

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛАКТАТАЦИДОЗА У ОВЦ

Эволюционное приспособление организма к существованию в различных условиях внешней среды зависит от возможности сохранения жизненно важных физиологических функций и способности к размножению. Эти процессы требуют тщательной регуляции гомеостаза организма. В физиологических условиях метаболические процессы происходят в точно определенном диапазоне при строгом биохимическом постоянстве внутренней среды организма, включая кислотно-щелочное и электролитное равновесие, которые подчинены физико-химическому закону изосолярности и электронейтральности.

Основное количество ионов водорода, влияющих на метаболизм клеток, активность ферментов, функцию дыхательного аппарата и почек генерируется в реакциях диссимиляции белков, жиров и углеводов. Известно, что у людей в результате обмена веществ, связанного с процессами окисления, восстановления и декарбоксилирования ежедневно образуется 13 молей летучих и 0,7 молей нелетучих ионов водорода (Мусил, 1985). Благодаря действию дыхательной, выделительной и буферной систем этот показатель сохраняется в пределах физиологической нормы.

По данным Р. М. Кон и К. С. Рот (1986), 57% водородных ионов нейтрализуется интрацеллюлярно, а 43% — экстрацеллюлярно. Авторы показали, что буферование кислоты внутриклеточными белками осуществляется путем замены внутриклеточного натрия и калия внеклеточным ионом водорода. В меньшей степени внутриклеточное буферование происходит в результате замены внеклеточного иона хлорида внутриклеточным бикарбонатом. В случае выхода вышеназванных систем из равновесия наблюдается нарушение гомеостаза организма.

В связи с тем, что ацидоз характеризуется повышенным содержанием водородных ионов в организме, при его интерпретации необходимо учитывать процессы образования, метаболизма и вывода этих ионов из организма. По данным Г. Рут (1978) существует четыре основных механизма, определяющих развитие ацидоза: недостаточное удаление углекислого газа из организма; клеточная гипоксия; образование кетокилот, среди которых особенно важны 3-оксимасляная и ацетоуксусная; недостаточное выделение нелетучих кислот почками.

Известно, что у жвачных углеводы в преджелудках перевариваются иначе, чем у моногастричных животных, и всасываются не в виде глюкозы, а как низкомолекулярные жирные кислоты. В связи с этим метаболизм и питание у них во многом отличается от обмена веществ у других видов животных.

По данным С. Сименова и др. (1976), в преджелудках жвачных обитает в 1 г содержимого рубца  $10^9$  бактерий и  $10^6$  инфузорий, принимающих активное участие в расщеплении клетчатки. Углеводы, поступающие в преджелудки, подвергаются ферментативному гидролизу, расщепляясь до моносахаридов, которые при дальнейшей ферментации превращаются в ацетаты, пропанаты и бутираты. Этот процесс может

происходить различными путями в зависимости от наличия в рубце определенных групп микроорганизмов, а также от рН его содержимого. Состав рациона способствует изменению соотношения микрофлоры в рубце. От рН преджелудка зависит степень образования летучих жирных кислот: если рН в нем снижается, то содержание молочной кислоты повышается. Известно, что абсорбция свободной молочной кислоты выше, чем у ее диссоциированной формы. При рН 4,0 в рубце 75% всей абсорбируемой кислоты поступает в ткань в недиссоциированной форме, а при рН 5,2 — только 15%. Снижение рН вызывает экспоненциальное возрастание скорости абсорбции свободной молочной кислоты (Mascenzie, 1967; Пиатковский и др., 1978).

При интенсивном откорме животных рационами, содержащими много легкоперевариваемых углеводов, в результате бактериальной ферментации образуется избыточное количество молочной кислоты, накапливающейся в рубце и крови. Гиперпродукция лактата и дисбаланс между скоростями его продукции и утилизации вызывает аккумуляцию лактата в организме и лактатацидоз (Slyter, 1976; Пиатковский и др., 1978). Следует подчеркнуть, что лактат из крови метаболизируется печенью, но при гипоксии процесс превращения пирувата в ацетил-КоА с помощью пируватдегидрогеназного комплекса ингибируется. Поскольку в результате уменьшенной оксигенации образуется недостаточное количество АТФ, то последнего не хватает на покрытие энергетических потребностей глюконеогенеза — другого пути, по которому в норме удалялся бы накопившийся лактат. Повышение внутриклеточной кислотности отрицательно влияет на активность ключевого фермента глюконеогенеза пируваткарбоксилазы (Кон, Рот, 1986).

Серьезной проблемой является и кетоацидоз, наблюдаемый у молочных коров при отрицательном энергетическом балансе и характеризующийся увеличением уровня кетокислот в крови. Мобилизацию липидов из депо жировой ткани вызывают сигнальные молекулы адреналина и глюкагона, а также стероиды надпочечников. В результате этого увеличивается гидролиз триглицеридов в адипоцитах и усиливается  $\beta$ -окисление и кетогенез жиров.

