



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ

ФИЗИОЛОГИЈА И ПАТОФИЗИОЛОГИЈА МЕТАБОЛИЗМА КРАВА У ПЕРИПАРТАЛНОМ ПЕРИОДУ



Др Радојица Д. Ђоковић
Др Марко Р. Цинцовић
Др Бранислава М. Белић





ФИЗИОЛОГИЈА И ПАТОФИЗИОЛОГИЈА МЕТАБОЛИЗМА КРАВА У ПЕРИПАРТАЛНОМ ПЕРИОДУ

Др Радојица Д. Ђоковић
Др Марко Р. Цинцовић
Др Бранислава М. Белић



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ

НОВИ САД, 2014

Едиција: Помоћни уџбеник.

Оснивач и издавач Едиције: Универзитет у Новом Саду,

Пољопривредни факултет Нови Сад, Нови сад, Трг Доситеја Обрадовића 8

Година оснивања: 2014

Главни и одговорни уредник Едиције: Проф.др Милан Поповић, Декан

Пољопривредног факултета

Чланови Комисије за издавачку делатност: проф. др Љиљана Нешић председник

проф. др Милица Рајић, проф. др Нада Плавша и проф. др Бранислав Влаховић

СР-Каталогизација у публикацији
Библиотека Матице српске, Нови Сад

599.735.5:616-092(075.8)

619:616:636(075.8)

ЂОКОВИЋ, радојица Д., 1963-

Физиологија и патофизиологија метаболизма крва у

перипарталном периоду / Радојица Д. Ђоковић, Марко Р.

Џинцовић, Бранислава М. белић. - Нови сад : Пољопривредни

факултет, 2014 (Нови Сад :F.B. Print). - 128 стр. : илустр. ;

30cm

Тираж 20 - Библиографија.

ISBN 978-86-7520-309-4

а) Краве - Метаболизам - Патофизиологија

COBISS.SR-ID 28641306

**Проф.др Радојица Д. Ђоковић, Доц.др Марко Р. Цинцовић,
Проф.др Бранислава М. Белић**

**ФИЗИОЛОГИЈА И ПАТОФИЗИОЛОГИЈА МЕТАБОЛИЗМА КРАВА
У ПЕРИПАРТАЛНОМ ПЕРИОДУ**

Главни и одговорни уредник:

Проф.др Милан Поповић, Декан Пољопривредног факултета

Уредник:

Доц.др Марко Р. Цинцовић

Технички уредник:

Доц.др Марко Р. Цинцовић

Рецензенти:

Проф.др Наталија Фратрић, Физиологија, Факултет ветеринарске медицине,
Универзитет у Београду

Доц.др Ивана Давидов, Патологија, Департман за ветеринарску медицину,
Пољопривредни факултет, Универзитет у Новом Саду

Доц.др Зденко Каначки, Физиологија, Департман за ветеринарску медицину,
Пољопривредни факултет, Универзитет у Новом Саду

Издавач:

Универзитет у Новом Саду, Пољопривредни факултет Нови Сад

Забрањено прештампавање и фотокопирање. Сва права задржава издавач

Штампа: F.V. print

Штампарија

Тираж:

20

***Одлуком наставно-научног већа Пољопривредног факултета у Новом Саду од дана
24.04.2014. рукопис је одобрен за издавање као помоћни уџбеник.***

ПРЕДГОВОР

Познавање метаболизма крава у перипарталном периоду представља велики интерес како за истраживаче, тако и за ветеринаре и сточаре на терну и све оне који се баве производњом млека и узгојем млечних крава. Ово је период који носи најдрастичније промене у метаболизму, које се огледају у настанку негативног енергетског биланса, хомеорезе и метаболичког стреса. Уколико се крава адекватно не адаптира и не буде под квалитетним ветеринарским надзором, исхраном и негом, наведени процеси уместо да допринесу постизању максималне лактације, могу довести до развоја поремећаја здравља и произвести сасвим супротан ефекат на здравствене и економске показатеље на фарми. Због наведеног је неопходно познавати метаболизам крава у перипарталном периоду.

Уџбеник *Физиологија и патофизиологија метаболизма крава у перипарталном периоду* намењен је студентима департмана за ветеринарску медицину Пољопривредног факултета Универзитета у Новом Саду за предмете: Физиологија, Патолошка физиологија, Клиничка патолошка физиологија и Клиничка хематологија и биохемија фармских животиња (интегрисане студије), као и Клиничка физиологија преживара, Повезаност нервног, ендокриног и имунолошког система и Стрес и дистрес (докторске академске студије). Уџбеник је намењен и студентима Агрономског факултета у Чачку Универзитета у Крагујевцу за предмете: Поремећаји метаболизма домаћих животиња (основне студије, смер Зоотехника) и Здравствена заштита преживара (мастер студије, општа агрономија).

Поред наведеног, уџбеник могу користити сви студенти других високошколских установа који у плану и програму имају тематске области, које се баве проблематиком коју обрађује овај уџбеник. Ауторима ће бити посебно задовољство, да овај уџбеник у циљу обнављања и евентуалног проширења сопствених знања користе сви стручњаци, који се баве млечним крвама, а пре свих колеге ветеринари и сточари.

Искрено се надамо да ће књига бити корисна за све читаоце, те су све добронамерне сугестије и критике читалаца као и искуства колега из науке и праксе су добродошле како би унапредили следеће издање овог уџбеника.

Нови Сад / Чачак
март 2014. године

Аутори

Учитељ отвара врата, али ви улазите сами.

САДРЖАЈ

1. УВОД	9
2. ДЕФИНИЦИЈА МЕТАБОЛИЗМА И ГЛАВНИ МЕТАБОЛИЧКИ ТОКОВИ	10
3. ФИЗИОЛОГИЈА ДИГЕСТИВНИХ ОРГАНА И МЕТАБОЛИЗАМ МАТЕРИЈЕ И ЕНЕРГИЈЕ	15
3.1 Грађа и функција дигестивних органа	15
3.2 Метаболизам угљених хидрата	17
3.3 Метаболизам протеина	22
3.4 Метаболизам масти	23
3.5 Метаболизам минерала и витамина	25
3.6 Енергетски метаболизам и енергетски биланс	31
3.7 Улога хормона у регулацији метаболизма	34
4. ИСХРАНА КРАВА И МЕТАБОЛИЧКИ СТАТУС	37
4.1 Потребе крава за хранљивим материјама	37
4.2 Хранива за краве	40
4.3 Технологија исхране крава	42
4.4 Регулација узимања хране код крава	47
4.5 Процена метаболичког статуса крава	50
5. ФИЗИОЛОГИЈА ЛАКТАЦИЈЕ КРАВА И МЕТАБОЛИЗАМ У ЛАКТАЦИЈИ	53
5.1 Развој и морфологија млечне жлезде	53
5.2 Лактогенеза и лактопоеза	55
5.3 Секреција млека	57
6. ФИЗИОЛОГИЈА РЕПРОДУКЦИЈЕ КРАВА И МЕТАБОЛИЗАМ	59
6.1 Репродуктивни циклус и репродуктивна ефикасност крава	59
6.2 Еструсни циклус и гравидитет	60
6.3 Метаболички фактори и репродуктивна ефикасност	62
7. МЕТАБОЛИЧКЕ И ХОРМОНСКЕ АДАПТАЦИЈЕ У ПЕРИПАРТАЛНОМ ПЕРИОДУ	65
7.1 Смањен унос хране код крава у перипарталном периоду	65
7.2 Опште метаболичке промене код крава у перипарталном периоду	66
7.3 Адаптација у метаболизму масти	68
7.4 Адаптација у метаболизму угљених хидрата	72
7.5 Адаптација у метаболизму протеина	74
7.6 Адаптација у метаболизму минерала и витамина	76
7.7 Хормонске адаптације	77
8. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА ПОРЕМЕЋАЈА МЕТАБОЛИЗМА И ОБОЉЕЊА КРАВА У РАНОЈ ЛАКТАЦИЈИ	90
8.1 Метаболички стрес	91
8.2 Гојазност	92
8.3 Кетоза	94
8.4 Масна јетра	98
8.5 Пуерперална пареза и хипокалцемија	102
8.6 Маститис	104
8.7 Заостајање постелице, метритис и поремећај јајника	106
8.8 Обољења преджелудаца и сиришта	108
8.9 Обољења папака	110
9. ЛИТЕРАТУРА	115
БЕЛЕШКА О АУТОРИМА	127
ИЗВОДИ ИЗ РЕЦЕНЗИЈА	128

1. УВОД

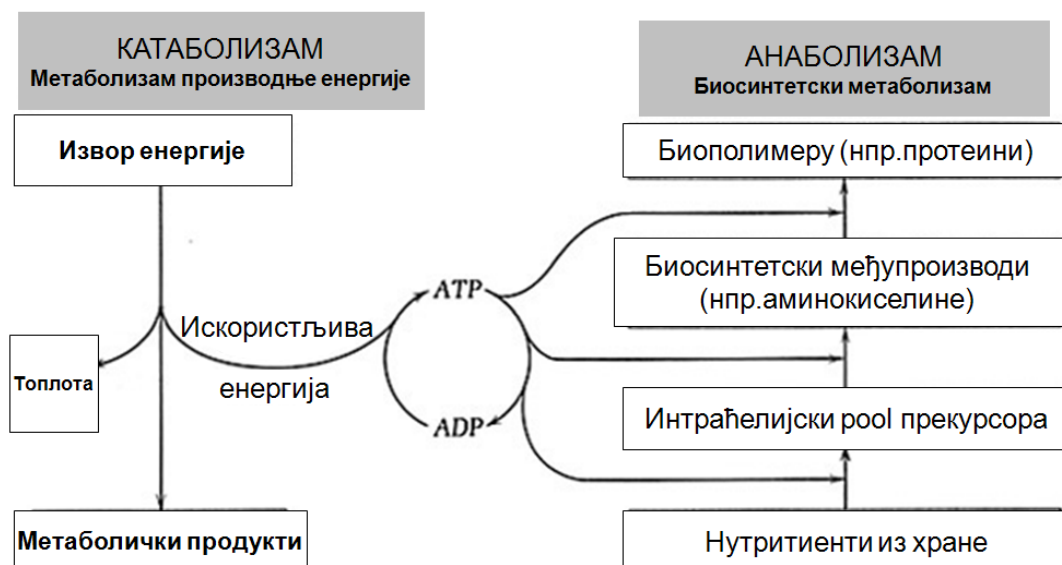
Производња млека је једна од најважнијих светских привредних грана. Да би се обезбедила довољна количина квалитетног млека потребно је да оно потиче од здравих крава, које се гаје на фармама у адекватним условима исхране и неге. Производња млека започиње после тељења крава и одржава се вештачки, мужом, у наредних 305 дана. Период непосредно пре и после тељења (најчешће се узима време од 21 дан пре и 21 дан после тељења) назива се транзициони или перипартални период код крава. У овом периоду долази до веома значајних измена у метаболизму и исхрани крава, а од интензитета и биолошке основе ових промена зависи здравље крава и производња млека у наредној лактацији. Суштина метаболичких измена које настају је заснована на чињеници да су краве током ране лактације изложене негативном енергетском билансу, односно да путем хране не могу унети количину енергије, која им је потребна за максималну производњу млека. Са друге стране, код крава долази до процеса хомеорезе, односно скретања главних метаболичких токова како би се одржала лактација која следи. Хомеореза је последица дугогодишње једностране селекције крава на производњу млека и лактацију. Наведени процеси доводе до неколико основних измена у метаболизму крава, повећава се употреба масти у енергетске сврхе, да би се глукоза очувала за производњу млека. Ову промену прати читав низ ендокриних промена као што је смањена концентрација инсулина и инсулинска резистенција, смањена концентрација инсулин сличног фактора раста I (IGF-I), катаболички утицај хормона раста на масно ткиво, смањена концентрација тиреоидних хормона, повећана концентрација глукагона и слично. Поред наведених промена у раној лактацији долази и до дефицита витамина и минерала, који може бити у апсолутној или релативној форми, па њихова улога у мултиензимском систему који дефинише бројне метаболичке процесе изостаје. Кортизол као хормон стреса, има повишене вредности и додатан утицај на катаболичке процесе. Све ово омогућава усмеравање хранљивих материја ка млечној жлезди. Сви наведени процеси могу у једном моменту да превазиђу адаптационе способности крава, па тада настају различите перипарталне болести, као што су масна јетра, кетоза, хипокалцемија и пареза, поремећај у секрецији млека и маститис, поремећаји у репродукцији крава и друге. На тај начин биолошки условљена појава метаболичког стреса и негативног енергетског биланса постаје окидач за настанак најразличитијих обољења крава. Лоша адаптација крава у перипарталном периоду се одражава на целокупно здравље и продуктивност крава у лактацији која следи. Метаболички процеси њихове регулације, пре свега ендокринолошке, али и имунолошке и многе друге се преплићу у перипарталном периоду код крава и условљене су специфичном грађом дигестивних органа, специфичним метаболизмом и специфичном повезаношћу производње млека и репродуктивних органа са метаболичким токовима у организму, па је ове процесе потребно познавати пре него се разматрају физиолошки и патофизиолошки процеси код крава у перипарталном периоду. Познавање биолошких адаптација крава омогућава, да се лакше детектују краве које су под ризиком, али и краве које су метаболички квалитетније. На тај начин се може ући у период нове селекције крава, код којих ће у будућности производња млека бити значајно боље подржана метаболичким адаптацијама у перипарталном периоду. Због наведеног, се сматра да разумевање физиологије и патофизиологије метаболизма у перипарталном периоду представља основни и највиши циљ у разумевању целокупног здравственог и продуктивног статуса крава.

2. ДЕФИНИЦИЈА МЕТАБОЛИЗМА И ГЛАВНИ МЕТАБОЛИЧКИ ТОКОВИ

Метаболизам је појам који подразумева све биохемијске реакције помоћу којих се енергија унета храном користи у организму за животне потребе. Метаболизам подразумева *све биохемијске процесе* од момента када животиња узме храну, преко разградње, апсорпције и синтезе односно екскреције продукта. Ова активност је висококоординисана и у њој учествују многи регулаторни фактори. Уопштено говорећи циљ мета-болизма је да обезбеди измену материје и енергије између спољашње и унутрашње средине. Метаболичким процесима се добија неопходна енергија за све животине процесе, затим се из хранљивих материја које су унете добија градивна материја за организам, произведене материје се правилно повезују у препознатљиве структуре и на крају метаболизмом се синтетишу или разграђују биомолекули.

Са аспекта проучавања метаболизам може бити: *квантитативни* – проучава однос хранљивих материја и потреба организма за различите функције, *енергетски* – проучава ослобађање енергије у организму током различитих физиолошких и патофизиолошких услова и *интермедијерни метаболизам* – проучава све биохемијске реакције у организму од разлагања хране до синтезе састојака организма.

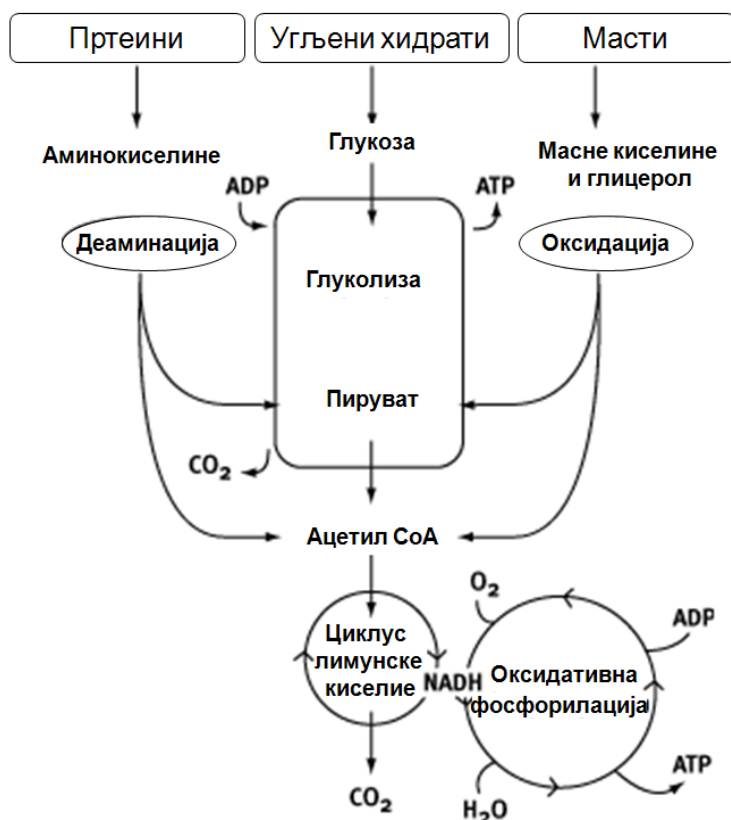
Интермедијерни метаболизам, који се бави свим биохемијским процесима у организму има неколико основних карактеристика, од којих је најважнија карактеристика *флексибилности и економичности*. То значи да ћелије организма увек користити оне изворе хранљивих материја које омогућују најјекономичније коришћење енергије у храни. Флексибилност и економичност се постижу регулацијом сви биохемијских процеса низом биохемијских реакција, које су контролисане већим бројем ензима, јер постојање само једна реакција која омогућава метаболизам неке материје, лако би дошло до њеног нарушавања и инхибиције.



Слика 1: Анаболизам и катаболизам у метаболичким процесима у организму

Метаболизам представља изузетно велики број хемијских реакција које су узастопне и регулисане различитим ензимима, а међупроизводи и производи тих реакција се називају *метаболити*. Дели се на две главне фазе, а то су анаболизам и катаболизам. Анаболизам је фаза у којој долази до изградње односно биосинтезе састојака ћелија од простих прекурсора, при чему се врши потрошња енергије која се добија из процеса катаболизма. Катаболизам је процес биоразградње материја којом се добија енергија потребна за процесе анаболизма. Обе фазе се истовремено одвијају у ћелији, тако да се нагомилана енергија у виду АТФ-а (аденозин-три фосфата) која се добија у катаболичким путевима троши у анаболичким путевима ћелије (Слика 1).

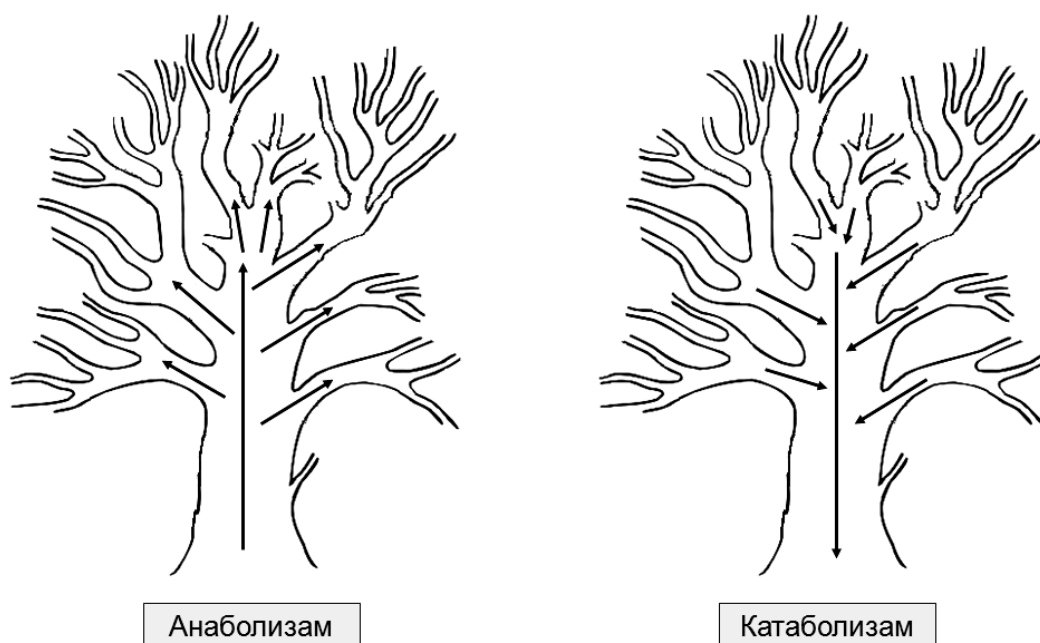
Катаболизам и анаболизам имају три фазе. Катаболизам подразумева: 1) катаболизам великих молекула хранљивих материја до основних градивних елемената, 2) даљи катаболизам производа прве фазе и 3) завршни заједнички катаболички пут у коме се материје оксидишу до угљендиоксида и воде. Пример катаболизма је унос масти која се разлаже на глицерол и масне киселине, те даље до ацетил коензима А (ацетил-КоА), а ацетил КоА се оксидише до угљендиоксида и воде уз ослобађање енергије. Анаболизам такође, протиче у три фазе, од малих молекула, преко градивних блокова до макромолекула. Проста шема метаболизма са метаболичким путевима представљена је на слици 2.



Слика 2: Главни метаболички путеви

Анаболички и катаболички путеви нису путеви истог правца а супротног смера, јер се за анаболичке процесе често користе заобилазни путеви. Ово је неопходно, јер су многе реакције катаболизма ирреверзибилне. Независност анаболичких и катаболичких путева се огледа и флексибилност метаболичких процеса, обзиром да су овакви путеви независно регулисани. Раздвајање катаболичких и анаболичких путева се огледа и у месту где се поједине реакције одвијају. Тако, на пример, оксидација масних киселина се врши у митохондријама, а биосинтеза у цитоплазми и регулисане су потпуно различитим пакетом ензима.

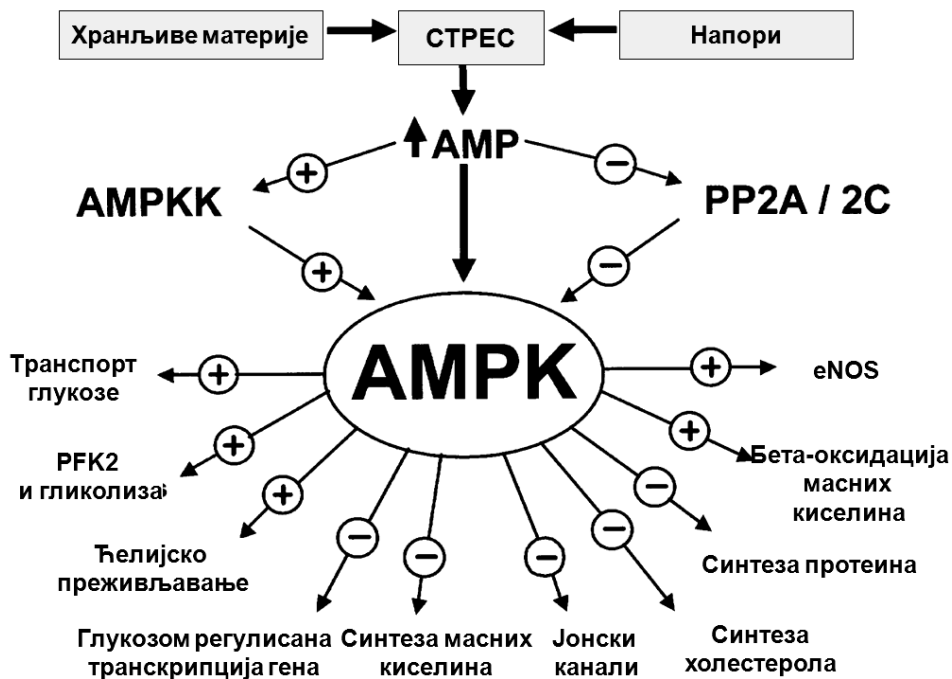
У условима када у организму доминира катаболичка оса и када организам троши сопствене резерве у циљу одржавања важних животних функција долази до стања које се карактерише као метаболички стрес. Метаболички стрес код крава у раној лактацији је основна карактеристика метаболизма крава у овом периоду. Због дуготрајне селекције крава на производњу млека, без обраћања пажње на друге значајне биолошке карактеристике ових животиња у моменту партуса све метаболичке активности се усмеравају ка започињању лактације. Услед деловања полних хормона и порођајног стреса краве не уносе довољне количине хране у односу на потребе, па се јавља негативни енергетски биланс. Потребе у енергији се задовољавају повећаном мобилизацијом липида, обзиром да липиди дају највећи енергетски принос у метаболичким процесима. Пuteви анаболизма и катаболизма, те њихов смер и суштина могу се представити као на слици 3. У акутној фази стресне реакције према теорији Ханса Селија (отац модерне науке о стресу) долази до мобилизације хранљивих материја организма, да би се створила и учинила доступном енергија која је потребна да се организам избори са стресором који на њега делује. Тако је катаболизам заправо начин обезбеђивања енергије, али и преусмеравања молекула у један централни пул из кога се лако могу користити у различитим реакцијама, а све у циљу ефикасне прерасподеле метаболита и енергије и очувања хомеостазе. Промене које настају у оквиру метаболичког стреса приказани су на слици 4. Катаболички путеви су конвергентни, а анаболички дивергентни.



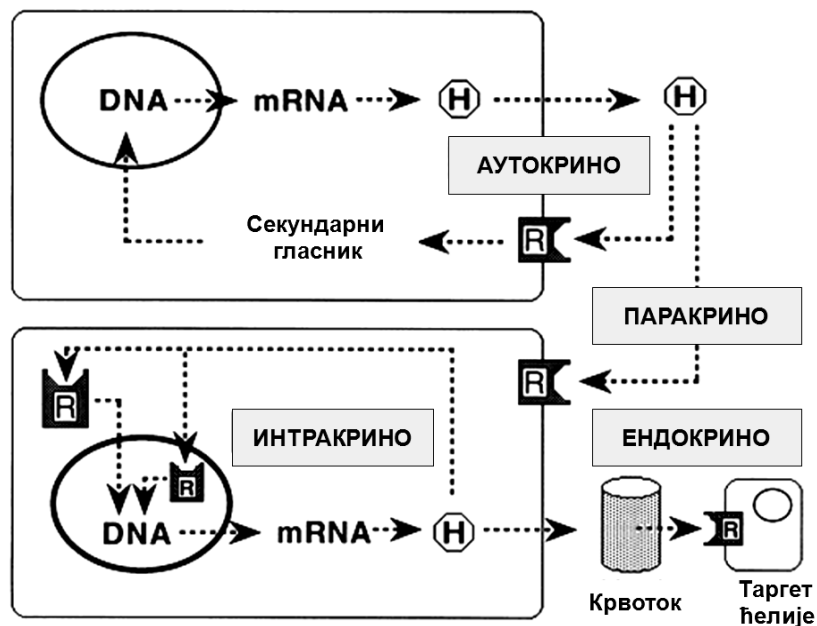
Слика 3: Метаболички путеви анаболизма и катаболизма

Метаболички токови су регулисани бројним факторима, а за разумевање перипарталног метаболизма потребно је разумети утицај хормона, па ће овде бити изнете неке основне чињенице о њима. Дејство појединих хормона на метаболизам ће бити описано у поглављима које следе.

Хормони су хемијски супстрати које производе ендокрине жлезде и они утичу на различите биохемијске процесе у ћелији са циљем да их интегришу и ускладе. Повећавају или снижавају интензитет метаболичких процеса, али не могу да покрену нове метаболичке процесе. Лучење хормона је регулисано негативном повратном спрегом. Хормони своју функцију обављају на више начина: интракрино (у ћелији у којој се стварају), аутокрино (у ћелији у којој се стварају, али преко рецептора на мембрани), паракрино (на суседне ћелије) и ендокрино (на удаљеним местима, када се хормони транспортују крвљу и одлазе до циљних ћелија).



Слика 4: Промене које настају као последица метаболичког стреса (- смањење обима реакција, + повећање обима реакција)



Слика 5: Дејство хормона у организму

У перипарталном периоду постоји хормонски дисбаланс, о ком ће бити детаљно речи, а који у основи може да има: трошење резерви произведених хормона у ендокриним жлездама, изостајање негативне повратне спреге или смањен одговор ендокриних жлезда на стимулусе, као и смањен одговор ткива на дејство хормона. Због наведеног, је потребно знати основне карактеристике појединих класа хормона. *Протеински хормони* (ендокриног панкреаса, хипофизе, параштитне жлезде) настају из великих молекула (прехормона), који цепањем дају хормон, а складиште се привремено у ћелијама и излучују егзоцитозом. Делују

преко секундарних гласника, јер не могу проћи ћелијску мембрану циљних ћелија. Ови хормони се кратко задржавају у циркулацији, јер немају носаче. Брзо се везују за рецепторе и показују веома брзи ефекат, а време њиховог полураспада је у минутима. Хормони *деривати аминокиселина* (штитаста жлезда, катехоламини) се после синтезе луче и складиште у лумену фоликула одакле се по добијању сигнала метаболишу. Катехоламини не пролазе кроз мембрану ћелије, док хормони тиреоидне жлезде пролазе ћелијску мембрану. Ово су хормони малих молекула и током транспорта се везују за носаче, албумине, али постоје и специфични глобулини као носачи. Време полураспада је у данима. *Стероидни* хормони (полни хормони, хормони коре надбубрега) се луче одмах после синтезе, јер не постоји депо на месту њихове синтезе. Њихов прекурсор је холестерол, који у ћелију улази после добијања сигнала, па се претвара у холестерол-естар и даље до стварања хормона. Обзиром да нема депоа хормона нити депоа прекурсора на месту синтезе, за максимално лучење ових хормона је потребно најчешће 20-30 минута. Стероидни хормони су мали молекули и имају носаче, а због липосолубилности пролазе ћелијску мембрану и везују се за рецепторе у цитоплазми. Време полураспада је у сатима и данима.

Наведене особине хормона у процесу регулације перипарталног метаболизма крва је потребно познавати из неколико разлога, које ћемо навести. Јетра је значајно оптерећена метаболизмом катаболизане масти, па нема могућност синтезе липопротеина и ВЛДЛ холестерола, што значи да ће у крви бити мање холестерола него што је потребно, па лучење стероидних хормона може бити измењено. Из истих разлога јетра губи на својој биосинтетској функцији, па опада концентрација албумина, који је битан транспортни протеин за многе хормоне и метаболите. И на крају, на ове информације треба мислити, када се испитује утицај наведених врста хормона на метаболичке процесе, због одабира времена узимања крви за анализу и тумачења добијених резултата.

3. ФИЗИОЛОГИЈА ДИГЕСТИВНИХ ОРГАНА И МЕТАБОЛИЗАМ МАТЕРИЈЕ И ЕНЕРГИЈЕ

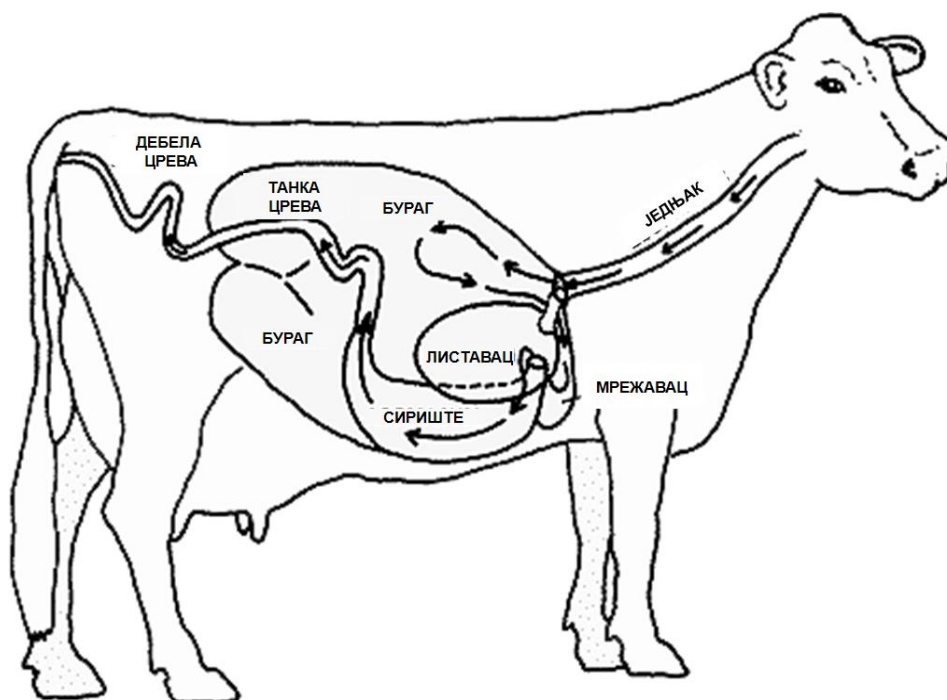
Метаболички процеси започињу узимањем хране и разградњом хранљивих материја у дигестивним органима. Краве су преживари са изузетно сложеним дигестивним тубусом, што се огледа у постојању вишекоморног желуца. Интермедијерни и енергетски метаболизам имају доста сличности са другим животињским врстама, али су и они условљени сложеним процесима у прецелуцима и степеном задовољења краве храном, обзиром да је производња млека код крава све већа а унос хране лимитиран запремином дигестивних органа. Због свега наведеног у овом поглављу ћемо описати морфологију и физиологију дигестивних органа и мета-болизам материја значајних за здравље и продуктивност крава посебно у перипарталном периоду.

3.1 Грађа и функција дигестивних органа

Краве спадају у преживаре и биљоједе (хербиворе) са сложеним желуцем. Укупна запремина дигестивних органа износи око 355 литара (201 бураг, 8 ретикулум, 19 омазум, 23 абомазум, 66 танка црева, 10 цекум и 28 дебело црево). Сложен вишекоморни желудац чини око 70% запремине дигестивних органа. Површина гастроинтестиналних органа према површини тела износи 3:1. Дигестивни органи крава представљени су на слици 6. Желудац се састоји из четири дела. Прави желудац назива се абомазум или сириште и он одговара једнокоморном желуцу код животиња непреживара. Отала три одељка су прецелуци који се налазе испред правог желуца. У прецелуце спадају ретикулум или мрежавца, румен или бураг, омазум или листавца. Желудац млечних крава је вишекоморан и састоји се од бурага, мрежавца-ретикулум, листавца-омазум и сиришта-абомазум. Прва три дела желуца се називају прецелуци. Овакав систем за варење допринео је постојању две главне нутритивне особине крава: велика запремина желуца како би се велика количина грубе кабасте хране унела у количини која задовољава животне потребе и постојање микроорганизама у бурагу који омогућују коришћене сирових влакана из хране и варење целулозе уз стварање масних киселина као и производњу аминокиселина из неогранских једињења и производњу витамина. Дакле, крава у односу на друге врсте може унети мање квалитетну храну, али ће јој симбиоза са микроорганизмима омогућити да задовољи своје биолошке потребе.

Највећи прецелудац је бураг и он заузима леву страну абдоминалне дупље крава. Бураг је кранијално повезан са ретикулумом, док се са медијалне стране на бураг наслањају омазум и абомазум. Грађен је из дорзалне и вентралне бурагове вреће. Унутрашњост бурага је прекривена кератинизованим слојем епитела који без жлезда. У бурагу постоји велики број набора (ресице, папиле), који служе за повећање ресорптивне површине бурага. Мрежавац има слузокожу са великим бројем набора који граде мрежасту структуру, по чему је овај део желуца добио име. У омазуму се налази велики број набора у виду листова. Абомазум је прави желудац, који по својим својствима подсећа на желудац моногастричних животиња (рН око 2,5, нема микроорганизама, присуство пептинских ензими). Развој прецелудаца је процес који зависи од квалитета и врсте унете хране. Млада телад се у почетку хране искључиво млеком, али током времена је потребно укључити и друго храниво, пре свега

кабасто. Међутим, за развој буражних папила није довољна само исхрана кабастим хранивом, већ постојање нижих масних киселина (ацетат, пропионат) које се метаболишу у епителу бурага, а на ове процесе значајан утицај има инсулин.



Слика 6: Дигестивни органи код краве

Покрети прецелудаца, преживање и еруктација – Покретљивост дигестивних органа представља значајну функционалну карактеристику, обзиром да застој у пасажу садржаја може да има за последицу поремећај у уносу хране, варењу унете хране често уз аутоинтоксикацију и угинуће животиње. Покрети који омогућују преживање су значајни због додатног жвакања и побољшања искоришћавања хранљивих материја хране, док еруктација (подригивање) омогућује да се ослободи огромна количина гасова, која се ствара током ферментативних процеса у прецелуцима. Контракције прецелудаца започињу потпуном контракцијом ретикулума која је двофазна. У другој фази контракција ретикулума је потпуна, па се течност враћа у дорзалну бурагову врећу, тако да залива чвршћи садржај бурага и стимулише раст бактеријске флоре. Када се заврши контракција ретикулума и он уђе у релаксацију, течност са финим садржајем из бурага улази назад у ретикулум и одлази у листавац, јер је отворен ретикуло-омазусни отвор. Контракција бурага је усмерена од предњем ка задњем делу у виду таласа и зове се примарна контракција бурага. Поред наведеног, постоји и контракција од задњег дела ка предњем и то је секундарна бурагова контракција за коју је везано подригивање код крива. За 5 минута се појави 10-14 контракција бурага. Овај процес је регулисан количином и врстом унете хране, али и нервном регулацијом, тако да оштећења н.вагуса могу значајно утицати на покрете прецелудаца. Код опадања pH вредности у бурагу дешава се инхибиција деловања ензима хистаминазе, па се повећано ствара хистамин који негативно утиче на моторику прецелудаца. Преживање је поступак у ком се врши регургитација, враћање садржаја из прецелудаца у уста, затим поновно жвакање, натапање пљувачком и гутање. Овај процес започиње екстроконтракцијом мрежавца, када се диже дно капуре и делује на кардију, а паралелно са тим дешава се дубоки инспирјум који омогућује негативан притисак у тораксу и ширење једњака, а садржај из бурага бива погуран позитивним притиском који постоји у бурагу. Крава проведе у преживању 7-8 сати дневно. Преживање има велики физиолошки

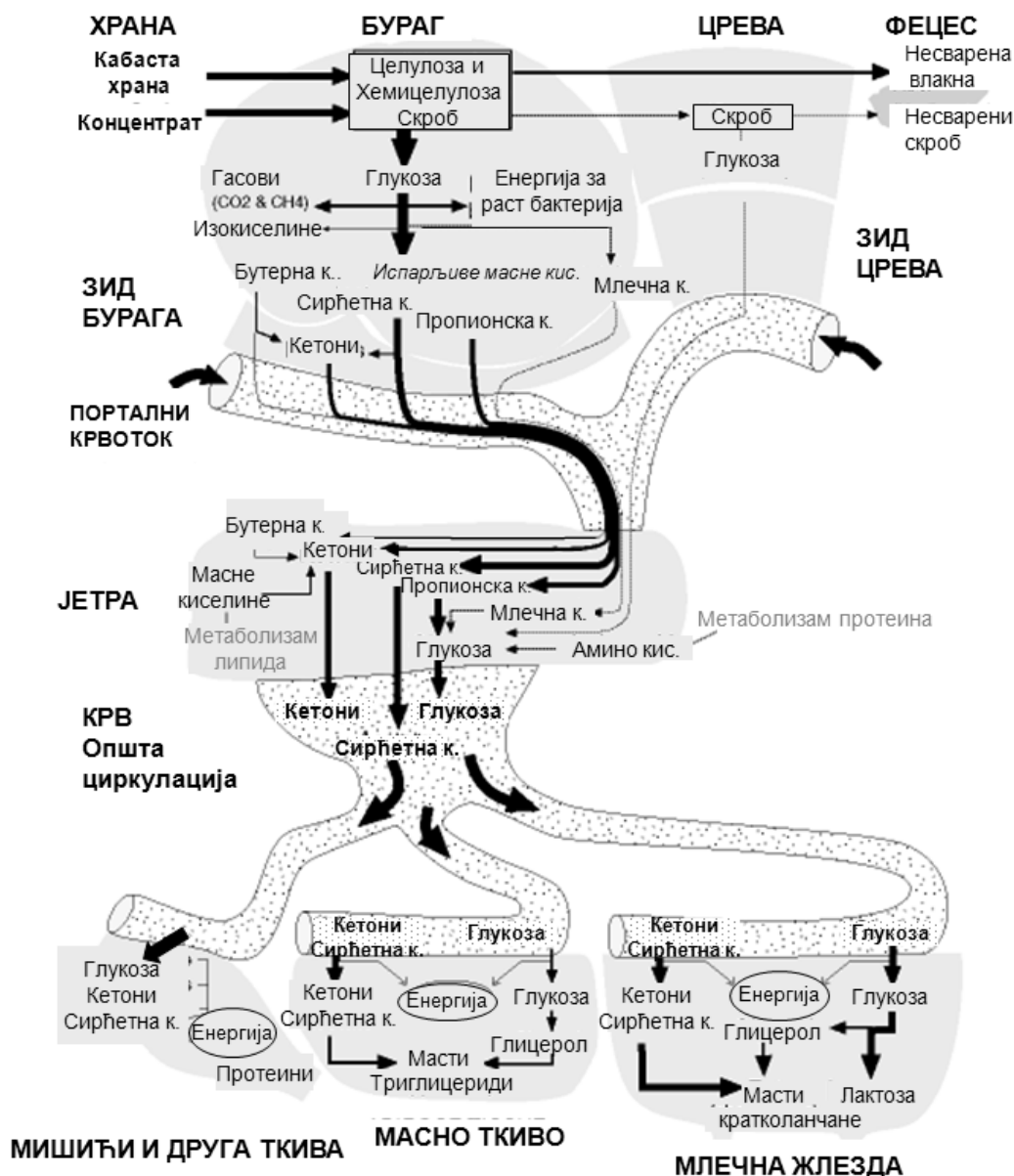
значај јер се ситњењем хранљиве материје чине доступнијим, а преживањем се значајно штеди енергија на жвакању хране, која би морала да се врши приликом самог узимања свеже хране, а код преживања се у уста враћа мацерирани садржај. На крају, подривање представља значајан рефлексни чин којим се ослобађају гасови нагомилани у дорзалној бураговој врећи. Просечно се код крава ствара око 0,5-1 литар гаса у минути.

