

ВЕТЕРИНАРІЯ

УДК 619:615:577.1:616-003.269:636

БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ВІДНОВЛЕННЯ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ОРГАНІЗМІ НОВОНАРОДЖЕНИХ ТЕЛЯТ ПРИ ЕНТЕРОПАТОЛОГІЇ, ЇХ КОРИГУВАННЯ

Д. О. Мельничук, академік НАН України і НААН України

В.А. Грищенко, доктор ветеринарних наук

Національний університет біоресурсів і природокористування України

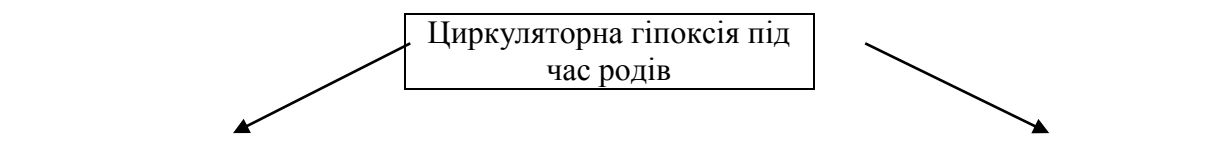
Узагальнено дані наукової літератури та результати власних досліджень авторів щодо біологічних закономірностей формування і підтримування кислотно-лужного гомеостазу в організмі телят першого місяця життя, в т. ч. у перехворілих на неонатальну ентеропатологію. Описано біохімічні механізми, які стали основою для розробки і практичного використання у ветеринарній медицині ліпосомальної форми біологічно активної добавки "FLP-MD" на основі фосфоліпідів молока при виникненні в новонароджених телят неонатальної ентеропатології незаразної етіології.

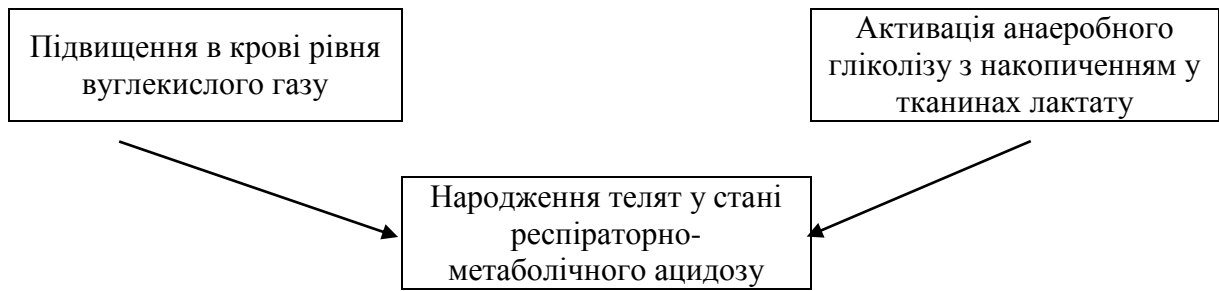
Вступ. В організмі новонароджених тварин з моменту ініціації власних процесів газообміну спрацьовують і поступово вдосконалюються механізми формування колострального імунітету, терморегуляції, детоксикації, травлення, регуляції кислотно-лужного й електролітного балансу та інші, що загалом забезпечується метаболічною перебудовою в тканинах. Особливе значення в адаптації тварин до позаутробного розвитку мають процеси, які сприяють стабілізації в їхньому організмі кислотно-лужного стану (КЛС), що забезпечується комплексом різноманітних біологічних механізмів, спрямованих на формування гомеостазу внутрішнього середовища. Нині досягнуто значних успіхів у вивченні біологічних закономірностей функціонування системи кислотно-лужного гомеостазу в організмі ссавців. Масове захворювання новонароджених у неонатальний період розвитку на гострі розлади травлення різної етіології в період реалізації гомеостатичних механізмів зумовлює значний інтерес до цих досліджень та їх актуальність.

Метою даної роботи було дослідити біохімічні механізми становлення кислотно-лужного гомеостазу в організмі новонароджених телят, у т. ч. при їх захворюванні на диспепсію, та обґрунтувати ефективність репаративної терапії у вигляді ліпосом "FLP-MD" щодо відновлення досліджуваних процесів.

Результати досліджень та їх обговорення. КЛС є одним із провідних регуляторів гомеостазу внутрішнього середовища організму тварин. Сталість його показників забезпечується як окремими органами й тканинами, так і процесами обміну на рівні клітин [1]. Відомо [2, 3], що показники КЛС новонароджених телят здебільшого визначаються особливостями метаболічних перетворень у внутрішньоутробний період розвитку. Так, у випадку фізіологічних родів, телята знаходяться у стані помірного ацидозу, механізм виникнення якого показано на рис. 1. Він поступово нормалізується впродовж перших 36 год життя.

Перша годівля новонароджених телят майже не впливає на показники КЛС, незважаючи на те, що молозиво корів має високий рівень лужних еквівалентів, особливо бікарбонату.