Известно, что сухое вещество рациона (сено, солома) сельскохозяйственных животных содержит около 20% сырой клетчатки. Ферментативные процессы в организме протекают в пределах физиологических параметров и летучие жирные кислоты образуются в следующих соотношениях: уксусная — 67%, пропионовая — 19%, масляная — 14%. В последние годы вместо традиционных кормов, богатых сырой клетчаткой, используются легкоферментирующиеся богатые углеводами рационы (сахарная свекла, картофель, комбикорм). В связи с этим в ходе внедрения на фермах индустриальной технологии при интенсивном откорме животных широко распространенным нарушением обмена веществ является лактатацидоз (ацидоз рубца). Ацидоз обычно развивается в самом начале периода откорма, когда животных слишком быстро переводят на концентратный тип кормления. Заболеваемость при этом колеблется в пределах 10—30%.

Цель настоящей работы — вызвать у подопытных овец лактатацидоз и исследовать его этиопатогенез.

### Материал и методика

Опыты проводили в зимний период с одногодковыми овцами темно-головой породы. В течение опыта и до этого кормовой рацион животных составлял 1,5 кг сена в день. Овцам интраруминально вводили 20 г глюкозы на 1 кг массы тела. Кровь для анализов брали из яремной вены и сохраняли в термосе на льду. Кислотно-щелочное состояние

венозной крови определяли микрометодом Аструпa с номограммой Зиггаард—Андерсена. Использовали рН-метр РНМ-27 и микротонометр АМТ-1.

Содержание сахара в крови определяли методом Сомоджи—Нелсона (Somogyi, 1952), концентрацию молочной кислоты — методом Баркера и Саммерсона (Barker, Summerson, 1941), концентрацию ионов натрия и калия в плазме крови — пламенным фотометром (Carl Zeiss, ГДР). Микрогематокрит оценивали на центрифуге Клей—Адамс, а общий белок — на рефрактометре ИРФ-22. Статистическую обработку полученных данных (корреляционный анализ) проводили на ЭВМ «Минск-32».

## Результаты и обсуждение

Инtrarуминальное введение глюкозы (20 г/кг) вызывало возникновение лактатацидоза (таблица). Первые клинические признаки наблюдались через 8 ч после начала опыта — животные отказывались от корма, руминация прекращалась, наблюдалась атония рубца и метеоризм кишечного тракта. Затем развивалась профузная диарея, депрессия и тахикардия. Нарушение моторики и сопровождающая его атония преджелудков, а также резкое снижение рН могут быть вызваны аккумуляцией лактата в рубце. По данным Б. Пиатковского (Пиатковский и др., 1978), в результате увеличения кислотности рубца нарушается синтез ацетата, пропионата и бутирата и происходит интенсивная аккумуляция лактата в крови. Нарушается снабжение тканей кислородом, развивается гипоксия, которая приводит к снижению обмена веществ и сопровождается дефицитом никотинамидадениндинуклеотида, в результате чего тормозится окисление лактата в пируват. Более важным, чем гиперпродукция лактата, может быть его недостаточная утилизация в печени и почках, особенно из-за нарушений процесса глюконеогенеза. Лактат — конечный продукт анаэробного метаболизма глюкозы. Он находится в равновесии с пируватом в реакции, катализируемой ферментом лактатдегидрогеназой. Развивающиеся в организме животных диарея и гипоксия в свою очередь углубляют метаболический ацидоз.

Р. М. Кон и К. С. Рот (1986) считают, что нарушение глюконеогенеза и пируватдегидрогеназного мультиферментного комплекса создают препятствия для утилизации пирувата, в результате чего в сыворотке накапливается молочная кислота. Авторы делают вывод, что накопление молочной кислоты возможно в результате недостаточности фермента пируваткарбоксылазы.

Избыток лактата существенно влияет на проницаемость сосудистых и клеточных мембран, гидратацию тканей, отёк эндотелия капилляров, мембраны форменных элементов и свертывание крови. Он может быть причиной гемолиза и увеличения вязкости крови, а также тяжелых изменений в системе микроциркуляции и агрегации эритроцитов (Ефуни, 1986).

В литературе приводятся данные (Mullen, 1976), что молочная кислота оказывает воспалительное действие на желудочно-кишечный эпителий, вызывая гиперемию, отрыв и некроз слизистой оболочки. Высокая кислотность содержимого рубца отрицательно влияет на его слизистую оболочку. Некроз эпителия позволяет бактериям проникать в венозные сосуды и затем в печень, где образуются абсцессы.