Микроорганизми прецелудаца – Микросредина бурага је идеална за развој микроорганизама: велика количина бикарбоната, фосфата, урее и јона из пљувачке, рН 6-7, стална температура и одсуство кисеоника. Делатност микроорганизама, пре свега из бурага, обезбеђују 75% енергетског и градивног материјала потребног за одржавање живота и производне потребе. Микроорганизми заузимају 4-10% од укупне запремине бурагове течности, а има их од 10-100 милијарди у милилитру садржаја. У бурагу постоје бактерије, протозое и гљивице. Да би се неки организам назвао микроорганизмом бурага мора да испуњава следеће услове: да је навикнут на анаеробну средину, да производи оне материје које су карактеристичне за бураг и да је присутан у одређеном броју (1 милион/g за протозое). Сматра се да постоји преко 150 врста бактерија у бурагу. Оне се у складу са својом улогом у варењу деле на: бактерије које варе целулозу (целулолитичке), бактерије које варе хемицелулозу, бактерије које варе скроб (амилолитичке), бактерије које варе шећере, бактерије које користе киселине, протеолитичке бактерије, бактерије које производе амонијак, бактерије које производе метан, липолитичке бактерије и бактерије које синтетишу витамине. Од протозоа доминирају трепљари (цилиати), док у мањем обиму има и бичара (флагелати). Познато је преко 50 врста буражних протозоа. Њихов број је око милион у милилитру буражног сока. Главна корист од протозоа за краву као домаћина јесте органска супстанца која потиче из протозоа. Оне прождиру бактерије бурага и биљне протеине претварају у животињске подижући њихову хранљиву вредност и претварају скроб (биљни шећер) у гликоген (животињски шећер), што се даље разграђује у каудалним деловима дигестивног тракта краве. Протозое чине буражни садржај растреситим. Протозое брзо реагују на измене микросредине у бурагу, па тако код крава са ацидозом или алкалозом доминирају изузетно ситне протозое, док крупне протозое испуњене органском материјом постоје када је оптимална исхрана и здравље бурага. Гљивице бурага испољавају целулолитичку активност, а имају улогу у детоксикацији буражног садржаја.

3.2 Метаболизам угљених хидрата

Угљени хидрати чине 50-80% органске материје у хранивима биљног порекла. Деле се на два типа: лако доступне угљене хидрате (скроб, моносахариди, сахароза) и фиброзне угљене хидрате (хемицелулоза, целулоза и ксилани). Хемицелулоза и целулоза се разлажу знатно спорије од лако доступних угљених хидрата, јер у варењу целулозе значајну улогу има лигнин, који се налази између микрофибрила целулозе, а који негативно утиче на коришћење ових шећера. Целулоза се разлаже деловањем целулолитичких бактерија, када настаје целобиоза, која се хидролизује до глукозе. Глукоза се врло кратко задржава у бурагу, јер улази у процес млечнокиселинског врења, којим се добијају главни продукти разградње угљених хидрата, а то су *ниже масне киселине или испарљиве масне киселине* (енг., *volatile fatty acids, VFA*). Метаболички пут угљених хидрата и произведених масних киселина приказан је на слици 7. У ниже масне киселине, које се стварају у овом процесу спадају пирогрођана и млечна киселина. Млечна киселина има мањи метаболички значај, а при уједначеној исхрани код крава се ствара изузетно мала количина ове киселине.

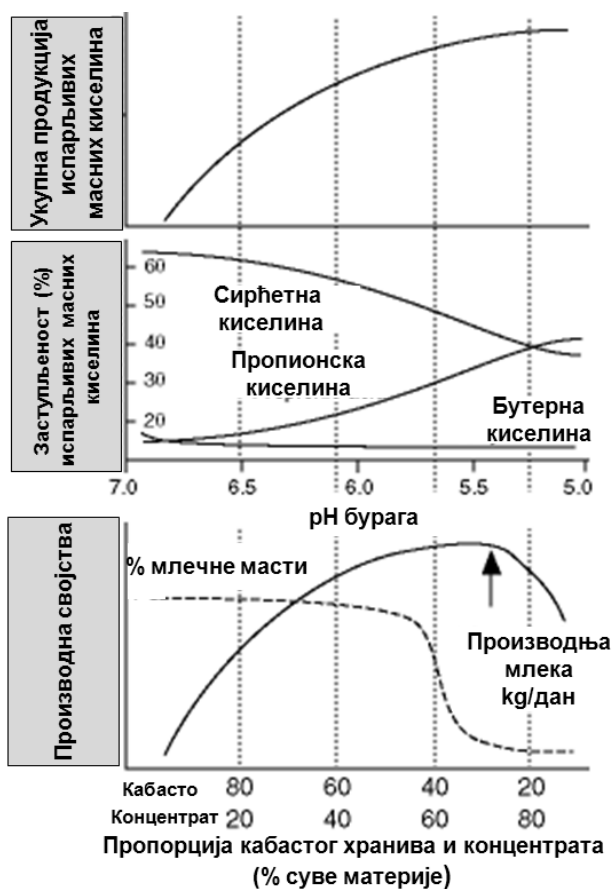
Млечнокиселинско вреће је главни пут метаболизма хексоза у бурагу, док се пентозе најпре претварају у хексозе, па потом опет улазе у млечнокиселинско вреће.



Слика 7: Метаболизам угљених хидрата код млечних крава

Поред утицаја лигнина на варење целулозе, веома је значајан и утицај избалансираниости оброка. Уколико концентровани и кабаста део оброка није уједначен по квалитету и количини, микроорганизми бурага ће се преоријентисати на лакше доступне хранљиве материје из концентрованог дела оброка, тако да ће доћи до њихоог претераног размножавања на рачун микоорганизама који учествују у процесу ферментације теже сварљиве целулозе из кабасте хране. Овакво стање је посебно опасно када нема довољно протеина у оброку, обзиром да ће микроорганизми који користе лакше доступне хранљиве материје из концентрата за свој раст и размножавања да троше значајно веће количине протеина, у односу на микроорганизме који варе целулозу и који ће због тога почети да одумиру. Дакле, уз лакосварљиве угљене хидрате мора се обезбедити и адекватна количина протеина.

Пирогрожђана киселина је најзначајнији продукт ферментације угљених хидрата у бурагу. Она се даље претвара у ацетат (сирћетна киселина), пропионат (пропионска киселина) и бутират (бутерна киселина), а ослобађа се и одређена количина метана и енергије (која се користи за синтезу протеина у микроорганизмима). Пропоција произведених нижих масних киселина у бурагу је: 60-70% сирћетна, 15-20% пропионска и 10-15% бутерна киселина. Концентрована хранива дају већу продукцију пропионске и бутерне киселине, док зелена и сува кабаста хранива повећавају пропорцију сирћетне киселине. Ацетат и пропионат се транспортују преко порталног крвотока у јетру, док се највећа количина бутирата претвара у кетонска тела (бутират је кетогена масна киселина). Због тога, у крвотоку доминира ацетат са преко 90% учешћа у односу на остале испарљиве масне киселине. Ацетат се путем крвотока доставља масном ткиву, мишићима и млечној жлезди, где се претвара у ацетил -CoA (активирана сирћетна киселина) из кога се даље добијају масне киселине. Поређења ради настанак ацетил-CoA у непреживара највише је везано за глукозу као прекурсор (глукоза као извор енергије), док је код преживара прекурсор ацетат. Због тога, ниже масне киселине представљају најзначајнији извор енергије за преживаре (више од 50% енергије настале током исхране), а гликемија је готово двоструко нижа у односу на вредности код непреживара, па износи 2,5-3,5 mmol/l. Ацетат се користи као значајан извор енергије и учествује у синтези масти, па се назива и липогеном масном киселином. Глукоза се код преживара добија у јетри после конверзије пропионата у процесу глуконеогенезе, па се зато пропионат назива и глукоген масном киселином. Обзиром да шећер који ће се наћи у млеку мора настати у јетри (гукоза је прекурсор лактозе млека), јасно је зашто у перипарталном периоду јетра представља главни орган метаболичког престројавања организма.



Слика 8: Међусобни утицај врсте хранива, pH вредности бурага, производње нижих масних киселина и количине и квалитета произведеног млека

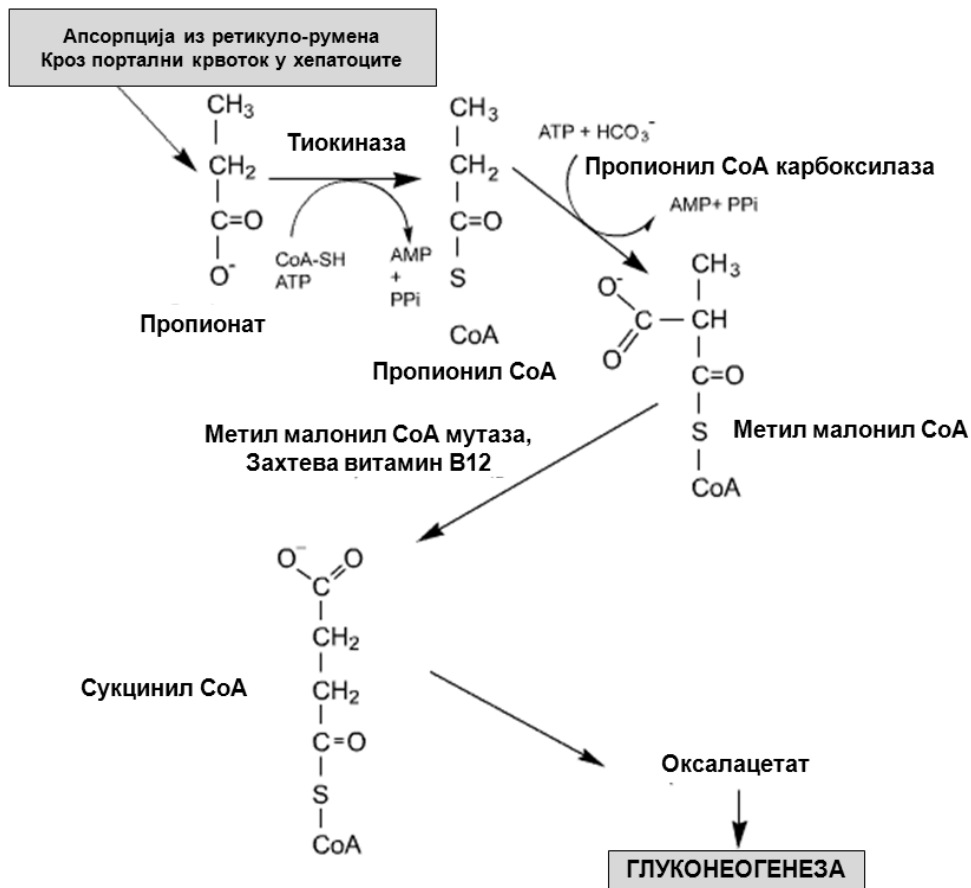
Процент масти у млеку зависи од заступљености ацетата у бурагу, па количина млечне масти опада уколико је смањен однос сирћетна : пропионска киселина, што се дешава са претежном исхраном концентатима. Утицај продукције масних киселина и њиховог процентуалног односа на вредност пх румена, количину произведене млечне масти и млека приказан је на слици 8.

Глуконеогенеза представља најзначајнији пут обезбеђивања глукозе код преживара. Органи сисара, као што су бубрези и јетра имају способност синтезе глукозе де ново из неугљенохидратних једињења, а овај процес се назива глуконеогенеза. Глукоза се може произвести из пирувата и лактата и других међупроизвода гликолизе (овај процес се у биохемији назива ресинтеза глукозе), аминокиселина (глукогене и мешовите аминокиселине), пропионата и глицерола. Многи од прекурсора се кроз биохемијске реакције претварају у оксалацетат, који се потом претвара у фосфоенолпируват, а овај у глукозу. Фосфоенолпируват се претвара у глукозу помоћу реакција које представљају реакције гликолизе у супотном смеру. Оксалацетат је главни глуконеогенски супстрат.

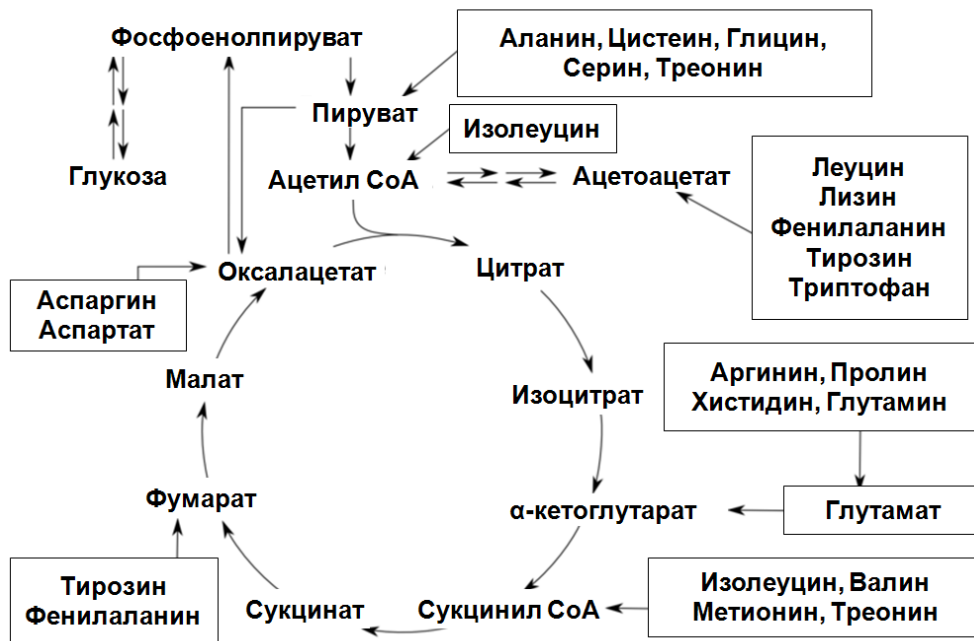
За преживаре је пропионат најзначајнија материја из које се добија глукоза (глукогенопластична материја). Јетра је најважнији орган глуконеогенезе који обезбеђује производњу око 85% глукозе, док 5-10% произведу бубрези. Процес глуконеогенезе из пропионата приказан је на слици 9а. Поред наведеног, многа мишићна влакна имају могућност глуконеогенезе, али ове реакције служе, пре свега, за попуњавање резерви гликогена у мишићима, јер мишићи не садрже ензим глукозо 6-фосфатазу која катализује последњу реакцију глуконеогенезе у којој се ослобађа глукоза у организам. Све аминокиселине, осим леуцина и лизина (које су кетогене) дају прекурсоре за синтезу глукозе. Глукогене аминокиселине су: аланин, аргинин, аспаргинска киселина, аспарагин, цистеин, глутаминска киселина, глутамин и глицин. Остале аминокиселине се називају мешовите. Процес стварања глукозе из аминокиселина одвија се тако што се врши трансминација, када настају међупродукти гликолизе (алфа-кегоглутарат, оксалацетат и пиуват) од којих се даље синтетише глукоза. Код крава током лактације чак 30-50% глукозе се синтетише из аминокиселина, од чега је 12-16% удео аланина и глутаминске киселине. Глуконеогенеза из аминокиселина приказана је на слици 9б.

Из масних киселина се не може вршити процес глуконеогенезе, јер ацетил-КоА и остали производи бета оксидације масних киселина не могу да се претворе у оксалацетат или било који други међупроизвод глуконеогенезе. Ипак, од масних киселина са непартним бројем угљеникових (С) атома може се створити глукоза, јер се њиховим разлагањем добија пропионил-СоА од кога може настати оксалацетат.

Процес глуконеогенезе је изузетно значајан за млечне краве. Ово се посебно односи на периоде када крава не уноси довољно хране у односу на потребе, а то је период ране лактације и пика лактације. Поред наведеног, утврђено је да се технолошком манипулацијом нивоа глуконеогенезе може значајно утицати на повећане млечности код крава, јер млечна жлезда усвоји 60-85% глукозе из крвотока. На крају, познато је да код крава, које су у току засушења имале значајно већу телесну кондицију као последица повећаног уноса хране постоји промена у функционалној активности ензима јетре који регулишу глуконеогенезу, што животињу предиспонира ка многим поремећајима метаболизма током лактације, а пре свега ка кетози. Велики број истраживања из области физиологије исхране имао је за циљ да покаже, који су то начини за повећање уласка прекурсора у процесе глуконеогенезе, како утицати на мултиензимски система који регулише глуконеогенезу и на крају како повећати употребу коначног продукта добијеног из глуконеогенезе. Ово поље се још увек интензивно истражује на нивоу гена који регулишу експресију протеина, који улазе у састав ензима, који припадају мултиензимском систему глуконеогенезе.



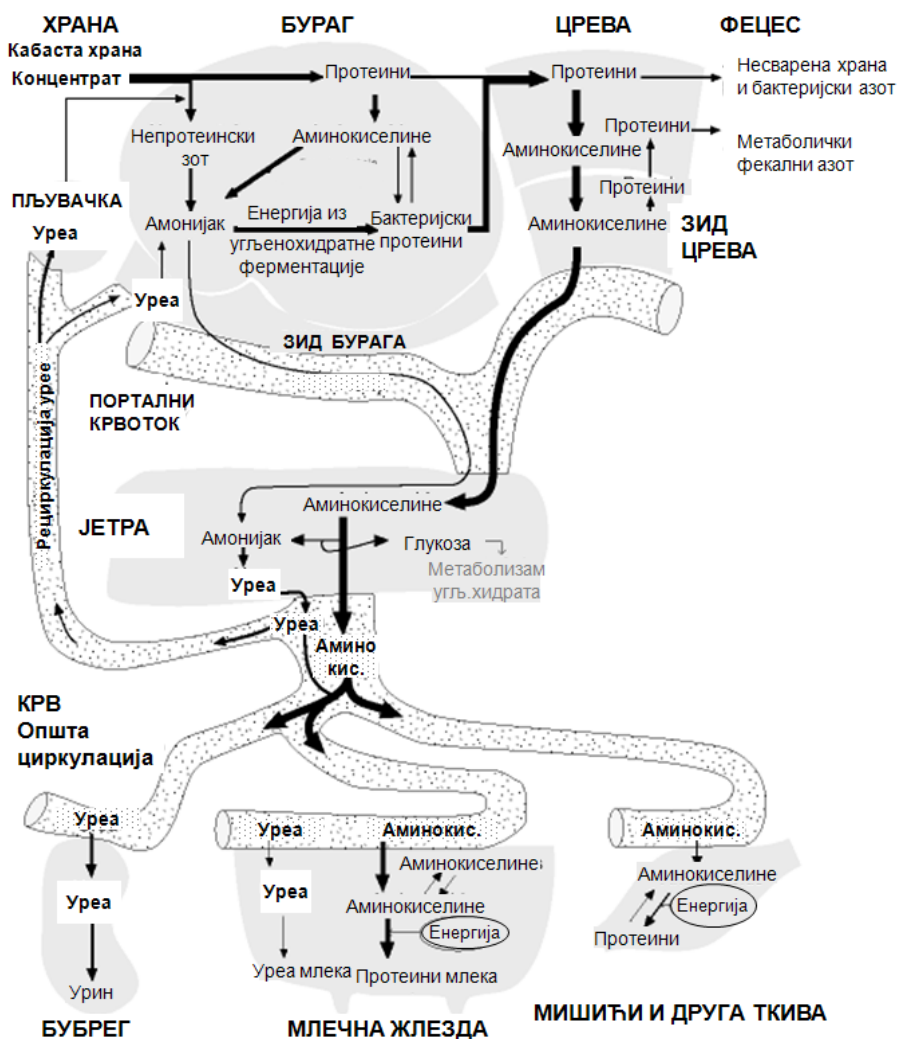
Слика 9а: Глуконеогенеза из пропионата



Слика 9б: Глуконеогенеза из аминокиселина

3.3 Метаолизам протеина

Протеини из хране бивају подвргнути метаболичкој активности микроорганизама у бурагу. Тада ће протеини из хране бити претворени у протеине ћелија микроорганизама, који ће као такви лако моћи да се варе у абомазуму и испољиће високу биолошку вредност. Микроорганизми користе аминок-групу из протеина хране (протеински азот), али имају способност коришћења овог извора из непротеинских једињења. Због ове флексибилности микроорганизми могу користити једноставне изворе азота, као што је уреја, аминокиселине, нитрати, биурети и амини, а у одређеној мери јефтинији непротеински извори азота могу заменити протеине у исхрани краве. Око 40-50% протеина унетих путем хране разложи се у бурагу, док се остатак разлаже у абомазуму и цревима. Млечне краве имају повећане потребе за одређеним аминокиселинама, као што су метионин, лизин и леуцин, који се могу унети преко протеина, који се само делимично варе у румену, а у значајнијој мери у цревима и називају се бупасс протеини. Разградња протеина се врши путем протеолитичких активности микроорганизама (бактерија и протозоа) и подразумева две фазе: најпре се дешавају хидролитичке реакције у којима се протеини разлажу до полипептида, а потом се полипептиди разлажу до слободних масних киселина. У даљем процесу од аминокиселина се



Слика 10: Метаолизам протеина код млечних кржава

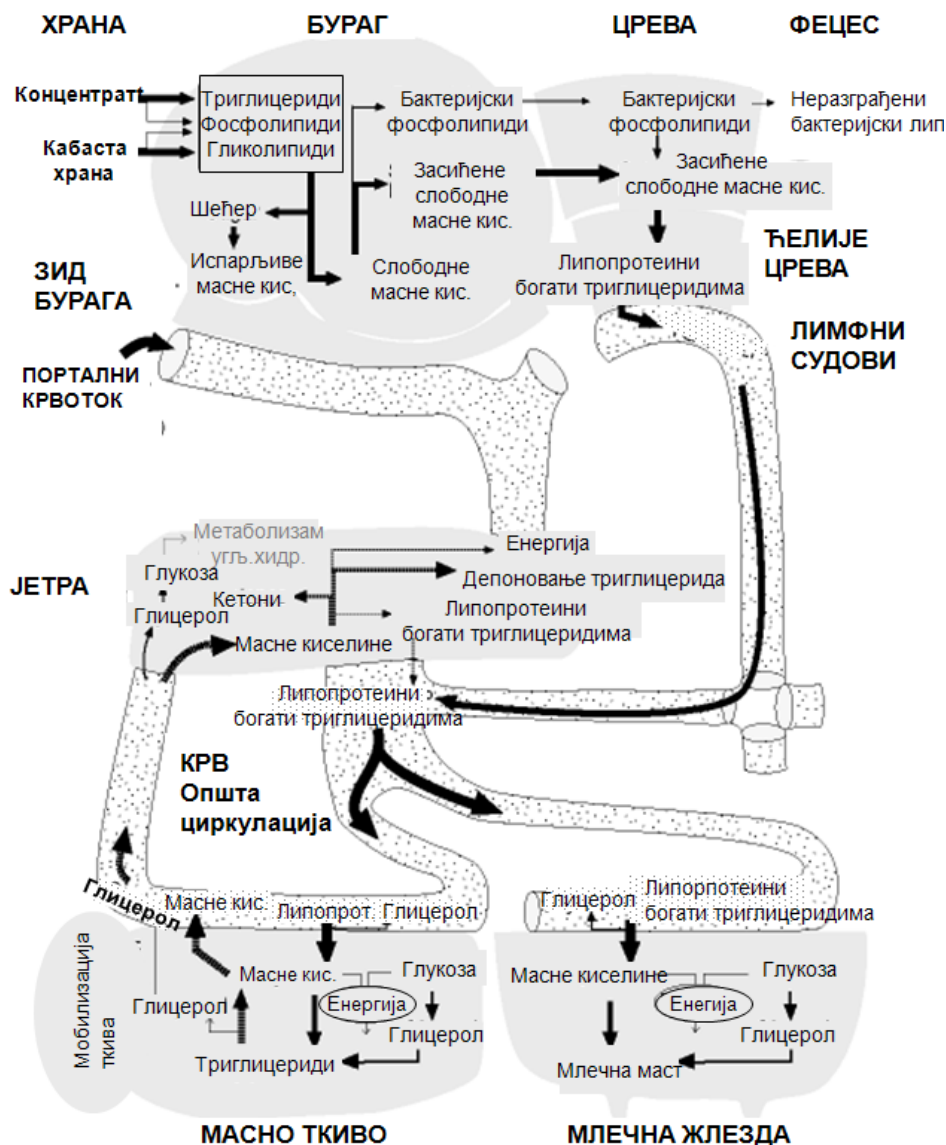
добијају ниже масне киселине (које смо помињали приликом разградње угљених хидрата – сирћетна, бутерна, пропионска), амонијак и угљен-диоксид. Биохемијски пут разлагања аминокиселина је дезаминација а потом се врши оксидативна декарбоксилација насталих алфа-кетокиселина. Масне киселине улазе у метаболичке путеве описане код метаболизма угљених хидрата. Амонијак настао у бурагу, микроорганизми користе за синтезу аминокиселина, које се затим уграђују у њихове сопствене протеине. На овај начин преживари долазе до есенцијалних аминокиселина, које се не уносе храном. Способност микроорганизма да користе непротеински азот за синтезу сопствених протеина назива се циклус регенерације протеина. Вишак амонијака се ресорбује из бурага и порталним крвотоком одлази до јетре, у којој се токсични амонијак претвара у уреу. Мањи део уреје долази до пљувачних жлезда и враћа се у бураг пљувачком, а овај процес се назива хепато-руминално кружење азота. Апсорбоване аминокиселине одлазе у крвоток и користе се за синтезу протеина мишића и протеина млека. Метаболизам протеина са рецикулацијом уреје приказан је на слици 10.

3.4 Метаболизам масти

Масти су слабо заступљене у исхрани крава, а микроорганизми бурага толеришу 5-7% масти у храни. Веома брзо по уносу липида делују липолитички ензими микроорганизма који хидролизују масти. У процесу хидролизе ослобађа се велика количина незасићених масних киселина и глицерол. Глицерол подлеже ферментацији и настаје пропионска киселина. У даљем току се врши редуковање незасићених масних киселина (хидрогенизација), када настају више масне киселине (пре свега стеаринска). Више масне киселине се уграђују у сложене липиде микроорганизма. Око 70% укупних липида микроорганизма су фосфолипиди. Више масне киселине не могу бити апсорбоване преко буражног зида, већ одлазе у сириште и танко црево где се врши њихова реасорпција. Есенцијалне масне киселине, линолна, линолеинска и арахидонска избегавају процес хидрогенизације у бурагу, јер се уграђују у масти протозоа, које одлазе даље кроз дигестивни тракт и чине ове масне киселине доступним за апсорпцију у цревима, па краве немају проблема са дефицитом ових масних киселина. Галактоглицериди, као липиди лишћа варе се под дејством галактозидазе микроорганизма, када се ослобађа галактоза и глицерол, који бивају ферментисани до нижих масних киселина. Закључујемо да су ниже масне киселине главни липидни састојци који се апсорбују у крвоток. О њиховом даљем метаболизму речено је у делу о метаболизму угљених хидрата. Липиди микроорганизма, који су дошли до црева бивају даље разложени и апсорбовани кроз зид танког црева. Апсорпција масти омогућена је деловањем жучи и продуката егзокриног панкреаса, када се по дигестији у цревном зиду формирају хиломикрони (*енг., triglyceride rich lipoproteins*), који улазе у лимфне судове и *ductus thoracicus* а одатле у крвоток.

Масти улазе директно у крвоток и користе се за синтезу млечне масти или масти у ткиву. У млечној жлезди масне киселина потичу из два извора: један део који се синтетише у млечној жлезди и други део који потиче из крвотока (посебно више масне киселине). Из плазме у млеко прелазе масне киселине које потичу из триглицерида, хиломикрона и липопротеина мале густине. Млечна жлезда производи масне киселине који потичу углавном из ацетата и бутирата. Синтеза масних киселина у ткивима започиње тако што формиран ацетил-КоА који је настао у митохондријама долази у цитоплазму где се започиње овај процес. Ацетил-КоА настаје код преживара, пре свега, из ацетата (док је код непреживара извор глукоза) како би се уштедела глукоза за производњу млека и остале потребе. Поред полазне супстанце, синтеза масних киселина у ткивима се код преживара и непреживара

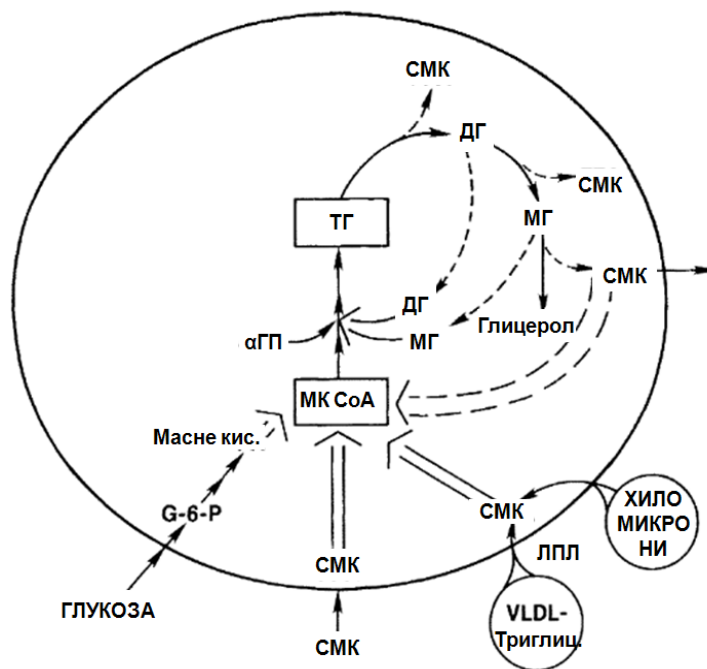
разликује и према ензимском систему који контролише ове процесе. Метаболизам липида приказан је на слици 11.



Слика 11: Метаболизам липида код крава

Метаболички статус крава у већем делу зависи од степена липидне мобилизације и нивоа липогенезе. Познато је да краве са израженом липолизом у раној лактацији, која настаје као последица негативног енергетског биланса и коришћења масти у енергетске сврхе, имају много већи ризик од настанка здравствених проблема као што су кетоза, инфекције утеруса и вимена, а њихова метаболичка адаптација на започињање лактације је измењена. Позитиван енергетски биланс у периоду засушења је у вези са липогенезом и стварањем триглицерида у адипоцитима, када се повећава телесна кондиција крава. Познато је да гојазне краве са већом телесном кондицијом имају повећану активности проинфламаторних цитокина, развијена им је инсулинска резистенција и слабије уносе храну у периоду ране лактације. Зато је потребно познавати процесе липогенезе и липолизе. Телесне масти се депонују у ћелијама које су искључиво намењене за чување масти, које се називају адипоцити. Депои масти су битан извод потенцијалне хемијске енергије. Масти су депоноване у облику триглицерида (преко 99%), који су грађени од глицерола и масних

киселина. Глицерол триглицерида потиче од глюкозе, која се допрема до адипоцита путем крви. Масне киселине се у мањем обиму синтетишу у адипоцитима из глюкозе, док у знатно већем обиму допремају путем крви, помоћу хиломикона и VLDL липопротеина. Триглицериди из липопротеина се хидролизују помоћу липопротеин липазе, када се ослобађају масне киселине, које улазе у адипоците. Наведени процеси су суштина липогенезе (слика 12). До липолизе долази када триглицериди напуштају адипоците после хидролизе и раздвајања на глицерол и слободне масне киселине. Слободне масне киселине граде физички комплекс са албуминима. У даљем процесу долази до активације масних киселина на ендоплазматичном ретикулуму, а потом и оксидације масних киселина у митохондријама, при чему се ствара енергија (АТФ и топлотна).



Слика 12: Липогенеза у адипоцитима (ТГ-триглицериди, СМК-слободне масне киселине, МГ/ДГ – моно/диглицериди, ЛПЛ-липопротеин липаза; МКСоа- ацил ензим масних киселина, хило-хиломикрони, G-6-P глюкозо-6-фосфат)

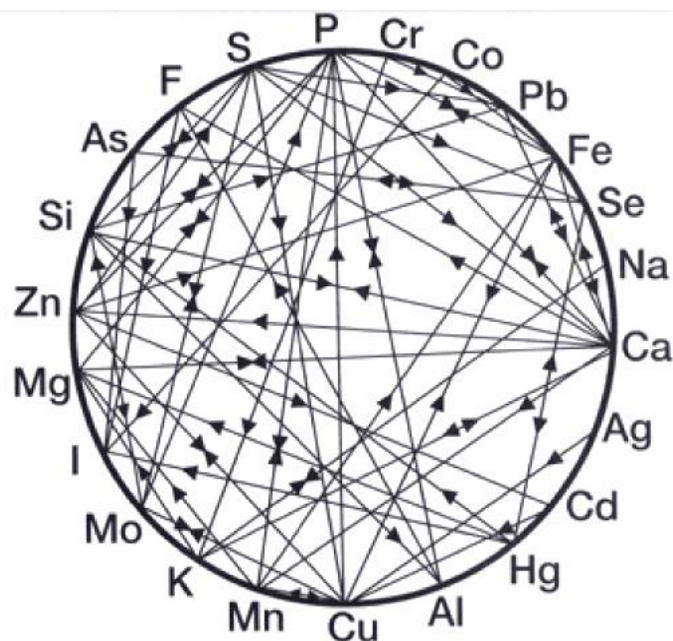
Процес оксидације масних киселина назива се бета-оксидација, у којој се сукцесивно од масне киселине одваја по два угљеникова атома у виду ацетил-КоА (који се метаболише до угљен-диоксида и воде). Међутим у раној лактацији или у пикну лактације, када је унос хране мањи у односу на потребе смањује се концентрација оксалацетата. Како је оксалацетат неопходан за метаболисање ацетил-СоА, његовим недостатком доћи ће до нагомилавања ацетил-КоА и стварања ацетонских (кетонских тела): ацетоацетата, бета-хидроксибутирата и ацетона. Овакви процеси уводе краве у обољење које се назива кетоза.

3.5 Метаболизам минерала и витамина

Подела минералних материја на макро и микроелементе настала је из њихове заступљености у организму. Макроелементи су минералне материје заступљене у концентрацији већој од 100мг/кг телесне масе и у њих се убрајају: Са, Mg, К, Na, Cl, SO_4^{2-} и PO_4^{3-} . Микроелементи су минералне материје заступљене у концентрацији мањој од 10мг/кг

телесне масе и у њих се убрајају: Fe, Cu, Zn, Mn, J, F, Se, Co и др. Сви наведени минерали имају значајну улогу у метаболизму крва. Опште физиолошке улоге минерала су: давање потпора и чврстине скелету и мускулатури, одржавање ацидо-базног статуса, одржавање колоидо-осмотског притиска, улаз у интегрални састав значајних ензима и активних биомолекула. У перипарталном периоду посебно је значајан метаболизам калцијума, обзиром да се он троши производњом млека, а хипокалцемија доводи до значајних промена у метаболизму и парезе код крва. У истом периоду за нас је посебно битан метаболизам микроелемената са аспекта заштите организма од оксидативног стреса коме су тада крве јако изложене. Испитивања на пољу инсулинске резистенције код крва показују значај фосфора у процесу усвајања глукозе.

Микро и макроелементи ступају у међусобну интеракцију, па њихов однос у храни мора бити избалансиран, како би њихово метаболисање, које започиње апсорпцијом унете хране било адекватно. Познато је да вишак Са и/или Р омета апсорпцију и повећава екскрецију минерала, који се налази у мањој количини, да вишак магнезијума омета метаболизам калцијума, вишак цинка омета метаболизам бабра, док је бакар потребан за адекватно искоришћавање гвожђа, али ако је у сувишку смањује његову апсорпцију. Интеракција минерала приказана је на слици 13. Приликом разматрања интеракције између минерала и њихова апсорпција треба имати на уму да она зависи од много фактора, а битан фактор је и статус одређеног минерала у организму.



Слика 13: Интеракција између минерала

Витамины су супстанце које организм не може да ствара сам и које се уносе храном, делују у малим концентрацијама, као катализатори биолошких реакција и учествују у свим животним процесима. Сам израз витамин значи животни амин, а осмислио га је пољски научник *К.Функ*. Овај научник је пронашао В1 витамин (тиамин), што је једињење богато азотом, па га је сврстао у аминне. Данас се зна да су витамини хемијски хетерогена група органских једињења. Витамини се деле на витамине растворљиве у мастима (А, D, Е, К) и витамине ратворљиве у води (С, В комплекс, Рр, Н, пантотенска киселина, липонска киселина). Хидросолубилни витамини, осим витамина С, испољавају своју физиолошку активност као коензими, док се о физиолошком дејству липосолубилних витамина мање зна, али они свакако нису састојци коензима. У литератури је познато и добро документовано који поремећаји здравља настају као последица дефицита витамина: дефицит витамина А

(ноћно слепило, смањена отпорност на инфекције, поремећај раста, нервни симптоми), дефицит витамина D (рахитис, остеомаластија), дефицит витамина E (дистрофија мишића, поремећај репродукције), дефицит витамина K (поремећај коагулације), дефицит витамина B1 (бери-бери, полинеуритис), дефицит витамина B2 (болести коже и очију), дефицит витамина B3 (пелагра, болест црног језика), дефицит витамина B5 (болести коже и очију, неуролошки знаци), дефицит витамина B6 (анемија, дерматитис), дефицит витамина B7 (анемија, дерматитис, неуролошки знаци), дефицит витамина B9 (анемија, поремећај репродукције), дефицит холина (масна дистрофија јетре), дефицит витамина B12 (анемија, успорен раст, репродуктивни поремећаји), дефицит витамина C (скорбут). Са аспекта перипарталног периода код крава посебно су значајни следећи аспекти биолошког деловања витамина: утицај витамина D на метаболизам калцијума и фосфора, утицај витамина A на репродуктивну ефикасност путем уноса бета-каротена, утицај витамина B комплекса на метаболизам органских материја и утицај витамина E у антиоксидативној заштити. Велики број истраживања се бави утицајем витамина на имунолошке реакције и заштиту од инфекција код крава у перипарталном периоду, као и на репродуктивну ефикасност.

Калцијум, фосфор и витамин D – Калцијум се у храни налази у форми нерастворљивих соли или у органском облику. Под утицајем желудачног сока стварају се растворљиве соли калцијума, који се потом апсорбује из танких црева. Слизница танког црева богата је калцијумовим каналима, преко којих се апсорбује овај минерал, уз предходно повезивање са калцијум везујућим протеином (*eng., calbindin*). Од укупног калцијума у организму 99% се налази у оквиру скелетног система, а 1% у крвотоку. У крвотоку се калцијум налази као јонизовани, везан за албумин и у врло малој количини везан за цитрат. Функционална својства показује јонизовани калцијум, који чини око половине калцијума у крви. Он испољава функционална својства јер има способност дифузије кроз ткива, за разлику од калцијума који је везан за албумине и даје велике молекуле. На вредност калцијума утиче више фактора: количина калцијума у храни, количина фосфата у храни (обрнуто пропорционално), статус пара-тиреоидне жлезде и витамина D, концентрација албумина и ацидоза (повећава концентрацију јонизованог калцијума). Физиолошке улоге калцијума су следеће: изградња матрикса костију и зуба, пренос нервних импулса, мишићна контракција, активација бројних регулаторних ензима у ћелији (секундарни гласник). Излучивање калцијума врши се преко урина и фецеса, али у занемарљивој количини. У перипарталном периоду често постоји субклиничка или клиничка хипокалцемија код крава, која настаје као последица промена у лучењу паратиреоидног хормона. Клиничка хипокалцемија се јавља у форми пуерпералне парезе крава. Међутим, хипокалцемија у субклиничкој форми има везе са смањеним апетитом код крава, развојем метаболичког стреса и инсулинске резистенције. Све наведено, доводи до пада производње млека код крава. Поред наведеног, калцијум има велики значај у имунолошким реакцијама, па субклиничка хипокалцемија у перипарталном периоду може бити у вези са повећаним ризиком за настанак различитих инфекција, пре свега инфекције млечне жлезде (маститиса).

Фосфор се у организму налази у облику фосфата (соли фосфорне киселине) и разматра се заједно са калцијумом због њихове значајне интеракције и сличних регулаторних механизма којима подлежу. Слободни фосфат се апсорбује из дигестивних органа путем активног транспорта. У организму фосфат може да се веже за органске молекуле (органични фосфат) или реагује са минералним ањонима када га називамо неорганични фосфат. У свакодневном лабораторијском раду за процену статуса фосфора одређује се неорганични фосфор. Фосфор се излучује из организма путем бубрега. Фосфати су интрацелуларни катјони. Улога фосфата је у изградњи шећерне (фосфатне) компоненте ланца DNK и RNK, неопходан је за синтезу фосфолипида биолошких мембрана а нуклеозид трифосфати (ATP) је главни извор метаболичке енергије за већину животних процеса. Мањак фосфата је у вези са смањеним

стварањем АТФ-а, што је веома значајно за перипартални период када краве имају проблем због дефицита енергије. Такође, уколико концентрација фосфора опада током апликације глукозе, значи да се глукоза добро користи за енергетске потребе периферног ткива. Вишак фосфата доводи до деминерализације костију због утицаја на паратиреоидну жлезду.