Активне надходження катіонів із молозива в кров цих тварин забезпечується високою інтенсивністю функціонування Mg^{++} -АТФази, Ca^{++} , Mg^{++} -АТФази та Na^+ , K^+ -АТФази у мембранах ентероцитів тонкої кишки тварин у цей період. Видалення з клітин надлишку H^+ — одна з важливих функцій трансмембранної міграції йонів у період виходу телят із стану ацидозу. Одночасно, як було досліджено нами раніше [2] і відомо з літератури [4—7], високий рівень гемоглобіну в крові телят перших годин життя є важливим фактором пристосування їхнього організму в процесі пренатального розвитку до існування в напружених умовах забезпечення клітин Оксигеном. Тенденція до поступового зниження в крові здорових новонароджених тварин рівня оксигемоглобіну як на 24, так і на 36 год життя пояснюється адаптаційним зменшенням вмісту більш кислої форми гемоглобіну, що сприяє нормалізації КЛС організму та інтенсивному надходженню Оксигену до клітин [2].

Стан ацидозу сприяє активації ензимних систем, які забезпечують ресинтез глюкози в тканинах новонародженої тварини у 2—4 рази інтенсивніше ніж у тканинах плоду (глюконеогенез) [6]. Перебування телят після народження в стані ацидозу, на нашу думку, є пристосувальним механізмом до наявної в них у цей період гіпоглікемії, що запускає в тканинах біохімічні процеси утворення глюкози (електронейтральної сполуки), сприяючи зменшенню кислої реакції крові (прояв функціонування метаболічної системи підтримання кислотно-лужного гомеостазу в організмі ссавців).

Швидке насичення крові Оксигеном (оксигенація) в телят після народження є пусковим фактором аеробного шляху утилізації глюкози, що припиняє потік недоокиснених метаболітів із тканин у кров і зумовлює нормалізацію параметрів КЛС організму.

Відомо [7], що впродовж перших годин життя телят у сичузі не синтезується вільна гідрохлоридна кислота, ензимна активність пептидаз травного каналу є низькою. Це забезпечує процес всмоктування нативних протеїнів молозива, в т. ч. імуноглобулінів, у тонкому відділі кишечника.

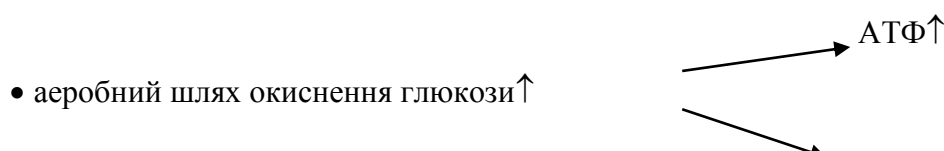
В результаті відбувається інтенсивне зростання в крові телят вмісту загального протеїну (збільшується функціональне значення протеїнової буферної системи) і формування колострального імунітету. Оптимальне значення величини рН травних соків для всмоктування нативних поліпептидів молозива становить 6,0—6,5 [2].

Процес нормалізації показників КЛС крові в новонароджених телят упродовж першої доби життя відбувається на різних рівнях організації, які забезпечуються метаболічною (I), буферною (II) та респіраторно-екскреторною (III) системами (рис. 2).

Можна припустити, що цей метаболічний механізм зумовлює швидку утилізацію лактату, що сприяє компенсації метаболічних характеристик кислотно-лужних параметрів крові (метаболічна система кислотно-лужного гомеостазу).

Таким чином, становлення кислотно-лужного гомеостазу організму телят відбувається в неонатальний період розвитку впродовж перших 24—36 год життя за активної участі видільних органів (легені, травний канал, нирки), буферних систем крові (протеїнової, гемоглобінової, бікарбонатної) та метаболічної системи кислотно-лужного гомеостазу (змінюю напрямку та інтенсивності обмінних процесів).

I. Метаболічна компенсація:



- лактат↓
- глюконеогенез↑ → утилізація кислих субстратів (лактату, пірувату)
 - утворення електронейтральної сполуки (глюкози)↑
- кетогенез↓ ↘

II. Компенсація за участю буферних систем крові:

- вміст загального протеїну в крові ↑ (протеїнова буферна система);
- вміст гемоглобіну крові ↑ (гемоглобінові буферна система);
- концентрація лужних еквівалентів, у т. ч. бікарбонатів, які надходять із молозивом (молоком)↑ (бікарбонатна буферна система).

III. Респіраторно-екскреторна компенсація:

- видалення CO₂ через респіраторну активність↑;
- видалення надлишку H⁺ через нирки у вигляді сполуки з аміаком (NH₄⁺);
- функціонування йонних pomp у мембранах ентероцитів тонкої кишки (у т. ч. регулятора концентрації протонів – Mg²⁺-АТФази)↑;
- всмоктування лужних еквівалентів у обмін на H⁺↑.

Рис. 2. Схема механізму нормалізації показників кислотно-лужного стану крові

в новонароджених телят упродовж перших годин життя

Слід відзначити, що вже в преморбідний період розвитку шлунково-кишкової патології в новонароджених телят відбувається деяке зниження величини рН сечі. Це, ймовірно, є результатом адекватної відповіді ниркової компенсації на підвищений рівень рСО₂, Н₂СО₃ та інших кислот у крові [8].

