 8(903)026-52-47; zinoviy.makar@mail.ru.