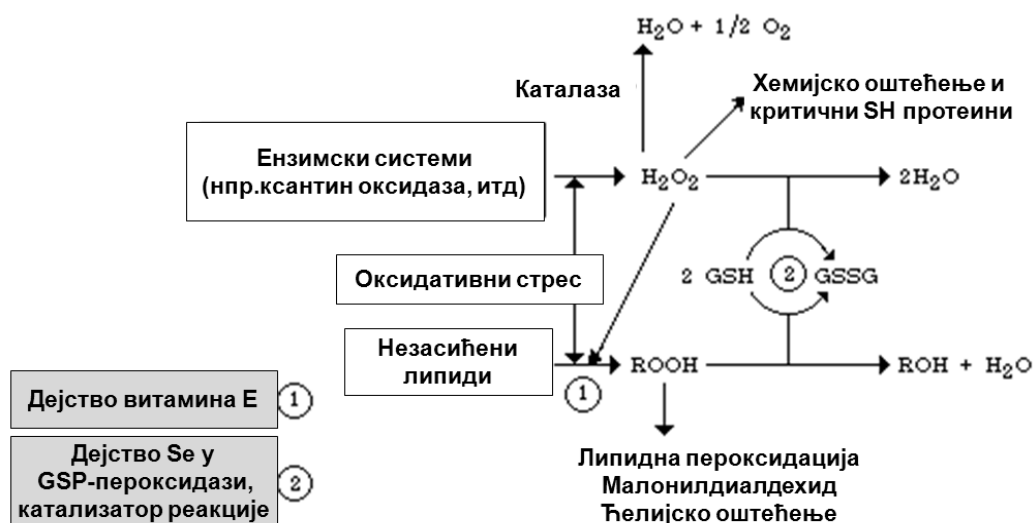
Витамин D (ергостерол) је стероидни хормон. Он настаје у кожи из прекурсора, под деловањем сунчеве светлости. Провитамин витамина D се налази у храни и то као D2 витамин из биљне хране, док се у храни анималног порекла налази D3 витамин. Витамини D2 и D3 се метаболишу најпре у јетри, када настаје 25-хидроксиолекалциферол, а потом у бубрезима када настаје 1,25-дихидроксиолекалциферол. Друга хидроксилација у бубрезима је под контролом ензима 1-алфа хидроксилаза, на који утиче хормон параштитне жлезде, пад фосфатемије, концентрација пролактина, естрадиола и хормона раста. Витамин D повећава апсорпцију Ca из дигестивних органа, повећавају њихову мобилизацију из костију и реапсорпцију из бубрега. Идентично утиче и на фосфате. Недостатак овог витамина доводи до остеомалације, остеопоозе и рахитиса, јер се недостатком витамина D смањује концентрација Ca, када паратиреоидни хормон врши мобилизацију Ca из костију уз опадање вредности фосфатемије. Дакле, као последица недостатка витамина D постоји поремећај минерализације костију, који се додатно компликује деловањем паратиреоидног хормона, који ремоделира кост, како би се одржала концентрација Ca у крви.

Магнезијум – Магнезијум је интрацелуларни катјон. Апсорбује се најпре у бурагу преко система активног транспорта. Даља апсорпција се врши у цревима, помоћу пасивног процеса. Вишак соли магнезијума изазива осмотску дијареју. Готово 60% магнезијума се налази у костима. У крвотоку се магнезијум налази везан за албумин (трећина), док је остатак јонизован (две трећине). Концентрација магнезијума не зависи од деловања хормона нити ацидо-базног статуса. Међутим, вишак калијума у храни смањује концентрацију апсорбованог магнезијума. Вишак магнезијума се регулише елиминацијом путем бубрега. Често се у лабораторијском налазу види вишак магнезијума која прати мањак калцијума, јер се путем млека губи значајно већа количина калцијума и врло мало магнезијума. Због тога је хипермагнезијемиа лабораторијски налаз који је чест код млечне грознице. Вишак магнезијума је у вези са смањеном мишићном раздражљивошћу. Мањак магнезијума доводи до мишићне тетаније, што је у вези са уносом хране на паши односно уносом свеже траве. Веома је значајна улога магнезијума у функционисању великог броја ензима. Сматра се да је магнезијум кофактор у процесу активирања преко 300 ензима који регулишу реакције енергетског метаболизма, метаболизам протеина и нуклеинских киселина. Смањење концентрације магнезијума током стресних реакција повећава реакцију катехоламина и кортизола на стресне стимулусе. Овај податак је занимљив јер код крава у перипарталном периоду постоји стресна реакција. Нађена је снижена концентрација магнезијума код маститиса крава.

Натријум, калијум, хлориди и бикарбонати – Натријум је главни катјон екстрацелуларне течности, док је калијум главни катјон интрацелуларне течности. Са друге стране, хлориди су главни ањони екстрацелуларне течности, а бикарбонати су ањони и екстра и интрацелуларне течности. Натријум се уноси највише у облику соли NaCl. Натријум и хлориди се апсорбују из танких црева, а показују међусобно синергистичко деловање. Натријум се ресорбује у процесу котранспорта са глукозом и аминокиселинама, а други начин ресорпције је размена са јонима водоника из крви, који потичу из дисоцијације угљене киселине, када се ствара бикарбонатни ањон као производ реакције. Натријум и хлориди лако дифундују кроз ћелијске мембране. Непрекидна размена K и Na јона се врши између интра и екстрацелуларног простора преко Na/K пумпе. На овај процес се троши готово половина енергије у условима базалног метаболизма. Постоје и други измењивачи: Na/H, Na/K/2Cl, Na/Cl итд. Натријум и калијум се излучују путем бубрега, а хлориди и бикарбонати се излучују путем желудачног сока или у процесима респирације. Натријум има

значајну улогу у одржавању изојоније и одржавања крвног притиска, у процесу биоелектричне раздражљивости, а посебно је значајна његова метаболичка улога у процесу транспорта глукозе и аминокиселина кроз мембране. Губитак натријума је изражен приликом маститиса крава. Калијум има значајну улогу у регулацији осмотског притиска, одржавању тонуса мишића, а позитивно утиче на каталитичко дејство многих ензима.

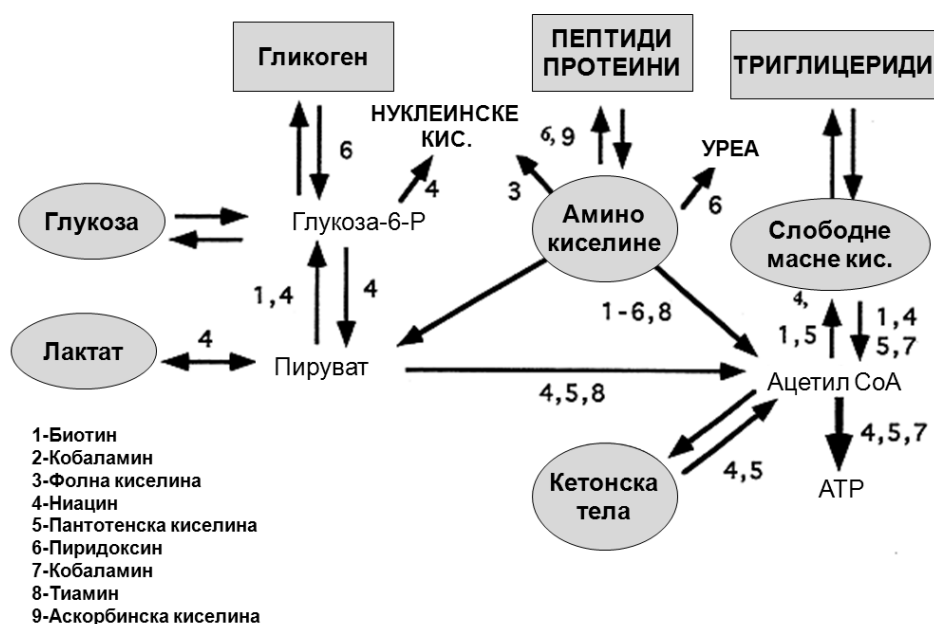
Селен и витамин Е – Концентрација селена у храни значајно зависи од концентрације селена у земљишту, па је изучавање метаболизма селена од посебног значаја за многе географске регије. Познато је да су јужни крајеви Србије дефицитарни у селену, а посебно области сјеничко-пештерске висоравни. Одавно је познато да је селен у већим количинама токсичан, а његова биолошка својства постала су позната тек средином двадесетог века. Селен се налази у форми соли селена (селенит и селенат) или као селенометионин. Коришћење селена из хране зависи од биолошке расположивости селена, која се добија тако што се апсорпција селена пореди са апсорпцијом из натријум-селенита. Танка црева апсорбују селен, а најбрже се реапсорбује у илеуму. У лумену црева селен реагује са редукованим глутатионом и формира се селенодиглутатион од кога се даље формира глама-глутамил трансфераза, који улази у ентероците. Селен се путем кви транспортује у ткива преко селенопротеина П, који се синтетише у јетри, а излучује се путем уринарног система и плућа. У организму се селен у грађује у селенопротеине, које садрже селеноцистеин: глутатион пероксидаза, јодотиронин дејодиназа, тиоредоксин редуктаза, селенофосфат синтетаза и други селено протеини. Функција ових протеина је у антиоксидативној заштити организма, односно у заштити организма од слободних радикала насталих током оксидативног стреса. Селен има посебан однос са витамином Е у функционалном смислу, јер витамин Е инхибира стварање хидроксипероксида, па синергистички делује са глутатион-пероксидазом и врши уштеде овог ензима, смањујући потребе за селеном. Функционална веза између витамина Е и селена приказана је на слици 14. Апсорпција витамина Е врши се после емулговања масти у цревима, када се овај витамин уграђује у хиломикроне и преко лимфотока одлази у крвоток. У јетри улази у састав VLDL липопротеина (липопротеини врло мале густине) и као такви доспевају у циркулацију. Овај витамин се може депоновати у оквиру масних капљица адипоцита. Витамин Е је чистач слободних радикала који могу да оштете ћелије. Његова улога је посебно значајна у процесу заштите организма од инфламаторних процеса. Низак ниво селена и витамина Е погоршава маститис и метритис код крава. У раној лактацији се повећано користе липиди у метаболичке сврхе и врши се



Слика 14: Функционална веза селена и витамина Е код оксидативног стреса

оксидација масних киселина. Због оксидативног стреса у раној лактацији ствара се и одређена количина малонилдиалдехида, што је пероксид липидне оксидације. Краве са оптималном концентрацијом селена и витамина Е показују много нижу концентрацију малонилдиалдехида. У наведеним реакцијама и витамин Е постаје слободни радикал, али се редукује помоћу глутатиона, витамина С и других молекула.

Улога минерала и витамина у метаболизму органских материја, инфламацији и репродукцији – У великом броју истраживања перипарталног метаболизма крвава доказује се утицај витамина на метаболичке процесе. Истраживања у *in vivo* и *in vitro* условима показују да ниацин (В3 витамин) дат у периоду засушења смањује степен липидне мобилизације, што се огледа у смањеној концентрацији неестерификованих масних киселина у крви крвава током ране лактације. Поред наведеног, код крвава пре тељења опада концентрација глукозе, док нема промене у концентрацији инсулина. Ови резултати показују да употреба ниацина помаже у заштити перипарталног метаболизма, тако да редукује резистенцију ткива на инсулин. Познато је да ниацин помаже у превенцији кетозе код крвава, управо због тога што помаже у употреби глукозе и кетонских тела у периферним ткивима крвава. Употреба холина код крвава смањује степен акумулације триглицерида у хепатоцитима у периоду ране лактације, која настаје као резултат обраде већих количина неестерификованих масних киселина, које су дошле крвотоком из масних депоа. Утицај хидросолубилних витамина на метаболизам угљених хидрата, масти и протеина приказан је на слици 15. Када говоримо о инфламаторном одговору ткива познато је да број соматских ћелија у млеку крвава (који је повећан код инфламације вимена) негативно корелира са концентрацијом селена и цинка, али и витамина Е и С. Концентрација витамина А је нижа код крвава са израженим инфламаторним профилем који се одликује порастом концентрације протеина акутне фазе, падом концентрације холестерола и променама у леукоциној формули у правцу упале. Веома добро је потврђена чињеница да краве са смањеном концентрацијом витамина А и Е чешће пате од заостајања постелице и оваријалних циста. Апликација биотина код крвава редукује настанак шепавости као последица обољења беле линије папака. Ово обољење је у вези са субклиничким ламинитисом, када се продукује рожина слабијег квалитета па слаби веза између табана и носеће линије. Апликација минерално-витаминских комплекса позитивно утиче на продуктивне особине крвава (производња млека и репродуктивна својства).



Слика 15: Утицај хидросолубилних витамина на метаболичке процесе

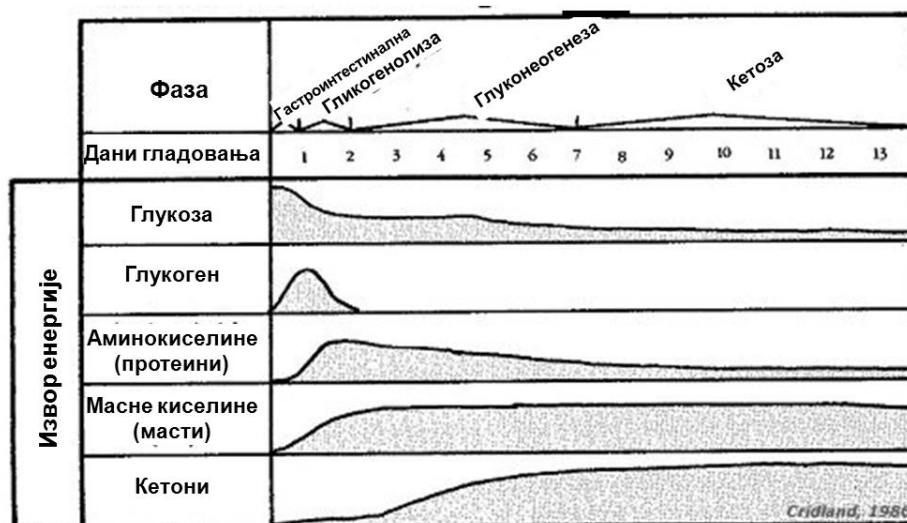
3.6 Енергетски метаболизам и енергетски биланс

Енергија се у организму ослобађа у виду хемијске енергије (АТФ) и топлотне енергије. У организму се свакодневно врши претварање енергије из једног облика у други и то: из хемијске у топлотну (оксидација масти, глукозе или аминокиселина), претварање хемијске у механичку енергију (мишићни рад) и претварање хемијске енергије у електричну (невни импулс).

Главни извор енергије је унета храна. Хемијска енергија хране се назива бруто енергија, која се одређује сагоревањем хране у колориметријској бомби. Масти садрже 2,5 пута више енергије од угљених хидрата. Протеини имају већи садржај бруто енергије од угљених хидрата хране. Садржај бруто енергије заузима типичне следеће вредности: 4,1 за угљене хидрате, 5,7 за протеине и 9,4 за масти (kcal/g). Разлике у бруто енергији хранљивих материја варирају обрнуто пропорционално са односом молекула угљеника према водонику (C/H) и садржајем O и N. Маст захтева више кисеоника за оксидацију и ослобађање више топлоте у процес. Од бруто енергије један део се губи фецесом, а други део улази у организам и назива се сварљива енергија. Приликом уноса кабасте хране преживари изгубе фецесом 40-50% енергије, док се приликом уноса концентрата губи 20-30% енергије. Од сварљиве енергије један део се губи излученим урином и гасовима, а остатак се назива метаболичка енергија. Садржај метаболичке енергије у неком храниву и obroку одређује се тзв. хранидбеним огледима, када се краве стављају у посебне кавезе конструисане тако да сакупљају фецес, урин и гасове (метан). Постоје бројни фактори који утичу на вредност метаболичке енергије, а најважнији је степен губитка енергије фецесом. Млевање и пелетирање кабастих хранива доводи до пораста губитка енергије у фецесу. Теоретски се овај губитак може надокнадити деловањем на микрофлору бурага у циљу смањења продукције гасова (метана). Конзумирање хране је праћено губицима енергије, како хемијске тако и топлотне. Топлота која се одаје конзумирањем хране настаје као последица одавања топлоте у процесу ферментације (што је посебно битно код преживара), варења, апсорпције, формирања продуката и биосинтезе и екскреције. Посебно се разматра и топлотна енергија значајна за процес терморегулације. Када се од метаболичке енергије одузме пораст топлоте приликом конзумирања хране добија се нето енергија. Нето енергија је део енергије који је у потпуности доступан организму за одржавање свих животних процеса. Нето енергија се употребљава за базалне односно уздужне потребе организма, претежно за рад унутар организма и ослобађа се из организма у облику топлоте. Нето енергија, која је потребна за производњу млека код крава бива депонована у организму или га напушта у форми хемијске енергије. Количина овако употребљене енергије представља енергију ретенiranу у организму. Мерење производње топлоте и ретенције енергије у организму врши се на два основна начина: директном калориметријом – када се животиња ставља у посебно конструисане колориметре (херметички изоловане коморе) и индиректном калориметријом – када се врши процена одавања топлоте на основу промета гасова. Када се животиње ставе у херметички изоловане коморе хране се количином хране, која је довољна за базални метаболизам, да би се утврдило колико се топлоте произведе у базалном метаболизму. Животиње се затим хране са увећаном количином хране, да би се утврдило колико топлоте расте услед повећаног конзумирања хране, јер базални метаболизам остаје на истом нивоу. Ова испитивања се могу вршити са комплетним obroком или појединачним хранивима и врло су скупа због сложене опреме. Током индиректне калориметрије врши се анализа гасова после стављања животиње у респирационе коморе. У овим затвореним системима се мери респираторни коефицијент, који представља однос између запремине произведеног угљендиоксида и утрошеног кисеоника. Ова мера је значајна, јер се у процесу оксидације органских материја троши кисеоник а производи угљендиоксид. Респираторни количник за

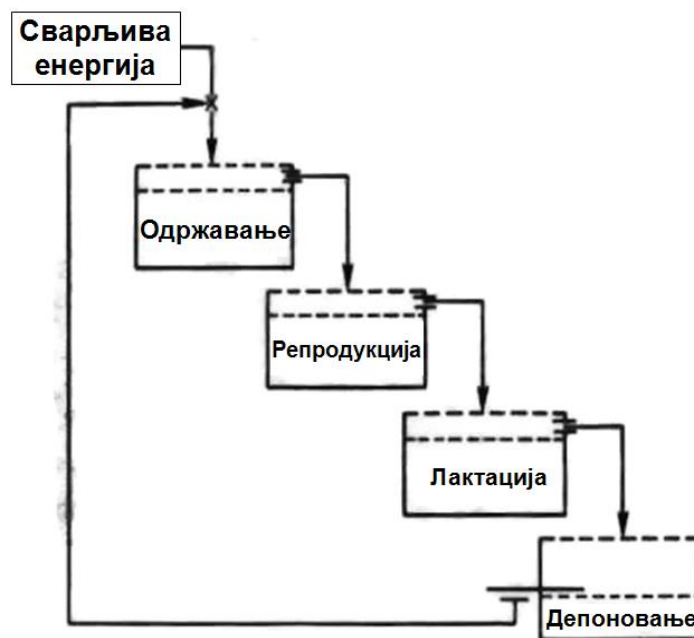
угљене хидрате износи 1, за протеине 0,8 и за масти 0,7. Одређивање респираторног количника нам омогућује да видимо које органске материје у организму јединка трожи за задовољење потреба. Повећање респираторног коефицијента око вредности 1 и преко указује на повећању потрошњу угљених хидрата, а смањену употребу липида, када долази до таложења масти и гојења. Обзиром да под истим условима температуре и притиска исте запремине гасова имају исти број молекула, производњу угљендиоксида и потрошњу кисеоника приликом сагоревања неке оргнске материје можете проценити помоћу класичних хемијских формула, када знамо да се све материје распадају до угљендиоксида, воде уз ослобађање енергије. Ретенција енергије се може израчунати и ретенцијом азота и угљеника, што је посебно значајно за животиње у порасту, када се азот депонује у протеинима а угљеник у мастима. Телесни прираст и телесна маса нису најбољи показатељ ретенције енергије, а овај проблем је делимично решен тако што је ретенција енегије код крава израчуната у форми млека и овај део енергије се зове нето енергија за лактацију.

Када говоримо о метаболизму енергије код крава у перипарталном периоду постоји метаболички стрес који се одликује негативним енегетским билансом. Сазнања о овим променама настала су оценом телесне кондиције и ухрањености крава, и мерењем у крви концентрације метболита који се користе као метаболичко гориво, а то су глукоза, неестерификоване масне киселине и кетонска тела. Овај проблем настаје као последица, јер краве из периода засушености, када су уносиле количину хране која је довољна за уздржне потребе и гравидитет, улазе у период лактације када је потребно да у кратком року унесу вишеструко веће количине енергије у организам. Поред наведеног, долази до бројним ендокриних и других измена које врше преусмеравање метаболизма ка одржавању лактације, што додатно утиче на настанак метаболичког стреса. Без обзира на механизме, можемо рећи да код крава у раној лактацији постоји одређено гладовање. Метаболичке промене током гладовања приказане су на слици 16. Из података приказаних на слици јасно се види да током гладовања опада концентрација глукозе. Организам покушава да задовољи потребе за глукозом разградњом гликогена, али су ове резерве мале и брзо се троше. Тада глуконеогенеза постаје механизам којим се обезбеђује глукоза као главни извор енергије. У тим процесима се користе глуконе аминокиселине, па концентрација протеина почиње да опада, а почињу да се троше и масни депои када расте концентрација масних киселина и кетонских тела, а организам улази у стадијум кетозе. Кетоза је један од најзначајнијих поремећаја метаболизма код крава у перипарталном периоду. Оцењивање телесне кондиције као показатеља енергетског статуса неопходно је за разумевање физиологије и патофизиологије целокупног метаболизма крава у перипарталном периоду.



Слика 16: Кретање метаболита и метаболички процеси током гладовања

Расподела и утрошак енергије у организму се значајно мењају када је животиња под стресом. Стрес се може дефинисати као стање животиња у којем се повећано троши енергија за савладавање неког спољашњег или унутрашњег фактора који се назива стресоген. У стресној реакцији је значајно да организам преживи, па ће због тога за савладавање стреса организам користити пре свега оне делове енергије који су намењени за производњу, а тек потом оне делове енергије које су намењени одржавању процеса у организму. Због тога, код млечних крава, када на њих делује одређени стресоген, најпре настају проблеми са смањеном производњом млека и репродукцијом. Ако се животиња не адаптира квалитетно на стрес и даље ће трошити енергију, која је намењена за одржавање животинх процеса, што је значајан предуслов за развој различитих болести. Код високоселекционисаних крава постоје одређене специфичности у хормонском систему, тако да ове краве имају хормонски систем који подсећа на хормонски систем крава које су изложене хранидбеном стресу (недовољан унос хране): виша концентрација соматотропног хормона и нижа концентрација IGF-I (због смањеног анаболичког деловања соматотропног хормона), нижа концентрација глукозе и нижа концентрација инсулина (инсулин је једини пави анаболички хормон). Истовремено, код високопродуктивних крава концентрација кортизола је значајно виша у односу на краве, које дају мање количине млека. Овакав хормонски систем је неопходан како би се глукоза усмерила ка млечној жлезди. Из свега наведеног, закључујемо да су високоселекционисане краве много више склоне катаболизму, па ће оне знатно лакше покренути катаболичке процесе како би се у организму добила довољна количина енергије за савладавање одређених стресогена. У условима израженог катаболизма најпре ће опасти производња млека а биће умањена и репродуктивна ефикасност, што негативно утиче на економски аспект узгоја говеда и мотивисаност произвођача. Због тога, ветеринари и технолози на фарми морају да познају метаболизам крава, услове и којима живе и потребе за квалитетну производњу. Енергетски приоритети приказани су на слици 17.



Слика 17: Енергетски приоритети код преживара

3.7 Улога хормона у регулацији метаболизма

Инсулин – Инсулин је најважнији анаболички хормон, који учествује у метаболизму угљених хидрата, масти и протеина. Он поспешује употребу глукозе као извора енергије у ћелијама, тако што повећава број транспортних протеина за глукозу у ћелијској мембрани. Када инсулин делује концентрација глукозе опада у крвотоку, јер глукоза улази у ћелије. GLUT транспортни протеини омогућају да глукоза уђе у ћелију. Међутим, у нервним ћелијама, ентероцитима, еритроцитима и леукоцитима инсулин не утиче на унос глукозе. Инсулин регулише гликемију на неколико начина: а) стимулише активност ензима хексокиназе чиме се повећава преузимање глукозе из крви од стране хепатоцита, б) инхибира активност ензима фосфорилазе, који доводи до хидролизе гликогена и ослобађања молекула глукозе у крв, ц) стимулише активност ензима гликоген-синтетазе чиме се повећава полимеризација глукозе у молекул гликогена, д) инхибира активност ензима глукозо-6-фосфатазе који катализује реакцију ослобађања глукозе од фосфатног остатка и њен одлазак из ћелија у крвоток. Инсулин утиче на искоришћавање глукозе у периферном ткиву и има значајну улогу у претварање глукозе у масне киселине у јетри, које се даље депонују у масном ткиву. Поред наведеног, инсулин инхибира активности које би довеле до катаболизма масти из депоа. Када говоримо о метаболизму протеина инсулин стимулише активни транспорт аминокиселина кроз мембрану ћелије и стимулише синтезу протеина у ћелијама инхибирајући процесе глуконеогенезе из глукостатичких аминокиселина. Стимулација синтезе протеина доводи до позитивног азотног биланса и раста, па се у овом смислу деловање инсулина може поистоветити са деловањем хормона раста. Код крава је карактеристично да се глукоза користи у млечној жлезди без деловања инсулина. У перипаралном периоду, како би се уштедела глукоза и усмерила ка вимену, а смањено обим коришћења глукозе у ткивима долази до развоја инсулинске резистенције. Преусмеравање глукозе ка вимену и производња су приоритет јер су дугогодишњом селекцијом крава добијене најквалитетније расе у производњи млека. Овај феномен се код млечних крава одликује смањеним лучењем инсулина и смањеном осетљивошћу ткива на инсулин. Метаболичка последица која настаје односи се на повећану мобилизацију липида у енергетске сврхе и повећану кетогенезу, што представља метаболички стрес и уводи краву у различите поремећаје здравља у раној лактацији. О овим адаптационим процесима ће бити речи у поглављама које следе. Интересантно је напоменути да у оку топлотног стреса код крава расте концентрација инсулина обзиром да се умањује учешће масних киселина у енергетске сврхе, а повећава се учешће глукозе, чије сагоревање даје много мање метаболичке топлоте. Као последица повећања концентрације инсулина и потрошње глукозе за енергетске потребе ткива опада производња млека, јер глукоза као прекурсор лактозе долази до вимена у мањем обиму.

Глукагон – Глукагон је катаболички хормон који стимулише разградњу гликогена из хепатоцита, чиме се повећава концентрација глукозе у крвотоку. Овај хормон стимулише и разградњу масти (липолитико дејство). У јетри стимулише стварање глукозе из лактата, глицерола и аминокиселина које потичу из скелетних мишића, али не утиче на разградњу гликогена у мишићима. Глукагон има кетогено дејство. Испитивања показују да код крава у раној лактацији, храњених већом количином концентрата, постоји изражена кетогенеза уз пад концентрације инсулина и пораст концентрације глукагона, а овакво стање код крава доводи до предиспозиције ка различитим метаболичким поремећајима.

*Хормон раста (соматотропни хормон, *STH*)* – Хормон раста испољава опште анаболичко дејство на метаболизам протеина са позитивном билансом азота и порастом ћелије. Он смањује употребу аминокиселина у енергетске сврхе и повећава унос аминокиселина у ћелије, уз смањење катаболизма аминокиселина у ћелијама. Са друге стране, хормон раста подстиче мобилизацију масних киселина и укључивање масних

киселина у метаболичке токове којима се обезбеђује енергија. Употреба масти у енергетске потребе изазива кетогенезу, па је хомон раста кетоген. Код млечних крава у раној лактацији анаболички утицај хормона раста се може испитати индиректно одређивањем концентрације инсулину сличног фактора раста I (IGF-I). Како концентрација овог фактора опада у раној лактацији, долазимо до закључка да се умањује анаболички ефекат хормона раста. Са друге стране, у периоду ране лактације значајно расте концентрација хормона раста, што позитивно корелира са мобилизацијом липида. Обзиром да IGF-I потиче пре свега из јетре, смањена концентрација овог фактора а пораст СТН може бити показатељ ризика за настанак масне инфилтрације јетре и кетозе. У метабоизму угљених хидрата хормон раста доводи до пораста концентрације глукозе у крви индиректно, тако што смањује број инсулинских рецептора у мембрани ћелија у којима се врши потрошња глукозе у енергетске сврхе.

Тиреоидни хормони (Т3-тријодтиронин и Т4-тироксин) – Тиреоидни хормони дифундују кроз мембрану готово свих ћелија и долазе до једра где после везивања делују на ДНК и експресију специфичних гена. Да би се обезбедила биолошка ефикасност ових хормона потребно је да се пре непосредног контакта са ћелијом изврши конверзија Т4 хормона у Т3 хормон, који има значајно већи афинитет за рецепторе него Т4 хормон. Тиреоидни хормони показују калоригени ефекат. Тај ефекат проистиче из чињенице да тиреоидни хормони повећавају унос и коришћење кисеоника у ћелијама, када се повећава ниво оксидационих процеса и синтеза енергије у облику АТФ, а са друге стране стимулише активност Na^+ - K^+ АТФ-азе везане за мембрану када се повећано троши енергија. Хормони штитне жлезде делују анаболички на метаболизам протеина, али њихово деловање може бити и катаболичко уколико постоје такве енергетске потребе у организму. Обзиром да Т3 и Т4 повећавају базални метаболизам, они ће повећати апсорпцију глукозе у цревима, стимулисаће глуконеогенезу и гликолизу у ћелијама јетре. Хормони штитне жлезде повећавају обим оксидације масних киселина уз губљење телесне масе. Смањење концентрације тиреоидних хормона у периоду засушења и нижи однос Т3/Т4 хормону доводе до предиспозиције код краве за настанак масне јерте, обзиром да ови хормони имају улогу у синтези и лучењу холестерола. Холестерол се из јетре лучи у облику VLDL холестерола, а смањење интензитета овог процеса је у вези са акумулацијом масти у хепатоцитима.

Глукокортикостероиди (кортизол, кортизон, кортикостерол) – Глукокортикоиди су хомони коре надбубрега који делују на рецепторе у цитоплазми ћелије, а потом испољавају ефекат на процесе у њима. Ови хормони утичу катаболички на метаболизам протеина, како би се повећала концентрација аминокиселина у крви. Аминокиселине одлазе до јетре и у процесима дезаминације и трансаминације се метаболишу и под дејством глукокортикоида улазе у глуконеогенезу. Глукокортикостероиди на тај начин стимулишу глуконеогенезу. Поред наведеног, стимулација глуконеогенезе од стране глукокортикостероида настаје као последица деловања ових хомона на процес ослобађања глукозе од гликогена и процесе синтезе гликогена. Ови хормони су значани у перипарталном периоду јер стимулишу процесе стварања глукозе код крава са кетозом. Ови хормони показују липолитичко дејство, али могу имати и липогени карактери. Посебно је значајно деловање ових хормона у стресу, када глукокортикостероиди подпомажу калоригени ефекат кателамин и глукагона. Ови хормони помажу у липолитичком ефекту глукагона и катехоламина, хормона раста. Глукокортикоиди су хормони стреса, који се повећано ослобађају када делују стресогени, у циљу катаболизма материја, како би оне постале доступне организму у пулу крвотока за брзо искоришћавање у различите метаболичке сврхе. На овај начин се омогућује метаболичка прилагодљивост организма на различите околности. Недостатак глукокортикостероидних хормона је у вези са настанком кетозе код крава, што је у вези са њиховим глуконеогенетским потенцијалом. Међутим, повећана концентрација ових хормона указује

на стресну оптерећеност и омогућује лоше деловање катехоламина који неспецифично и врло брзо расту у току стреса.

Катехоламини, адреналин и норадреналин – Ови хормони су хормони сржи надбубрега, а морфолошки и функционално су повезани са аутономним нервним системом, што је значајно са аспекта одговора метаболизма на болне феномене и стрес, који код крава изазива порођај. Ови хормони стимулишу разградњу гликогена, а имају стимулативно дејство на ослобађање инсулина и глукагона. Такође утичу и на ослобађање масних киселина из масног ткива (норадреналин и адреналин преко бета 1 рецептора), док се блокадом ових рецептора смањује липолизни ефекат. Катехоламини делују стимулативно на ефекте хормона штитне жлезде.

Паратиреоидни хормон – Овај хормон потиче из параштитне жлезде. Веома је значајан за оцавање калцемије код крава у раној лактацији. Паратиреоидни хормон подиже концентрацију калцијумовог јона у плазми уз истовремено смањење концентрације фосфата. Други механизам којим се повећава концентрација калцијума у крви је повећано лучење фосфора мокраћом и повећање реапсорпције калцијума из бубрежних тубула (пад излучивања калцијума мокраћом). Трећи механизам подразумева деловање на ћелије проксималних каналића нефрона, када се повећава формирање активног D витамина. На крају овај хормон повећава број остеокласта и остеолизу уз ремоделирање костију. Недовољна осетљивост паратиреоидне жлезде као последица промена у рН вредности крви у раној лактацији доводи до настанка пуерпералне парезе код крава са хипокалцемијом.

4. ИСХРАНА КРАВА И МЕТАБОЛИЧКИ СТАТУС

Крава је јединствена врста животиња узимајући у обзир грађу дигестивних органа, синергизам са микрофлором бурага и метаболичке токове, што значи да задовољењу њених потреба мора да се прилази са посебном пажњом уважавајући све физиолошке карактеристике. Исхана крава се базира на грубим кабастим хранивима, која не могу бити употребљена за исхрану непреживара, а чијом ингестијом у организму крава настају производи високе биолошке/хранљиве вредности. Висока селекција на млечност и значајан пораст у производњи млека довела је до увођења концентрованих хранива у свакодневну исхрану крава. Због свега наведеног, развила се наука на пољу физиологије исхране, која се бави свим аспектима исхране и то су: потребе крава у хранљивим материјама и енергији, потребе крава у појединим хранилима и технологија исхране у различитим производним процесима. Новија сазнања на пољу ветеринарске биохемије омогућавају да се испита утицај хране и исхране на метаболичке токове у организму и њихову повезаност са настанком поремећаја у продуктивности и здрављу крава. Постоји велики број истраживања, која се баве могућностима да се код крава повећа конзумирање хране, обзиром да је оно ограничено запреминским капацитетом дигестивних органа.

4.1 Потребности крава за хранљивим материјама

Потребности за хранљивим материјама подразумевају потребе за енергијом, потребе за угљеним хидратима, протеинима, мастима, минералима и витаминима као и потребе за водом. Ове потребе се задовољавају узимањем одређеног хранива, па је потребно знати и потребе за одређеним хранивом. За свако храниво које се користи за исхрану крава постоје таблице хранљиве вредности у којима је наведено колико има енергије у храниву, угљених хидрата, протеина масти и састав пепела. Упоредивањем података из таблица и потреба које краве имају, добија се састав оптималног оброка.

Потребности крава могу бити: уздржне, потребе за одржавање живота и производне (продуктивне) потребе за прирастом, порастом плода и лактацијом. Економичност производње млека расте што је учешће за одржавање уздржних потреба мање.

Потребности крава за сувом материјом хране је један од најзначајнијих елемената који обезбеђује квалитетну производњу млека, јер је за остварење максималног производног потенцијала неопходно да краве узимају довољне количине суве материје хране. Телесна маса и висина производње млека имају најзначајнији утицај на потребе за сувом материјом хране. Потребности за сувом материјом се изражавају као проценат од телесне масе. Са порастом телесне масе опада проценат суве материје хране који је потребан приликом производње исте колочине млека. За краву телесне масе од 500 kg, која даје 30 литара млека коригованог на 4% масти потребно је обезбедити суве материје на нивоу 3,9% телесне масе, док је за краву од 800 kg потребно обезбедити 2,9%. Ова промена настаје као последица, јер краве без обзира на телесну масу имају сродне капацитете дигестивних органа, а велико давање суве материје доводи до слабљења узимања и некономичности. Са порастом производње млека расту потребе за сувом материјом, али је тај пораст мање изражен код крава веће телесне

маса. Поштовање ових биолошких потреба доводи до уједначавања телесне кондиције крава и спречава настанак гојазности или мршавости, што негативно утиче на производњу млека и здравље крава.

Уношење суве материје је у директној пропорционалној вези са уносом одређене количине енергије потребне за оптималну производњу млека, репродукцију и одржавање здравља. Недовољна количина енергије у оброку је највећи проблем који се јавља приликом формирања оброка за краве, а највећи део енергије потиче од угљених хидрата. Они чине 50-80% суве материје кабастих хранива. Могу да обезбеде 60-70% енергије потребне за синтезу млека. Угљени хидрати се могу бити: прости шећери (глюкоза и сахароза), резервни угљени хидрати (скроб) и влакна (тзв. структурни угљени хидрати у које спадају целулоза и хемицелулоза). У формулисању оброка данас се користе три значајна термина и то су: кисела детергентска влакна (ADF), коју чине целулоза и лигнин; неутрална детергентска влакна (NDF), коју чини ADF и хемицелулоза и неструктурни угљени хидрати (NSC), који се добијају када се од 100% одузму вредности сирових протеина, NDF, енергетског екстракта и пепела. Потребне код крава за сувом материјом су 19-21% за ADF, 25-28% за NDF (од чега $\frac{3}{4}$ треба да потиче из кабастих хранива). NDF помаже у функционисању бурага, преживању и пуферизовању садржаја бурага, па зато честице из кабастог хранива треба да имају оптималну величину. Као извор енергије могу се користити и масти, али висок сацај масти врши депресију варења целулозе. Дневне потребе крава за енергијом (NEL) се јављају као потребе за одржавање и за производњу млека и израчунавају се према формули: $MJ\ NEL/дан = 0,9752 \times (0,293 \times \text{Телесна маса у } kg^{0,75})$. Дневне потребе за енергијом се увећавају или смањују за 2,2 MJ за сваких 50 kg телесне масе преко односно испод 600 kg. Дневне потребе за енергијом зависе од количине и квалитета млека, коју крава производи. При исхрани младих крава које су још у фази пораста треба задовољити и са тим потребама. Ове потребе су око 4 MJ NEL/дан у првој лактацији и 2 MJ NEL/дан у другој лактацији. Поред угљених хидрата и масти, код млечних крава обезбеђење енергије и довољне концентрације глукозе може да се добити и из протеина, преко процеса глуконеогенезе. Истраживања показују да уколико се 20% потреба за глукозом обезбеђује из аминокиселина чак 1/3 укупног протеина оброка се троши као извор енергије.

Табела 1: Дневне потребе за енергијом за краву од 600 kg у функцији количине произведеног млека и процента млечне масти (Грубић и Адамовић, 2003)

Млеко kg/дан	Масноћа млека %						
	3,50	3,75	4,00	4,25	4,50	4,75	5,00
0	34,6	34,6	34,6	34,6	34,6	34,6	34,6
10	63,2	64,2	65,6	66,6	68,0	69,0	70,1
20	92,5	94,2	97,3	99,8	102,2	104,6	107,0
30	122,9	126,7	130,1	133,9	137,7	141,5	-
40	154,0	159,1	164,3	169,5	-	-	-

Краве дневно узимају 2,1-2,2 kg суве масе оброка на 100 kg телесне масе. У току лактације краве узимају више суве масе, односно око 2,5 kg суве масе на 100 kg телесне (2,5%). Уколико се не задовоље енергетске потребе уводи се концентрат, али треба знати да 1 kg концентрата смањује узимање суве материје хране за 0,5 kg суве материје. Количина суве материје из концентрованог дела оброка треба да буде на нивоу од око 1/3, док ће 2/3 отпадати на суву материју из кабасте хране. Уколико је оброк добро избалансиран краве од 600 kg која даје 30 kg млека може узимати око 18 kg суве материје дневно, односно око 3 kg

суве материје на 100 kg телесне масе, што чини 3%. Према неким испитивањима краве могу узимати до 4% суве материје. Узимање суве материје опада у засушењу до момента тељења, када постепено расте токком лактације. Због наведеног феномена, често се дешава да крава не може унети довољне количине хране у односу на производне потребе, те се јавља негативни енергетски биланс и метаболички стрес, који је окидач бројних поремећаја здравља и продуктивности.

Потребе у протеинима се разматрају са аспекта протеинског система крава. Протеински систем крава чине: сирови протеини, сварљиви протеини, разградиви протеини, неразградиви протеини и непротеински азот. Приближно 60% силових протеина се разграђује у бурагу и претвара се у амонијак који помаже у синтези властитих протеина буражне флоре, који постају доступни кржавама. Сматра се да оброк високопродуктивних крава треба да садржи 18-19% силових протеина, око 14% у средини лактације и 12% на крају. Иако неко храниво задовољава односе разградивих и неразградивих протеина, мора се мислити и на аминокиселински састав хранива. Аминокиселине у организму крава се добијају из три извора: од протеина синтетисаних у бурагу, од протеина који микроорганизми нису разложили и од ендокриног протеина (који је врло мали, око 50 g на краву од 600 kg). Потребе за протеинима се најефикасније подмирују ако су на нивоу танких црева крава снабдевене есенцијалним аминокиселинама у количини која одговара оним количинама, које се налазе меду и млеку. Као извор непротеинског азота, могуће је користити и уреу, али се она мора строго ограничити на 100 g дневно у раној фази лактације или 200 g касније, због могућих штетних ефеката.