Надалі, з появою симптомокомплексу диспепсії, в крові телят відбувається помітне зменшення концентрації бікарбонатів, буферних основ і зсув активної реакції крові в кислий бік, що супроводжується розвитком метаболічного ацидозу різного ступеня тяжкості. В крові таких тварин відзначається вірогідне підвищення рівня рСО₂. Цей факт розглядається як компенсаторне явище [8].

За даними [9], захворювання телят на диспепсію супроводжується зниженням майже втричі активності лужної фосфатази у плазматичній мембрані епітеліоцитів із посмугованою обляміркою слизової оболонки порожньої кишки, що є наслідком гальмування гідролітичних процесів у тонкому відділі кишечника при цій патології.

Водночас у базолатеральній мембрані (БМ) ентероцитів слизової оболонки кишечника встановлено зниження активності Na⁺, K⁺-АТФази (присутня тільки в цій частині домену мембрани) в 5,3 рази [9]. Базальна мембрана є бар'єрною для води та електролітів і головна її функція — транспорт цих, як й інших, компонентів у кров'яне русло. Тому зниження активності зазначеного ензиму в хворих телят відображає суттєві метаболічні порушення в БМ, які можуть мати безпосереднє відношення до змін у системі транспорту Na в тонкому

відділі кишечника і його втрат організмом (рівень Na у крові знижується на 25 %). За неінфекційної діареї це може бути обумовлено зміною ліпідного складу БМ, а саме надзвичайно низьким умістом у ній фосфатидилхоліну, від присутності якого залежить активність Na^+ , K^+ -АТФази й збільшення вмісту лізоформ фосfolіпідів (ФЛ) у 4 рази (володіють розріджуючою здатністю, що збільшує проникність мембран для води та електролітів) та зниженням холестерол/фосfolіпідного співвідношення в 1,5 раза та зміною жирнокислотного складу мембран (в апікальній мембрані (АМ): зниження рівня лінолевої, арахідонової та відсутність ліноленової кислот, які попередниками простагландинів — стимуляторів діареї; в БМ: високий рівень міристинової кислоти та поява невластивих для неї кислот), що може вплинути на конформацію ензиму.

Активність Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази в АМ ентероцитів слизової оболонки кишечника не відрізняється у новонароджених здорових/хворих на диспепсію телят. Водночас у БМ активність цього ензиму в 1,3 рази нижча ніж у здорових тварин. Відомо [8], що при діареї в телят знижується рівень загального Са у сироватці крові. В якості пояснення наводяться дані про підвищення виведення з калом фосфорно-кальцієвих солей та вітаміну Д. Можливо також, що обмежене надходження Са в організм хворих тварин пов'язане зі зниженою активністю в них Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази базальних мембран.

Крім того, у фракціях плазматичної мембрани епітеліоцитів із посмуговою облямівкою тонкої кишки у хворих на диспепсію телят, виявлено зниження активності Mg^{2+} -АТФази (в АМ — у 1,8 рази і в БМ — у 1,6 рази) [9]. Якщо прийняти припущення про роль цього ензиму поверхневої мембрани ентероциту в регуляції рН клітини [10], тоді піноцитозний шлях надходження поживних речовин до організму в постнатальний період потребує і більш потужної рН-регулюючої системи.

Якщо розглядати неінфекційну діарею як компенсаторно-приспосувальну реакцію організму, спрямовану на вимивання небажаного вмісту травного каналу (казеїнові згустки, продукти гниття, токсичні речовини), то стає очевидною необхідність значної секреції H_2O і Na — головного позаклітинного електроліту в порожнину кишечника. У зв'язку з цим зниження активності Na^+ , K^+ -АТФази слід віднести до компенсаторно-приспосувальних змін, а інших АТФаз — до числа небажаних явищ [9].

Патогенез шлунково-кишкової патології в новонароджених телят характеризується розвитком дегідратації організму [11]. При цьому виникає викликана згущенням крові циркуляторна недостатність і, як наслідок, тканинна гіпоксія (рис. 3). Новонароджені тварини і діти стійкіші від дорослих щодо виникнення гострої гіпоксії через наявність в їхніх клітинах ізоензимів фосфофруктокінази, не чутливих до ацидотичного інгібування, та значного вмісту в еритроцитах крові фетального типу гемоглобіну (HbF). У новонароджених тварин останній досягає 80% від загальної вмісту гемоглобіну.

До кінця першого місяця життя телят HbF майже повністю замінюється на дорослий тип гемоглобіну (HbA). Наявність у кров'яному руслі HbF в пренатальний період розвитку та його поява у відповідь на виникнення тканинної гіпоксії є важливим пристосуванням, що забезпечує життєдіяльність організму в напружених умовах недостатності оксигенового постачання. HbF має високу спорідненість до Оксигену. Тому в умовах низької артеріовенозної різниці за Оксигеном, HbF додатково його вивільнює (від 19 до 38 %), що стримує розвиток гіпоксії [12].