Полученное нами резкое увеличение объема вентиляции (в четыре раза) можно рассматривать как компенсаторную гипервентиляцию, которая снижает парциальное давление углекислого газа и уменьшает кислотность крови.

Влияние интравенного введения глюкозы на кислотно-щелочное состояние венозной крови овец

Показатель	Время после введения, ч						
	Контроль	8-й	12-й	18-й	24-й	32-й	44-й
рН крови	7,40±0,01	7,36±0,03	7,34±0,02	7,28±0,05	7,30±0,02	7,15±0,02	7,28±0,02
Р СО <sub>2</sub> , кПа	5,0±0,9	5,5±0,3	4,5±0,8	4,8±0,5	3,9±0,6	3,7±0,5	4,9±0,3
СВО, ммоль/л	-0,4±3,3	-1,5±5,0	-5,3±3,9	-6,7±1,7	-9,8±4,9	-17,0±4,1	-8,4±2,1
СБ, ммоль/л	24,0±2,7	23,3±3,7	19,8±3,1	18,5±1,3	16,7±3,6	12,7±1,3	17,6±1,4
БО, ммоль/л	48,4±3,5	45,7±5,3	42,4±6,8	38,5±4,1	36,3±6,0	29,5±8,2	37,2±4,4
К <sup>+</sup> , ммоль/л	4,4±0,1	4,5±0,1	4,6±0,05	4,8±0,1	4,8±0,3	5,6±0,2	4,9±0,3
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	140,4±1,5	142,4±2,2	142,2±1,2	144,2±1,6	141,1±2,4	146,7±1,2	141,5±1,3
Общий белок, ммоль/л	17,6±1,2	17,7±1,4	17,8±1,3	18,5±1,4	20,3±1,6	20,9±1,1	18,4±1,2
Молочная кислота, ммоль/л	1,5±0,1	2,8±0,2	6,0±1,1	7,9±1,3	10,0±1,4	13,1±1,1	4,0±0,2
Сахар крови, мг/100 мл	46,9±1,3	77,6±7,0	60,3±6,2	57,1±4,7	56,1±5,8	53,1±3,0	52,2±2,8
Гематокрит, %	36,6±1,1	37,9±1,0	39,3±1,5	40,6±1,5	43,3±1,5	45,9±1,0	40,5±1,2
рН рубца	6,9±0,1	—	4,3±0,2	—	—	3,9±0,2	5,7±0,2
рН мочи	7,9±0,2	—	7,2±0,4	—	—	4,7±0,2	6,4±0,2

Примечание: СВО — сдвиг буферных оснований; БО — содержание буферных оснований; СБ — содержание стандартного бикарбоната.

Самые резкие изменения в содержании электролитов крови наблюдались в отношении ионов калия. Метаболический ацидоз характеризуется гиперкалиемией, вызванной перераспределением интрацеллюлярного калия экстрацеллюлярно. Гиперкалиемия вызывает снижение трансмембранного потенциала покоя сердца и скелетных мышц, в результате чего тормозится распространение деполяризации и повышается возбуждение мышц (Магатаа, 1984).

Нейромышечные симптомы гиперкалиемии выражаются в парестезии, а в более тяжелых случаях — в параличе конечностей. При концентрациях калия, превышающих 10 ммоль/л происходит остановка сердца в диастоле (Коткина, Титов, 1985).

В концентрации водородных ионов происходили статистически достоверные изменения к 32-у ч после введения глюкозы (от 46,9 до 70,7 ммоль/л). Отрицательная корреляция наблюдалась между рН крови и содержанием ионов калия в плазме крови. По данным Э. Д. Нисевич (1972) и Г. Рут (1978), снижение рН крови на 0,1 увеличивает содержание ионов калия в плазме крови на 0,3 ммоль/л.

Использование буферных систем организма обусловлено статистически достоверным снижением содержания стандартного бикарбоната и буферных оснований. Сдвиг буферных оснований возрастал в то же время на 16,6 ммоль/л. Гиперпродукция лактата выражается в резком снижении рН рубца и его повышении в крови на 11,6 ммоль/л. Аккумуляция лактата вызывала гемолиз крови и гемоглинурию. Известно, что у жвачных моча имеет щелочную реакцию, но в данном случае наблюдалось резкое снижение рН мочи.

Повышение гематокрита крови, вероятно, было обусловлено дегидратацией организма и диффузией циркулирующей крови и тканевой жидкости в рубец, которая сопровождалась увеличением содержания общего белка в плазме крови.