Потребе за макро и микроелементима дефинисане су нормативима који се налазе у бројним светским и домаћим препорукама. Поред препорука о дневним количинама микро и макро елемената постоје и препоруке о максималном уносу, јер многи од њих могу бити или су токсични у сувишку. Обезбеђивање макро и микроелемената се врши из хране али и из додатака у виду минералних и витаминских премикса, чији је састав дефинисан правилницима о минималним условима квалитета. Минерали се кржавама могу додавати у виду минералних соли које се налазе у блоковима, помоћу којих би оне лизањем блокова задовољиле потребе за минералима. Ово је посебно погодно када постоји потерба за натријум-хлоридом. Потребе у минералима приказане су у табели 2. Приликом задовољења потреба за јонима треба мислити на неколико значајних фактора који су карактеристични за преживаре а могу утицати на производњу млека, али и хомеостазу метаболизма јона и ред ендокриних жлезда. Код крава треба првенствено обезбедити однос Са:Р у односу 2:1, али и однос 1,5:1 даје задовољавајуће резултате. Смањење или повећање овог односа доводи до развоја млечне грознице код крава. У лактацији код високопродуктивних крава треба обезбедити учешће Са на нивоу 0,8% суве материје оброка, а за Р је потребно 0,5% суве материје оброка. Други битан фактор је биланс катјона и ањона у храни (БКАО, а у енглеској литератури DCAD – dietary cation-anion difference). Овај биланс се израчунава према следећој формули: $BKAO\ mEq/100g\ CM\ хране = \check{S}(\%Na \times 43.5 + \%K \times 25.6) - (\%Cl \times 28.2 + \%S \times 62.5)C$. Процент минерала у храниву се односи на процент суве материје хране. Препорука је да се у периоду 3-4 недеље пре тељења формира такав биланс између катјона и ањона да буде на нивоу -15 до -10 mEq/100 g суве материје хране. То практично значи да ће храна бити благо кисела. Овакав однос ањона и катјона омогућува интензивнију мобилизацију калцијума из депоа, што појачава производњу млека и смањује ризик од настанка млечне грознице. Ово се постиже додавањем соли, као што су амонијум хлорид, амонијум сулфат или магнезијум сулфат. У условима лактације, овај однос мора бити позитиван и на нивоу 25-40 mEq/100 g суве материје хране. Ово је посебно значајно у условима топлотног стреса, када постоји веће оптерећење киселим продукцима.

Табела 2: Потребе за минералним материјама у односу на суву масу оброка (крава 600kg, производња млека 30kg са 4% млечне масти) (Грубић и Адамовић,2003)

Минерал	Јединица	Препорука
Калцијум	%	0,43-0,77 (0,95)
Фосфор	%	0,28-0,49 ^a
Магнезијум	%	0,20-0,25 (0,30) ^{ab}
Калијум	%	0,90-1,00 (1,3-1,5) ^b
Натријум	%	0,18 (0,5) ^b
Хлор	%	0,25
Сумпор	%	0,20-0,25
Кобалт	mg/kg	0,10
Бакар	mg/kg	10
Јод	mg/kg	0,6
Гвожђе	mg/kg	50
Манган	mg/kg	40
Селен	mg/kg	0,3
Цинк	Mg/kg	40-60

Потребе за витаминима су такође добро познате и стандардизоване кроз бројне препоруке. Витамини се обезбеђују из хране и уз минерално-витаминске премиксе чији квалитет дефинишу правилници о минималним условима квалитета. Потребе у витамину А износе 66.000 IU/kg хране код крава у лактацији и засушењу. Витамин Е треба обезбедити од 100-1000 mg/крава/дан. Када се ради о хидросолубилним витаминима треба рећи да су хранива за краве добар извор ових витамина. Ипак, додавање холина позитивно утиче на синтезу млечне масти. Додавање ниацина у количини од 6-12 g по крави дневно треба започети две недеље пре тељења и наставити 8 недеља после тељења, што ће допринети квалитетнијем искоришћавању енергетских прекурсора, повећању квалитета млека и смањење настанка кетозе код крава.

Потребе за води за млечне краве су такође познате. Воде увек мора бити у довољној количини, обзиром да се највећи број биохемијских реакција одвија у води, да вода има значајна механичка дејства у дигестивном тракту, а обезбеђивање изволемије је један од најзначајнијих задатака хомеостазе. Потребе за водом се израчунавају према следећој формули: $вода (л/дан) = 35,2 + 1,58 \times CM + 0,90 \times M + 0,11 \times Na + 2,64 \times T$, где је CM – килограм конзумиране суве материје, M – килограм млека које крава произведе током дана, Na – дневни унос натријума у грамама и T – просечна дневна температуре ваздуха у °C.

4.2 Хранива за краве

Хранива за краве се могу поделити на основу садржаја хранљивих материја и доступне енергије по јединици тежине или запремине на кабаста (са малим садржајем материје и енергије) и концентрована (са великим садржајем материје и енергије). У кабаста хранива спадају: паша, зелена хранива, сено, силажа, слама и кукурузовина. Концентрована хранива се могу поделити на хранива богата угљеним хидратима и протеинима. Поред наведеног, постоје и додаци храни и смеше.

Паша се врши пуштањем крава на природне или сејане зелене површине, на којима постоје властате траве (граминее) и лептирњаче (легуминозе). Зелена храна би могла да чини

основ исхране 150-180 дана током године. Млада и сочна трава има мање суве материје и висок садржај протеина (до 25% суве материје) уз малу количину сирове целулозе (16-20% суве материје). У биљкама се са старењем смањује проценат протеина уз пораст учешћа целулозе, тако да код зрелих трава износи и преко 30% суве материје. Ове негативне промене брже настају код граминае него код легуминоза. Са коришћењем паше се може почети када је трава висине 12-15 cm, а задржавање крава на једном прегону је 4-6 дана. Зелена маса са природних пашњака може задовољити производњу млека на нивоу 10-12 kg на дан.

За исхрану се у зеленом стању могу користити и бројне културе произведене на ораницама. У нашим крајевима се највише користе легуминозе. Легуминозе имају добар квалитет хранљивих материја и служе за допуну недостатака протеина у зрну житарица. Ове биљке су и добар извор витамина D. Дуготрајна употреба легуминозе као доминантне хране може да доведе до метаболичких поремећаја које су у вези са хипокалцемијом, јер ове биљке немају повољан однос Са:Р у храни. Ове биљке могу изазвати и проблеме у виду лажног еструса и пролапсуса материце због богатог садржаја у естрогеним материјама. Од кључног значаја је када извршити косидбу легуминоза, како би се очувале хранљиве материје и сварљивост. Препорука је да се убирање врши на почетку цветања, када је отворено око 10% цветова. Поред наведеног, као зелена хранила са ораница могу се користити сточни кељ и купус, озими грашак, грахорица, хибридни сирак и цело стабло зеленог кукуруза у воштаном зрењу. За многа од ових хранива постоје препоруке о максимално дозвољеним количинама које се могу унети, како би се спречили метаболички и здравствени проблеми крава.

Сено као суво кабасто храниво представља производ који настаје сушењем зелене кабасте хране. Квалитет сена зависи од момента косидбе, услова сушења и складиштења. Добро сено (сено средњег квалитета) има 9,7% сирових протеина, 26,3% целулозе, 51,7 хранљивих јединица и може обезбедити енергију потребну за производњу око 5 литара млека. Квалитетно сено са око 14% протеина и 19,6% целулозе има 69 хранљивих јединица и може обезбедити производњу до 20 литара млека. Краве дневно могу узимати 2,5-3 kg сена на 100 kg телесне масе. Сено луцерке се сматра квалитетним извором протеина.

Коренасто кртоласта хранива као што су сточна репа, шећерна репа и резанци шећерне репе користе се у исхрани крава. Поред наведеног, могу се користити и стична мрква и кромпир. Сточна репа по својствима подсећа на кабасту храну, али може вршити делимичну замену концентрата код крава високе млечности. Крава дневно може унети до 30 kg ове хране, а 5 kg сточне репе може заменити 1 kg ливадског сена. Сточна репа садржи алкалоид бетаин па је треба давати након муже како би се избегао непријатан укус млека. Конзумирање шећерне репе може ићи до 20 kg, јер употреба већих количина доводи до ацидозе. На нашим фармама значајно учесталије се користе суви резанци шећерне репе. Ово храниво се користи као компонента смеше концентрата или као посебно допунско храниво. Суви резанци имају позитивни дијететски ефекат јер помажу искоришћавање из других кабастих материја (сено и силажа). Они могу бити оплемењени меласом, уреом и минералима. Суви репини резанци добро упијају воду, па се могу дати без предходног квашења до 4kg дневно по крави. Веће количине је могуће дати уз прердхдно ситњење, јер резанц тада слабије бубре. Већа количина репе и резанаца захтева допуну у калцијуму и фосфору. Када су ова хранива повећана у исхрани долази до дефицита целулозе па је могућ пад концентрације млечне масти, због чега ће се ово храниво балансирати већим количинама сена.

Силажа је метод конзервисања хране, којим се помоћу микробиолошке ферментације обезбеђује очување хранљиве вредности хранива. Током ферментације млечно-киселинске бактерије производе одређену количину топлоте (чије превелико одавање може умањити хранљиву вредност хране) и органске киселине, а цео процес је сличан ферментацији у бурагу. Микроорганизми праве веће количине сирћетне киселине у почетку, али у каснијем току доминира настанак млечне киселине. Млечна киселина спречава даљу активност

бактерија и конзервише силажу. Дневна конзумација силаже је најчешће 5-7 kg на 100 kg телесне масе. Због велике киселости уз силажу се мора дати и одређена количина сувих кабастих хранива, односно легуминоза. Сматра се да унос силаже у количини већој од 30 kg/крава/дан може довести до ацидозе бурага и различитих метаболичких поремећаја. Силажи се у процесу силирања могу додати органске киселине, различите културе и адитиви који подстичу или инхибирају ферментацију. Битан предуслов силирања је обезбеђивање анаеробне средине, што се постиже правилним пресовањем биљака у сило-јами или коришћењем одређених одговарајућих бункера.

Сенажа се добија када покошена зелена маса провене, тако да се по хранљивој вредности ова хранива налазе између силаже и сена.

Концентрована хранива за краве су сва зрнаста хранива, а то су зрна житарица, легуминоза и уљаних биљака. Ово су хранива богата у скробу и зато се називају енергетским хранивима. Ова хранива имају мало протеина и он је неповољног аминокиселинског састава јер изостају есенцијалне аминокиселине. Ова хранива су сиромашна и у минералима, изузев у фосфору. Кукуруз је најчешће и енергетски најквалитетније храниво за краве, али се мора давати у виду прекрупце, јер ако се даје цело зрно готово 1/3 пролази кроз дигестивне органе у непромењеном облику. Протеинска концентрована хранива имају 20-50% протеина у себи, а биолошка вредност је виша него код житарица. У протеинска хранива спадају грашак, соја, сојина сачма, сунцокретова сачма и сачма уљане репице. Ова хранива се користе ограничено, 0,5-2 kg дневно.

Споредни производи прехранбене индустрије се користе у исхрани крава. Кукурузна дрождина (троп) се даје у количини 20-25 kg дневно и слаб је извор протеина. Пивски троп (ком, требер) се даје до 10 kg на дан и повољно делује на млечност крава, а може се користити свеж или сув. Сточни квасац садржи све потребне аминокиселине и витамине В комплекса, даје се 50-100g дневно и уноси се су смеше концентрата. Пшеничне мекиње су изузетно корисно храниво, а његово лаксативно својство може бити од користи кравима у периоду пред тељење. Меласа садржи 60% шећера и 25% воде уз мало протеина, а користи се за поправљање укуса и као извор енергије.

Минерална хранива су натријум хлорид, сточна креда, дикалцијум фосфат, магнезијум оксид, моноамонијум фосфат и мононатријум фосфат. Додају се у циљу оптимизације концентрације јона у оброку, пре свега у циљу очувања односа Са:Р.

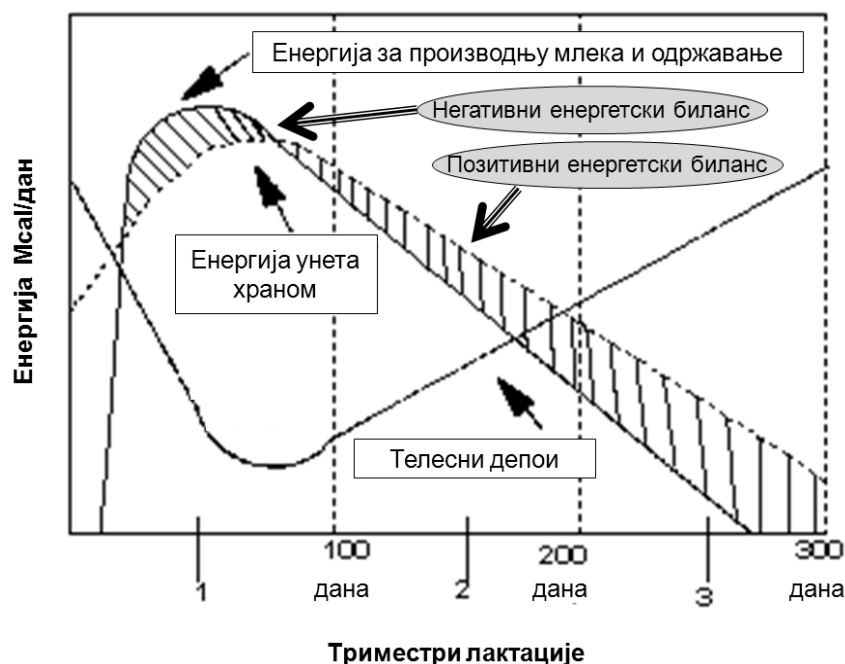
Многа једињења се користе у исхрани крава као пуфери: натријум бикарбонат, калијум бикарбонат, магнезијум карбонат, калијум карбонат и бенонит. Ова једињења смањују киселост средине тако да не мењају рН те средине, односно не преводе је у базну реакцију. Додавање пуфера је од изузетног значаја за одржавање млечности код крава, повољне концентрације млечне масти и спречавања настанка субакутне или акутне руминалне ацидозе, која за собом носи друге здравствене проблеме са јетром и папцима. Додавање пуфера је значајно када се: уноси велика количина силаже, када постоји велико учешће концентрата, када је кабаста храна претерано уситњена и када нема довољно влакана као и увек када постоји депресија млечне масти и када су краве у топлотном стресу.

Кравама се у циљу обезбеђивања оптималног obroка додају и одређене смеше и премикси. Квалитет смеша је дефинисан правилником о квалитету хране за животиње ("Сл. гласник РС", бр. 4/2010 и 113/2012).

4.3 Технологија исхране крава

Технологија исхране крава се разликује у различитим периодима лактације и заснива се на чињеници да постоје разлике у потребама и у метаболичким токовима код крава у

различитим периодима лактације. Крава у току производног циклуса пролази кроз следеће фазе: фаза засушености, фаза ране лактације, фаза средње лактације и крај лактације. У раној лактацији се производи много више млека него што крава може да подмири из унете хране па се троше телесне резерве за производњу млека, а циљ исхране је да се обезбеде потребе за производњу млека и да се умањи мобилизација сопствених резерви. Обезбеђење довољне енергије позитивно ће утицати и на репродуктивне преформансе крава. У средини лактације узимање хране прати роизводњу млека и циљ је да се перзистенција лактације задржи на што већем нивоу помоћу избалансиране исхране. При крају лактације опада производња млека и попуњавају се телесне резерве крава, а циљ исхране је да се задовоље потребе гравидитета у ком се крава налази и да не дође до прегојености крава. Током засушења обнавља се микрофлора бурага и краве се хране како би се припремиле за следећу лактацију, пазећи на телесну кондицију крава. Релација између производње млека, енергије унете храном и телесне кондиције у различитим периодима технолошког процеса приказане су на слици 18.



Слика 18: Унос хране, енергетски биланс и телесни депови крава током лактације

Исхрана крава у раној лактацији подразумева исхрану у првих 70 дана лактације. У том периоду крава прелази из фазе засушености у фазу лактације и даје изузетно високе приносе млека, па потребе код крава могу да порасту и неколико пута (чак до 7 пута). Краве високе млечности веома брзо повећавају производњу млека, тако да максимум у производњи млека (пик лактације) достижу 35-60 дана после тељења, а максимум у уносу хране постижу 80-95 дана после тељења. Због тога у овом периоду постоји разлика између потреба за производњу млека и унете хране па краве улазе у негативни енергетски биланс и троше сопствене резерве за надокнаду енергетских потреба. Временски период између постизања максималне дневне млечности и максималног уноса суве материје хране најдужи је код првотелки, да би се постепено смањивао у наредним лактацијама. Ово је најкритичнији период у исхрани крава, а његовом правилном манипулацијом се може остварити велика добит од лактације која следи. Тако се зна да подизање млечности краве за 1 литар у раној лактацији значи подизање млечности краве за око 200 литара на нивоу целе лактације. У овом периоду је потребно када краве узимају што више хране, што се постиже давањем хранива *ad libitum*, односно исхрана крава по вољи. Конзумирање суве материје код већине крава у првој фази лактације није веће од 2,5% телесне масе, а од 6-16 недеља после тељења

конзумирање суве материје хране расте и до 4% телесне масе. Непосредно после тељења кравама се може дати 4кг концентрата и потом се може увећавати количина концентрата за 0,5-0,7 kg/дан, а унос концентрата се постепено повећава док однос концентрата према кабастим хранивима не буде 60:40. Велики унос концентрованих хранива довешће до смањеног уноса киселих дитецентских влакана, што може негативно утицати на производњу млека. Иако су концентрована хранива главни извор енергије, битно је да се не дају у великој мери, јер могу довести до ацидозе бурага и депресију масти у млеку. Могуће је кравама обезбедити додатне масти као извор енегије у количини 0,5-0,7 kg, уз повећање процента калцијума и магнезијума. Са кабастим хранивима треба обезбедити најмање 18% ADF и 28% NDF. Физичка форма влакана мора бити таква да више од 20% кабастих хранива има дужину сечке 2,5 cm и више. Узимање 2,5 kg сена у току једног дана омогућује нормално преживање и варење хране. У овом периоду ниво протеина у храни мора да буде 16 - 18%, па се препоручује давање протеинских хранива (уљана сачма) у количини од 0,5 kg на сваких 5 kg произведеног млека изнад 25 kg. Због повећаног учешћа концентрованог оброка, а у циљу спечавања депресије млечне масти кравама се у храну додају пуфери (сода бикарбона, 0,75-1% CM/дан) који се комбинују са магнезијум оксидом (њихов однос би требао бити 3:1). У овом периоду је карактеристичан и губитак телесне масе, а велики губитак телесне масе доводи до бројних проблема који су повезани са липидном мобилизацијом, кетогенезом, масном јетром и смањеном плодношћу крава. Због тога је битно задовољити потребе крава путем хране и задовољити све потребе.

Средња фаза лактације обухвата период од 70-140 дана лактације. У овом периоду је постигнута максимална дневна производња млека, а циљ исхране је да се што дуже одржава максималан унос хране, како би се постигла перзистенција лактације. У овој фази започиње обнова телесних резерви, па се мора спречити прегојеност код крава. Максимално конзумирање суве материје хране достиже 3,5-4% телесне масе, а конзумирање хране може бити и веће нарочито код крава веће производње млека. Потребе крава у протеинима ниже су у односу на предходни хранидбени период. Узимање сирових влакана треба да буде такво да у obroку не пређу 2,5% телесне масе. И у овом периоду се предлаже чешће храњење крава, посебно ако се ради о комплетним оброцима. Конзумирање зрна житарица достиже и 2,5% од телесне масе. Кабаста хранива морају бити изузетно високог квалитета, а потребан је унос на нивоу 1,55 од телесне масе како би преживање било нормално, а концентрација масти у млеку очувана.

Крај лактације обухвата период од 140 - 305 дана после тељења, односно другу половину лактације. У овом периоду лактације треба поправљати телесну кондицију крава, тако да не дође до гојазности. Младим кравама треба обезбедити додатне количине хране за задовољење потреба у порасту. У овом периоду опада потребна нето енегија, као и потребе у протеинима, док се повећава проценат влакана у сувој материји хране.

Исхрана крава у засушености подразумева период 45-60 дана пре тељења. Са аспекта технологије исхране разликујемо период од засушења до две недеље пре тељење и период последње 2-3 недеље пред тељење. У овом периоду циљ је одржавање телесне кондиције уз евентуалну поуну телесне масе, ако се није успело у последњој фази лактације и задовољавање потреба за пораст фетуса. Узимање суве материје треба да буде близу 2% телесне масе а узимање кабасте хране треба да износи минимално 1% од телесне масе или 50% суве материје оброка. Концентрована хранива треба да буду понуђена у количини до 1% телесне масе. Узимање калцијума треба да буде на нивоу 60-80g, а фосфора 30-40g. У овом периоду треба ограничити унос соли у оброк, је може настати едем вимена код крава. Засушење крава се може вршити наглим престанком муже, али уколико крава производи велике количине млека неопходно је најпре искључити концентрат недељу дана и потом прекинути са мужом. Пораст телесне масе у периоду засушења треба да иде на рачун фетуса, а приближно 2/3 од пораста плода одвија се у последња 2 месеца стеонности на који отпада

око 25-35 kg пираста. У периоду 2-3 недеље пред телење потребно је извршити одређене корекције у исхрани како би се крава припремила за порођај и лактацију. У овом периоду је потребно да се микроорганизми бурага адаптирају на примену оброка високе енергетске вредности, што се постиже постепеним додавањем зрна житарица у оброку. У овом периоду треба обезбедити 3-4 kg концентрата, повећати садржај протеина на 14-15% суве материје, а мора се обезбедити и 3-4 kg природног сена како би се очувало преживање и рад прецелудаца. У овом периоду се додаје и ниацин за контролу кетозе или ањонске соли за контролу млечне грознице.

У табели 3. могу се видети препоруке за заступљеност појединих хранљивих материја у оброку крава. Примери оброка за краве могу се видети у класичним уџбеницима из исхране.

Табела 3: Препоруке за заступљеност хранљивих материја у оброцима крава високе производње (Грубић и Адамовић, 2003)

Хранљива материја	Лактација			Засушење	
	Почетак	Средина	Крај	Почетак	Крај
Протеини					
Ситови, %СМ	17,5-19,5	15-17	14-15	12	14,5-15,0
Неразградиви, %УП	35-40	33-37	30-36	30-35	33-38
Растворљиви, %УП	30-33	30-40	30-35	32-35	31-34
Угљени хидрати					
ADF, минимум %	17-21 ^а	19-22	21-25	30-35	25-29
NDF, минимум %	28-31 ^а	28-33	34-40	42-50	37-43
NDF из кабасте хране, мин. ^б	18-23	19-23	21-25	35-38	31-34
Неструктурни угљени хидрати, % ^ц	35-42	34-43	32-45	30-40	34-40
Ниво СМ из кабасте хране, мин. %	40-45	45-50	50-55	60	55
Енергија					
NEL, MJ/kg СМ оброка ^а	7,0-7,4	6,8-7,2	6,5-6,9	5,4-5,9	6,1-6,6
Маст, укупно у оброку (%)	5-7 ^е	5-6	3-5	3-4	3-5
Макроелементи, %СМ					
Калцијум	0,80-0,85	0,70-0,80	0,65-0,75	0,60-0,80	0,60-0,80 ^ф
Калцијум, ако се додаје маст	0,90-1,10	0,90-1,00	0,85-0,95	-	-
Фосфор	0,48-0,55	0,43-0,47	0,38-0,42	0,30-0,36	0,34-0,40
Магнезијум ^ф	0,32-0,40	0,28-0,35	0,25-0,30	0,18-0,20	0,20-0,25
Калијум	1,20-1,40 ^г	1,00-1,20	0,90-1,00	0,70-0,80	0,70-0,80
Натријум ^г	0,20-0,30	0,18-0,25	0,18-0,25	0,10	0-0,10 ^з
Хлор ^ф	0,25-0,30	0,25-0,30	0,25-0,30	0,20	0,20
NaCl ^х	0,25-0,50	0,25-0,50	0,25-0,50	0,22-0,25	0-0,25 ^з
Сумпор ^ф	0,20-0,25	0,20-0,25	0,20-0,25	0,16-0,20	0,16-0,20
Однос N:S ^и	11-13:1	11-13:1	10-12:1	10-13:1	5-12:1 ^ј
Микроелементи, mg/kg СМ^д					
Кобалт	0,5 (0,4)	0,4 (0,3)	0,3 (0,2)	0,3 (0,2)	0,4 (0,3)
Бакар	20 (12)	15 (10)	12 (8)	12 (8)	20 (12)
Јод	0,8 (0,8)	0,8 (0,8)	0,8 (0,8)	0,5 (0,5)	0,5 (0,5)
Гвожђе	100 (50)	100 (50)	100 (50)	100 (50)	100 (50)
Манган	70 (50)	60 (45)	50 (40)	60 (45)	70 (50)
Селен	0,3 (0,3)	0,3 (0,3)	0,3 (0,3)	0,3 (0,3)	0,3 (0,3)
Цинк	80 (55)	70 (50)	60 (45)	70 (50)	80 (55)
Витамини, 10³ IJ/дан					
А	150-200	100-150	75-100	75-100	100-150
Д	40-60	30-50	25-35	25-30	25-35
Е	6-8	4-6	3-5	4-6	6-10

а Оброци који имају мање од 21% NDF из кабасте хране могу да имају 17-19% ADF и 28% NDF; б Влакна из кабасте хране треба да буду 65-75% од укупних NDF; ц Израчунавају се као 100-(%сировог протеина + %NDF + %масти + %пепела); д Потребан ниво енергије зависи од оцењене телесне кондиције; е Маст која превазилази 6,0-6,5%СМ треба да буде у протектираном облику. Ниво изнад 5-6% масти се не препоручује за првих 35-45 дана лактације; ф Засушене краве треба да добијају ањонске соли: Cl, S и Mg до 1,0; 0,45 и 0,4% респективно. Пред партус ниво калцијума треба да буде 0,9%; г Треба повећати К до 1,3-1,5% и Na 0,3-0,5% у условима топлотног стреса.; х При хладнијем времену треба смањити ниво соли када се пуфери који садрже Na дају кравима. Треба избацити у време када се кравима дају ањонске соли. Избегавати давање пуфера засушеним кравима.; и Однос N:S варира зависно од нивоа протеина и S који се налазе у оброку. Давање ањонских соли може да смањи овај однос на 5-7:1 и то не треба да брине. Оброци богати у неразградивим протеинима не треба да имају однос већи од 11-12:1; ј Минималне препоруке које су дате у заградама односе се на допунске изворе.

Спровођење исхране на фарми захтева груписање крава и оно се може вршити на неколико начина: према нивоу производње млека, према фази лактације, према лактацији по реду и према репродуктивном статусу. Груписање крава је неопходно како би краве добијале онај оброк који им припада. Често се може чути мишљење према ком свака крава поједе заправо неколико врста obroka: оброк који је обрачунат, онај који је унела, који је сварила и који је имао одређене ефекте у оргнизму. Дакле исхрана је прилично индивидуална особина крава која зависи од много фактора, али класификацијом крава успевамо да одређену ширу групу крава на фарми задовољимо у матеји и енергији, чиме се одбија на економичности и уједначености производње. Груписање према производњи се сматра најоптималнији, јер на тај начин избегавамо да високопродуктивне краве остану подхрањене чиме ће дати мање количине млека, а постојаће повећан ризик за нарушавањем њиховог здравља. Са друге стране, краве које дају мање млека ће вишак хране да конвертују у телесне депое у виду масти, када краве постају гојазне што доводи до низа метаболичких адаптација али и смањене продуктивности уз повећање здравственог ризика.

Друго значајно питање које треба решити је унос кабасте и концентроване хране. Концентрат се може лако дозирати кравима ако су у везаном систему или се може давати у измузишту, када се у обзир мора узети дужина трајања муже и ниво производње млека који показује која је то количина концентрата коју крава мора унети. На савременим фармама унос концентрата је дефинисан за сваку краву посебно и крава носи распондере око врата које компјутер препознаје и пушта тачно одређену количину концентрата на местима где се краве хране овим хранивом. Давање кабастог хранива је једноставно у везаном систему, али је практично немогуће дати адекватну количину кабастог хранива за краве које су у слободном систему. Тада ће краве које су агресивније или јаче појести већу количину хране, невезано за њихову производњу млека. Ови проблеми се могу решити давањем комплетног obroka (*eng., total ration*) кравима на фарми. Комплетан оброк представља уједначену смешу одговарајућих количина свих хранива (кабастих, концентрованих и додатака), која је умешана тако да крава са сваким залагајем унесе све потребне материје из obroka. Због тога се овакав оброк назива још и комплетан помешани оброк (*eng., total mixed ration, total blended ration*). Када се краве хране са комплетним obroком најбоље је груписати их према нивоу производње. Овај начин исхране је најпогоднији када је основно кабасто храниво силажа, мада се може користити и сецкано сено. Када на фарми постоји овај начин исхране неопходно је постојање мешалице у виду миксер-приколице која је опремљена квалитетном вагом за одмеравање хране. Приликом исхране крава на фарми битно је одредити и учесталост храњења и редослед давања хранива. Ово је значајно јер уколико недостаје храна крава ће веома брзо почети да троши сопствене изворе енергије и може ући у кетозу типа 1, што је карактеристично за краве које су у пику производње када не уносе довољне количине хране. Повећање броја obroka и вишекратно давање концентрата помаже у одржавању хомеостазе у бурагу, када се ниво ферментације одржава на једном константном нивоу што утиче позитивно на ефикасност искоришћавања хранљивих материја а самим тим и производњу и квалитет произведеног млека. Распоред давања хранива такође може бити од значаја за метаболизам крава. У принципу неопходно је давати кабаста хранива пре концентрованих. Када краве прво узимају кабасто храниво у њиховом бурагу ће се створити мрежа влакана која повећава пуферски капацитет у бурагу, па ће се неутралисати дејство брзоферментишућих материја из концентрата или свеже хране, а такође се смањује обим пасаже кабастог хранива кроз румен и ретикулум, што побољшава варење целулозе и доводи до смањеног уноса концентрата из преосталог дела obroka. Концентрат који ће крава појести после овог кабастог хранива треба да садржи сразмерну количину протеина који се споро разграђују и скроба који се брзо разлаже, што се постиже давањем јечма, овса, пшенице или термички обрађеног зрна кукуруза. Уколико се концентрат даје први (што се често дешава

јер краве добијају концентрат у измузишту код прве јутарње муже) он мора бити fino уситњен како би веома брзо прошао кроз бураг, а да при томе остане неразгађен, већ да се разградња догоди у танким цревима што ће повећати степен њиховог искоришћавања. Тада би скроб требао да буде споро разградљив (из кукуруза) како би се спречила бурна ферментација што умањује узимање кабасте хране и уводи краву у стање индигестије и ацидозе бурага.

Исхрана крава на фарми се мора модификовати у функцији општих амбијенталних услова. У последњих десетак година евидентан је пораст амбијенталне температуре, а многи наши и светски истраживачи су показали како топлотни стрес утиче на производњу млека и здравље крава и на који начин се дешавају метаболичке адаптације. Код крава у топлотном стресу се за енергетске потребе ткива значајније троши глукоза, а у мањој мери масти, јер масти дају већи енергетски принос и могу додатно угрејати организма. У таквим околностима не долази довољно глукозе до вимена и опада производња млека. У овом периоду крава уноси мање кабастог хранива, а више концентрованог, јер кабасто храниво има већу топлоту сагоревања у бурагу. Због тога, током деловања топлотног стреса краве морају бити храњене квалитетним концентратом, уз смањење удела кабастог хранива. Може се извршити и додавање одређене количине масти у оброк, уз повећано додавање минерала и воде који се губе у процесу одавања топлоте. Додавањем пуфера се позитивно утиче на рН бурага, који може да иде ка ацидозе, али и рН крви који може ићи ка респираторној алкалози због форсираног дисања.

4.4 Регулација узимања хране код крава

Узимање хране подразумева узимање суве материје хране, а код крава варира током лактације. У раној лактацији узимање суве материје хране је значајно нижа у односу на потребе за производњу млека, тако да се крава налази у негативном енергетском билансу. Због тога је потребно знати који су фактори који утичу на унос хране и како предвидети унос суве материје хране код крава, чиме би се постигла максимална продуктивност крава у раној и средњој лактацији, а спречила гојазност у завршном периоду лактације и засушењу.

Током дана краве узимају у просеку 15 оброка (ако је интервал између оброка од 7 минута), без обзира да ли је храниво богато скробом или високо-сварљивим влакнима. Брзина узимања хране линеано расте од 50 g/мин у току првих неколико дана лактације па до 90 g/мин током 9. недеље лактације. Што је оброк већи то је брзина узимања храна мања. Висок ниво хранивене активности постоји приликом давања свеже хране животињама. Животиња дневно проведе од 90-120 минута времена у узимању хране. Највећа активност је у периоду после муже, а период од поноћи до 6 часова ујутру је миран период када животиње конзумирају око 10% оброка, али уколико постоје високе амбијенталне температуре уз продужени фотопериод краве ће узимати храну и ноћу када прођу високе температуре.

Вољно узимање хране је под утицајем више фактора (слика 19). Постоји неколико теорија којима које објашњавају вољно конзумирање хране и то су: физичка теорија – ниво вољног узимања хране је у позитивној релацији са брзином и обимом варења кабастог хранива у цревима, гликостатска теорија – животиња храном покушава да одржи константан ниво гликемије у крви, липостатска теорија – по којој животиња уноси храну како би одржала стално резерве телесне енергије у виду масти и термостатска теорија – по којој животиња уноси храну како би одржала сталност телесне температуре. Сви наведени механизми делују подједнако, тачни су и повезани са бројним другим метаболичким путевима у организму.

Бројни метаболички и ендокрини фактори код крава могу утицати на узимање хране. Њихово деловање може бити на метаболичком нивоу или путем деловања на центар за ситост у централном нервном систему. Употреба неестерификованих масних киселина и кетонских тела у енергетске сврхе и њихова апликација у хипоталамус у центре за ситост негативно утиче на унос хране. Ово је потврђено у огледу у ком је извршена апликација натријум меркаптоацетата (средство за инхибицију бета оксидације масних киселина) код крава, чиме је блокиран пад у уносу хране. Апликација естрогена код малих преживара може довести до дозно зависног пада у узимању хране. Прогестерон позитивно утиче на унос хране, али се сматра да он овај утицај испољава индиректно инхибирајући деловање естрогена. Излагање стресу и повећање кортикотропног рилизинг хормона може довести до пада уноса хране код крава. Апликација инсулина може довести до хипогликемије и пада уноса хране, мада он има битну улогу у паду узимања хране у перипарталном периоду, када су његове вредности најниже. Глукогон код крава доводи до пада концентрације неестерификованих масних киселина и може позитивно утицати на унос хране. Међутим, апликација глукагона код оваца може редуковати унос хране. Глукагону сличан пептид 1 је пептид црева који има инхибиторно дејство на унос хране, тако што преко вагуса делује на централни нервни систем. Лептин је хормон који производи масно ткиво, који делују на неуропептиде у хипоталамусу и врши инхибицију апетита. Зато краве веће телесне кондиције имају већи размак између постизања максималне млечности и максималног узимања суве материје хране. Свако повећање телесне кондиције за 0,25 вредности преко 3,75 смањује унос суве материје хране за 1,5-2%. Дефект у производњи лептина доводи до хиперфагије и гојазности. Холесцитокинин је хормон гастроинтестиналних органа. Унос хране стимулише лучење холецистокинина, који преко вагуса да је информације мозгу о пуњености црева храном, када опада унос хране. Давање антисерума на холецистокинин повећава унос хране. Соматостатин је пептид који који производи хипоталамус, а има улогу да инхибира лучење соматотропног хормона. Краве које добијају серум против соматостатина уносе више суве материје и имају бољи телесни прираст. Деловање лептина и инсулина сматра се дуготрајним регулацијама, док је деловање цревних пептида и других метаболита краткотрајна регулација уноса хране.

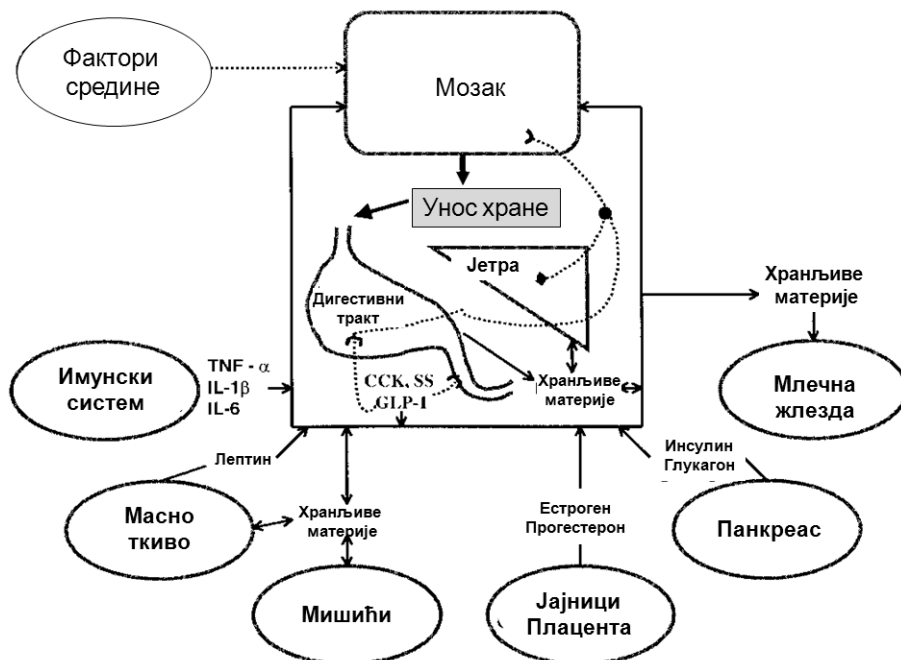
За конзумирање хране значајан је и ефекат међусобне замене хранива. Код млечних крава се најчешће даје волуминозно храниво ад либитум, док се концентрат даје оброчно и ограничено. Том приликом ће за сваку јединицу суве материје из концентрованог дела оброка доћи до опадања конзумације суве материје из кабастог дела оброка, а овај феномен се назива обим супституције и износи 0,4-0,8 код млечних крава. Повећање уноса кабастих хранива доводи до опадања сварљивости кабастих хранива код крава. Значајан је утицај бихејвиоралних и здравствених фактора. Уколико простор за храњење крава није довољан, веће количине хране ће узети јаче краве и оне које су доминантније у групи, па треба држати првотелке одвојене од старијих крава. Различите болести код краве, нарочито инфламаторног типа врло брзо доводе до смањеног уноса хране, због негативног деловања проинфламаторних цитокина и промена у понашању краве. Поред наведених особина, код крава је значајно познавати и метаболички статус који утиче на узимање оброка.

Карактеристике оброка могу значајно утицати на узимање суве материје код крава. Краве поједу око 20% више оброка када кабасти део чине легуминозе, него када је он састављен од траве, вероватно због високог садржаја неутралних детерцентских влакана у травама, али и присуства органских киселина и амонијачног азота. Велики број истраживања је показао да повећан удео неутралних детерцентских влакана смањује унос суве материје хране, па је препоручено да се формира модел за процену уноса суве материје на основу присутне количине неутралних влакана. Смањен унос суве материје хране постојаће када унос концентрата у оброку пређе 60-70% суве материје, али и много пре уколико су влакна кабастих хранива лошег квалитета. Са повећањем влаге у оброку опада узимање суве материје хране. Постојање механичке контроле узимања хране код крава огледа се у чињеници да је унос хране

лимитан запремином дигестивних органа. Због тога, млевање и пелетирање хране може позитивно утицати на узимање суве материје. Додавање масти може извршити депресију варења влакана у бурагу и довести до смањења уноса суве материје хране, док давање масти које се врате у танким цревима није утицало на узимање суве материје хране. Сматра се да уколико се дода онолико масти колико се излучи путем млека неће доћи до депресије у узимању суве материје хране. Недостатак, вишак или неизбалансираност минерала неповољно утиче на унос суве материје хране. Вишак протеина у храни може негативно утицати на узимање суве материје хране због калоригеног ефекта протеина. Мањак протеина код крива доводи до депресије узимања хране, када се повећано троши уреа из пљувачке микробиолошку синтезу протеина у бурагу. Када се ради о адитивима, коришћење квасаца, пробиотика и других адитива може позитивно утицати на узимање суве материје хране. Присуство антинутритивних материја у храни смањује узимање хране.