		НСО ₃ ⁻
	<u>ЦИРКУЛЯТОРНА НЕДОСТАТНІСТЬ</u>	
<u>КОМПЕНСАЦІЯ</u>	↕	<u>УСКЛАДНЕННЯ</u>
<ul style="list-style-type: none"> • ретикулоцитоз; • поліцитемія; • НьF↑; • гіпервентиляція (СО₂↓, респіраторний алкалоз); • екскреція Н⁺ із сечею↑ (у вигляді NH⁺, фосфатів, сульфатів); • реабсорбція НСО₃⁻, Na⁺, K⁺ та ін. катіонів↑ 	<u>ТКАНИННА ГІПОКСІЯ</u> <ul style="list-style-type: none"> • рО₂ артеріальної крові↑; • НьО₂ капілярної крові↑; • лактат внутрішньоклітинний і крові↑; • концентрація Н⁺ в клітинах і крові↑; • функціонування іонних pomp↓ і спрямування Са²⁺ у середину клітин↑; • розлади структурно-функціонального стану клітинних мембран → некробіоз 	<ul style="list-style-type: none"> • метаболічний ацидоз (зростання вмісту недоокиснених продуктів); • виснаження лужного резерву і буферної ємності тканин; • неефективна компенсація з боку видільних органів, яка може перейти в некомпенсований стан
<ul style="list-style-type: none"> • гліколіз↑; • ліполіз↑ і мобілізація ВЖК; • кетогенез↑; • активація сукцинатдегідрогеназного комплексу↑; • продукція глутамату↑ 	<u>Енергетичний обмін:</u> <ul style="list-style-type: none"> • глікогеноліз, анаеробний гліколіз↑; • глюконеогенез↓; • ЦТК↓; • окиснювальне фосфорилювання↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • продукція АТФ↓; • недоокиснені продукти↑ (лактат, піруват та ін.)

Продовження рис. 3

<ul style="list-style-type: none"> • глікогеноліз↑; • продукція глюкокортикоїдів↑; • глюконеогенез (утилізація лактату↑ і синтез електронейт-ральної глюкози↑) 	<u>Обмін вуглеводів:</u> <ul style="list-style-type: none"> • виснаження запасів глікогену в тканинах; • дефіцит в крові і тканинах глюкози; • порушення синтезу глікогену 	<ul style="list-style-type: none"> • глікоген печінки і м'язів↓; • глюкоза крові і тканин↓; • піруват і лактат↑; • ВЖК крові і печінки↑
<ul style="list-style-type: none"> • продукція глутамінової кислоти↑; • сечовиноутворення↑; 	<u>Обмін протеїнів:</u> <ul style="list-style-type: none"> • катаболізм протеїнів у 	<ul style="list-style-type: none"> • NH₃↑; • сечовина крові↑; • кетогенні

<ul style="list-style-type: none"> • трансамінування↑ 	<p>тканинах↑;</p> <ul style="list-style-type: none"> • продукція парпротеїнів↑ <p style="text-align: center;">↕</p>	<ul style="list-style-type: none"> • амінокислоти↑; • альбумін крові↓; • гемоглобін↓ (анемія); • імунодефіцит
<ul style="list-style-type: none"> • мобілізація ліпідів із жирових депо; • літогенез із проміжних продуктів гліколізу і ВЖК; • компенсаторне взаємоперетворення фосфоліпідів 	<p style="text-align: center;"><u>Обмін ліпідів:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • стеаторея; • ліполіз↑; • процеси ПОЛ↑ <p style="text-align: center;">↕</p>	<ul style="list-style-type: none"> • стеатоз печінки; • кетоацидоз; • холестерол крові↑; • триацилгліцероли крові та печінки↑; • фосфоліпіди крові та печінки↓ (мембранопатія); • вільні радикали↑
<ul style="list-style-type: none"> • діурез↓; • реабсорбція лужних еквівалентів на рівні проксимальних каналців↑; • видалення H^+ через нирки↑; • утворення NH_4^+↑; • глюконеогенез↑ 	<p style="text-align: center;"><u>Водно-електролітний обмін:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • дегідратація організму; • дефіцитний рівень лужних катіонів; • гальмування активності іонних pomp <p style="text-align: center;">↕</p>	<ul style="list-style-type: none"> • метаболічний ацидоз; • концентрація K^+, Na^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, HCO_3^-, ↓; • порушення трансмембранного перерозподілу електролітів (розлади поверхневого заряду плазмолем)

Продовження рис. 3

<ul style="list-style-type: none"> • мобілізація мінеральних речовин із депо 	<p style="text-align: center;"><u>Обмін мінеральних речовин:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • дефіцит макро- і мікроелементів у тканинах і крові <p style="text-align: center;">↕</p>	<ul style="list-style-type: none"> • порушення КЛС, метаболічних, синтетичних, окисно-відновних, репаративних, кровотворних та імунологічних процесів
<ul style="list-style-type: none"> • мобілізація вітамінів із депо 	<p style="text-align: center;"><u>Обмін вітамінів:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • дефіцит вітамінів у тканинах і крові 	<ul style="list-style-type: none"> • порушення КЛС, метаболічних, синтетичних, окисно-відновних, репаративних, кровотворних та імунологічних процесів