Подытоживая вышесказанное, можно заключить, что одной из причин возникновения лактатацидоза является интенсивный откорм жвачных животных при внедрении на фермах индустриальной технологии и применение вместо традиционных легкоперевариваемых кормов богатых углеводами рационов. Предполагается, что аккумулирующаяся при этом в рубце молочная кислота вызывает некротический руминит, паракератоз и интоксикацию организма. Характерными являются также ацидемия, кардиоваскулярные и респираторные нарушения, дегидратация, гемоглинурия и изменения гемоконцентрации.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ефуни С. Н. Руководство по гипербарической оксигенации. М., 1986.  
Коя Р. М., Рот К. С. Ранняя диагностика болезней обмена веществ. М., 1986.  
Коткина Т. Н., Титов В. Н. Диагностическое значение исследования калия плазмы крови. — Лаб. дело, 1985, № 10, 635—638.  
Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов. М., 1985.  
Нисевич Э. Д. Кислотно-щелочное равновесие и электролитный баланс. — Лаб. дело, 1972, № 6, 323—327.  
Пиатковский Б., Гоффманн Л., Кауффольд П., Шиманн Р., Штеггер Г., Фойгт Ю. Использование питательных веществ жвачными животными. М., 1978.  
Рут Г. Кислотно-щелочное состояние и электролитный баланс. М., 1978.  
Сименов С., Петков Г., Ников С., Убенов М. Профилактика заболеваний коров в промышленных комплексах. М., 1976.  
Barker, S. B., Summerson, W. H. The colorimetric determination of lactic acid in biological material. — J. Biol. Chem., 1941, 138, 535.  
Mackenzie, D. D. S. Production and utilization of lactic acid by the ruminant. — J. Dairy Sci., 1967, 50, N 11, 1772—1786.

- Maramaa, S.* Vee ja elektrolüütide ainevahetuse ning happe-leelise tasakaalu häired. Tartu, 1984.
- Mullen, P. A.* Overfeeding in cattle: clinical, biochemical and therapeutic aspects. — *Vet. Rec.*, 1976, **98**, 439—443.
- Slyter, L. L.* Influence of acidosis on rumen function. — *J. Anim. Sci.*, 1976, **43**, N 4, 910—929.
- Somogyi, M.* Notes on sugar determination. — *J. Biol. Chem.*, 1952, **195**, 19.

Институт экспериментальной биологии  
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию  
24/IX 1987

Vello KUUSKSALU

#### LAMMASTE LAKTAATATSIDOOSI PATOFÜSIOLOOGILISED ASPEKTID

On vaadeldud mäletsejaliste ainevahetuse häireid intraruminaalse glükoosi manustamisel areneva laktaatatsidoosi korral ning täheldatud piimhappe kuhjumist loomade maos ja veres. See avaldab ebasoodsat mõju nende organismile. Artiklis on toodud laktaatatsidoosi mõningad patofüsioloogilised aspektid ning andmed selle etiopatogeneesi kohta.

On järeldatud, et viimastel aastatel tõsiseks probleemiks kujunenud laktaatatsidoosi põhjustavad farmides industriaalse tehnoloogia juurutamise käigus traditsiooniliste söötade asemel laialdaselt kasutatavad kergesti fermenteeruvad süsivesikuterikkad ratsioonid.

Vello KUUSKSALU

#### PATHOPHYSIOLOGIC ASPECTS OF LACTIC ACIDOSIS IN SHEEP

In previous studies it has been shown that administration of large amounts of easily digestible carbohydrate induces lactic acidosis in sheep. P. A. Mullen demonstrated that acidosis was associated with initial overgrowth of *Streptococcus bovis* and the inability of lactate-utilizing bacteria to ferment all lactate produced in rumen. Excessive accumulation of lactate in the rumen eventually exceeds the buffering capacity of rumen fluid and causes non-physiological reduction in pH.

The purpose of the present study was to induce the lactic acidosis in sheep by the intraruminal administration of glucose (20 g per kg body weight) and to investigate the acid-base balance and certain hemological and chemical parameters in the blood. By the analytical investigations such characteristics as blood pH, carbon dioxide pressure, standard bicarbonate, buffer base and base excess (micro Astrup method), blood hematocrit, glucose, protein, lactic acid, electrolytes and pH in rumen and urine were determined. The typical values obtained in venous parameters are presented in the Table.

It was observed that in 24 to 32 h after intraruminal administration of glucose the acute lactic acidosis with a typical sign of anorexia, lethargia, hyperventilation, profuse diarrhea and accumulation of fluid into the rumen developed. It should be noted that the pH of rumen content and urine, blood pH, standard bicarbonate, buffer base and base excess decrease. The blood lactic acid concentration increased which may be caused by its absorption from the rumen to the blood. The investigation has shown that the increased hematocrit values were probably caused by the diffusion of fluid from circulating blood into the rumen content, and by evoked diarrhea. The hyperkalemia in the blood plasma and the significant negative correlation between the potassium concentration and the blood pH were observed.

The present experiments indicate that intraruminal administration of large glucose doses induced the acute lactic acidosis in sheep.