Фактори спољашње средине, технологије исхране и неге имају велики значај у конзумирању хране. Исхрана крива комплетно мешаним оброцима повећава узимање суве материје хране за 15-20%. Редослед и фреквенција давања хране није показала значајан утицај на узимање суве материје хране. Температура амбијента значајно утиче на конзумацију суве материје хране, тако да повишене амбијенталне температуре смањују конзумацију суве материје хране. Повишене температуре значајно утичу на пад суве материје хране у средини лактације (забележен пад од преко 20%), док је утицај на период ране лактације мање изражен (забележен пад од око 5%). Продужетак фотопериода позитивно утиче на конзумацију суве материје хране и принос млека, вероватно због деловања фотопериода на лучење пролактина, хормона раста и глукокортикоида.

На основу научних анализа формиран је велики број модела за предвиђање узимање суве материје хране код крива. Ови модели представљају једначине које укључују велики број фактора: телесну масу, узимање концентрата, производњу млека, количину млечне масти, недељу лактације, дане стеоности и бројне корективне факторе. Упоредном анализом различитих модела показано је да имају релативну грешку предвиђања од 12 до преко 20% и да већина модела предвиђа мањи унос суве материје хране од оствареног, па је контрола уноса суве материје неопходна на свакодневном нивоу.



Слика 19: Фактори који утичу на унос хране код крива (хуморални сигнали су приказани пуном линијом, док је деловање преко специфичних рецептора или вагуса обележено испрекиданом линијама)

4.5 Процена метаболичког статуса крава

За процену метаболичког статуса крава испитује се метаболички профил после узимања крви. Обзиром да постоје разлике у исхрани и метаболизму крава у различитим периодима лактације, препорука је да се крв узима неколико пута у току производног циклуса и то: 2-3 недеље пред тељење, 1-2 недеље после тељења, око 60 дана лактације и приликом засушења. У оквиру сваке групе пожељно је да се узме крв од 5-7 крава, а свакако је боље да их буде што више. У оквиру метаболичког профила одређују се метаболички параметри који указују на: енергетски биланс (неестерификоване масне киселине – NEFA, бета хидроксибутират – БНВ, глукоза), статус протеина (концентрација укупних протеина, албумина, урее, амонијум јон), функционални статус јетре (билирубин, ALT, AST, GLDH, триглицериди, холестерол) и статус јона (Са, Р, Mg, Na, К). Поред наведеног, могу се радити и све друге лабораторијске анализе уколико за њима постоји потреба, као што је одређивање концентрације ензима мускулатуре код крава које шепају, али су ове анализе пре свега значајне у дијагностичке сврхе.

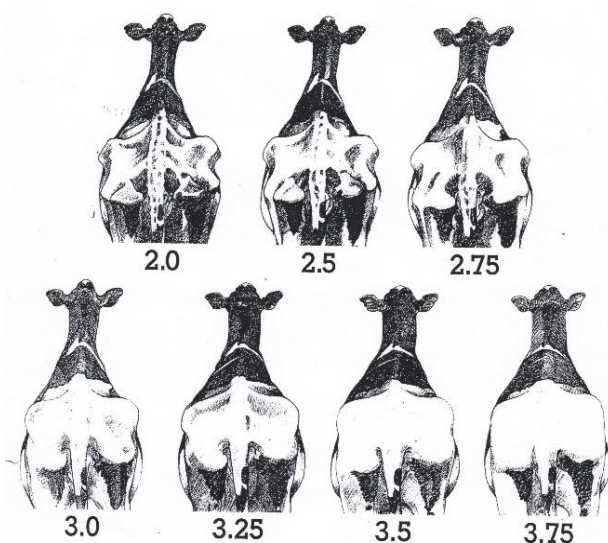
Када се врши анализа метаболичког профила мора се у обзир узети неколико ствари: моменат узимања крви, референтне вредности параметара, варијабилност параметара, дистрибуција фреквенције вредности параметара у популацији, присуство крава са екстремним вредностима параметара. Узимање крви на фарми мора бити увек у исто време, најбоље непосредно после узимања првог оброка. Постоје велике дневне варијације метаболита, нарочито ако је време између два храњења веома дуго, а оброк неизбалансиран по својој структури, па ћемо уколико крв узмемо много касније у односу на храњење краве добити непоуздане резултате са сликом негативног енергетског биланса и гладовања. Узимање крви се врши пункцијом *v.coccigea* или *v.jugularis*. Поновљена пункција у кратком временском периоду доводи до хемолize у узорку и такав узорак се не може тумачити. Узорци морају бити прецизно обележени и транспортовани у хладном ланцу до лабораторије. Када добијемо резултате испитивања мора се узети у обзир природна варијабилност појединих параметарата. Тако се зна да су албумини, укупни протеини, јони и NEFA слабо варијабилни, па мале промене у њиховим вредностима морају са пажњом да се протумаче. Са друге стране, параметри као што су ензими, посебно ензими јетре, спадају у високоваријабилне параметре, па њихово повећање на нивоу од неколико процената нема већи значај у анализи, али велико повећање свакако се мора узети у обзир. Остали метаболички параметри спадају у средње варијабилне параметре. Обзиром да се крв узима од већег броја крава на фарми битно је посматрати и дистрибуцију вредности за сваки од параметара. Велики број параметара показују тзв. нормалну расподелу односно нормалну дистрибуцију. Могуће је да у одређеној групи крава доминирају испод просечне или изнад просечне вредности (што се назива скретање дистрибуције), па ово треба размотрити уколико је скретање дистрибуције велико, да ли се ради о сасвим нормалном налазу или се краве адаптирају на неки од фактора исхране или средине. Одређени број крава у популацији може показати екстремно високу или ниску вредност неког параметра. Код такве ситуације корисно би било поновити анализу, а свакако је неопходно такву краву прегледати. Поједине вредности параметара који су значајни за тумачење метаболичког статуса у раној лактацији су следећи: NEFA < 0,3 mmol/l значи нормалну липидну мобилизацију, NEFA > 0,7 mmol/l значи екстремно високу липидну мобилизацију и вероватно негативни енергетски биланс, БНВ > 1 mmol/l говори о субклиничкој кетози док је вредност > 2 mmol/l индикатор клиничке форме кетозе, гликемија < 2,2 mmol/l говори о негативном енергетском билансу, концентрација калцијума < 2 mmol/l уз концентрацију јонизованог калцијума < 1 mmol/l (око 50% укупног калцијума) указује на хипокалцемију, висока вредност билитррубина > 9 μmol/l уз високу активност AST > 130 IU/l уз ниску концентрацију триглицерида < 0,12 mmol/l и

холестерола указује на настанак масне јетре код крава. Снижене вредности урее говоре у прилог смањеном уносу хране и смањеном задовољењу у протеинима. Висока концентрација амонијум јона указује на смањену способност јетре да детоксикује материје апсорбоване из дигестивних органа и крви. Поред испитивања метаболичких параметара може се вршити и испитивање концентрације ендокриних параметара. Са аспекта исхране најзначајнију улогу игра инсулин и инсулину сличан фактор раста I (IGF-I). Познато је приликом смањеног уноса хране код крава опада концентрација инсулина и долази до развоја инсулинске резистенције у масном ткиву и јетри што за последицу има мобилизацију масних резерви и склоност крава ка кетози. IGF-I се ствара под деловањем хормона раста највише у хепатоцитима. То је целуларни одговор на анаболичко деловање хормона раста. Уколико су вредности IGF-I снижене, стварају се услови за пораст концентрације хормона раста који ће повећати глуконеогенезу и деловаће катаболички на масти, када се мобилишу масне киселине које улазе у метаболичке токове како би се задовољиле енергетске потребе. Инсулинска резистенција се испитује тестом толеранције глукозе или одређивањем односа глукоза: инсулин или што је најчешће одређивањем QUICKI индикатора инсулинске резистенција на основу концентрације глукозе инсулина и NEFA у крви. Приликом анализе метаболичког профила и ендокриног статуса неопходно је узети у обзир и храну која животиња једе. Тако на пример, унос концентрата са већом количином енергије доводи до пада концентрације NEFA и ВНВ и пораста концентрације глукозе и IGF-I. Рестрикција хране код крава доводи до значајног пораста концентрације NEFA и ВНВ, уз пад гликемије и промену у инсулинској резистенцији. Потребно је узети у обзир и период лактације јер су вредности параметара у перипарталном периоду измењени због специфичности метаболичких адаптација. Резултати домаћих и светских истраживача показују да вредност метаболичких параметара корелира са енергетским билансом и количином унете суве материје хране.

Задовољење потреба животиње може се проценити и анализом млека код крава. Одређује се концентрација масти, протеина и урее у млеку. Концентрација масти у млеку може бити снижена због неадекватне исхране или ацидозе бурага, а и током гладовања. Повишене вредности масти су последица липидне мобилизације и у вези су са негативним енергетским билансом крава. Концентрација протеина може бити повишена код упалних процеса у вимену (због протеина акутне фазе), а снижена концентрација протеина указује на недовољан унос хране. Концентрација урее је снижена у млеку код исхране дефицитарне у протеинима који су сварљиви у бурагу или услед исхране са великом количином лако сварљивих угљених хидрата. Повећане вредности урее указују на катаболизам мишића, који је чест приликом топлотног стреса код крава. Уколико је у млеку концентрација млечне масти преко 45 g/l, а протеина испод 32 g/l сматра се да постоји негативни енергетски биланс. Концентрација урее преко 4 ммол/л указује на негативни енергетски биланс.

Једна од важних метода који говоре о задовољењу енергетских потреба код крава је оцена телесне кондиције. Постоји неколико врста скала у оцењувању телесне кондиције, а најприхватљивија је скала од 1-5, где су краве са кондицијом испод 2 мршаве, а преко 4 угојене. У зависности од времена оцењивања постоје препоручене вредности за телесну кондицију: тељење 3,5 (3,25-3,75); врх лактације 2,75 (2,50-3,25); средина лактације 3,00 (2,75-3,50); касна лактација 3,25 (3,00-3,50) и засушење 3,50 (3,25-3,75). Изглед крава са оптималном телесном кондицијом приказан је на слици 20. Промена једне јединице телесне кондиције подразумева промену масе тела од око 55 kg, односно 400 Mcal енергије. У зависности од оцене телесне кондиције разликујемо следеће вредности дебљине масног ткива на леђима мерених ултразвуком: оцена кондиције 1, <5mm; оцена кондиције 1-2, 5-10mm; оцена кондиције 2-3, 10-20mm; оцена кондиције 3-4, 20-30mm; оцена кондиције преко 4-5, 30-35mm. Одређивање телесне кондиције крава има великог значаја у процени перипарталног здравља крава и продуктивности крава. Један од главних окидача

метаболичких измена у перипарталном периоду је смањен унос суве материје хране. Утврђено је да краве које имају већу телесну кондицију узимају храну у мањим количинама, чак 2 до 3 недеље пре и после партуса. Ово може имати адитивни ефекат на настанак метаболичког стреса и покретање хомеоретских промена код крава. Краве са сувише високом или сувише ниском телесном кондицијом производе мање млека у односу на краве са оптималном кондицијом. Промена телесне кондиције од 2 до 3 у раној лактацији утиче повољно на производњу млека, док пораст кондиције преко 4 утиче негативно. Краве које током ране лактације губе на кондицији за једну оцену производе више млека. Иако виша телесна кондиција значи већу производњу млека, пораст телесне кондиције негативно утиче на перзистенцију лактације. Нижа телесна кондиција у периоду пред тељење показује позитиван утицај на производњу млека у односу на вишу телесну кондицију. Заштита крава од прегојености у периоду пред тељење и заштита крава од великог губитка телесне кондиције у раној лактацији представља најзначајнији задатак ветеринара и сточара из области дијететике, јер осим што може утицати на производњу млека, телесна кондиција се доводи у везу са осталим аспектима живота крава. Висока телесна кондиција у периоду пре тељења и изражен губитак телесне кондиције после тељења доводи до субклиничке или клиничке кетозе. Број соматских ћелија у млеку крава је у позитивној корелацији са телесном кондицијом на тељењу. Краве које значајно губе телесне резерве чешће имају проблема са инфекцијом утеруса и ретенцијом плаценте. Шепавост се јавља чешће код крава чије су оцене телесне кондиције изван оптималних за период лактације. У разматрању утицаја телесне кондиције на здравље треба узети оптималне оцене за одређени период лактације, али и интензитет губитка телесне кондиције у раној лактацији, посебно ако је он преко 1. Поред производње млека и здравља, телесна кондиција у перипарталном периоду има утицаја и на репродуктивну ефикасност крава. Значајан губитак телесне кондиције и низак негативни врх кондиције је у негативној асоцијацији са постпарталним анеструсом и каснијим степеном конценпције. Сматра се да је оптимална телесна кондиција 3-3,5, на тељењу, уз губитак нижи од 1. Телесна кондиција је индиректни показатељ метаболичког статуса крава. Аутори једног огледа су поделили краве на две групе са по две подгрупе: група гојазних крава и група мршавих крава, а у оквиру сваке подгрупа која је губила и која није губила телесну кондицију у перипарталном периоду. Код гојазних крава које су губиле телесну кондицију нађена је највиша концентрација NEFA, ВНВ и билирубина, а најнижа концентрација глукозе и инсулина, која је била значајно различита у односу на групу гојазних крава која није губила на телесној кондицији и групу мршавих крава.



Слика 20: Оцена телесне кондиције код крава

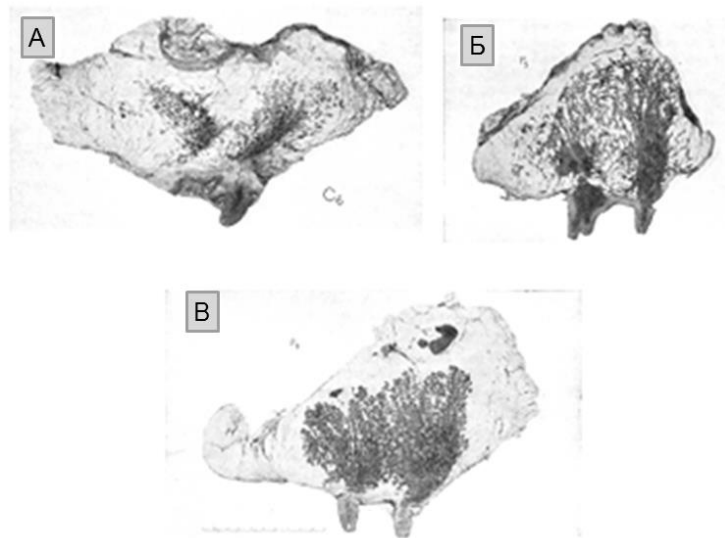
5. ФИЗИОЛОГИЈА ЛАКТАЦИЈЕ КРАВА И МЕТАБОЛИЗАМ У ЛАКТАЦИЈИ

Лактација представља период у ком женке луче млеко. Овај период је различит код различитих животињских врста, а правилном мужом код крава може се значајно продужити, до 305 дана. Млечна жлезда је током лактације један од метаболички најактивнијих органа. Процес развоја метаболичке жлезде је условљен ендокриним и метаболичким факторима женке. Све претходно наведено под директним утицајем исхране и општег метаболичког стања. Обзиром да су метаболичке промене у перипарталном периоду условљене преласком из периода засушења у период лактације, значајно је описати физиологију лактације и метаболичке адаптације у лактацији код крава.

5.1 Развој и морфологија млечне жлезде

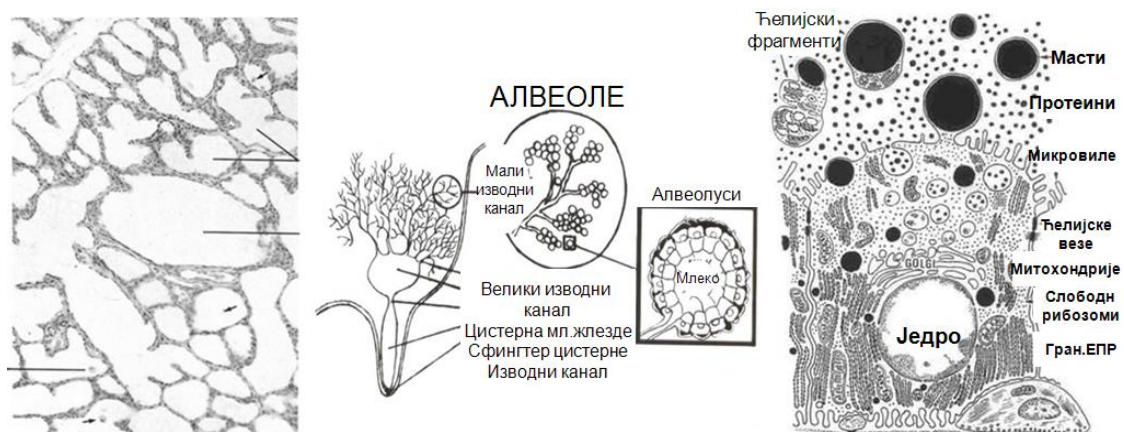
Мамогенеза је процес развоја и формирања млечне жлезде. Млечна жлезда је дериват коже, који ембриолошки настаје од ектодерма и мезодерма. Код говеђега ембриона старог око месец дана, између задњих екстремитета, паралелно са медијалном линијом, формирају се мамарне линије. Ова мамарна линија се назива Малпигијев слој, односно стратум герминативум. Током првог триместра гравидитета од солидног пупољка епителних ћелија долази до пролиферације и грањања зачете млечне жлезде. Ћелије које образују овај део су издужене са израженом спољном зоном и апикалном цитоплазмом у форми ресица. После рођења млечна жлезда расте изометрично, што значи да прати раст тела, док у узрасту јуница од 2-3 месеца започињу убрзан раст, који је назван алометричан раст. У овој фази пролифеише масно ткиво и канали који се гранају у жлезди. У овом периоду 15-30% млечне жлезде чини паренхим, док је масно ткиво и остатак, који чине строму. Током првог гравидитета паренхим се развија тако да заузима преко 60% млечне жлезде крава (слика 21). Функционална активост млечне жлезде започиње са тељењем а завршава се престанком сисања телета, односно престанком муже. Наведени процеси су под контролом хормона, а најзначајнију улогу имају естроген и прогестерон из плаценте. Естрогени подстичу развој система жлезданих каналића, док прогестерон игра кључну улогу у развоју секретоних ћелија у саставу паренхима и алвеола. Секрецију млека покреће и одржава хормон хипофизе пролактин. Ипак, за потпуни раст млечне жлезде неопходно је присуство стероида надбубрега и хормона раста, као и тиреоидних хормона и инсулима.

Морфологија млечне жлезде подразумева макроскопску и микроскопску анатомију. Млечна жлезда је парна структура, тако да се по један пар налази лево и десно од медијалне линије у пределу задњих екстремитета. Два пара млечне жлезде код крава формира виме. Млечна жлезда се састоји из поменутог жлезданог дела и сисе. Код краве постоје 4 подједнако развијене сисе. Млечна жлезда код крава је тубулоалвеоларна сложена жлезда, која је највероватније настала модификацијом знојних жлезда. Сваки режањ има 150-250 микроскопских алвеола, које су у промеру од 0,1-1,3 mm. Паренхим млечне жлезде чине алвеоле (ацинуси) који су грађени из једног слоја жлезданих ћелија које леже на базалној мембрани. Ове ћелије током лактације могу бити високо или нископризматичне, у зависности од количине млека у алвеолама. Ћелије у алвеолама су поларизоване, тако да је базална мембрана коју граде окренут ка крви, док је апикална мембрана окренута ка лумену



Слика 21: Млечна жлезда код јунице (А), у петом (Б) и осмом месецу гравидитета (В) према Smith-у (1968)

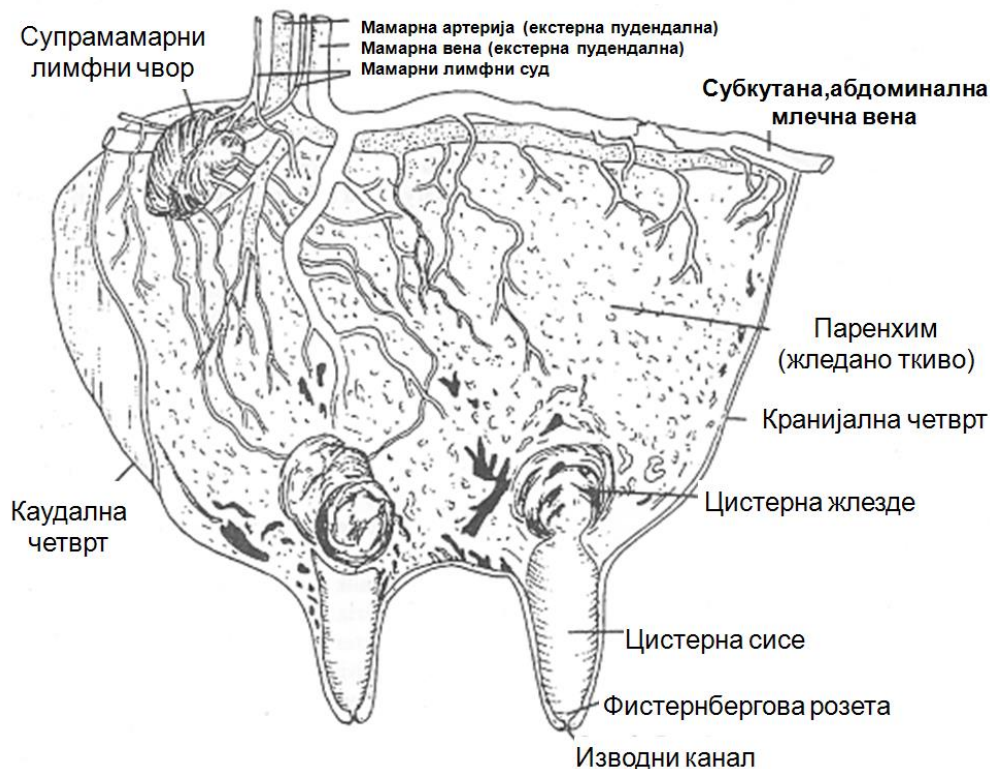
алвеоле. Голџијев апарат и секретоне структуре ћелије окренуте су ка апикалној страни, док базални део формира мембрану која представља крвно-млечну баријеру и од чијег функционисања зависи целокупна производња млека. Испод базалне мембране се налазе миоепителне ћелије значајне за ејекцију млека. Из лумена алвеола излазе каналићи, који се спајају у веће изводне канале, који су у изводним деловима шири и формирају цистену за сакупљање млека. Код преживара постоје два значајна проширења: проширење млечне жлезде –цистерна млечне жлезде (*sinus lactiferus*) и проширење сисе (*sinus papillaris*). Они су одвојени прстеном који се назива *anulus*. Из ових шупљина излази млеко кроз заједнички сисни канал који се назива дуцтус папилларис. Све наведено приказано је на слици 22. Хистолошким анализом вимена могу се видети алвеоле и међулобуларни простор.



Слика 22: шематски приказ млечне жлезде краве (у средини), хистолошка слика (лево) и шематски приказ алвеоларне ћелије (десно)

Млечна жлезда има веома развијен крвоток. Крв у виме доводи *a. pudendalis interna* и *externa*. Венску крв из вимена одводи *v. pudendalis externa* и *interna*, које одлазе у шупљу вену. Код крава се на вентралној страни абдомена виде два поткожна крвна суда *vv.subcutaneae abdominis* које се уливају у *v.thoracica interna*, а ова у кранијалну шупљу вену. Кроз систем крвних судова вимена постоји интензиван проток крви, јер је за производњу једне литре

млека потребно да пође 250-400 литара крви кроз виме. Поред крвотока, млечна жлезда има и развијен лимфоток, а сва лимфа се слива у супрамамарне лимфне чворове. Добро је инервисана, а нерви потичу из ингвиналне регије као огранци *plexus lumbalis*-а. Симпатикусни нерви су повезани са артеријама, али не и са алвеолама, а парасимпатикусна инервација не постоји. Секреторни систем није инервисан. Виме поседује јаке суспензорне лигаменте који омогућавају задржавање већих количина млека до муже. Макроскопска грађа вимена краве је приказана на слици 23.



Слика 23: Макроскопска грађа вимена краве

5.2 Лактогенеза и лактопоеза

Процес стварања млека подразумева процес лактогенезе и лактопоезе (галактопоезе). Лактогенеза је процес започињања лактације, док се под појмом лактопоеза подразумева процес лучења млека током лактације. На процес лактогенезе утичу пролактин, инсулин и глукокортикоиди, док је за процес лактопоезе потребно и деловање хормона раста, тиреоидних и паратиреоидних хормона. Разматрајући пролиферативне промене и промене у активности ензима у ткиву млечне жлезде за време мамогенезе, лактогенезе и лактације, неопходно је и разматрање промена у концентрацији хормона у крви крва у периоду пре и после тељења, како би се проценила ендокрина контрола тих процеса. Сви механизми који учествују у контроли и регулацији метаболичких процеса у перипарталном периоду код млечних крва су веома сложени и недовољно познати. На једној страни су хомеостатски механизми, који обезбеђују константност унутрашње средине, а на другој хомеоретски механизми, који треба да усмеравају ток промета материје у правцу који захтевају нека посебна стања организма (гравидитет, лактација). Гравидитет, а посебно лактација, знатно повећавају потребу крва за енергијом, која мора да се надокнади повећаним уношењем хране. Уколико се то не постигне за производњу млека се користе резерве организма, јер

хомеоретски механизми приоритетно усмеравају енергију ка млечној жлезди. Пошто су хоморетски механизми јачи од хомеостатских при неправилној или неадекватној исхрани, ови механизми могу да проузрокују тешке поремећаја метаболизма, па и угинуће животиња. Још почетком прошлог века је установљено да код експерименталних животиња давање екстракта хипофизе доводи до повећања производње млека. Средином прошлог века је саопштено да екстракт хипофизе, који је богат хормоном раста, а и другим хормонима, после вишеструке парентералне апликације узрокује значајно повећање производње млека код крава. Егзогена апликација хормона раста такође има изражен утицај на пораст осетљивости масног ткива према адренергичним медијаторима, која доводи до повећања степена липолизе у масном ткиву. Наиме, код високо-млечних крава непосредно после тељења и током максималне лактације у циркулацији се налазе високе концентрације хормона раста и релативно ниске концентрације инсулина и хормона штитасте жлезде (T_3 и T_4). На тај начин се омогућава коришћење телесних резерви и ставља организму, а нарочито млечној жлезди, на располагање велика количина енергетских прекурзора. У перипарталном периоду код млечних крава, односно при преласку из једног у друго физиолошко стање, повећавају се потребе организма за енергијом и протеинима. Повећање концентрације хормона раста и глукокортикостероида у том периоду у уској су корелацији са променама метаболизма у организму да би се обезбедиле оптималне количине храњивих састојака за потребе млечне жлезде. Висока корелација између концентрација кортизола у крви и количине произведеног млека, говори о значају глукокортикостероида за активност млечне жлезде. Повишене концентрације ових хормона у крви, за време партуса утичу на успостављање лактације, али је њихов учинак далеко мањи од учинка пролактина. Пролиферативне промене у вимену крава почињу око половине гравидитета, при чему се како одмиче гравидитет, све више развијају васкуларни елементи и околно ткиво које снабдева млечну жлезду хранљивим материјама. После тога, повећава се број алвеола које су смештене око тубуларног система. Иако се паренхим млечне жлезде развија пре партуса, изгледа да се промене у вези нормалне секреторне способности ћелија за продукцију млека настављају за време партуса и почетком лактације. Ове промене могу најбоље да се прате на основу промена концентрација хормона у крви. Глукокортикостероиди, заједно са другим хормонима, утичу на раст и развој млечне жлезде, почетак стварања и лучење млека и само одржавање лактације. Утврђено је да хормон раста има кључну улогу у обезбеђивању млечне жлезде неопходним количинама прекурзора и да је сасвим оправдано што се данас убраја у групу хормона са најснажнијим хомеоретским деловањем код млечних крава. Поуздано је утврђено да хормон раста, поред тога што стимулише липолизу у телесним депоима, истовремено и смањује и екстрамарно коришћење глукозе и аминокиселина на рачун повећаног коришћења масних киселина из телесних депоа организма. Овај хормон краткотрајно стимулише и процес глуконеогенезе посредством глицерола који се ослобађа из масног ткива. Постоји гледиште да овом доприноси и појачаним приливом прекурзора из дигестивног тракта, нарочито аминокиселина, јер је утврђено да у условима повећаног деловања хормона раста долази и до побољшања апетита код животиња, што су показала најновија испитивања након парентералне примене хормона раста током првих недеља лактације. Међутим, истраживања су показала да хормон раста има повољан ефекат на производњу млека и током друге фазе лактације, што значи да обезбеђује боље одржавање лактације, а тиме и већи принос млека. Ово је посебно значајно, обзиром да се у другој половини лактације због наглог пада у производњи млека, део енергетских прекурзора под утицајем виших вредности инсулина у крви одлаже у телесне депое организма. То истовремено говори и о антагонистичком деловању инсулина према хормону раста у погледу коришћења прекурзора из алиментарних извора. Постоје подаци који показују да је код високо-млечних крава, за разлику од крава са нижом производњом млека ниво хормона раста у крви значајно виши. Код високе инсулинемије, или приликом третирања инсулином, код млечних крава долази до смањивања производње млека, као и количине млечне масти, док се повећава количина протеина у млеку. Пораст концентрација инсулина у крви, као последица

инфузије глукозе, како би се гликемија одржала на релативно високом нивоу, код крава изазива смањење количине произведеног млека са истовременим повећањем протеина у млеку. У складу са овим је и доказана значајна позитивна корелација између нивоа инсулина у крвном серуму и биланса енергије. Другим речима, нивои инсулина у серуму су скоро без изузетка ниски у случајевима негативног биланса енергије, али варирају када је биланс енергије био позитиван. Код млечних крава је утврђено да су концентрације тријодтиронина и тироксина у крви ниже код крава у лактацији у односу на краве код којих млечна жлезда није активна. Концентрације тријодтиронина и тироксина су стално ниже код крава са већом продукцијом млека у односу на краве са мањом продукцијом млека. Сматра се да релативно ниске концентрације тријодтиронина и тироксина у крви високо-продуктивних крава, могу бити последица разлика у енергетском метаболизму између високо-продуктивних и ниско-продуктивних крава, јер су најниже вредности тиреоидних хормона су утврђене код млечних крава на почетку лактације код којих је утврђен највиши степен негативног биланса енергије. Ипак, тиреоидектомија доводи до значајног опадања у производни млека.

Поред наведених механизма постоји и тзв. *аутокрина контрола* у процесу лучења млека. Епителне ћелије алвеола вимена луче одређене протеине који имају улогу да инхибирају даљу секрецију млека. У условима честог пражњења вимена ови протеини, фактори инхибиције губе на свом дејству, када се повећава секреција млека. Приликом засушења код крава треба смањити унос концентрацта и редуковати број мужа, што ће довести до смањеног лучења млека, а преостало млеко ће бити реапсорбовано што доводи до инволуције вимена. Процес инволуције вимена представља веома сложен процес.

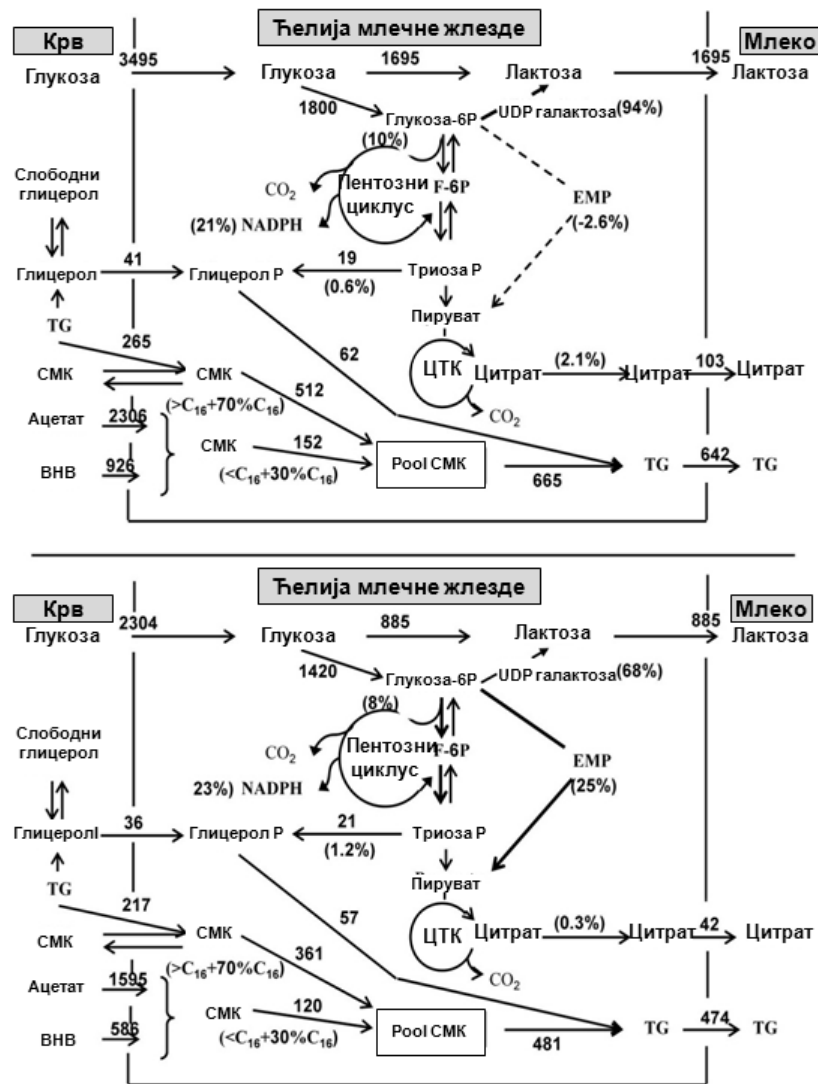
Излучивање млека из вимена је рефлексни чин и одвија се путем деловања стимулуса, а у цео процес је укључен и централни нервни систем. Произведено млеко из ацинуса доспева у сису, а процес се назива пасивно излучивање. У тренутку када почне мужа или сисање развија се рефлексна реакција: од рецептора на сиси се аферентним влакнима преноси импулс, преко кичмене мождине и хипоталамуса, који посредује у ослобађању окситоцина из задњег режња хипофизе. Окситоцин путем крви доспева до вимена, где делује на миоепителне ћелије, које помажу у истискивању млека из ацинуса, када долази до повећања притисак по оквиру млечне жлезде и ејекције млека. Обзиром да је излучивање млека рефлексни чин, треба обратити пажњу на уклањање свих стресогена, који могу да инхибирају процес излучивања млека.

5.3 Секреција млека

Главне хранљиве компоненте млека су протеини, лактоза и масти. Ове компоненте млека и њихова биолошка расположивост човеку издвајају млеко као значајну хранљиву материју. Млечна жлезда врши активно метаболисање протеина, угљених хидрата и масти, како би се обезбедила њихова довољна количина у млеку. Млеко представља фину емулзију масти у правом раствору шећера и соли у колоидном раствору беланчевина.

Аминокиселине се апсорбују кроз базалну мембрану преко система транспортних аминокиселина. Оне граде протеине у полизомима на гранулисаном ендоплазматичном ретикулуму ћелија. Протеини синтетисани у ендоплазматичном ретикулуму укључују протеине који се секретују (протеини млека, казеин, бета-лактоглобулин, алфа-лактоглобулин) и протеине везане за мембрану (протеини за остваривање ћелијског контакта и ензими везани за мембрану). Новосинтетисани протеини из ендоплазматичног ретикулума одлазе у Голџијев апарат где се припремају за даљи транспорт из ћелије, а ту се одвијају и посттранслационе модификације. Голџијев апарат на својој површини формира пуполке, који се претварају у секреторне кесице - везикуле преко којих се транспортују и луче протеини, тако што кесице бивају транспортоване до апикалног дела мембране алвеоларне

ћелије, када се спаја са унутрашњом површином ћелијске мембране, стварајући отвор за пролаз садржаја везикула. На овај начин се врши стварање пре свега казеина уз утрошак енергије. Глукоза улази у ћелију преко базалне и латералне мембране. Глукоза се може конвертовати у галактозу, која улази заједно са глукозом у пут стварања лактозе. Претварање глукозе у лактозу се врши у Голџијевом апарату. Формирана лактоза, као хидроскопна материја увлачи велике количине воде у Голџијев апарат, која постаје део млека. Лактоза се секретује преко секреторних везикула. Прекурзори за синтезу млечне масти, такође, се могу унети кроз базолатералну мембрану. Најважнији прекурзори у синтези млечне масти су ацетат и бета-хидроксипутират. Поред наведених, као прекурзори млечне масти се користе и глицерол и масне киселине. Сви ови прекурзори служе за синтезу триглицерида млечне масти, који се стварају на гранулисаном ендоплазматском ретикулуму и транспортују се до апикалног дела ћелије где бивају пуштене у лумен алвеола млечне жлезде. Обим наведених метаболичких процеса у млечној жлезди је познати и израчунат, како за почетак тако и за крај лактације. Закључено је да је продукција свих материја у млеку много интензивнија у раној лактацији у односу на крај лактације, што се огледа у значајно већој продукцији материја у микромолима у минути током ране лактације (слика 24).



Слика 24: Продукција метаболита у метаболичким путевима млечног шећера и масти код крава у раној лактацији (горе) и при крају лактације (доле). Вредности су приказане у $\mu\text{mol}/\text{min}$ (Chaiyabutr et al, 2000c)

6. ФИЗИОЛОГИЈА РЕПРОДУКЦИЈЕ КРАВА И МЕТАБОЛИЗАМ

Перипартални период код крава је период око тељења (3 недеље пре и 3 недеље након тељења). Самим тим можемо закључити да истраживање и разумевање метаболичких промена, хранидбених и других потреба код крава зависи од тога у којој се фази репродуктивног циклуса крава налази. Због тога, је веома важно схватити физиологију репродуктивног циклуса и његову везу са метаболичким статусом код крава.

6.1 Репродуктивни циклус и репродуктивна ефикасност крава

Репродуктивни циклус крава се може посматрати са два најважнија основна аспекта: еструсни циклус и гравидност са порођајем. Уколико се репродуктивни циклус крава одвија у оптималном временском периоду говоримо о доброј репродуктивној ефикасности крава. Оптимална репродуктивна ефикасност крава на фармама је неопходна јер се њеним постизањем значајно утиче на све аспекте производње на фарми: повећава се производња млека, повећава се број телаци, смањује се број непроизводних дана краве, смањују се трошкови лечења и сл. Параметри који нам указују на репродуктивну ефикасност крава на фарми су следећи: старост код првог тељења, сервис период (период од тељења до осемењавања који резултира концепцијом), број осемењавања по успешној концепцији, период између два узастопна тељења (међутелидбени интервал) итд. Списак репродуктивних параметара, које се прате на фарми и њихове оптималне вредности дате су у табели 4. Када се ради о параметрима репродуктивне ефикасности треба знати да је степен њихове

Табела 4: Параметри репродуктивне ефикасности крава

<i>Параметар</i>	<i>Оптимална вредност</i>	<i>Вредности које указују на проблем</i>
<i>Међутелидбени интервал месеци</i>	<i>12,5-13</i>	<i>>14</i>
<i>Од тељења до првог примећеног еструса дана</i>	<i><40</i>	<i>>60</i>
<i>Краве код којих је еструс откривен у првих 60 дана по тељењу</i>	<i>>90%</i>	<i><90%</i>
<i>Број празних дана до првог осемењавања</i>	<i>45-60</i>	<i>>60</i>
<i>Број осемењавања по концепцији</i>	<i><1,7</i>	<i>>2,5</i>
<i>Концепција од првог осемењавања крава</i>	<i>50-60%</i>	<i><40%</i>
<i>Концепција од првог осемењавања јуница</i>	<i>65-70%</i>	<i><60%</i>
<i>Краве које су конципирале после мање од три осемењавања</i>	<i>>90%</i>	<i><90%</i>
<i>Краве које имају 18-24 дана између појединих осемењавања (регуларно поваћање)</i>	<i>>85%</i>	<i><85%</i>
<i>Просечно трајање сервис периода (дани)</i>	<i>85-110</i>	<i>>140</i>
<i>Краве са сервис периодом дужим од 120 дана</i>	<i><10%</i>	<i>>15%</i>
<i>Појава абортуса</i>	<i><5%</i>	<i>>10%</i>
<i>Искључење са фарме због репродуктивних проблема</i>	<i><10%</i>	<i>>10%</i>

херитабилност врло низак и износи од 5 до 30%. То значи да већи број минор гена дефинише репродуктивне особине крава, а да ће коначно испољавање репродуктивних особина краве зависити од фактора како њене унутрашње средине (хомеостазе) тако и од фактора спољашње средине исхране и неге. У овом поглављу ћемо описати који су то регулаторни механизми који делују на репродуктивну ефикасност крава.