Рис. 3. Схема механізму виникнення респіраторно-метаболічного ацидозу, його ускладнень і компенсації при розвитку в телят диспепсії

На початку розвитку гіпоксії в мітохондріях знижується швидкість аеробного окиснення і окисного фосфорилювання [6]. Це призводить до зниженої продукції АТФ та зростання вмісту АДФ і АМФ кислот. Знижуються функціональні можливості клітин. При цьому активується фосфофруктокіназа. Це супроводжується компенсаторним зростанням швидкості функціонування анаеробного гліколізу. Клітина витрачає глікоген, забезпечуючи себе енергією за рахунок розпаду глюкози в дефіцитних за Оксигеном умовах. На цій стадії в клітинах інтенсивно зростає вміст лактату, що супроводжується розвитком метаболічного ацидозу.

Надмірне утворення протонів у внутрішньоклітинному середовищі при розвитку тканинної гіпоксії пояснюється: дефіцитом Оксигену, що гальмує нейтралізацію H^+ шляхом утворення води; надмірним продукуванням лактату внаслідок активації анаеробного гліколізу; появою надлишкової кількості кислот, серед яких особливо важливими є 3-оксимасляна та ацетооцтова кислоти, що утворюються внаслідок виснаження організму при тривалому проносі та зменшеному апетиті. Надалі інтенсивне підвищення концентрації протонів у внутрішньому середовищі організму хворих тварин пояснюється виникненням гемічної гіпоксії (недостатності гемоглобінової буферної системи), що викликає розлади газообміну і дифузії газів на рівні альвеолярних і тканинних капілярів, а також розладами функціональної діяльності нирок, що виявляється через недостатнє виведення нелетких кислот сечовивідною системою (порушення трансмембранного транспорту йонів) на рівні ниркових каналців. Такий стан організму потребує відповідної корекції.

Розвиток будь-якого захворювання спричинює патологічні (запальні, дистрофічні чи дегенеративні) зміни клітин, ступінь прояву яких залежить від реактивності організму, характеру патологічного впливу і його тривалості, локалізації та поширення зміненої ділянки тканини тощо [13, 14]. Несприятливі фактори екзо- та ендогенного середовища діють, перш за все, на структурно-функціональний стан плазматичної та внутрішньоклітинних мембран, які забезпечують життєво важливі функції клітин: енергоутворення, гомеостаз йонного складу та регуляцію внутрішньоклітинних процесів [15].

Різноманітний арсенал медикаментозних засобів недостатньо орієнтований на відновлення структури та функції пошкоджених клітин, що є серйозним недоліком терапевтичних схем при шлунково-кишковій патології новонароджених. Основним структурним компонентом мембран є ФЛ, тому при запальних, дистрофічних і дегенеративних змінах епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка та кишечника є підстави для вивчення ефективності їхнього застосування в якості засобів репаративної терапії, орієнтованих на відновлення структурно-функціонального стану клітинних мембран і внутрішньоклітинного метаболізму.

Розроблена нами ліпосомальна форма біологічно активної добавки "FLP-MD" (далі — ліпосоми "FLP-MD") є сумішшю різних класів ФЛ, виділених із маслянки [16]. Крім того, до її складу входить суміш ненасичених жирних кислот (олеїнова, лінолева, ліноленова) та антиоксиданти (вітаміни А і Е — фармакопейні ретинолу ацетат і а-токоферол). ФЛ 1% розчину ліпосом "FLP-MD" за хімічною будовою та фізико-хімічними властивостями максимально наближені до ліпідної компоненти клітинних мембран тваринного організму, що сприяє кращому їх засвоєнню.

У період захворювання телят на диспепсію і до 30-добового віку включно (період реабілітації) 1% розчин ліпосом "FLP-MD" вводиться 1 раз на добу з молоком із розрахунку 1 мл на 1 кг маси тіла.

Після клінічного видужування телята залишаються ослабленими з низьким рівнем адаптації до умов зовнішнього середовища. За даними літератури [6, 8] і результатами власних досліджень у 30 % тварин спостерігається компенсований або субкомпенсований респіраторно-метаболічний ацидоз.

У тварин, які не хворіли на диспепсію, в 7—8-добовому віці відзначається розвиток незначного компенсованого метаболічного алкалозу. Респіраторна компенсація

метаболического алкалозу стримує інтенсивне наростання буферної ємності тканин і різке зрушення рН у лужний бік, що, згідно із законом електронейтральності, також може вплинути на рівень Cl^- і Na^+ у позаклітинному середовищі. Зрушення КЛС у напрямі розвитку метаболического алкалозу пояснюється, ймовірно, інтенсивним надходженням в організм телят лужних еквівалентів із молозивом (молоком), зниженим продукуванням лактату внаслідок активації аеробної утилізації у тканинах вуглеводів і функціонуванням глюконеогенезу, а також узгодженою роботою видільних органів, що сприяє елімінації з організму надлишкової кількості H^+ тощо.