6.2 Еструсни циклус и гравидитет

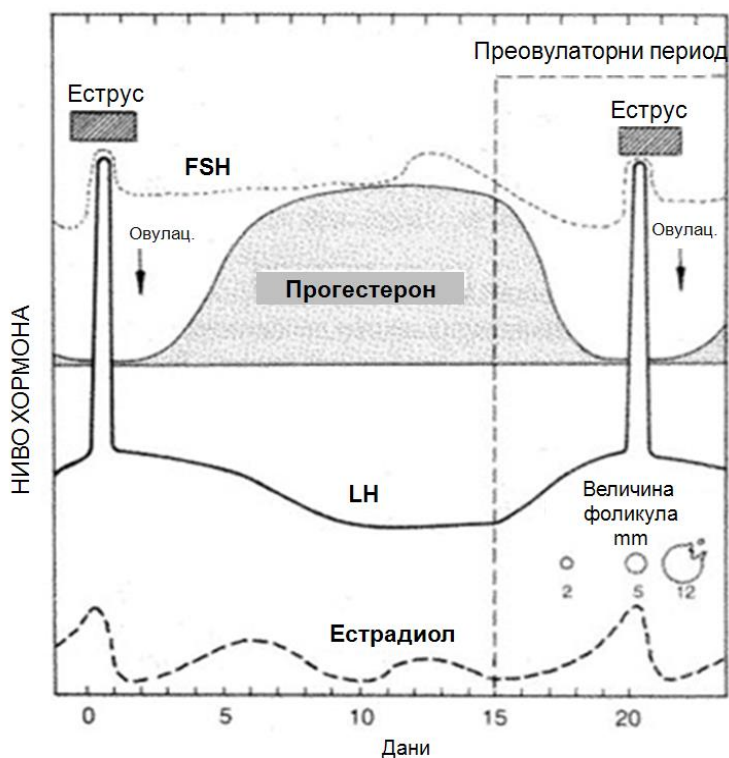
Краве су полиестричне животиње, а период између два еструса (еструсни циклус) траје 21 дан (просечно 18-24 дана). У оквиру еструсног циклуса долази до бурне оваријалне активности која је резултат настанка овулације, при чему се ослобађа јајна ћелија спремна за оплодњу. Еструсни циклуси се понављају док не дође до фертилизације јајне ћелије и успостављања гравидности. Овулацији предходе бројне ендокринолошке промене и хистолошке промене у јајнику и утерусу, које имају за последицу и промену у понашању животиње, а која се назива полни жар или еструс. Еструс је период у којем женка показује изражену жељу за парењем и у ком је способна за оплодњу. Основни знаци којим се манифестује еструс су: манифестација рефлекса стајања код крава, при чему она дозвољава да буде заскочена од стране бика, затим појава хиперемije и отока вулве и појава вагиналног секрета у виду лепљиве и провидне слузи. Поред наведеног, може се констатовати и смањено узимање хране, смањење дневне млечности и благи пораст телесне температуре. У репродуктивној технологији постоји велики број метода за откривање еструса, јер је квалитетно откривање еструса први корак у остваривању адекватне репродуктивне ефикасности. Постоји велики број фактора, који може да доведе до слабијег откривања еструса на фарми и то су: појава еструса без спољашњих знакова еструса (тихи еструси), еструсни циклуси нерегуларне дужине, деловање метаболичких промена после тељења, полицистични јајници и проблеми са утерусом итд.

Еструсни циклус се дели на две фазе: фоликуларну или естрогенску и лутеалну или прогестеронску. Фоликуларна фаза траје до 5 дана, када на јајнику долази до развоја антралних фоликула, а у крви постоји повећана концентрација естрогена и фоликуло-стимулирајућег хормона (FSH), док су лутеинизирајући хормон (LH) и прогестерон на базалном нивоу. Ендокрина регулација репродуктивних органа приказана је на слици 25.



Слика 25: Ендокрина регулација репродуктивне активности

Током фоликуларне фазе се ослобађају стално растуће концентрације естрогена из теке интерне растућег фоликула, који делују у неуросекреторним нуклеолусима хипоталамуса, који лучи ослобађајући хормон за FSH, што доводи до пораста концентрације FSH у крви, који стимулише јајник. Ово је пример позитивне повратне спреге. Фоликуларна фаза се поклапа са проеструсом крава, када се развија слузав и провидан секрет из вагине и едем вулве, али код крава не постоји рефлекс стајања. Током наредних 16 дана јајник се налази у лутеалној фази, када на њему доминира жуто тело, а у крви се јављају високе концентрације прогестерона, док је концентрација естрогена, FSH и LH на базалном нивоу. Овај период започиње када фоликул достигне своју максималну величину (око 1,5cm) а естроген у крви достиже свој максимум, што инхибира лучење ослобађајућих фактора за FSH, а стимулише лучење ослобађајућих фактора за LH (негативна повратна спrega естрогена на хипоталамус). LH доводи до коначног сазревања фоликула и до овулације. После овулације се ћелије теке интерне овулираног фоликула интензивно деле и формирају жуто тело (корпус лутеум), који до краја циклуса производи високе концентрације прогестерона, који инхибира ослобађање FSH и LH из хипофизе. Зато током лутеалне фазе нема фоликуларног раста на јајнику. Пред крај циклуса (16-18 дана) уколико није дошло до оплодне слузокоже ендометријума материце почиње да се лучи простагландин F2алфа (PGF2α), који врши лутеализу (морфолошка афункционална регресија жутиг тела). Тада долази до наглог пада концентрације прогестерона и раста концентрација FSH и LH, те крава улази у следећи еструсни циклус. Еструс се код крава одвија после фоликуларне фазе на 12-24 сата. Тада доминантни фоликул достиже предовулаторну величину, а FSH и естроген достижу максималну концентрацију, док је прогестерон на базалном нивоу, а започиње ослобађање тоничног овулаторног таласа LH. Овулација се одвија 10-12 сати од престанка спољашњих знакова еструса. Едем вулве може бити изражен, али се слуз смањује. Код краве је тада изражен рефлекс стајања. У практичном смислу краве код којих су знаци еструса откривени током вечерње муже могу се осеменити ујутру. Еструсни циклус приказан је на слици 26.



Слика 26: Фазе еструсног циклуса

Уколико се изврши откривање еструса и краве се правилно осемене доћи ће до фертилизације односно оплодне јајне ћелије, када започиње фаза гравидности (стеоности) код крава. Процес оплодне се одвија у каудалној трећини ампуле јајовода, када се на месту оплодне нађу капацитирани сперматозоиди и зрела јајна ћелија. Процес оплодне се врши када сперматозоид изврши пенетрацију кроз омотач ооцита, чиме се изврши активација ооцита и сингамија (спајање хомологих хромозома мушког и женског гамета). Новоформирано једро зигота се даље дели, а ова деоба оплођење јајне ћелије се назива браздање. Као коначни исход долази до прскања зоне пелуциде и ослобађања бластоциста, који одлазе у врх рога материце и преко формираних ембрионалних омотача се везују за ткиво материце започињући хистотрофну исхрану (апсорпција хранљивих материја из ткива материце). Наведени процес се назива нидација а започиње 28. дана после оплодне и траје до 45. дана. Када се успостави плацентални крвоток плод добија храну преко крви мајке што представља хемотрофну исхрану. Код крава се развија плацента која је по свом типу синдесмохоријална, односно котиледонална плацента. Спој котиледона хориона и курункула материце назива се плацентом. Уколико се ректалном експлорацијом утеруса могу опипати котиледони, то је сигуран знак гравидности краве. У периоду око 14. дана после оплодне трофобласт ембриона почиње да лучи протеин трофобластин, који спречава синтезу и излучивање простагландина F2алфа у венску циркулацију, чиме се спречава регресија жутог тела и лучи довољна количина прогестерона, која је значајна за одржавање гравидности, што се назива материнско препознавање гравидности. Гравидност траје око 280 дана и завршава се партусом (тељењем). Непосредно пред партус хипоталамус телета почиње повећано да лучи ослобађајући хормон за АСТН. Као последица тога расте концентрација АСТН у крви фетуса, који стимулише ослобађање кортизола. Кортизол стимулише ендометријум материце да производи простагландин F2алфа, када започиње регресија гравидитетног жутог тела. Плацента почиње повећано да лучи естроген и прогестерон, утерус релаксин, а неурохилофиза лучи окситоцин. Најпре се отвара цервикс утеруса у трајању од 2-3 сата. Он се отвара под деловањем контракција материце и налетом плодове воде. Потом започиње фаза истискивања плода, која траје око 2 сата, а може трајати и преко 10 сати. Коначно долази до истискивања плаценте и лохија, која траје до 12 сати.

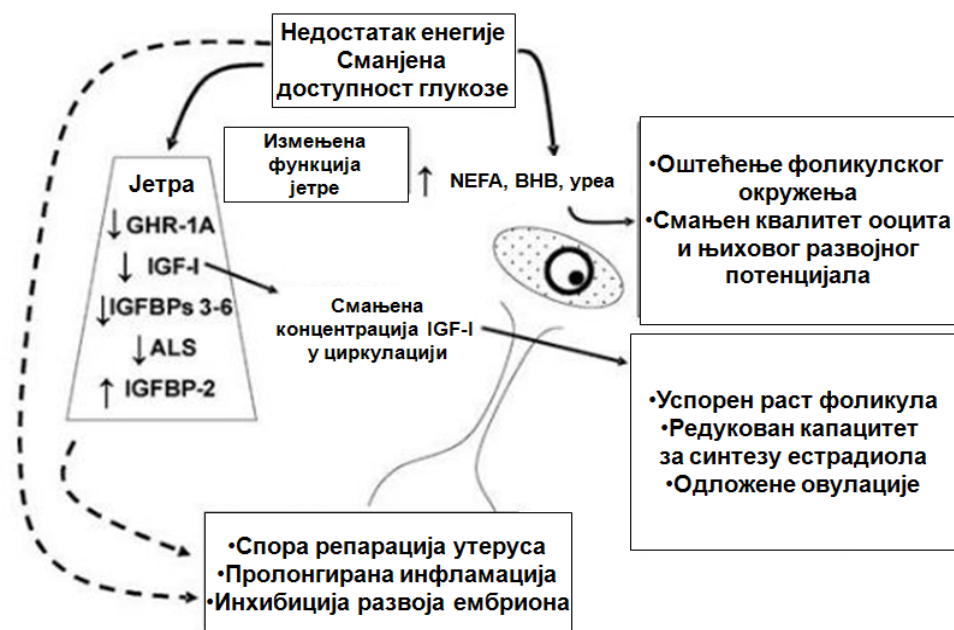
6.3 Метаболички фактори и репродуктивна ефикасност

Репродуктивна ефикасност крава зависи од много фактора. Један од њих је успостављање еструса и својства еструсног циклуса, а друго је успостављање гравидности и преживљавање ембриона. Успостављање еструсног циклуса код вишетелки (мултипара) је у вези са метаболизмом крава у перипарталном периоду.

Видљивост еструса и развој типичних знака еструсног циклуса је у вези са адекватном концентрацијом FSH и LH хормона и развојем доминантног фоликула. Ембрионално преживљавање и одржавање гравидитета такође зависе од бројних фактора, од којих је за нас посебно значајан утицај концентрације прогестерона на одржавање гравидитета. Ови хормони се морају произвести у довољној количини. Производња хормона је анаболички процес, што значи да ће се за њихову производњу да троши одређену количину енергије. Енергија се надокнађује храном, па се тако у условима негативног енергетског биланса и метаболичког стреса јавља велики број поремећаја у репродукцији крава. Хормони, метаболити и хранљиве материје делују на централни нервни систем и језгра хипоталамуса, која луче стимулишуће факторе за FSH и LH, а такође делују на јајник и утерус. Недостатак FSH и LH доводе до тихих еструса и изостанка овулације, недовољно енергије и анаболичких хормона уз деловање хормона стреса доводи до развоја јаничких цисти, а

изражена инфламација као последица катаболизма ткива и слаб унос хране доводе до смањене инволуције утеруса после тељења и настанак упалних процеса. Неки истраживачи су доказали да повећане концентрације неестери-фикованих масних киселина и бетахидроксибутирата, који настају као последица негативног енергетског биланса и последичне липолизе, делују токсично на јајне ћелије, а сличан ефекат је показала и повишена концентрација урее у крви. Недостатак витамина и минерала има лош утицај на репродукцију преко изостанка ефикасности мултинзимског система, који дефинише метаболизам у ткиву и ћелијама репродуктивних органа и хипофизе. Значајан губитак телесне масе у раној лактацији код крава доводи до блокирања секреције гонадотропног стимулишућег хормона. Хипогликемија и повишена концентрација хормона раста може бити у негативној асоцијацији на постпарталном репродуктивном ефикасношћу крава. На слици 27. приказан је утицај хранидбеног дефицита на настанак репродуктивних промена код крава.

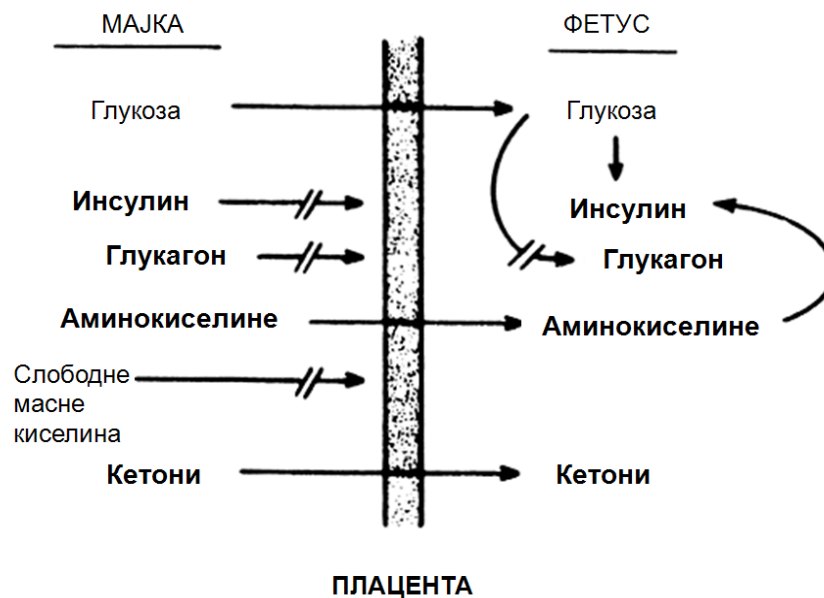
Посебно је интересантан утицај стреса на настанак оваријалних циста код крава. Код крава које су под стресом расте концентрација АСТН, који стимулише лучење кортизола, као главног медијатора стреса. Међутим, АСТН врши и стимулацију лучења прогестерона. Прогестерон из надбубрега кочи одавање гонадотропних хормона из хипоталамуса, а кортизол смањује број рецептора за ЛН на јајнику и лучење естрадиола из антралног фоликула. На тај начин слаби повратна спрега хипоталамуса и јајника чиме се блокира овулација а на јајнику остају недовољно развијени фоликули, који се трансформишу у цисте.



Слика 27: Утицај негативног енергетског биланса на репродуктивна својства крава

Поред тога што унос хране, енергетски биланс и метаболичке адаптације могу утицати на све аспекте репродуктивног циклуса крава, неопходно је објаснити на који начин гравидитет код животиња може утицати на метаболичке токове у организму крава. Метаболичке промене у току гравидитета су у вези са потребама фетуса и хормонским променама. Потребне у материји и енергији морају бити увећане за потребе гравидитета односно развоја фетуса. Фетус користи глукозу као извор енергије, али може да користи и аминокиселине, лактат и кетонска тела. Масне киселине не пролазе кроз плаценту у фетус, али мајчин LDL холестерол је значајан прекурсор синтезе стероида плаценте. Плацента

секретује полипептидни хормон лактоген, естрадиол и прогестерон. Лактоген стимулише липолизу у масном ткиву, а стероидни хормони изазивају стање инсулинске резистенције. После оброка гравидна женка улази знатно брже у стање гладовања од негравидне. Разлог ове појаве је повећана потрошња аминокиселина и глукозе у фетусу. Концентрација глукозе, аминокиселина и инсулина брзо опадају, а расте концентрација глукагона који стимулише липолизу и кетогенезу. Непосредно по уносу хране значајно расте концентрација инсулина и глукозе а постоји и резистенција на инсулин. Због свега наведеног, одржавање гликемије је отежано код гравидних женки, а значајно повећање телесне масе због повећања циклуса уноса хране може довести до додатног развоја инсулинске резистенције после партуса и развоја дијабетеса односно кетозе. Пролазак хормона и метаболита кроз плаценту приказан је на слици 28.



Слика 28: Пролазак хормона и метаболита проз плаценту

7. МЕТАБОЛИЧКЕ И ХОРМОНСКЕ АДАПТАЦИЈЕ У ПЕРИПАРТАЛНОМ ПЕРИОДУ

Време од три недеље пре и три недеље после партуса код млечних крава назива се перипартални период (*eng., transition period*). Он представља најкритичнију фазу у продуктивном животу крава, јер се тада у организму одигравају многобројне промене, које могу да имају кључни утицај на здравствено стање, продукцију млека, економичност и рентабилност производње. Прелазак из стања гравидитета и засушења у период лактације врло често изискује изузетно велике метаболичке напоре крава, па је инцидентна обољења код крава (број новооболелих крава од неке болести) највећа у овом периоду. Зато водећи истраживачи наводе да познавање метаболичких, ендокринолошких и имунолошких промена које се дешавају у перипарталном периоду у организму крава представљају "крајњу границу" у истраживањима метаболизма високо-продуктивних млечних крава и схватању производње млека.

Високо-млечним кржавама треба редовно обезбедити сва хранива за избалансиран оброк, како у засушењу тако и у свим фазама лактације. Сматра се да на недовољно коришћење генетског потенцијала животиња утичу, пре свега недостатак енергије (40 до 50%), недостатак протеина и непротеинских азотних материја (30 до 40%), недостатак макро и микроелемената и витамина (20 до 30%). Зато су мере за спречавање и отклањање поремећаја здравља високо-млечних крава усмерене на максимално могуће или потпуно одржавање и довођење метаболизма у физиолошко стање.

7.1 Смањен унос хране код крава у перипарталном периоду

У перипарталном периоду код крава се развија нагло повећање потреба у хранљивим материјама и енергија која би се искористила за производњу млека после тељења, а то је период када због деловања стресног порођаја и хормонског дисбаланса природно постоји умањено уношење хранљивих материја. Пратећи потребе у исхрани високо-млечних крава може се установити да је уношење хранљивих материја најниже у периоду око партуса. У току гравидитета настаје постепени пад уношења хране, тако да од 26. недеље гравидитета узимање хране опада за 1,53 % (или 0,17 kg) за сваку недељу гравидитета, све до три недеље пред сам партус. Постпартално долази до постепеног пораста уношења хране. Код крава које добијају оброк константног састава, производња млека достиже максимум између 5. и 7. недеље после партуса, док је максимално уношење хране много касније у периоду између 8. и 22. недеље после партуса. Пораст уношења хране од прве недеље после партуса до максималне вредности је врло варијабилан и креће се од 2 - 120 %. Енергетске потребе код млечних крава, које производе 30 kg млека, количина узете хране и биланс енергије су приказани у табели 5. Значајно је запазити да се тек у 6. недељи постиже довољан унос хране и енергије у односу на потребе.

У задњој трећини гравидитета и са почетком лактације потребе за енергијом код крава су веома високе. Тако је израчунато да су 250. дана гравидитета енергетске потребе фетуса код гравидних крава холштајн расе 2,3 Мцал/дан. Са почетком лактације потребе за енергијом се повећавају на 26 Мцал нето енергије за дневну производњу млека од 30 литара. Потребе за енергијом и протеинима код здравих крава четири дана после партуса,

превазилазе могућност њиховог уношења у просеку за 25%. Млечна жлезда, према прорачунима троши 97% од унете енергије и 83% метаболичких протеина у раној лактацији, тако да за задовољење уздржних потреба јединке преостаје веома мало материје и енергије. Однос потреба за енергијом, протеинима и количином суве материје оброка код крава у периоду засушења и раној лактацији према препорукама National Research Councila (NRC)(2001) приказани су у табели 6.

Табела 5: Потребе за енергијом, храном и енергетски биланс крава, које производе 30 кг млека у првих 8 недеља лактације

Недеља лактације	Потребе у енергији (МЕ) МЈ	Количина суве материје (kg)	Кабаста хранива (kg)	Крмна смеша (kg)	Биланс енергије	
					NEЛ (МЈ)	%
1	110	14	8.7	6	87	80
2	121	16	8.9	8	100	82
3	130	17	8.2	10	110	85
4	130	18	9.2	10	116	89
5	130	19	9.3	11	122	94
6	130	20	9.4	12	129	100
7	130	21	9.5	12	130	100
8	130	21	9.5	12	130	100

Табела 6: Потребе за хранљивим материјама и енергијом у засушењу и раној лактацији

Параметар	Период засушења			Рана лактација
	240	270	279	
Дан гравидитета/лактације	240	270	279	11
Телесна маса са плодом (kg)	730	751	757	680
Унос суве материје (kg)	14,4	13,7	10,1	13,5
Енергија (NEЛ) (MCal/дан)	14	14,4	14,5	27,9
Протеини (g/дан)	871	901	810	1643

7.2 Опште метаболичке промене код крава у перипарталном периоду

Интензивним метаболичким променама у раној лактацији захваћена је не само млечна жлезда, већ се целокупан метаболизам краве адаптира на стање када више није на првом месту раст и развој фетуса, већ почетак лактације. Више главних метаболичких промена које карактеришу период непосредно после партуса приказан је у табели 7.

Истраживања су показала да виме потроши девет пута више глукозе првог дана после партуса у односу на време од 7 - 9 дана пре партуса или пет пута виша у односу на два дана пред партус. Овај налаз је још значајнији ако се зна да је уношење хране у то време смањено, као и да је дневна потрошња глукозе од 110 г првог дана после партуса једнака целокупној дневној производњи глукозе код негравидне козе, која није у лактацији и чији оброк у потпуности задовољава уздржне потребе.

Посматрајући промене у метаболизму масти и угљених хидрата код гравидних јуница на оброку богатом енергијом уочава се да је у периоду пред телење концентрација глукозе у крвној плазми релативно висока, док је релативно снижена концентрација слободних масних

киселина. Промене у току касног гравидитета у метаболизму угљених хидрата и масти код преживара карактеришу: 1) повећање степена глуконеогенезе у јетри и смањене потрошње глукозе у периферним ткивима, 2) непромењено или смањено искоришћавање ацетата и 3) умерени пораст мобилизације масних киселина из масног ткива, праћено сличним повећањем искоришћавања слободних масних киселина у периферним ткивима. Ове промене су одраз адаптације да би се плоду обезбедиле довољне количине енергије (глукозе) и прекурзора за раст (амино-киселина), док се организам мајке преусмерава на потрошњу слободних масних киселина и кетонских тела као извора енергије. Након тељења, настаје пораст концентрације слободних масних киселина и снижење нивоа глукозе у крвној плазми. Инверзија ових параметара одражава велику потрошњу глукозе и осталих хранљивих материја у млечној жлезди, и преусмеравање метаболизма на коришћење масти као енергетског извора како би се подржала лактација.

Табела 7: Метаболичке промене непосредно после тељења

<i>Физиолошка функција</i>	<i>Метаболичка промена</i>	<i>Ткиво</i>
<i>синтеза млека</i>	<i>повећање синтезе млека повећање протока крви</i>	<i>млечна жлезда</i>
<i>метаболизам масти</i>	<i>повећање липолизе смањење липогенезе повећање коришћења масти као извора енергије</i>	<i>масно ткиво остала ткива у организму</i>
<i>метаболизам глукозе</i>	<i>Повећање глуконеогенезе смањење коришћења глукозе</i>	<i>Јетра остала ткива</i>
<i>метаболизам протеина</i>	<i>мобилизација протеина</i>	<i>мишићи и остала ткива</i>
<i>метаболизам минералних материја</i>	<i>повећање ресорпције повећање мобилизације</i>	<i>дигестивни систем коштано ткиво</i>
<i>уношење хране</i>	<i>повећање уношења хране</i>	<i>ЦНС</i>
<i>варење</i>	<i>хипертрофија дигестивног система повећање капацитета за ресорпцију храњивих материја</i>	<i>дигестивни систем (и јетра)</i>

Метаболизам угљених хидрата у периоду после партуса карактерише потрошња глукозе за синтезу лактозе млека, тако да је и поред присутне глуконеогенезе у јетри (из пропионата, аминокиселина, глицерола и лактата) и снижене потрошње глукозе у осталим периферним ткивима (12,66 %) процењени дефицит глукозе око 500 g/дан. Овај недостатак се може надокнадити једино мобилизацијом глуконе-нопластичних аминокиселина садржаних у протеинима скелетних мишића и другим ткивима. Нето губитак протеина из скелетних мишића указује на смањење пречника мишићних влакана за 25% код млечних крава непосредно након партуса, али је за ово објашњење највероватније, одговорна супресија синтезе протеина, а не њихова повећана разградња.

Табела 8: Потребне за храном и енергијом код крава у гравидитету и лактацији

<i>Параметар</i>	<i>Гравидитет</i>	<i>Лактација</i>
<i>Сува материја оброка (kg/дан)</i>	<i>11,3</i>	<i>14,6</i>
<i>Метаболичка енергија (Mcal/kg CM)</i>	<i>2,25</i>	<i>2,60</i>
<i>Прорачуната постресорптивна количина (g/дан)</i>		
<i>Глукоза</i>	<i>1,476</i>	<i>2,089</i>
<i>Ацетат</i>	<i>2,196</i>	<i>3,249</i>
<i>Пропионат</i>	<i>614</i>	<i>878</i>
<i>Амино- киселине</i>	<i>998</i>	<i>1,650</i>

Промене у метаболизму масти које се испољавају у перипарталном периоду, заснивају се на мобилисању масних киселина из масног ткива, а које може да се постигне на више начина: 1) супресијом синтезе масти *de novo* или њиховог уношења, што значи мању естерификацију слободних масних киселина, 2) стимулацијом липолизе, 3) смањивањем интрацелуларне реестерификације слободних масних киселина ослобођених у току липолизе, или неком од комбинација наведених процеса. Липогенеза у масном ткиву и естерификација слободних масних киселина, које су још у току гравидитета ниске, даље се смањују почетком лактације код крава. Несумњиво је да велики део пораста концентрације слободних масних киселина у крвној плазми непосредно после партуса настаје услед повишене адренергичне стимулације липолизе. Потребне у сувој материји оброка, метаболичкој енергији и постапсорптивној количини глукозе, пропионата, ацетата и аминокиселина дана је у табели 8, за краве у гравидитету и лактацији, а значајно је указати на вишеструко увећане потребе у лактацији.

7.3 Адаптација у метаболизму масти

Метаболизам масти код преживара се разликује од метаболизма код непреживара. Наиме, природна храна преживара садржи мањи проценат масти, али због унете велике масе, количина масти није занемарљива. Затим, захваљујући специфичним активностима микроорганизама бурага долази до хидрогенизације незасићених масних киселина, тако да је масно ткиво преживара углавном састављено од засићених масних киселина. Такође, сасвим мало масних киселина се ресорбује преко црева у облику хиломикрона путем лимфе, док се највећи део ресорбује у облику нижих масних киселина кроз слузокожу бурага. Сирћетна киселина, а у мањем степену и бутерна су примарни супстрати за синтезу масних киселина код преживара, а улога коју има глукоза у липогенези код непреживара припада ацетату код преживара. Код преживара постоје два важна пута за улазак слободних масних киселина у циркулацију. Један је преко хиломикрона, као резултат ресорпције триглицерида из хране, а други разградњом триглицерида у јетри и масном ткиву.

Масне киселине, које се користе за синтезу јетриних триглицерида потичу у мањој мери из ендogene синтезе у јетри из ацетил-СоА, а у већем делу из преузетих слободних масних киселина из циркулације које углавном настају липолизом из масног ткива. У периоду засушења код крава ацетат се користи за синтезу масних киселина у масном ткиву, а у току лактације највећи потрошач ацетата је млечна жлезда у којој он представља основни супстрат за синтезу млечне масти.

Слободне масне киселине су у циркулацији у комплексу са албуминима и представљају алфа-липопротеинску фракцију. У крвној плазми говеда постоји 12 слободних масних киселина од којих су палмитинска, стеаринска, олеинска и линолеинска заступљене у највећем проценту. Осим тога, код преживара, који далеко чешће узимају храну у току дана, установљено је да хранљиве супстанце стално притичу из дигестивног тракта па је због тога концентрација слободних масних киселина у крви релативно ниска и на константном нивоу. Слободне масне киселине су врло важан састојак крвне плазме у процесу липомобилизације у перипарталном периоду код крава. Разлог велике варијабилности њихове концентрације у крви су њихов врло кратак полуживот од свега 2 - 3 минута. Због наведеног се сматра да су слободне масне киселине метаболички најактивнији састојак масти у организму. Утврђено је да је концентрација слободних масних киселина у крви скоро двоструко већа код крава у лактацији него у току засушења, док је концентрација триглицерида у крви обрнута.

Код млечних крава долази до значајног пораста концентрација укупних липида и слободних масних киселина у крви у последњој недељи гравидитета, а нарочито у првим

недељама лактације. Касније током лактације њихова концентрација постепено опада како лактација напредује. Код високо-млечних крава у периоду после тељења настаје негативни биланс енергије па долази до генерализоване мобилизације масти из телесних депоа услед повећане производње млека и смањеног апетита. Због тога се телесне резерве масти користе да се надокнади настали енергетски дефицит у том периоду. Утврђено је да је степен мобилизације слободних масних киселина значајно већи код гојазних крава, односно код оних животиња које су се током гравидитета храниле великим количинама концентрованих хранива, поготово ако им период засушења траје дуже од 2 месеца.

Мобилизација слободних масних киселина почиње неколико дана пре тељења, јер животиње слабије конзумирају храну или на почетку лактације јер узимање хране не задовољава нарасле енергетске потребе организма због производње великих количина млека. У периоду око тељења у метаболизму масти код млечних крава долази до најбурнијих промена. У последњим данима гравидитета се повећава степен липолизе, који достиже максимум после тељења (2 до 3 дана) и на том високом нивоу се одржава током првих неколико недеља лактације. Међутим, утврђено је да пораст мобилизације масних киселина из депоа може да настане и на 2 - 3 недеље пре партуса, поготово ако се кравама не даје довољно хране у последњим данима гравидитета. Сматра се да је појачана липолиза индукована не само енергетским дефицитом у том периоду него и променама у хормоналном статусу пре тељења. У основи овог процеса се налази хидролиза триглицерида у масном ткиву. Овај сложен процес се одвија под контролом липолитичких хормона, при чему се активира с-АМР, а потом и ензим сензитивна липопротеин-липаза. На основу мерења протока палмитинске киселине у венској крви крава непосредно после порођаја утврђено је да се из телесних резерви дневно мобилише и до 2,9 kg масти. Најбољи показатељ повећане мобилизације масти из депоа су повишени нивои слободних масних киселина које се као неестерификоване преносе везане за албумине крви до других ткива.

Неестерификоване масне киселине могу да се метаболишу у свим ткивима осим у мозгу и тестисима код мужјака. Највећи део метаболизма масних киселина се одвија у јетри, где оне учествују у следећим метаболичким процесима: потпуна оксидација масних киселина до CO_2 и H_2O ; делимична оксидација масних киселина до ацетил-СоА и синтеза кетонских тела; ресинтеза (реестерификација) масних киселина у триглицериде и њихов транспорт из јетре са VLDL-фракцијом липопротеина; ресинтеза триглицерида и њихово задржавање у јетри са могућношћу настанка масне инфилтрације ћелија јетре. Јетра, како за време гладовања тако и у стању нормалне исхране животиња, има способност да из крви екстрахује око 30 % слободних масних киселина. При томе се највећа количина задржаних масних киселина у јетри естерификује у триглицериде и фосфолипиде, или се разлаже процесом β -оксидације до ацетил-СоА. Због тога се може сматрати да концентрација слободних масних киселина у крви истовремено представља показатељ интензитета липолизе у масном ткиву и коришћења масних киселина од стране јетре и осталих ткива. Код млечних крава често долази до нагле и појачане мобилизације масти из телесних депоа у перипарталном периоду, што може довести до нарушавања енергетске равнотеже и метаболичке активности јетре. Као последица ове појаве настаје повећана синтеза триглицерида и њихово задржавање у хепатоцитима. Паралелно се интензивира и процес кетогенезе, пошто су слободне масне киселине основни супстрат од којих се стварају кетонска тела и триглицериди јетре. Због тога се код високо-млечних крава у периоду после тељења, врло често појављују метаболичка обољења као што су масна јетра и кетоза. Сама чињеница да су појава кетозе и масне инфилтрације и дегенерације ћелија јетре уско повезане са повећаном концентрацијом слободних масних киселина у крви, указује на велику улогу ових киселина у настанку метаболичких поремећаја у перипарталном периоду код млечних крава. У организму преживара јетра и масно ткиво имају најважнију улогу у метаболизму триглицерида. Сматра се да јетра има централну улогу у метаболизму масти,

пошто је директно повезана са ресорпцијом масти (портални крвоток) и у њој се синтетишу основне фракције масти: масне киселине, холестерол, фосфолипиди, триглицериди и липопротеини.

Субкутано масно ткиво представља најзначајнији депо триглицерида у организму и утврђено је да је оно метаболички веома активно. Наиме, депоновани триглицериди у масном ткиву стално подлежу процесу липолизе и реестерификације (липогенезе). Многи од нутриционих, метаболичких и хормоналних фактора регулишу метаболизам масног ткива и делују како на процес липолизе, тако и липогенезе. Од баланса ова два процеса, зависе количине триглицерида у масном ткиву, односно концентрација слободних масних киселина у крвној плазми. Пошто нивои слободних масних киселина у крви имају највећи утицај на метаболизам других ткива, а нарочито јетре и мишића, фактори који утичу на масно ткиво и регулишу концентрацију слободних масних киселина у крви делују индиректно и на остала ткива. Пошто се масти не растварају у крви оне се транспортују до других ткива везане за протеине крвне плазме (апопротеини). Да би се метаболизам масти одвијао неометано потребно је да у крви постоји одговарајући "pool" транспортних липопротеинских система који омогућавају транспорт хидрофобних молекула масти кроз водену средину крвне плазме. Липопротеини се синтетишу од апопротеина и липида у цистернама агранулисаног и гранулисаног ретикулума и Голџијевој зони хепатоцита. Због мале заступљености хиломикрона у крвној плазми код преживара, главни транспортни систем за триглицериде од ентероцита до јетре, као и од јетре до екстрахепатичких ткива, представља VLDL фракција липопротеина. Триглицериди су највише процентуално заступљени у VLDL фракцији, па је улога јетре у синтези ове фракције од велике важности за метаболизам триглицерида. Укупни липиди нормално чине око 5 % од укупне масе јетре крава. У здравој јетри 75 % масти чине фосфолипиди, а остатак су најчешће триглицериди.

Иако је синтеза триглицерида у јетри врло активна процесом естерификације слободних масних киселина које потичу из масног ткива, количина триглицерида у јетри је мала, пошто VLDL фракцијом липопротеина врло ефикасно могу да се транспортују новосинтетизовани триглицериди из јетре, а који се користе у метаболичке сврхе других ткива. Сматра се да се триглицериди у нормалним условима не акумулирају у јетри пошто се из јетре транспортују истом брзином којом се и синтетишу. Због тога је улога јетре у синтези липопротеина одлучујућа за нормално функционисање метаболизма масти у организму.

Према неким подацима код крава је ограничена способност ћелија јетре да синтетише VLDL фракцију липопротеина, па због тога постоји велика опасност да се код њих накупе триглицериди у јетри и тако настане масна инфилтрација и дегенерација хепатоцита. Код говеда је такође утврђено, да је за време гладовања способност секреције VLDL фракције липопротеина јетре значајно смањена. Код крава код којих је настала јетрина липидоза, смањено је отпуштање триглицерида из јетре и због тога је концентрација липопротеина богатих триглицеридима у крвном серуму веома ниска. До смањења синтезе липопротеинских фракција у јетри може доћи и услед недостатка метионина, донатора метил група, који је један од основних прекурзора у синтези липопротеина. Ово је један од разлога накупљања триглицерида у хепатоцитима, чак и при нормалној синтези и приливу масних киселина у јетри.

Процент масти у хепатоцитима почиње да расте приближно две недеље пред тељење код крава нормалне телесне кондиције, да би њихово учешће у хепатоцитима расло на приближно 20% једну недељу после тељења и потом опадало постепено на мање од 5%, што је нормални ниво, 2-6 недеља после тељења. Ове промене у јетри крава су функционалне и реверзибилне и односе се на метаболичке захтеве организма за време касног гравидитета и ране лактације. Велики захтеви у енергији код високо-млечних крава појављују се одмах након тељења, што резултира значајним растом мобилизације масти из телесних резерви, углавном из поткожног масног ткива у циркулацију, а одатле се масти углавном

транспортују у јетру, мишиће и бубреге. Основна карактеристика мобилизације масти у организму је повећана концентрација слободних масних киселина у крви. Због наведеног, долази до раста јетрине липогенезе, опадањем садржаја гликогена у јетри и неадекватним транспортом липопротеина из јетре. Највећи проценат масти у јетри налази се у облику триглицерида (95%), што је последица ограниченог капацитета јетре преживара да синтетише липопротеине мале густине. Супротно томе концентрације фосфолипида у јетри се нагло смањују, што још више ограничава синтезу липопротеина, а резултат тога је настанак масне инфилтрације и дегенерације хепатоцита.

Слободне више масне киселине крви су главни извор масних киселина, које се користе за синтезу триглицерида у јетри и липопротеинске комплексе крвне плазме. У периодима мобилизације масти, јетра преузима и естерификује повећане количине слободних масних киселина. Међутим, синтеза липопротеина није сразмерна приливу слободних масних киселина и због тога долази до нагомилавања новосинтетисаних триглицерида у хепатоцитима, па тако настаје масна јетра. То значи, да при великом приливу слободних масних киселина у јетру у време појачане липомобилизације, јетра није у стању да изметаболише слободне масне киселине до крајњих продуката метаболизма (CO_2 и H_2O) или да их реестерификоване транспортује из јетре помоћу VLDL фракције липопротеина, тако да се новосинтетисовани триглицериди задржавају у јетри. Због тога се велике количине створеног ацетил-СоА, процесом β -оксидације употребљавају за интензивну продукцију кетонских тела. То су основни разлози због којих код високо-продуктивних млечних крава после партуса настају поремећаји у метаболизму масти у јетри и као последица тога масна јетра и кетоза.

Од динамичке равнотеже метаболизма триглицерида у масном ткиву, односно од процеса разградње до глицерола и масних киселина, као и њихове поновне реестерификације и уске повезаности са њиховим метаболизмом у јетри и отклањање из јетре помоћу VLDL фракције липопротеина, у многостави зависи правилно одвијање метаболизма масти.

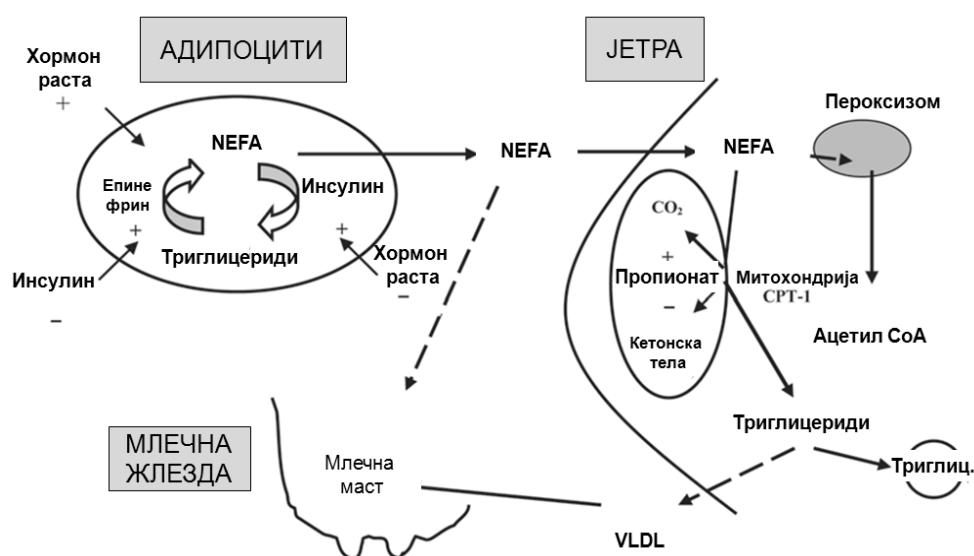
Готово све ћелије које садрже једру способне су да синтетишу холестерол. То се нарочито односи на ћелије јетре, коре надбубрега, црева, коже, тестиса и аорте. За разлику од човека, код кога је синтеза холестерола у цревима врло значајна, код животиња се највеће количине холестерола синтетишу у јетри. Холестерол је типичан производ животињског метаболизма, а код биљоједа који храном уносе врло мало холестерола, јетра представља централни орган синтезе овог једињења. Ацетил-СоА је извор свих угљеникових атома у холестеролу, а утврђено је да код преживара у највећем проценту потиче од ацетата насталог разлагањем хране у бурагу.

Холестерол је основни прекурзор жучних киселина, али од холестерола се синтетише 5 класа стероидних хормона: прогестерон, хормони коре надбубрежне жлезде, хормони фоликула јајника и хормони тестиса. Након синтезе у хепатоцитима холестерол се преноси у крв у облику липопротеина. Највећи део холестерола налази се у LDL фракцији (β -липопротеини) који настају из VLDL фракције. Међутим, у условима у којима је VLDL фракција више заступљена, пропорција холестерола у овој фракцији се повећава. Концентрација LDL фракције холестерола је у крвном серуму крава ниска. У условима када долази до повећања концентрације слободних масних киселина у крви, такође, долази и до повећане синтезе и ослобађања VLDL фракције из јетре.