Водночас у телят при традиційному лікуванні після зникнення клінічних ознак диспепсії (в середньому на 7—8 добу життя) встановлено розлади КЛС у вигляді респіраторно-метаболического ацидозу, що підтверджується вірогідним зниженням рН, концентрації HCO_3^- (на 15 %), рівня Na^+ і Ca^{2+} (відповідно на 3 і 25 %), тенденцією до підвищення рівня pCO_2 та від'ємним значенням буферної ємності.

Дефіцит електролітів у крові телят при застосуванні традиційної схеми лікування пояснюється транзиторними втратами під час розвитку діарейного синдрому. Крім того, у період розвитку тканинної гіпоксії спостерігається часткове спрямування Na^+ і води у внутрішньоклітинне середовище в обмін на протони. Водночас у тварин в такому стані відбувається проникнення у клітину надлишкової кількості Ca^{2+} , який активує мембранні фосфоліпази. Останнє сприяє подальшому гідролізу ліпідного бішару плазмолемі, дезінтеграції клітинних мембран і продукуванню ліпідних медіаторів запалення — похідних арахідонової кислоти. Як наслідок виникає цитоліз клітин, що супроводжується швидким розвитком гіперкаліємії [17]. Калій у міжклітинному просторі мобілізується для нейтралізації кислот у плазмі крові та сечі; переважно він надходить із кісткової тканини. При застосуванні ліпосом "FLP-MD" рівень K^+ у сироватці крові телят ще залишається досить високим. Na^+ , K^+ -АТФази є основним споживачем енергії в клітині (витрачає до 30 % енергії основного обміну), тому в тканинах телят періоду реабілітації для активації окисно-відновних процесів, як відомо [18], відбувається інтенсивне використання вуглеводів, що супроводжується зменшенням концентрації глюкози в плазмі крові тварин. Однак структурно-функціональні розлади зовнішньої та внутрішніх мембран клітин негативно позначаються на енергетичних, пластичних, транспортних та інших процесах, що уповільнює відновлення (репарацію) клітин у період видужування тварин. В умовах енергодефіциту функція цього транспортного ензиму значно порушується, що призводить до деполаризації мембран, виходу K^+ за межі клітин і "порочне коло" замикається. Ситуація ускладнюється ще й тим, що в умовах гіпоксії гальмується використання вільних жирних кислот для забезпечення клітин енергією. Це пояснюється розладами в синтезі L-карнітину, який є транспортною формою жирних кислот на рівні мітохондріальних мембран.

Таким чином, реабілітаційні процеси тісно пов'язані з інтенсивністю репаративних — у мембранах, що в цілому, визначає швидкість відновлення взаємопов'язаного з ними внутрішньоклітинного метаболізму, в т. ч. час, необхідний для відновлення КЛС і водно-електролітного балансу в організмі перехворілих телят.

Отже, комплексна схема застосування телятам ліпосом "FLP-MD" на основі ФЛ молока із засобами традиційної терапії дає ефект розвитку субкомпенсованого стану метаболического ацидозу відразу після їхнього видужування (7—8 доба життя). При цьому було відзначено ефективну респіраторну компенсацію ацидозу, що стримувало рН від різкого зниження, хоча у цих тварин ще спостерігається значний дефіцит буферної ємності тканин, який закономірно виявлявся вірогідним зниженням концентрації HCO_3^- (на 20 %) у крові. Поряд з цим рівень катіонів у крові (Na^+ і Ca^{2+}) відповідає такому в контролі. Проте висока концентрація K^+ у сироватці крові, можливо, — наслідок інтенсивного виходу внутрішньоклітинного Калію в обмін на протони плазми, що є особливістю перебігу в цих тварин реабілітаційного періоду.

Вірогідне зниження парціальної напруги Оксигену (pO_2) у крові телят при традиційній та комплексній схемах лікування відповідно на 18 і 12 %, ймовірно, пов'язане з відновленням надходження Оксигену до внутрішньоклітинного середовища вже на початку

реабілітаційного періоду. Це є позитивним процесом, спрямованим на поступову нормалізацію окиснювального метаболізму в тканинах перехворілих тварин.

У здорових телят на 28—30 добу життя відзначається помірний стан гіперкапнії, стабілізація рН і лужного резерву, величина буферної ємності має позитивне значення. Підвищення в крові зазначених телят рівня $p\text{CO}_2$ у цей віковий період пояснюється респіраторною компенсацією характерного для них стану метаболічного алкалозу [2], що, можливо, пов'язане з їхнім переходом на вживання рослинних кормів, багатих на лужні еквіваленти.

Важливо, що збільшення концентрації HCO_3^- і рівня $p\text{CO}_2$ у крові зумовлює стимулювання процесів карбоксилювання та біосинтезу протеїну в тканинах [1], що значно впливає на організм у період його інтенсивного росту та розвитку. Водночас, годівля таких телят навесні не завжди якісними кормами, де переважає масляна кислота, зумовлює інтенсивні витрати бікарбонатів та інших лужних еквівалентів на нейтралізацію екзогенних кислих еквівалентів, що пояснює помірне наростання буферної ємності тканин і низькі її значення навіть у тварин, які не хворіли.

Показники КЛС крові в телят при застосуванні традиційної схеми лікування на 28—30 добу життя суттєво відрізняються від контрольних значень. Так, в їхній крові знижуються рН, концентрація HCO_3^- (на 15 %), рівень загального CO_2 (на 13 %) та дефіцит буферної ємності тканин, що поряд із вірогідним зростанням рівня $p\text{CO}_2$ характеризує стан субкомпенсованого респіраторно-метаболічного ацидозу.

Разом із цим, у крові тварин, які перехворіли на диспепсію, нами встановлено вірогідне зниження $p\text{O}_2$ (на 16 %). Існує тісний взаємозв'язок між метаболізмом на рівні еритроцитів, станом їхніх плазматичних мембран і оксигентранспортною функцією гемоглобіну [19].

Оксигенутримувальна здатність гемоглобіну визначається багатьма факторами, серед яких провідне значення має внутрішньоеритроцитарне середовище [20]. Внутрішнє середовище організму представлено трьома основними лігандами: Оксигеном, протонами й вуглекислою, а також солями та органічними фосфатами. Органічні фосфати — 2,3-ДФГ (2,3-дифосфогліцерат) і АТФ здатні утворювати специфічні комплекси з гемоглобіном. Усі вказані речовини знижують спорідненість гемоглобіну до Оксигену, найбільше — 2,3-ДФГ і АТФ. Відомо, що в період адаптації до гіпоксії відбувається інтенсивне надходження субстратів у 2,3-дифосфогліцератний і пентозофосфатний шляхи перетворення глюкози, а гліколітичний процес при цьому інгібується [18, 20]. Цей факт може мати місце у випадку пристосування телят реабілітаційного періоду до умов метаболічного ацидозу після перенесеної тканинної гіпоксії. Водночас високий рівень $p\text{CO}_2$ у крові перехворілих на диспепсію телят також сприяє зниженню спорідненості гемоглобіну до Оксигену, що пояснюється його приєднанням до кінцевих α -аміногруп залишку валіну ланцюгів гемоглобіну з утворенням карбаматів.

Висновки

В організмі телят, які перехворіли на тяжку форму диспепсії, існують суттєві розлади кислотно-лужного і електролітного балансу навіть на 30 добу їхнього життя. Це потребує застосування відповідних засобів корекції, оскільки такий стан є індикатором розладів гомеостазу і може ускладнюватись рецидивами ентеропатології.

У крові телят, які додатково отримували ліпосоми "FLP-MD", на 28—30 добу життя відбувається нормалізація рН крові та рівня $p\text{O}_2$, що на фоні низької концентрації HCO_3^- (на 20 % нижче за контрольні значення), зниженого рівня $p\text{CO}_2$ і від'ємних значеннях буферної ємності може свідчити про розвиток у тварин стану слабо вираженого компенсованого метаболічного ацидозу. При цьому концентрація електролітів у сироватці крові зазначених телят не відрізняється від контрольних значень. Описані параметри КЛС крові у зазначених телят можуть бути взаємопов'язаними з тенденцією до підвищення інтенсивності протеїнсинтезувальних процесів у тканинах і вмістом у крові альбуміну, що призводить до компенсаторного зменшення концентрації другого компонента буферних основ — бікарбонату і до зниження рівня $p\text{CO}_2$.

Враховуючи закономірності прояву гомеостатичних біохімічних механізмів збереження сталості кислотно-лужного стану новонароджених у період його становлення та одночасного розвитку неонатальної ентеропатології, встановлено позитивний ефект включення до традиційної терапевтичної схеми засобу репаративної дії (ліпосом "FLP-MD") на основі фосфоліпідів молока, що сприяло інтенсивнішому відновленню параметрів КЛС та електролітного балансу в організмі телят реабілітаційного періоду.