Сматра се да је 80 до 90% холестерола у облику естара са вишим масним киселинама, а остали мањи део је у облику слободног холестерола. Елиминација холестерола се врши после његове конверзије у жучне киселине и преко жучи излучује се фецесом, а само мали део је у облику неутралних стероида. Утврђено је да када се садржај холестерола у храни повећава за 2%, ендогена продукција у јетри опадне за 10 - 30%. Пошто се основна синтеза холестерола одвија у јетри, до поремећаја у синтези долази код крава са оштећеном функцијом јетре. Опадање концентрације холестерола у крви у перипарталном периоду

запажено је код високо-млечних крава које имају изражен енергетски дефицит. Тако су утврђене значајно ниже концентрације холестерола у крви код крава са масном јетром одмах након порођаја, што јасно указује да при оштећењу хепатоцита опада и њихова способност да синтетишу холестерол. Код високо-млечних крава долази до значајног смањења концентрације холестерола у крви у перипарталном периоду у односу на вредности утврђене 2 - 3 месеца пре партуса, односно 1 - 2 месеца после партуса. Ове промене су нарочито изражене код животиња где је утврђена масна инфилтрација и дегенерација ћелија јетре. Сматра се да код крава са високом концентрацијом укупног холестерола у крви пре тељења, постоји мала вероватноћа да у периоду после тељења оболе од кетозе или других поремећаја метаболизма масти. Улога холестерола у метаболизму код преживара је врло важна, јер животиње храном уносе мале количине холестерола. Због тога се свака промена у функцији јетре директно одражава на синтезу и метаболизам холестерола, као и његових деривата, а нарочито стероидних хормона (глюкокортикостероиди и полни хормони).

Адаптациони процеси у метаболизму масти приказани су на слици 29.



Слика 29: Метаболизам липида код крава у перипарталном периоду. (+ стимулација, - инхибиција, испрекидана линија значи да се процес дешава на ниском нивоу, CPT-I карнитин палмитоилтрансфераза,) (Drackley, 1999).

7.4 Адаптација у метаболизму угљених хидрата

Метаболизам угљених хидрата код преживара је специфичан у односу на метаболизам угљених хидрата код моногастричних животиња. Централно место у метаболизму угљених хидрата има глукоза и гликоген који се налази депонован у јетри и скелетној мускулатури. У раној лактацији потребе млечне жлезде за глукозом су увек веће него што има расположиве глукозе. Овај дисбаланс доводи до негативног енергетског и угљено-хидратног биланса, смањивања резерви гликогена у јетри, односно повећања мобилизације масти из телесних депоа и кетогенезе у јетри.

Иако преживари путем хране узимају велике количине угљених хидрата, концентрација глукозе у крви је увек нижа у односу на моногастричне животиње. Код преживара се незнатна количина угљених хидрата ресорбује из дигестивног тракта у облику глукозе. По неким ауторима, количина ресорбоване глукозе износи око 12% и може да

задовољи до 10% укупних потреба организма за глукозом. Преостали, већи део потреба у глукози, преживари надокнађују процесом глуконеогенезе у јетри, а делимично и у бубрезима. Због тога, одржавање гликемије процесом глуконеогенезе у јетри има првенствено физиолошки значај код преживара. Наиме, хепатоцити су специјализоване ћелије у којима су развијени специфични ензимски системи, који су способни да конвертују многобројна једињења која нису угљени хидрати, у глукозу, односно да их користе за потребе глуконеогенезе. Овај процес је веома важан, обзиром да се највећи део потреба за глукозом (90%) код преживара обезбеђује из глукогенопластичних једињења. Сматра се да су пропионат, глукогенопластичне аминокиселине, глицерол, лактат и пируват најзначајнији прекурзори за синтезу глукозе, односно гликогена у јетри.

У јетри се одвијају главни путеви глуконеогенезе, а у суштини представљају обрнути пут глуколизе. На то указује и чињеница да је глуколитичка активност врло ниска у јетри, када је процес глуконеогенезе веома активан. Сматра се да синтеза глукозе у јетри покрива највећи део потреба у глукози код преживара и да је при том највећи степен коришћења утврђен код крава у високом гравидитету и током лактације, када су потребе за глукозом и најизраженије. У литератури се наводи да је код крава у раном периоду засушења количина произведене глукозе у јетри 0,8 kg на дан, а у време обилне лактације и до 3 kg на дан.

При довољној количини глукогенопластичних прекурзора и при максималној глуконеогенетској способности ћелија јетре могу да се обезбеде оптималне количине глукозе за потребе млечне жлезде. Међутим, при интензивној мобилизацији масти из телесних депоа и њиховог повећаног прилива у јетру, нарочито на почетку лактације, долази до поремећаја функције јетре, што врло често доводи до поремећаја у метаболизму угљених хидрата и масти. Последица таквог стања је накупљање масти у паренхиму јетре и развој масне инфилтрације и дегенерације хепатоцита, што се неповољно одражава на функције јетре, а нарочито њену глуконеогенетску способност. Ови подаци јасно указују да је код преживара улога јетре врло значајна у регулацији метаболизма угљених хидрата, нарочито у периодима када су захтеви за глукозом најизраженији. То је основни разлог, што су за испитивање способности јетре да задовољи потребе метаболизма уведени тестови, који треба да покажу њену способност да користи глукогенопластичне прекурзоре за синтезу глукозе. Тест оптерећења пропионатом је уведен на основу познате чињенице да је пропионат основни прекурзор за синтезу глукозе код преживара, а да је јетра главни орган глуконеогенезе и метаболизма пропионата. Приликом и.в. апликације раствора натријум-пропионата код здравих крава у јетри долази до брзе конверзије пропионата у глукозу, што се манифестује значајним повећањем концентрације глукозе у крви. Ови подаци јасно указују да је функција јетре код здравих крава очувана у погледу њене способности за синтезу глукозе. Насупрот овоме, код крава које су оболеле од кетозе и масне јетре или су изложене гладовању, после и.в. апликације раствора пропионата утврђене су значајно ниже концентрације глукозе у крви у односу на здраве животиње, па постоји оправдано мишљење да је код ових животиња смањена глуконеогенетска способност ћелија јетре.

Процес глуконеогенезе у јетри регулишу многобројни фактори у организму. Утврђено је да квалитет и квантитет исхране представља важан фактор у регулацији процеса глуконеогенезе у јетри. Ипак, сматра се да хормони који регулишу процес глуконеогенезе могу имати одлучујућу улогу, како за време гладовања, тако и у условима нормалног храњења животиња. Глукагон и кортизол су најважнији хормони који могу да убрзају процес глуконеогенезе, јер повећавају активност и количину јетриних ензима одговорних за синтезу глукозе. Када делују заједно, њихови утицаји у процесу глуконеогенезе се сумирају. Њихова улога је у обезбеђивању прекурзора из ендогених извора, као и утицај на ензиме глуконеогенезе, да би се у што већој мери искористили прекурзори, како из хране, тако и из телесних резерви. Установљено је, такође, да при инфузији инсулина и глукозе долази до

незнатног пада конверзије пропионата у глукозу (5-10%), при чему се смањује коришћење других прекурзора за потребе глуконеогенезе, нарочито аминокиселина (30-50%).

Поред улоге коју има у синтези глукозе, у јетри се синтетише и гликоген (гликоген-синтеза), који представља једини депо угљених хидрата у организму. Заправо, основна улога гликогена депонованог у јетри је да према потребама одржава оптималан ниво глукозе у крви. У хепатоцитима се налази у облику гранула, које се састоје од појединачних зрнаца (бета-ћелије) и зрнаца у облику гроздова или розета (алфа-ћелије). Количина гликогена у јетри зависи пре свега од исхране и у физиолошким условима често је подвргнута променама. Наиме, када се говеда обилно хране, јетра може да садржи гликоген и до 6% своје масе, а у условима гладовања, јетрине ћелије остају скоро потпуно без гликогена. Утврђено је, такође, код млечних крава које су на почетку лактације, а нарочито код оних које су оболеле од кетозе или масне јетре, да веома брзо долази до нестанка гликогена из хепатоцита, а да се у исто време повећава количина масти и број лизозома. Сматра се да је нагло опадање количине гликогена у хепатоцитима код високо-млечних крава у перипарталном периоду последица повећаног накупљања масти у хепатоцитима, као и повећаних потреба организма крава за глукозом од стране млечне жлезде.

Улога метаболизма угљених хидрата (глуконеогенеза и гликогенеза) у очувању здравља код млечних крава је изузетно велика, нарочито у периодима високог гравидитета и максималне лактације, када долази до повећаних метаболичких оптерећења у организму и када су потребе за глукозом највеће. Наиме, уколико се глуконеогенезом не могу да задовоље потребе за глукозом, као и када су испражњене резерве гликогена у јетри, врло често долази до поремећаја метаболизма угљених хидрата у организму, што доводи до хипогликемије, кетонемије и кетонурије.

7.5 Адаптација у метаболизму протеина

У перипарталном периоду код млечних крава долази до најизраженијих промена у метаболизму органских материја. Наиме, у том периоду, а нарочито на почетку лактације, услед активности млечне жлезде у синтези састојака млека долази до настанка негативног енергетског и протеинског биланса кога карактерише мобилизација масти и протеина из телесних депоа. Како је прва фаза лактације, која траје до четири месеца после порођаја, најкритичнија у производном циклусу, успостављањем лактације, организам млечних крава је оптерећен до крајњих физиолошких граница (40 - 60% производње млека остварује се у првих сто дана лактације). Овај успон лактације се поклапа са временом када животиње треба поново да конципирају, што све заједно оптерећује организам крава, посебно органе за варење, виме и гениталне органе. Организам млечних крава има могућност да ублажи настали енергетски и протеински дефицит на почетку лактације мобилизацијом масти и протеина из телесних резерви (из једног килограма телесних ткива ослободи се 40 г протеина, 120 г воде и 840 г масти). Како су масти најзначајнији депо енергије у организму, њихово коришћење за потребе метаболизма није најрационалније, али је изузетно важно и неизбежно. Стога се нормирању оброка у овом периоду придаје посебан значај, јер правилно и потпуно коришћење масти мобилизованих из телесних резерви може да се оствари само у случају ако оброк садржи довољне количине протеина.

Адаптација метаболизма угљених хидрата и протеина код млечних крава се најинтензивније одвија у периоду око тељења. У перипарталном периоду код млечних крава се, како у квалитативном тако и у квантитативном смислу, јавља најниже уношење хране за задовољење метаболичких потреба организма, а посебно млечне жлезде на почетку лактације. Последица таквог стања је мобилизација масти и протеина из телесних депоа.

Протеини односно аминокиселине унети путем хране или мобилисани из телесних депоа се користе за синтезу беланчевина млека (казеин, лактоалбумини, лактоглобулини) и представљају важне глукогенопластичне прекурзоре за синтезу глукозе. Најбољи показатељ мобилизације протеина у перипарталном периоду код крава је повећање односа између 3-метилхистидина и креатинина у мокраћи. Однос између 3-метилхистидина и креатинина у мокраћи се користи као индекс степена деградације протеина у скелетној мускулатури и повећава се преко три пута на 3 дана после тељења, да би опала на два пута веће вредности 7 - 10 дана после тељења, у односу на вредности пре тељења.

Мобилизација протеина из телесних депоа повећава се за време прве три недеље после тељења ради синтезе протеина и лактозе млека. Синтеза глукозе из глицерола и глукогенопластичних аминокиселина као што је аланин, значајно се повећава око партуса како би се задовољили захтеви за глукозом. Треба нагласити, да је у том периоду синтеза глукозе значајно мања из пропионске киселине, као последица смањеног апетита, односно, смањеног уношења суве материје путем хране. У практичном смислу, велика је важност припрема obroka са протеинима различитог степена разградивости. Утврђено је, такође, да долази до пада млечности и код смањеног уношења укупних протеина у односу на нормиране потребе. Сматра се да је исхрана са оптималним садржајем протеина у obroku, и одржавање довољне количине протеина у телесним резервама код млечних крава у дужем периоду, од виталног значаја за здравље, продуктивне и репродуктивне карактеристике.

У периодима ране лактације у условима негативног биланса енергије и протеина, повећане потребе за глукозом се обезбеђују пре свега, повећаним укључивањем глицерола и глукогенопластичних аминокиселина, пореклом из телесних депоа, у процес глукогеногенезе. Код преживара, све аминокиселине, изузев леуцина и лизина, које су искључиво кетогене, могу допринети синтези глукозе, мада највеће учешће имају аланин и глутамин. У односу на све аминокиселине, аланин и глутамин доприносе са 40 - 60% у укупном потенцијалу аминокиселина за синтезу глукозе. Као и у случају пропионата, искоришћавање аминокиселина у процесу глукогеногенезе, делимично зависи од снабдевености јетре аминокиселинама. Испитивањем утицаја уношења протеина храном на степен глукогеногенезе из доступних аминокиселина утврђено је да је продукција глукозе била у високој позитивној корелацији са уношењем протеина путем хране. Мобилизација аминокиселина из скелетне мускулатуре током раног постпарталног периода обезбеђује додатне прекурзоре за процес глукогеногенезе. То јасно указује да током ране лактације постоји интензивна мобилизација производа катаболизма протеина скелетне мускулатуре, који доприносе порасту глукогеногенезе.

Утврђено је да је првог, односно двадесет и првог дана после тељења, претварање аланина у глукозу било за 98%, односно 50% веће него двадесет и првог дана пре тељења. Главна промена у ензимском систему јетре која у постпарталном периоду омогућава повећано коришћење аминокиселина као прекурзора глукогеногенезе је пораст активности пируват карбоксилазе (ПК). Пораст активности ПК усмерава метаболизам на коришћење оних супстрата у процесу глукогеногенезе који се конвертују у пируват, а то су поред лактата и аминокиселине, аланин, цистеин, глицин, серин и треонин. Заступљеност *i*RNK за овај ензим у јетри порасла 7,5 пута првог дана постпартално, у односу на вредност забележену 28 дана препартално, а затим је поново, двадесет и осмог дана постпартално, опала на препартални ниво. Активност ензима је била у високој корелацији са заступљеношћу *i*RNK овог ензима. Исти аутори су утврдили да је заступљеност *i*RNK за ензим фосфоенолпируват карбоксикиназу (PEPCK), за разлику од ПК, благо расла и била је повећана свега 50% у узорцима добијеним двадесет осмог дана постпартално у односу на препарталне вредности. Међутим, не треба занемарити чињеницу да митохондријална PEPCK, чија активност не зависи од ендокриног и физиолошког статуса, може да доприносе синтези 60% глукозе у

хепатоцитима, због чега промена у активности цитоплазматске РЕРСК не мора да узрокује значајно смањење глуконеогенезе из пропионата у том периоду.

Повећани капацитет претварања глуконеопластичних аминокиселина у глукозу може бити последица и веће ресорпције аминокиселина из дигестивног тракта у периоду после тељења код крава. Код млечних крава у перипарталном периоду, такође, долази до адаптације метаболизма протеина у скелетној мускулатури, кожи и висцералним органима, што доводи до повећања мобилизације глукогенопластичних аминокиселина за потребе глуконеогенезе у јетри.

Сматра се да аминокиселине, које настају разградњом протеина скелетне мускулатуре, и које се мобилишу за време првих неколико дана лактације код млечних крава, представљају основне прекурзоре за синтезу протеина млека, као и најважније глукогенопластичне прекурзоре у синтези глукозе у процесу глуконеогенезе. Наиме, у условима смањеног уношења хране (суве материје), а самим тим и смањене синтезе пропионске киселине у бурагу у постпарталном периоду код млечних крава глукогенопластичне аминокиселине мобилисане из телесних депоа постају најважнији прекурзори процеса глуконеогенезе у јетри.

7.6 Адаптација у метаболизму минерала и витамина

Метаболизам минерала у перипарталном периоду значајно је измењен, а од посебног патофизиолошког значаја је испитивање концентрације калцијума (Са), магнезијума (Mg) и фосфора (P).

Концентрација Са код крава износи 2,1-2,5 mmol/l, а у перипарталном периоду код крава долази до опадања концентрације калцијума. Опадање калцемије настаје због повећане пасаже овог јона у млеко. Да би се обезбедила довољна концентрација калцијума врши се његова мобилизација из костију, што је регулисано деловањем паратиреоидних хормона (PTH). Деловањем витамина D, појачава се апсорпција Са из интестиналног тракта и смањује његов губитак кроз бубреге. Међутим, многи фактори утичу на хомеостазу калцијума: алкалоза доводи до смањење осетљивости коштаног ткива на PTH, хипомагнезија која редукује одговор PTH на хипокалцемију и редукује сензитивност ткива на PTH и хиперфосфатемија инхибира деловање D витамина. У периоду засушености дају се магнезијумове соли и храна, која има ниску катјонско-анјонску разлику (*eng.*, *Dietary cation-anion difference - DCAD*), што омогућава ацидификацију крви и брзу мобилизацију калцијума после партусу. Израчунавање DCAD (mEq/kg суве материје хране) се врши на основу формуле $(Na+K)-(Cl+S)$, изражен у милиеквивалентима а коригује се додавањем ањонских соли (Са, Mg и амонијумске сулфатне и хлоридне соли, као и HCl). DCAD вредност је код засушених крава негативна, док код крава у лактацији мора бити позитивна, па се анјонске соли не дају овој производној категорији.

Магнезијум је значајан интрацелуларни кофактор многих ензимских реакција, док као екстрацелуларни има функцију у одржавању импулса у нервима мишићима и у метаболизму костију. Концентрација Mg се креће између 0,75-1 mmol/l. У млеку је концентрација Mg око пет пута већа и ако га нема довољно у храни организам брзо улази у стање хипомагнезије. Апсорпција Mg зависи од његовог уноса у храни и постигнуте концентрације у румену. Уношење магнезијума и његова реасорпција у бубрезима се лако одржавају код говеда, а повећана реасорпција Mg из бубрежних тубула бива активирана помоћу PTH тек када је концентрација Mg нижа од 0,74 mmol/l. Ако је концентрација Mg испод 0,8 mmol/l код крава 12 сати после партуса могући је настанак хипомагнезије уз хипокалцемију, што касније негативно утиче на здравље и продуктивност крава (млечна грозница са

компликацијама). Фосфор који се одређује у крви је део неорганских фосфата, а концентрација фосфора је од 1,3-2,6 mmol/l. Током хипокалцемије расте концентрација РТН која повећава екскрецију фосфора, па су хипокалцемичне краве често и хипофосфатемичне. Фосфор има значајну улогу у регулисању бројних метаболичких реакција, а главну улогу у метаболизму угљених хидрата, преко формирања хексозафосфата, аденозинфосфата и креатинфосфата, затим у метаболизму масти, преко интермедијарног формирања лецитина, значајан је конституент фосфолипида, присутан је у нуклеопротеинима хроматинске и фосфопротеинима (казеин) а помаже и у регулирању ацидо-базне равнотеже.

Хипокалцемија, хипомагнеземија и хипофосфатемија имају велики клинички значај у перипарталном периоду. Хипокалцемија (мање од 2 mmol/l) и хипомагнеземија доводе до млечне грознице, која се одликује најпре хиперсензибилношћу, а убрзо атакцијом и парализом, уз престанак преживања и развој хипотермије. Обољење се код крвава јавља најчешће у првих 24h после тељења. Хипокалцемија се доводи у везу са маститисом и метритисом, због значаја калцијума у функционисању имунолошких ћелија. Снижена калцемија доводи до сметњи у функционисању глатке мускулатуре дигестивних органа, па се код крвава одвија дислокација сиришта. Концентрација калцијума испод 1,8 mmol/l је значајан предиктивни фактор за рано искључивање крвава из производње. За испитивање релације између перипарталног метаболичког стреса и хипокалцемије треба напоменути да хипокалцемија спречава секрецију инсулина и искоришћавање глукозе у периферном ткиву. Овакво стање повећава липидну мобилизацију и појачава метаболички стрес.

Хипомагнеземија код крвава доводи до развоја тетаничних грчева, познатијих као пашта тетанија, који настају као последица недовољног уношења Mg путем зелене траве. Клинички симптоми су видљиви када је концентрација Mg испод 0,5 mmol/l, а постоји и хипокалцемија. Смањен унос хране и промене у производњи млека се запажају када је концентрација Mg испод 0,8 mmol/l.

Хипофосфатемија прати многе поремећаје у перипарталном периоду крвава. Концентрација фосфора значајно утиче на одговор крвава на терапију током млечне грознице тако да хипофосфатемија (концентрација P нижа од 0,9 mmol/l) умањује терапеутски ефекат. Код многих крвава концентрација фосфора може бити у субоптималним концентрацијама 0,8-1,1 mmol/l, што може утицати на глуколизу и функционални статус еритроцита, па се јавља хемоглобинурија. Инсулин зависно смањење концентрације неорганског фосфора настаје као последица уласка глукозе у глуколитичке путеве периферних ткива, која за собом повлачи и фосфор, што је регулисано преко инсулин-зависне експресије гена за Na/P котранспортер. Код кетотичних крвава концентрација неорганског фосфора је нижа.

У перипарталном периоду постоје повећане потребе за витаминима, па се може рећи да постоји релативни дефицит витамина. Апликација А витамина доприноси повећању репродуктивне ефикасности крвава, В витамини помажу у метаболизму органских материја, док Е витамин и Се имају значајну улогу у заштити организма од оксидативног стреса.

7.7 Хормонске адаптације

У регулисању адаптације метаболизма током перипарталног периода, кључну функцију има ендокрини систем, мада су у том процесу значајне улоге како нервног, тако и имунског система. Познат је концепт *хомеорезе* као модела регулисања метаболизма у току лактације и може се дефинисати на следећи начин: "оркестриране и координиране промене у метаболизму ткива организма које су неопходне да се одржи његово физиолошко стање". Основне карактеристике хомеостазе као принципа регулисања физиолошких функција организма су стално одржавање одређених параметара унутрашње средине организма у

физиолошким границама. За разлику од овог принципа, хомеореза представља функционисање метаболизма у условима када организам примарно мора да обезбеди одређене физиолошке процесе, као што су раст плода или лактација. Тада долази до прилагођавања функције свих ткива на новонасталу ситуацију, при чему се њихова активност подређује очувању одређеног стања и максималној функцији органа који у том процесу имају кључну улогу.

Хомеоретско регулисање биолошких процеса има три основна знака: 1) по својој природи ради се о хроничном процесу (регулаторни механизам је активан сатима и данима, за разлику од неколико минута или секунди, колико је потребно да се одређени параметри врате у физиолошке оквире активирањем хомеостатског механизма), 2) хомеоретско регулисање истовремено утиче на велики број различитих ткива чије функције, на први поглед, нису међусобно повезане, и 3) она се остварује кроз измењени одговор на активност хомеостатског механизма регулисања. Метаболичка адаптација организма код високомлечних крава, која се одвија у току прелаза из стања касног гравидитета у рану лактацију, представља веома јасан пример за манифестацију сва три поменуто знака хомеорезе. Као прво, већина промена које настају у току адаптације метаболизма у перипарталном периоду, као што је повећана мобилизација слободних масних киселина, започиње данима или чак недељема пре него што се појављује изразито повећање потреба за хранљивим материјама у циљу одржавања лактације. На другом месту, сматра се да многобројне промене у ендокрином систему имају улогу у започињању и одржавању лактогенезе, и кључну улогу у тако различитим функцијама организма, као што су започињање партуса и измена метаболизма у масном ткиву, јетри и скелетним мишићима. И треће, појава промењеног одговора ткива на деловање инсулина и катехоламина под утицајем хомеоретских хормона као што су естадиол, пролактин и соматотропин. У табели 9 приказане су промене у концентрацији хормона регулатора у хомеорези, са изменама степена осетљивости одређених ткива и могућом реакцијом у различитим физиолошким стањима код крава.

Хормони тиреоидне жлезде – Концентрација хормона тиреоидне жлезде у периоду пред партус код крава је релативно висока, док након партуса долази до значајног пада њихове концентрације у крвној плазми. Концентрација тироксина у периоду 2-3 недеље после партуса је ниска и снижење нивоа тиреоидних хормона у постпарталном периоду вероватно није узроковано смањеном секрецијом тиреостимулирајућег хормона (TSH) из хипофизе. Концентрација хормона тиреоидне жлезде је у негативној корелацији са производњом млека код крава. Експерименти са апликацијом говећег соматотропног хормона (bSH) негравидним кржавама холштајн расе у току лактације, показали су да се активност ензима тироксин-5-монодејодиназе у ткиву млечне жлезде скоро двоструко повећава. Претпоставља се да је ова повишена конверзија биолошки мање активног T₄ у знатно активнију форму хормона (T₃) један од начина како може да се оствари хомеоретско дејство хормона раста (bSH). Повишено лучење соматотропина изазива код крава у току лактације стање релативног хипотиреоидизма, док се истовремено одржава еутиреоидно стање млечне жлезде, што обезбеђује њену приоритетну улогу у метаболизму. Наводи се, такође, да је смањена секреција T₄ на почетку лактације, одраз хомеоретске адаптације на негативан енергетски биланс, који се увек јавља у постпарталном периоду. Истовремено се истиче, да би то могао да буде један од кључних процеса у прилагођавању периферних ткива на повећане метаболичке захтеве млечне жлезде.

Тријодтиронин (T₃) и тироксин (T₄) су хормони штитасте жлезде. Синтеза и секреција тиреоидних хормона је под директном контролом тиреостимулирајућег хормона (TSH) аденохипофизе, а регулација лучења је заснована на принципима негативне повратне спреге. Главна метаболичка функција хормона тиреоидеје је стимулација коришћења аденозин-трифосфата (АТР), с тим и потрошња кисеоника путем оксидативне фосфорилације. Овај учинак се опажа у свим органима осим у мозгу, ретикуло-

ендотелном систему и гонадама. Код хиперфункције тиреоидне жлезде и повећања концентрације тиреоидних хормона у крви долази до интензивирања оксидативних процеса у организму, што се испољава у повећаном коришћењу енергетских прекурзора у ткивима.

Табела 9: Главне хормонске и метаболичке промене у гравидитету и раној лактацији (Ingvarsten и Andersen, 2000)

	<i>Средина гравидитета</i>	<i>Касни гравидитет</i>	<i>Рана лактација</i>
<i>Потенцијални хомеоретски хормони</i>			
<i>прогестерон</i>	<i>повећава се</i>	<i>смањује се</i>	-
<i>плацентални лактоген</i>	-	<i>повећава се</i>	-
<i>Естрогени</i>	-	<i>повећава се</i>	-
<i>Пролактин</i>	-	<i>смањује се</i>	<i>повећава се</i>
<i>Хормон раста</i>	-	<i>смањује се</i>	<i>повећава се</i>
<i>Лептин</i>	-	-	-
<i>Хомеостатски хормони</i>			
<i>Инсулин</i>	-	<i>повећава се</i>	<i>смањује се</i>
<i>Глукагон</i>	-	-	-
<i>ЦЦЦК и соматостатин</i>	-	-	-
<i>Осетљивост ткива</i>			
<i>Инсулин</i>	<i>повећава се</i>	<i>смањује се</i>	<i>смањује се</i>
<i>Катехоламини</i>	-	<i>повећава се</i>	<i>повећава се</i>
<i>Одговор ткива</i>			
<i>Инсулин</i>	-	<i>смањује се</i>	<i>смањује се</i>
<i>Катехоламини</i>	<i>смањује се</i>	<i>повећава се</i>	<i>повећава се</i>
<i>Јетра</i>			
<i>Глуконеогенеза</i>	-	-	<i>повећава се</i>
<i>Кетогенеза</i>	-	-	<i>повећава се</i>
<i>Масно ткиво</i>			
<i>Липогенеза</i>	<i>повећава се</i>	<i>смањује се</i>	<i>смањује се</i>
<i>Естерификација СМК</i>	<i>повећава се</i>	<i>смањује се</i>	<i>смањује се</i>
<i>Липолиза</i>	-	<i>повећава се</i>	<i>повећава се</i>
<i>Коришћење глукозе</i>	-	<i>смањује се</i>	<i>смањује се</i>
<i>Скелетни мишићи</i>			
<i>Синтеза протеина</i>	-	<i>смањује се</i>	<i>смањује се</i>
<i>Разградња протеина</i>	-	<i>повећава се</i>	<i>повећава се</i>
<i>Коришћење глукозе</i>	-	<i>смањује се</i>	<i>смањује се</i>

Тиреоидни хормони инхибишу узајамно повезане процесе разлагања извора енергије (оксидације) и синтезе високо-енергетских фосфата, као што је аденозин-трифосфат (АТР). Претварање АТР у АDP и обрнуто је непосредан пут измене енергије у процесима биолошких оксидација, који спаја анаболичке и катаболичке реакције. У хипертиреозидизму ова инхибиција има за последицу ослобађање енергије у великом проценту у облику топлоте, која је изгубљена за потребе организма. Насупрот томе, ниске нивое тиреоидних хормона прати успорен промет и снижени базални метаболизам.

На метаболизам масти тиреоидни хормони могу да утичу и катаболички и анаболички. Тиреоидни хормони заједно са глукокортикостероидима и катехоламинима утичу на разградњу липида и протеина у телесним депоима, што доводи до пораста слободних масних киселина, као и аминокиселина у крви. Осим тога, тиреоидни хормони,

као и инсулин и IGF-I, имају врло значајну анаболичку улогу у метаболизму масти и протеина.

Тиреоидни хормони повећавају ресорпцију глукозе из црева и стимулишу њено разлагање у мишићима, спречавају синтезу масних киселина од угљених хидрата, стимулишу разградњу масти и спречавају њено депоновање у јетри.

Утврђено је, да тироксин потпуно смањује садржај масти у јетри, односно да тиреоидеоктомија, напротив, изазива повећање укупних липида у јетри.

Улога, тиреоидних хормона је веома значајна код високо-млечних крава. Утврђено је, да су код крава са високом млечношћу значајно ниже вредности концентрације тријодтиронина и тироксина у крви, у односу на вредности код крава са ниском млечношћу или код крава у периоду засушења све до телења. Недовољно уношење енергије, као и негативни енергетски биланс су уско повезани са смањивањем концентрације тироксина у крви, а посебно тријодтиронина у перипарталном периоду код млечних крава. Ниски нивои тријодтиронина и тироксина у крви током лактације код крава су последица смањене активности тиреоидне жлезде, посредством хипоталамо-хипофизне осовине изазване стањем високе продукције млека. Код млечних крава је утврђено да су концентрације тријодтиронина и тироксина у крви ниже код крава у лактацији, у односу на краве код којих млечна жлезда није активна. Концентрације тријодтиронина и тироксина, такође, су стално ниже код крава са већом продукцијом млека, у односу на краве са мањом продукцијом млека. Разлике су биле статистички значајне и то од четрдесетог до триста петог дана лактације. Сматра се да релативно ниске концентрације тријодтиронина и тироксина у крви високо-продуктивних крава, могу бити последица разлика у енергетском метаболизму између високо-продуктивних и ниско-продуктивних крава. У складу са том чињеницом, постављена је позитивна корелација између нивоа тиреоидних хормона и биланса енергије. У периодима око партуса код крава је изражено недовољно уношење енергије и присутан је негативан биланс енергије, што је уско повезано са смањивањем нивоа тироксина, а посебно тријодтиронина у крви код високо-млечних крава.

Брзина лучења тиреоидних хормона, која се смањује почетком лактације, кључни је процес у адаптацији периферних ткива при смањеном промету енергије, услед потрошње енергије, која се највише користи за потребе млечне жлезде. У условима израженог негативног биланса енергије и повећане мобилизације масти у перипарталном периоду, високо-продуктивне млечне краве врло често обољевају од ацетонемије и код њих је утврђен врло низак ниво тријодтиронина и тироксина у крви.

Нађене су значајно ниже вредности тиреоидних хормона у крви крава које су оболеле од кетозе и масне јетре у односу на здраве животиње у перипарталном периоду. У условима смањеног нивоа тиреоидних хормона у крви код млечних крава може доћи до поремећаја метаболизма масти и угљених хидрата у јетри, што врло често доводи до накупљања липида у хепатоцитима и настанка масне инфилтрације и дегенерације ћелија јетре, као и интензивирања процеса кетогенезе. Масна инфилтрација и дегенерација ћелија јетре у перипарталном периоду у уској негативној корелацији са концентрацијама тироксина и тријодтиронина у крви код млечних крава.

Инсулин – Несумњиво је да инсулин има удела у адаптацији организма краве у току перипарталног периода, посебно у прерасподели хранљивих материја и њиховом усмеравању према млечној жлезди, на почетку лактације. Концентрација инсулина у крвној плазми код крава је висока пре партуса, да би се у периоду од десетог до петог дана пред партус могло установити њено постепено опадање, након чега следи велико варирање његове концентрације у крви у време од петог дана пред партус до самог порођаја код крава. Након тога, концентрација инсулина у плазми је релативно ниска, мада се уочава тенденција пораста у периоду од партуса до десетог дана постпартално.

Испитивања код крава су указала да се у касном гравидитету повећава резистенција периферних ткива према инсулину, а смањује се и одговор панкреаса на стимулусе, па се код интравенског глукоза толеранс теста добија значајно мања инсулинемија код крава у раној лактацији у поређењу са кравима у каснијим периодима лактације. Иако код преживара глукоза није најважнији прекурзор у синтези масних киселина, промене у виду смањеног искоришћавања глукозе у периферним ткивима вероватно су последица смањивања осетљивости масног ткива, јер је глукоза неходна у синтези глицерол-3-фосфата и естерификацији масних киселина, као и за добијање НАДПХ који је потребан за синтезу масти. Готово потпуни престанак синтезе масти се јавља са почетком лактације у масном ткиву код говеда и прати га ниска концентрација инсулина у крвној плазми. У то време се смањује осетљивост масног ткива према инсулину у *in vitro* условима и то, како у погледу коришћења глукозе и ацетата, тако и у погледу синтезе масних киселина. Даља испитивања су потврдила да у току раног периода лактације (две до четири недеље после партуса) код преживара постоји умерени степен резистенције масног и мишићног ткива према инсулину, што утиче на повећану мобилизацију масти и аминокиселина, штедећи на тај начин глукозу, која је неходна за синтезу лактозе млека. Ниво инсулина може да има утицај и на количину протеина у млеку. Новија истраживања су указала, да пораст концентрације инсулина у крви уз истовремену инфузију глукозе, како би се гликемија одржавала на релативно високом нивоу, код крава узрокује пораст концентрације протеина у млеку. Овакви резултати говоре у прилог могућности да се манипулацијом хормоналним статусом крава, исхраном и генетским особинама може утицати на квалитет произведеног млека, које ће својим особинама и саставом задовољити специфичне потребе одређених потрошача.

Инсулин је хормон који се синтетише у Б-ћелијама ендокриног панкреаса и има врло значајну улогу у метаболизму органских материја, нарочито угљених хидрата и масти.

Инсулин примарно утиче на периферна ткива (мишићи, депои масти), тако што олакшава задржавање и искоришћавање глукозе. Осим тога, у масном ткиву стимулише депоновање масти у облику триглицерида. Мада је овај процес код преживара мање значајан, инсулин се сматра главним анаболичким хормоном.

Инсулин стимулише липогенезу у масном ткиву, тако што обезбеђује неходне количине ацетил-СоА и НАДПН, који су потребни за синтезу масних киселина и одржава оптималну активност ензима ацетил-СоА-карбоксилазе, који катализује претварање ацетил-СоА у малонил-СоА

Инсулин је значајан инхибитор липолизе у јетри и масном ткиву и због тога има индиректан анаболичан учинак, тако што смањује концентрацију ткивног сАМР, и што инхибише деловање хормон сензитивне липазе. Због свега наведеног инсулин доводи до смањивања концентрације слободних масних киселина у крви. Инсулин кочи сензитивну липазу и захваљујући томе инхибира мобилизацију масних киселина из депоа. Ова улога инсулина доказана је код преживара. Наиме, код преживара инсулин инхибира липолизу, стимулише синтезу масних киселина и омогућава конверзију ацетата, бутирата и пропионата у масти.

Описана је улога инсулина у претварању угљених хидрата у маст, односно активирању ензимских система који учествују у синтези масти из глукозе, односно ацетата. Инсулин стимулише депоновање енергетских једињења (маст, гликоген) и синтезу протеина, нарочито у масном и мишићном ткиву, а инхибише деградацију протеина и липида у ћелијама јетре.

Посебно је значајна улога инсулина у метаболизму масти и угљених хидрата код преживара за време повећаних метаболичких захтева, односно у периодима гравидитета и почетком лактације. Код крава у лактацији долази до смањивања концентрације инсулина у крви, због чега долази до усмеравања прекурсора ка млечној жлезди и тиме њиховог већег коришћења за синтезу састојака млека. Утврђена је, такође, негативна корелација између

концентрације инсулина у крви и производње млека, а значајно позитивна са повећањем телесне масе. У условима повишене инсулинемије постоје све могућности да се значајан део прекурзора усмери за синтезу телесне масти и тиме умањи ниво активности млечне жлезде у погледу лучења максималне количине млека, а то је последица мање осетљивости млечне жлезде на деловање инсулина у односу на масно ткиво.

Концентрације инсулина и глукозе у крви у последње 3 недеље гравидитета веће су него после порођаја, а обрнут случај је везан за концентрације слободних масних киселина.

Постоји значајна негативна корелација између концентрација инсулина и слободних масних киселина у пуерперијуму код крава и сматра се да снижавање концентрације инсулина у крви у пуерперијуму омогућава прелазак организма на масне киселине као главно метаболичко гориво. На почетку лактације, у условима хипоинсулинемије и негативног биланса енергије, долази до липомобилизације, праћеном хиперлипидемијом, хиперкетонемијом и повећаном концентрацијом слободних масних киселина у крви. Овај процес је посебно значајан код кетозних крава код којих су утврђене ниже вредности инсулина у односу на здраве краве у пуерперијуму и код којих се као последица тога појачава липомобилизација, а велике количине масних киселина у јетри користе се за стварање кетонских тела. Због тога је у крви кетозних крава поред хипоинсулинемије присутна хиперлипидемија, хипогликемија и хиперкетонемија. То су основни разлози што се данас претпоставља да снижење концентрације инсулина у крви испод физиолошких вредности у периодима после тељења, има врло важну улогу у мобилизацији масти, која може да има за последицу настајање поспарталних метаболичких обољења, као што су кетоза и масна јетра.

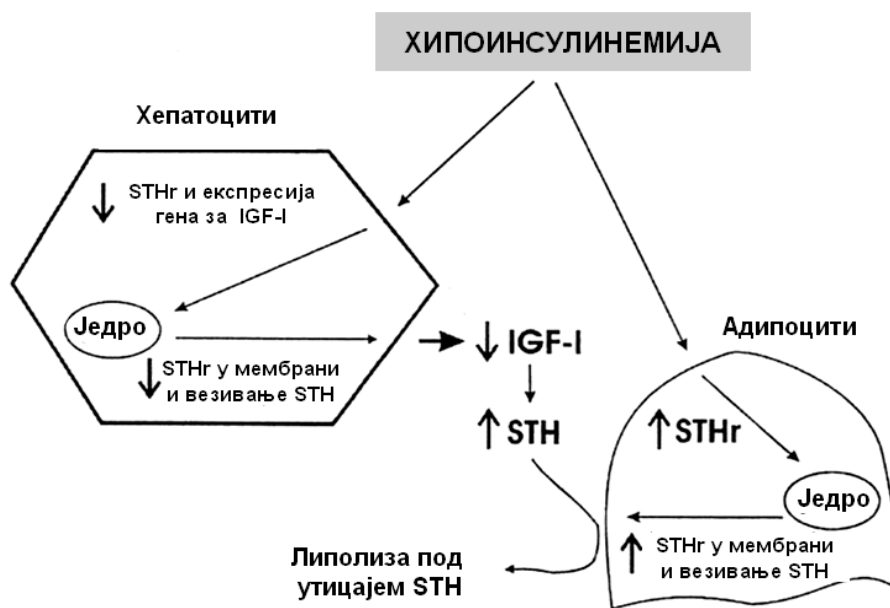
Пад концентрације инсулина у крви на почетку лактације се доводи у везу са негативним билансом енергије, који је присутан код млечних крава. Нађена је значајно нижа вредност инсулина у крви 30. дана лактације код високо-продуктивних млечних крава, и то код оних код којих је енергетски дисбаланс израженији у односу на краве са ниском производњом млека.

Утврђено је да код високе инсулинемије или приликом давања инсулина код крава у лактацији, долази до повећања телесне масе и смањивања производње млека и садржаја млечне масти, док се при томе повећава количина протеина у млеку. У складу са наведеним, доказана је значајна позитивна корелација између нивоа инсулина у крвном серуму и биланса енергије.

Промене концентрације инсулина у крви крава су у корелацији са променом концентрације глукозе у крви (хипогликемија), а што је у складу са претпоставком да код крава на почетку лактације, када наступа негативан биланс енергије долази до појаве метаболичких обољења као што су кетоза и масна јетра, вероватно као последица недовољне количине расположиве глукозе. Наиме, краве које оболевају од кетозе у већини случајева имају снижену концентрацију инсулина у крви и хипогликемију у односу на здраве животиње, што може да укаже на прилагођавање организма на смањено снабдевање глукозом. Код млечних крава на почетку лактације, такође, код којих је утврђена масна инфилтрација и дегенерација ћелија јетре, концентрација инсулина је значајно нижа у односу на здраве краве. Аутори сматрају да је хипоинсулинемија присутна у перипарталном периоду у складу са негативним билансом енергије и да подстиче развој масне јетре, пошто тада наступа интензивна липолиза у масном ткиву, што доводи до ослобађања великих количина слободних масних киселина у циркулацију, а као последица тога се повећава кетогенеза и липогенеза у јетри.