Література

1. Мельничук Д.А. Метаболическая система кислотно-щелочного гомеостаза в организме человека и животных // Укр. биохим. журн. — 1989. — 61, № 3. — С. 3—21.
2. Грищенко В. А. Особливості білкового спектра крові новонароджених телят в умовах зміни параметрів кислотно-лужного стану: Автореф. дис. ... канд. біол. наук: 03.00.04 / НАУ. — К., 1998. — 17 с.
3. Любецька Т.В. Взаємозв'язок катіонно-аніонного складу крові і молозива корів та кислотно-лужного стану в організмі телят // Укр. біохім. журн. — 2000. — 72, № 1. — С. 100—105.
4. Любецька Т.В. До обміну гемоглобіну у новонароджених телят // Вісник аграрної науки. — 2000. — № 2. — С. 42—45.
5. Синевич О.Ю., Степнов М.И. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста: некоторые аспекты метаболических нарушений, их медикаментозная коррекция // Педиатрия. — 2002. — № 2. — С. 54—59.
6. Процеси карбоксилювання і кислотно-лужний стан, як фактори регуляції обміну речовин в організмі тварин / Д. О. Мельничук, М.О. Захаренко, П. В. Усатюк та ін. // Вісник аграрної науки. — 1998. — № 8. — С. 16—18.
7. Мельничук Д.О., Цвіліховський М. І., Грищенко В. А. Закономірності формування колострального імунітету в новонароджених телят // Укр. біохім. журн. — 2002. — 74, № 2. — С. 10—13.
8. Любецька Т.В. Особливості метаболічної адаптації телят на ранніх етапах постнатального розвитку та шляхи корекції виявлених порушень: Автореф. дис. ... д-ра вет. наук: 03.00.04 / НАУ — К., 2000. — 37 с.
9. Рекомендації з профілактики патології обміну речовин у сухостійних корів та новонароджених телят / М.І. Цвіліховський, В.А. Грищенко, В.І. Береза та ін. — К.: НАУ, 2005. — 23 с.
10. Цвіліховський М.І. Білки плазматичної мембрани епітелію тонкого кишечника великої рогатої худоби: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук: 03.00.04 / НАУ. — К., 1998. — 38 с.
11. Винников Н.Т. Основные симптомы дегидратации у телят при диспепсии // Ветеринария. — 1993. — № 3. — С. 15—17.
12. Грищенко В.А. Біохімічне та клінічне обґрунтування застосування засобів репаративної терапії на основі фосфоліпідів молока при ентеропатології телят: Автореф. дис. ... д-ра вет. наук: 03.00.04 / НАУ. — К., 2006. — 44 с.
13. Хомич В.Т., Грищенко В.А. Особливості ультраструктурних змін епітеліоцитів з посмуговою облямівкою слизової оболонки порожньої кишки у перехворілих на ентеропатологію телят // Біологія тварин. — 2004. — 6, № 1—2. — С. 332—338.
14. Pike L. Lipid rafts: bringing order to chaos // J. Lipid Res. — 2003. — 44. — P. 655—662.
15. Цвіліховський М.І., Бугай Ф.О. Ліпідний склад плазмолемі ентероцитів порожньої кишки великої рогатої худоби в онтогенезі та його зв'язок з розвитком гострих розладів травлення у новонароджених телят // Наук. вісник НАУ. — К., 2008. — Вип. 127. — С. 329—335.

16. Рахимов К.Р., Садыков Б.А., Алламурагов М. Ферментные системы полостного и мембранного гидролиза питательных веществ в онтогенезе каракульских овец // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. — 1989. — Вып. 25, № 4. — С. 460—466.
17. Верещагина В.М., Маевский Е.И. Анализ выхода калия из эритроцитов при физической нагрузке и моделировании лактатного ацидоза // Патол. физиология и экспериментальная терапия. — 1980. — № 5. — С. 42—45.
18. Захаренко М.О. Рівень та співвідношення метаболітів NAD(P)⁺-залежних дегідрогеназових систем у тканинах новонароджених телят за гострих розладів травлення // Укр. біохім. журн. — 1991. — 64, № 2. — С. 39—44.
19. Коробов В.М., Назаренко В.И., Стародуб М.Ф. Вплив гіпоксичної гіпоксії на фізико-хімічні і функціональні властивості гемоглобіну щурів // Укр. біохім. журн. — 1992. — № 6. — С. 17—19.
20. Борисюк М.В. Системный анализ механизмов регуляции средства крови к кислороду. 1. Внутриэритроцитарная регуляция средства гемоглобина к кислороду // Успехи физиол. наук. — 1983. — 14, № 1. — С. 85—97.

АННОТАЦИЯ

Мельничук Д. А., Грищенко В.А. Биохимические механизмы восстановления кислотно-щелочного гомеостаза в организме новорожденных телят при энтеропатологии, их коррегирование // Биоресурсы и природопользование. — 2013. — 5, № 5—6. — С. 57—68.

Обобщены данные научной литературы и результаты собственных исследований авторов относительно биологических закономерностей формирования и поддержания кислотно-щелочного гомеостаза в организме телят первого месяца жизни, в т. ч. у переболевших неонатальной энтеропатологией. Описаны биохимические механизмы, которые стали основанием для разработки и практического применения в ветеринарной медицине липосомальной формы биологически активной добавки "FLP-MD" на основе фосфолипидов молока при возникновении у новорожденных телят неонатальной энтеропатологии незаразной этиологии.

SUMMARY

D. Melnychuk, V. Grishchenko. The biochemical mechanism of restoration of acid-alkaline homeostasis of newborn (under enteropathology) calves, their correction // Biological Resources and Nature Management. — 2013. — 5, № 5—6. — P. 57—68.

The article summarizes the scientific literature data and the results of our studies biological laws regarding the formation and sustention maintenance of acid-alkaline homeostasis in the body of calves of the first month of life, including those neonatal enteropatology. The biochemical mechanisms described in the from article became the base to develop and apply liposomal form of "FLP-MD" supplement in veterinary medicine based on milk phospholipids under condition when neonatal enteropatology of non-contagious etiology appeared in newborn calves.