Инсулину сличан фактор раста I (IGF-I) – Фактор раста сличан инсулину (IGF-I) синтетише се у јетри под утицајем соматотропина (STH) и ова стимулација представља темељ осовине STH - IGF-I. Период ране лактације код крава карактерише дуготрајни негативни енергетски биланс и за то време јетра постаје неосетљива на деловање STH, што

изазива изражено смањење концентрације IGF-I у циркулацији. Пад концентрације IGF-I у циркулацији започиње две недеље пред партус, када истовремено настаје снижење концентрације инсулина. У исто време концентрација хормона раста у крви се мења супротно инсулину и IGF-I. Појава да хормон раста у то време не може да стимулише синтезу и секрецију IGF-I у јетри назива се "резистенција на STH". Познато је, такође, да се број рецептора за STH у јетри налази у позитивној корелацији са концентрацијом IGF-I у крвној плазми и нивоом исхране и сматра се да је концентрација ових рецептора један од важних регулаторних механизма који одређују активност осовине STH - IGF-I. Инсулин је главни регулатор секреције IGF-I у јетри. Инфузија инсулина у току периода негативног енергетског биланса код крава на почетку лактације изазива врло изражен пораст концентрације IGF-I у крвној плазми, који прати повећање броја рецептора за STH и iRNK за IGF-I у јетри. Сматра се да инсулин директно утиче на експресију гена за IGF-I у јетри. Истовремено је смањена синтеза IGF-I везујућег протеина-2 (IGFBP-2), док је статистички значајно повишена концентрација IGFBP-3, чиме се продужава полуживот IGF-I у циркулацији. Уколико би се модификовао модел на тај начин да он одражава стање адаптације енергетског метаболизма у постпарталном периоду, онда би се као кључни фактор могла да издвоји хипоинсулинемија, која има за последицу смањење броја рецептора за хормон раста и експресију гена за IGF-I у јетри. Последица тог стања јесте снижење концентрације IGF-I и пораст STH у крвној плазми, што у комбинацији са повећаним бројем рецептора за хормон раста у масном ткиву изазива липомобилизацију и веће преусмеравање енергије према млечној жлезди. Однос инсулинемије, STH и IGF-I у периоду негативног биланса енергије приказан је у слици 30.



Слика 30: Однос инсулинемије, STH и IGF-I током негативног биланса енергије

Глукагон – Хормони који имају највећи утицај на регулисање гликемије у условима хомеостазе су инсулин и глукагон. Глукагон представља антагонист инсулина и утиче на спречавање појављивања хипогликемије. Концентрација глукагона у крви угојених крава у време партуса је ниска, и даље се снижава код кетонемије. Глукагон има липолитичко и кетогено дејство у више врста непреживара, али ови ефекти не морају да се манифестују код преживара. Испитивање *in vitro* масног ткива оваца и товне јунади, показало је да глукагон

нема липолитички ефекат. Парентералном апликацијом глукагона (14 дана) у току индукције масне јетре за време пуерперијума (14 - 42 дана после партуса) код млечних крава настају следеће промене: гликемија се повећава за 142% у односу на гликемију код контролних јединки; количина триглицерида у јетри се снижава за 71 %; количина гликогена у јетри у почетку се смањује (са 1 % у времену шестог дана после партуса, на 0,5 % после два дана третмана глукагоном), да би до краја третмана порасла на 3,7 % у односу на 1,6 % код контролних јединки; концентрација β -хидрокси-бутирата и слободних масних киселина у крвној плазми се смањује под утицајем глукагона. Краткотрајна (3,5 часова) инфузија глукагона код крава у средини лактације узрокује смањење експресије ензима фосфоенол-пируват карбоксиназе (PEPCK) (садржај iRNK за PEPCK се снижава), који има једну од кључних улога у процесу глуконеогенезе. Овакав налаз је у супротности са познатом улогом глукагона или цикличног аденозин-моно-фосфата (сАМФ) као активатора транскрипције ензима PEPCK, али вероватно може да се протумачи истовременим врло израженим порастом концентрације ендогеног инсулина за време инфузије глукагона. Испитивањем *in vitro* је установљено да је код животиња инсулин снажан инхибитор транскрипције гена за PEPCK. Постоји реципрочни однос између степена експресије гена за PEPCK и концентрације инсулина у крвној плазми крава у лактацији. Значајно је истаћи да и поред инфузије фармаколошких доза глукагона експресија гена за PEPCK је снижена, што указује на доминантну улогу инсулина као инхибитора транскрипције PEPCK гена. После краткотрајне инфузије глукагона повећава експресија гена за ензим пируват-карбоксилазу (PK), који је још један од кључних ензима у процесу глуконеогенезе. Пораст експресије овог ензима, слично повећању експресије гена за PEPCK, утврђен је у току гладовања и дијабетеса. Овај налаз указује да глукагон или сАМФ стимулише експресију гена за PK (повећава количину iRNK за PK), а да при томе инсулин не утиче значајно на овај процес. Међутим, за дефинитиван закључак о овом механизму утицаја глукагона на процес глуконеогенезе још увек је рано.

Глукагон може да делује стимулативно на процес глуконеогенезе на више начина: глукагон утиче на повећање преузимања аминокиселина из крви од стране јетре; глукагон делује на повећање степена оксидације слободних масних киселина у јетри и изолованим хепатоцитима, чиме утиче на повећање концентрације интрацелуларног ацетил-СоА, који активира ензим PK, а активност ензима PK се повећава под утицајем глукагона.

Наведени утицаји глукагона доводе до повећања количине оксал-ацетата, који представља супстрат за деловање ензима PEPCK, што у јетри изазива пораст његове активности и степена глуконеогенезе. Код ензима PEPCK треба још једном нагласити примарно регулисање његове активности на нивоу експресије iRNK гена. На тај начин, смањење експресије гена за PEPCK у условима инфузије глукагона, која доводи до пораста гликемије и инсулинемије, одражава постојање осетљивог хормоналног регулаторног механизма, чији је циљ да се уравнотежи повећање глукогенолизе и глуконеогенезе у таквом стању организма. Треба напоменути, да кортизол појачава дејство глукагона на процес глуконеогенезе у хепатоцитима код млечних крава (пермисивни ефекат).

Глукокортикостероиди – Код говеда је кортизол главни глукокортикостероид који се синтетише у кори надбубрега. Ниво кортизола у циркулацији за време гравидитета је релативно низак, све до пред сам партус када настаје изражен пораст његове концентрације у крви. Код говеда је могуће да се изврши хормонална индукција лактације код јуница пре пубертета, апликовањем комбинације естрогена, прогестерона и синтетских глукокортикостероида. Кортизол је потребан за диферентовање тубуло-алвеоларног система у млечној жлезди. Ињекција глукокортикостероида код крава које нису у лактацији може да започне секрецију млека, али је количина излученог млека већа уколико је виши ниво пролактина. Пораст концентрације кортизола који настаје пред партус, међутим, не јавља се у право време са становишта дефиниције хомеорезе, односно настаје прекасно да би могло да

се говори о значајном утицају кортизола на прерасподелу телесних резерви у периоду ране лактације. Испитан је утицај производње млека и метаболичког статуса крава на функцију осовине хипоталамус-хипофиза-кора надбубрега (НРА осовина, хипоталамо-питуитарна-адренална осовина) у постпарталном периоду и установљено је да су висока млечност и изражени негативни енергетски биланс повезани са: 1) повишеном реактивношћу хипофизе, што се манифестује вишом основном (базалном) концентрацијом адренкортикотропног хормона (АСТН) и повишеном секрецијом АСТН после апликације кортикотропног-релеасинг фактора (CRF) и 2) смањеном активношћу коре надбубрега, испољеном у виду мањег степена секреције кортизола након апликације егзогеног АСТН.

Један од могућих начина утицаја кортизола на регулисање енергетског метаболизма у току перипарталног периода је преко ткивног хормона лептина. Испитивања *in vitro* су показала да лептин смањује секрецију кортикостероида под утицајем АСТН, без утицаја на пролиферацију ћелија. У периоду пред партус, забележена је значајна позитивна корелација између концентрације лептина и кортизола у крвној плазми оваца. Адренелектомија код фетуса оваца спречава онтогенетски пораст концентрације лептина у крвној плазми. Кортизол код примата, као и терапија синтетским глукокортикостероидима делује синергетски са инсулином и директно стимулише синтезу лептина у адипоцитима. Међутим, изгледа да кортизол нема директну улогу у повишењу концентрације лептина у серуму код гојазних људи. У масном ткиву ензим 11 β -хидроксистероид дехидрогеназа модулира концентрацију глукокортикостероида тако што их реактивира из неактивних метаболита, што може да буде значајан фактор у регулисању синтезе и лучења лептина. Код говеда су адипоцити осетљиви (али вероватно мање него код људи) на стимулативни утицај глукокортикостероида у продукцији лептина. Терапија дексаметазоном изазива пораст концентрације лептина у крвној плазми у трајању од 24-48 часова. Насупрот томе, код крава које нису у лактацији апликација дексаметазона (44 mg/kg/дан) у трајању од 10 дана доводи до повишења концентрације глукозе и инсулина, снижења нивоа IGF-I и IGF-II, али нема утицаја на концентрацију лептина у крвној плазми. Међутим, постоје разлике у могућности одговора на третман дексаметазоном у зависности да ли су краве у раној лактацији или периоду засушења. Једнократна апликација дексаметазона (60 mg/kg/дан) код крава у постпарталном периоду врло брзо узрокује снижење концентрације АСТН и кортизола и изазива умерено повишење концентрације инсулина и лептина. Ови резултати указују да се улога кортизола као хомеоретског хормона у метаболичкој адаптацији током перипарталног периода још увек не може сасвим јасно утврдити, али да ће истраживања међусобне зависности лептина, НРА осовине као и осовине STN – IGF-I у будућности дати јасније доказе о његовом дејству на енергетски метаболизам крава у перипарталном периоду.

Основна физиолошка улога кортизола је у регулацији метаболизма органских материја. Код преживара кортизол има важну улогу у регулисању процеса глуконеогенезе и депоновању гликогена у јетри, како код нормално храњених тако и гладних животиња. На метаболизам масти кортизол има претежно катаболичку улогу. Високе концентрације АСТН, односно кортизола у крви стимулишу разлагање масти у масном ткиву. Као последица тога настаје хиперлипидемија, хиперхолестеролемија и повећање концентрација слободних масних киселина у крви. Код крава је доказано да при давању АСТН или глукокортикостероида долази до повећања концентрације слободних масних киселина у крви. Сматра се да ови хормони директно или индиректно поспешују ослобађање масних киселина из масног ткива.

Осим тога, глукокортикостероиди смањују улазак и искоришћавање глукозе у масном ткиву и тако смањују стварање глицерола. Пошто је глицерол потребан за поновну естерификацију масних киселина, смањење количине глицерола резултира мобилизацијом масних киселина из масног ткива и повећањем њихове концентрације у крви. Ипак, најзначајније деловање глукокортикостероида на метаболизам масти се огледа у

стимулисању липолитичког деловања катехоламина и хормона раста (пермисивно деловање). Липолитичка активности ових хормона је далеко слабија ако истовремено нису присутни и глукокортикостероиди у довољним количинама. О томе говори и чињеница да у одсуству глукокортикостероида ни један хормон не проузрокује значајније интензивирање липолизе.

Супротно овоме, глукокортикостероиди повећавају липогенетско деловање инсулина када се инсулин налази у повећаним концентрацијама у крви, мада ови хормони испољавају антагонистички ефекат на искоришћавање глукозе у масном ткиву. Код стања хипоинсулинизма кортизол стимулише липолизу и доводи до хиперлипидемије и кетонемије.

Код говеда је утврђено да кортизол инхибише процес глуколизе и тако смањује липогенезу у јетри. Сматра се, такође, да глукокортикостероиди имају директан липолитички учинак на метаболизам масти у јетри, јер ови хормони доводе до ослобађања масних киселина из изолованих хепатоцита. У складу с тим је и податак, да хормон раста, АСТН и кортизол коче синтезу масти у јетри. Може се рећи, да утицај АСТН и глукокортикостероида подразумева стимулативно деловање на мобилизацију масти у масном ткиву и истовремено спречава активности дехидрогеназе масних киселина у хепатоцитима.

Код млечних крава за време гравидитета и лактације глукокортикостероиди имају врло значајну улогу. Наиме, својом израженом глуконеогенетском функцијом обезбеђују правилно снабдевање плода и млечне жлезде потребним количинама глукозе, а својом липолитичком улогом обезбеђују довољну количину енергетских прекурзора за развој плода и продукцију млека.

Чињеница да високе концентрације кортизола појачавају липолитичка дејства других хормона, указује да високе концентрације кортизола у време тељења могу утицати на повећану липолизу, која се манифестује липомобилизацијом и накупљањем масти у ћелијама јетре.

Гравидитет и лактација не утичу на дневна колебања концентрације хормона у крви, мада је утврђено да је дневна концентрација кортизола већа код гравидних животиња.

Концентрација кортизола у крви код високо-продуктивних млечних крава нижа у последња три месеца гравидитета, да би се тако низак ниво одржао и у првом месецу лактације, а онда, како лактација напредује концентрација кортизола у крви се постепено враћа на првобитно више вредности. До повећане концентрације кортизола у крви долази неколико дана пре и на сам дан партуса, што се сматра последицом стреса у том периоду, односно прилагођавања неуро-ендокриног система крава наступајућој високој производњи млека. После тељења, концентрација кортизола у крви је нижа код млечних крава, а посебно код оних које имају ниске нивое тиреоидних хормона у крви.

Код високо-продуктивних млечних крава утврђене су значајно ниже вредности нивоа кортизола у крви 30. дана лактације у односу на ниско-продуктивне, као и у односу на краве које нису у лактацији. Аутори сматрају да високи захтеви за енергијом и настали негативни биланс енергије на почетку лактације су фактори који проузрокују настајање хипокортизолинемије код крава са високом производњом млека. То потврђује и чињеница да се деведесетог дана лактације, када је уравнотежен па и позитиван биланс енергије, значајно повећава концентрација кортизола у крви.

Више аутора је утврдило да високо-продуктивне млечне краве које оболевају од кетозе, на почетку лактације имају ниже вредности кортизола у крви у односу на здраве животиње. Због тога се оправдано претпоставља да је неадекватна функција коре надбубрежне жлезде у условима великих метаболичких оптерећења у раној лактацији један од основних предуслова за настанак кетозе.

Постоје подаци у литератури, такође, који говоре да су код крава на почетку лактације, код којих је утврђена масна инфилтрација и дегенерација ћелија јетре, значајно

ниже вредности нивоа кортизола у крви, како у односу на препарталне вредности, тако и у односу на здраве животиње у пурперијуму.

Хормон раста – Ниво соматотропина (СТН, хормон раста) у крвној плазми крава, такође, се повећава крајем гравидитета, са максималном концентрацијом у току партуса, после чега долази до његовог снижења. За време лактације ниво соматотропина је умерено повишен и сматра се да је код преживара много важније његово деловање од дејства пролактина на лучење млека. Хормон раста испуњава већину претходно наведених услова да би био сврстан у групу хомеоретских хормона. Његова повишена секреција започиње пре него се одиграју велике промене у метаболизму, има дејство на велики број ткива и модификује одговор на хомеостатско регулисање. Посебно је значајна чињеница да, по свој прилици, више промена у метаболизму крава у лактацији третираних соматотропином настаје због измене осетљивости периферних ткива на инсулин и катехоламин. Слично стање је код млечних крава у току перипарталног периода. Као пример може да се наведе да *ин vivo* третман хормоном раста смањује степен липогенезе и инхибира кључне ензиме, који учествују у том процесу у масном ткиву.

Значајну улогу у том процесу може да има спречавање утицаја инсулина на активирање главног регулаторног ензима, ацетил-СоА карбоксилазе. Тако се у масном ткиву смањује степен липогенезе током перипарталног периода, што је последица антиинсулинског деловања повишеног нивоа хормона раста, праћеног сниженом концентрацијом инсулина.

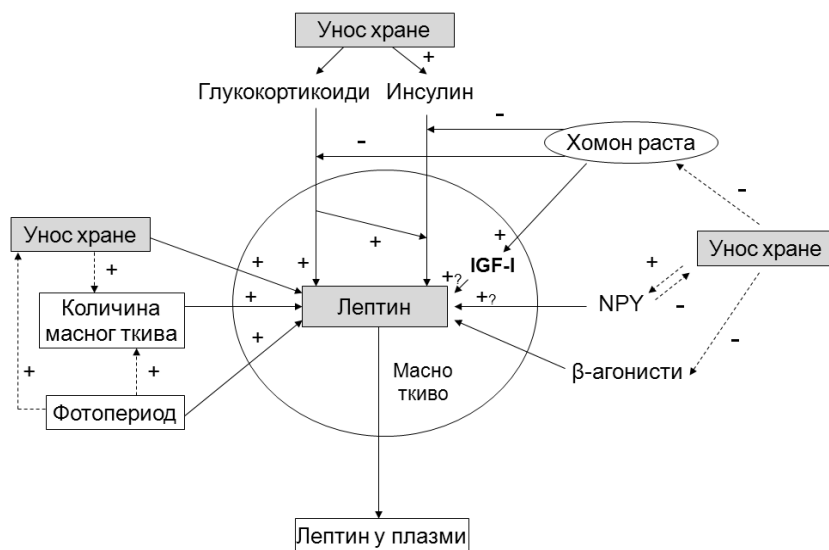
Егзогена апликација хормона раста, такође, има изражен утицај на пораст осетљивости масног ткива према адренергичним средствима, који доводи до повећања степена липолизе у масном ткиву, и слично се дешава током постпарталног периода код крава. Дуготрајни третман соматотропним хормоном код крава у току лактације изазива врло значајан пораст осетљивости на липолитичке супстанције, али не настаје промена осетљивости према адреналину, што може да се закључи на основу промене концентрације слободних масних киселина и глицерола у односу на дозу апликованог епинефрина. Под утицајем хормона раста у култури ћелија масног ткива оваца у року од 48 часова долази до изражаја максимални липолитички ефекат изопротеренола, и повећава се број β -адренергичних рецептора. Хормон раста, такође, може да утиче на пораст одговора масног ткива према адренергичним агонистима, тако што смањује антилиполитички утицај аденозина. Третман соматотропним хормоном или апликовање ослобађајућег фактора за овај хормон (соматотропни ослобађајући хормон, СТН-РН) утиче на промене метаболизма у јетри, слично променама, које се одигравају у перипарталном периоду. Третман соматотропином код млечних крава узрокује повећање глуконеогенезе у јетри *in vivo* и *in vitro*, вероватно захваљујући умањењу ефекта инсулина који инхибира овај процес. Поред тога, третман са СТН-РН (realising, ослобађајући хормон за соматотропин) смањује потрошњу аминокиселина азота и производњу уреје у јетри, што се слаже са налазима промене метаболизма аминокиселина у јетри пацова у раној лактацији. Код товних јунади се, такође, под утицајем хормона раста повећава степен синтезе протеина у јетри. Третман хормоном раста код бикова у току раста омогућава позитиван биланс азота и синтезе протеина, посебно у мишићном ткиву задњих екстремитета. Јасно је да се овакав одговор не може да очекује у перипарталном периоду код млечних крава. За сада може да се претпостави да је код одраслих високо-млечних крава капацитет мишићног ткива за анаболички одговор према хормону раста много мањи, у односу на ткиво млечне жлезде, које у то време има приоритет у метаболизму. Смањена осетљивост мишићног ткива може да се доведе у везу са смањењем броја рецептора за IGF-I, које настаје у току раста, што је установљено код свиња. Од великог значаја може да буде повећана секреција кортизола у перипарталном периоду, која би, уз смањено лучење инсулина, негативно утицала на преузимање и потрошњу аминокиселина из циркулације и синтезу протеина у мишићима.

Пролактин – Концентрација пролактина у крвној плазми се значајно повећава у периоду непосредно пред партус и може да модификује хомеостатски одговор масног и других

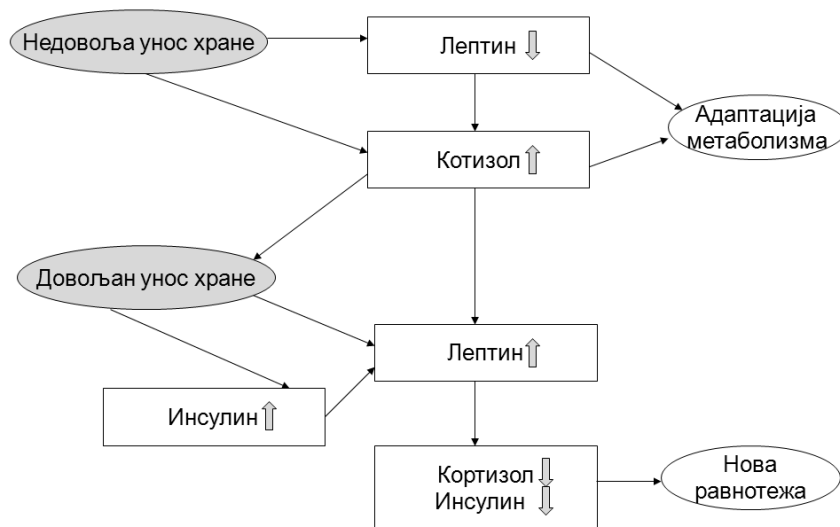
тквива организма. Код пацова у лактацији пролактин реципрочно делује на масно ткиво и млечну жлезду, изазивајући у првом инхибицију, а у другом стимулацију дејства инсулина. Пролактин, такође, може да утиче на расподелу аминокиселина приспелих из дигестивног тракта, између јетре и екстрахепатичних ткива. Испитивања *in vitro* су потврдила да је за почетак секреције протеина млека неопходно заједничко деловање пролактина, инсулина и кортизола. Код говеда је установљено да блокирање препарталног пораста концентрације пролактина применом бромокриптина настаје значајно смањивање производње млека, а апликацијом егзогеног пролактина овај ефекат се може поништити. Међутим, установљено је да код говеда концентрација пролактина веома мало корелира са производњом млека и апликација пролактина нема значајнијег утицаја на млечност крава. Ниска спољашња температура и бромокриптин смањују секрецију пролактина, али то нема утицаја на млечност код крава. С друге стране, стимулација папила вимена код крава у раној лактацији узрокује акутно ослобађање пролактина, али се овај одговор смањује у каснијим фазама лактације. По свему судећи, пролактин може да оствари своје хомеоретско дејство (уколико може да се говори о таквом ефекту) преко повећања броја сопствених рецептора у ткиву млечне жлезде, тако и да релативно ниска концентрација пролактина у дужем временском периоду делује на виме код крава и обезбеђује максималну лактацију. Проблем је у периоду ране лактације, када се под утицајем пролактина у млечној жлезди повећава биосинтеза масти и лактозе, па се у случају инхибиције препарталног пораста концентрације пролактина, лучење млека у току ране лактације може значајно да се смањи (за 11,4 kg/дан) у односу на контролне јединке. Занимљива је могућа веза између дужине фотопериода и секреције млека. Наиме, продужење фотопериода са 8 на 16 h/дан код говеда може да повиси неколико пута концентрацију пролактина у крви и утиче на пораст млечности за 6-10 %, али нема сигурних доказа да је пролактин одговоран за ову реакцију на измену фотопериода. Новија истраживања су показала, да се повећава секреција IGF-I, у току дужег фотопериода, који може да има стимулативно дејство на синтезу млека. На основу свега до сада наведеног, може да се говори о хомеоретској улози пролактина код говеда и вероватно је она значајнија за сам почетак лактације него у каснијем периоду, када је она потпуно успостављена и одвија се са максималним капацитетом.

Лептин – Лептин је недавно идентификован цитокину-сличан производ аб гена, који производе углавном адипоцити смештени у белом масном ткиву. Нивои липида у крви одражавају углавном садржај триглицерида субкутаних и висцералних депоа, као и тренутни баланс енергије. Код млечних крава, најнижи нивои лептина у крви су измерени у раним недељама лактације, када су краве у негативном енергетском билансу и када њихова телесна кондиција слаби. Испитујући промене у концентрацији лептина током перипарталног периода (35 дана пре партуса до 56 дана после партуса). Концентрација лептина у крвној плазми у току гравидитета се не мења значајно, али се почетком лактације јавља снижење за 50%. Снижење концентрације лептина започиње још у препарталном периоду, већ са две недеље пред партус и после партуса његова концентрација остаје ниска још 8 недеља. Ови резултати указују да са наступањем енергетског дефицита који настаје у перипарталном периоду и код крава настаје смањење концентрације лептина у крвној плазми. Међутим, ниска концентрација лептина у крвној плазми се одржава и после нормализовања енергетског дефицита код крава, а фактор који вероватно највише доприноси таквом стању је пражњење депоа масти. На секрецију лептина утичу и остали хормони који су значајни за метаболичку адаптацију лактације код крава. Инсулин утиче на повећање експресије iRNK за лептин, како *in vivo* тако и *in vitro* у масном ткиву код глодара и људи. Период дуготрајног негативног енергетског биланса карактерише, такође, повећање концентрације хормона раста у крвној плазми, као и појављивање резистенције на његово дејство у јетри, што узрокује снижење концентрације IGF-I у крвној плазми. Хормон раста умањује способност инсулина и дексаметазона да стимулишу синтезу лептина у ћелијама масног

тквива код говеда у *in vitro* условима, али код пацова *STH* и *IGF-I* немају такав ефекат. С друге стране, установљено је да пролактин стимулише синтезу лептина код пацова, а познато је, такође, да концентрација пролактина код крава расте у време непосредно пред партус. Међутим, утицај пролактина на синтезу лептина код говеда није се посебно изучавао. Мада се концентрација лептина у крвној плазми код крава током перипарталног периода смањује, још увек је отворено питање, да ли је пад његове концентрације за 50% можда недовољан да значајно утиче на апетит и уношење хране код крава, посматрајући благу инхибицију апетита коју налазимо у случају егзогене апликације лептина здравим животињама. Много важнија улога ниске концентрације лептина, је у координацији адаптације неуро-ендокриног система, која је усмерена на прерасподелу енергије у организму према оној његовој функцији, која у датом тренутку има приоритет, што код високо-млечних крава у постпарталном периоду представља лактација. У исто време, функције организма попут репродукције или имунитета налазе се у подређеном положају, а снижена концентрација лептина може да има утицај на овакво стање, што указују истраживања код животиња у току гладовања.



Слика 31: Регулација лучења лептина (НПУ – неуропептид Y, пуна линија-деиректни ефекат, испрекидана-индиректни ефекат, + стимулација, - инхибиција) (Chilliard и сар., 2001)



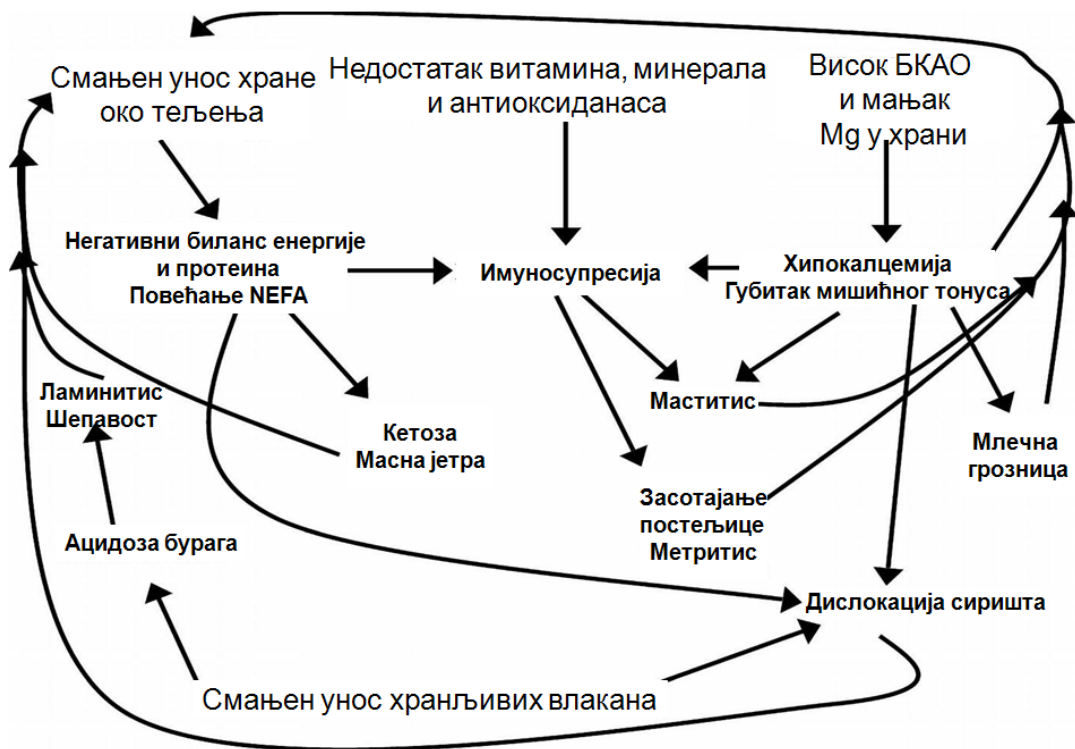
Слика 32: Однос летпина, инсулина и кортизола у условима адекватне исхране и недовољног уноса хране (Chilliard и сар., 2001)

8. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА ПОРЕМЕЋАЈА МЕТАБОЛИЗМА И ОБОЉЕЊА КРАВА У РАНОЈ ЛАКТАЦИЈИ

Патофизиологија је наука која се бави проучавањем биолошких процеса у организму који доводе до поремећаја функције ћелија, органа и органских система. Она проучава карактеристике промењених биолошких процеса у организму, узроке њиховог настајања, механизме којима се ти процеси развијају и ток и исход поремећаја. Патолошка физиологија прати и клиничке манифестације и налази могућности дијагностиковања поремећених физиолошких процеса у организму, па се зато назива клиничка патолошка физиологија.

У досадашњем делу уџбеника описана су биолошке карактеристике крава и адаптациони процеси у раној лактацији који могу послужити као основа за настанак различитих поремећаја здравља. У основни, главни проблем у перипарталном периоду код крава јесте смањен унос хране и негативни енергетски биланс, промене у функционисању имунолошког и оксидативног система и промене у функционисању система за одржавање метаболизма калцијума и магнезијума. Све ове промене могу бити повезане са различитим поремећајима здравља код крава као што је приказано на слици 33.

Инциденца болести код крава је највећа у периоду ране лактације. У основи наведених метаболичких процеса и обољења налази се хомеорежа и настанак метаболичког стреса код крава у перипарталном периоду. Због тога ћемо патофизиологију поремећаја метаболизма и здравља код крава у перипарталном периоду започети описивањем метаболичког стреса код крава.



Слика 33: Повезаност метаболичких промена и обољења код крава у раној лактацији (Goff,2006)

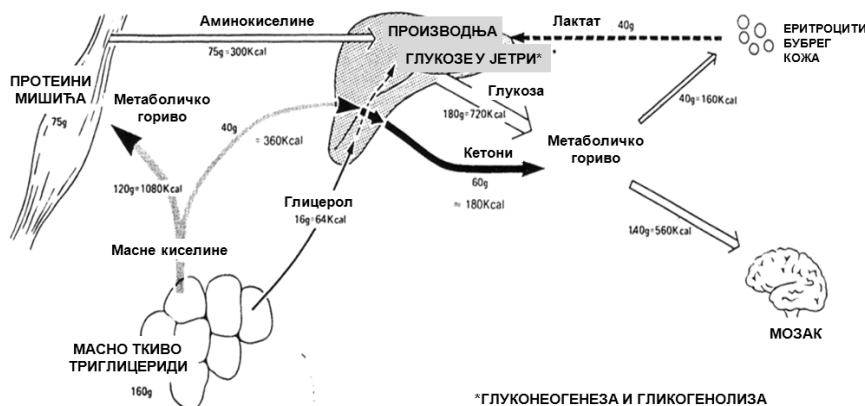
8.1 Метаболички стрес

Метаболички стрес представља стање у коме се организам прилагођава на различите стресне стимулусе из спољашње и унутрашње средине. Стресни стимулус је сваки онај стимулус који по свом интензитету или времену трајања захтева додатне количине енергије за његово савладавање. Енергија се у организму обезбеђује у катаболичким процесима, па се катаболизмом угљених хидрата (гликогенолиза), масти (липолиза) и протеина (липолиза) та енергија обезбеђује. У перипарталном периоду посебан проблем је смањен унос хране код крава са једне стране и повећане потребе у храни и енергији са друге стране због започињања лактације. Због тога се краве налазе у типичном метаболичком стресу, који је идентичан стресу услед гладовања. У оквиру метаболичког стреса код крава долази до следећих најважнијих метаболичких промена: хипогликемија, повећана концентрација NEFA, повећана концентрација кетонских тела и повећана акумулација триглицерида у јетри (табела 10). Сви ови процеси су у основи катаболички процеси. Треба напоменути да код млечних крава анаболичко деловање СТН, постоји само уколико постоји позитиван биланс енергије и адекватна концентрација инсулина. Како је код млечних крава природно повећана концентрација СТН и кортизола, а снижена концентрација инсулина можемо закључити да су млечне краве предиспониране према катаболичком одговору, јер имају наглашену катаболичку осу у организму. Главне метаболичке измене током гладовања код људи приликом стандардног уноса од 2000 калорија приказане су на слици 34.

Типичан метаболички стрес са израженом катаболичком фазом настаје када јединка преживи одређену физичку трауму. Испитивања су показала да приликом трауме и у постхируршком периоду постоји велика потреба за хранљивим материјама јер су вишеструко наглашени сви елементи метаболичког стреса: хипогликемија, липолиза, протеолиза итд.

Табела 10: Метаболичке промене код гладовања и лактације код млечних крава

		Стање		
		Исхрана	Гладовање	Лактација
Метаболити у крви и јетри	NEFA	Нормално	Расте	Расте
	Глукоза	Нормално	Опада	Опада
	ВНВ	Нормално	Расте	Расте
	Триглицериди јетре	Нормално	Расте	Расте
	Гликоген јетре	Нормално	Опада	Значајно опада
Хормони у крви	Лептин	Нормално	Опада	Опада
	Инсулин	Нормално	Опада	Опада



Слика 34: Метаболички токови код гладовања

Метаболички стрес у раној лактацији код млечних крава лежи у основи многих обољења. NEFA и BHB су слабо варијабилне вредности и показују велики дијагностички значај у процени метаболичког и здравственог статуса крава, док је концентрација глукозе средње варијабилна вредност, па је њен дијагностички значај, такође, средњи. Пролонгирана хиперкетонемија и висока концентрација NEFA имају негативан утицај на бројне аспекте адаптације млечних крава на перипартални метаболички стрес у перипарталном периоду. Поређења ради треба навести да концентрација NEFA у распону од 0,3-0,5 mmol/l представља интензивну липидну мобилизацију, а вредност преко 0,7 mmol/l веома интензивну липидну мобилизацију. Концентрација BHB преко 1,2 mmol/l указује на субклиничку кетозу, док се при вредностима изнад 2 ммол развија клиничка кетоза.

Постоје бројна истраживања у којима су краве класификоване на основу концентрације NEFA и/или BHB да би се испитале разлике у метаболичкој адаптацији. Утврђено је да краве са концентрацијом NEFA изнад 0,6 mmol/l и BHB преко 1 mmol/l у раној лактацији показују значајне промене у метаболизму, које указују на наглашен катаболизам, имunosупресију и дефицитарна стања, а појава обољења је значајно већа у овој групи крава. Све ово говори да се метаболички стрес налази у основи бројних обољења крава у раној лактацији.

Одговор хипоталамо-хипофизо-надбубрежне осе, па самим тим и адаптациони капацитет крава налази се у корелацији са гликемијом и концентрацијом NEFA у раној лактацији. Уколико је концентрација глукозе ниска одговор стресне осе односно хипоталамо-хипофизни одговор ће бити интензиван. Висока концентрација NEFA доводи до умањеног одговора надбубрега на АСТН. Тако закључујемо да ови метаболити имају утицај на различите делове стресне осовине у организму и адаптациону способност крава на перипартални стрес.

8.2 Гојазност

Гојазност код крава и претерана ухрањеност која се огледа у високој оцени телесне кондиције у перипарталном периоду представља велики проблем. Кондиција животиња (лат., *conditio* – стање) представља стандард коме одговара ухрањеност животиње, стање здравља и спољашњи изглед, те се она често дефинише и као физиолошко стање условљено исхраном, негом, здравственим статусом животиња и њиховим искоришћавањем. Конституција (лат., *constitutio* – грађа) је комплекс основних својстава организма, који одређују захтеве у погледу услова живота, усмерење продуктивности и карактер реакције на поједине факторе спољне средине. Производна кондиција и чврста и снажна конституција су одлике крава холштајн-фризијске расе.

Телесна кондиција крава је индиректан показатељ енергетског метаболизма крава, обзиром да негативни енергетски биланс доводи до слабљења кондиције са трошењем масног ткива. Телесна кондиција крава представља добар показатељ липолизе и губитка масног депозита током перипарталног метаболичког стреса и катаболизма. Због хомеоретског деловања хормона раста, смањене осетљивости на инсулин и недовољног уноса хране у перипарталном периоду, посебно у раној лактацији долази до мобилизације масти и пораста концентрације NEFA. Трошење масног депозита, посебно у површинском, поткожном масном ткиву доводи до промене у изгледу крава, при промени њене телесне кондиције. Промена телесне кондиције је посебно уочљива ако се зна да у завршној фази лактације и у периоду високог гравидитета постоји позитиван биланс енергије, па се вишак енергије таложи у виду масти.

Постоји неколико врста скала у оцењувању телесне кондиције, а најприхватљивија је скала од 1-5, која краве са кондитуцијом испод 2 карактерише као мршаве, а преко 4 угојене. У зависности од времена оцењивања постоје препоручене вредности за телесну кондицију: тељење 3,5 (3,25-3,75); врх лактације 2,75 (2,50-3,25); средина лактације 3,00 (2,75-3,50); касна лактација 3,25 (3,00-3,50) и засушење 3,50 (3,25-3,75). Промена једне јединице телесне кондиције подразумева промену масе тела од око 55 kg, односно 400 Mcal енергије.

Одређивање телесне кондиције крава има велики значај у процени перипарталног здравља крава и продуктивности крава. Један од главних окидача метаболичких измена у перипарталном периоду је смањен унос суве материје хране. Утврђено је да краве које имају већу телесну кондицију узимају храну у мањим количинама, чак 2-3 недеље пре и после партуса. Ова појава може имати адитивни ефекат на настанак метаболичког стреса и покретање хомеоретских промена код крава. Краве са сувише високом или сувише ниском телесном кондицијом производе мање млека у односу на краве са оптималном кондицијом. Промена телесне кондиције од 2-3 у раној лактацији утиче повољно на производњу млека, док пораст кондиције преко 4 утиче негативно. Краве које током ране лактације губе на кондицији за једну оцену производе више млека. Иако виша телесна кондиција значи већу производњу млека, пораст телесне кондиције негативно утиче на перзистенцију лактације. Нижа телесна кондиција у периоду пред тељење показује позитиван утицај на производњу млека у односу на вишу телесну кондицију. Заштита крава од прегојености у периоду пред тељење и заштита крава од великог губитка телесне кондиције у раној лактацији представља најзначајнији задатак ветеринара и сточара из области дијететике, јер осим што може утицати на производњу млека, телесна кондиција се доводи у везу са осталим аспектима живота крава. Висока телесна кондиција у периоду пре тељења и изражен губитак телесне кондиције после тељења доводи до субклиничке или клиничке кетозе. Број соматских ћелија у млеку крава је у позитивној корелацији са телесном кондицијом на тељењу. Краве које значајно губе телесне резерве чешће имају проблема са инфекцијом утеруса и ретенцијом плаценте. Шепавост се јавља чешће код крава чије су оцене телесне кондиције изван оптималних за период лактације. У разматрању утицаја телесне кондиције на здравље треба узети оптималне оцене за одређени период лактације, али и интензитет губитка телесне кондиције у раној лактацији, посебно ако је он преко 1. Поред производње млека и здравља, телесна кондиција у перипарталном периоду има утицаја на репродуктивну ефикасност крава. Значајан губитак телесне кондиције и низак негативни врх кондиције је у негативној асоцијацији са постпарталним анеструсом и каснијим степеном конценпсије. Сматра се да је оптимална телесна кондиција 3-3,5, на тељењу, уз губитак нижи од 1.

Телесна кондиција је индиректни показатељ метаболичког статуса крава. Аутори једног огледа су поделили краве на две групе са по две подгрупе: група гојазних крава и група мршавих крава, а у оквиру сваке подгрупе на оне које су губиле и која нису губиле телесну кондицију у перипарталном периоду. Код гојазних крава које су губиле телесну кондицију нађена је највиша концентрација NEFA, BHB и билирубина, а најнижа концентрација глукозе и инсулина, која је била значајно различита у односу на групу гојазних крава, које нису губиле на телесној кондицији и групу мршавих крава. Ово указује да су гојазне краве значајно подложне инсулинској резистенцији, што поред телесне кондиције зависи и од интензитета којим краве губе на телесној кондицији. Краве које губе више од 0,5 јединица телесне кондиције (што је карактеристика гојазних крава високе телесне кондиције) показују нижу концентрацију IGF-I у перипарталном периоду, што говори о израженом катаболизму и хомеорези. Метаболички параметри који указују на функционални статус јетре (AST, уреа, неки липопротеини) корелирају са оценом телесне кондиције код крава, тако да код гојазних крава чешће настаје масна јетра.

8.3 Кетоза

Кетоза крава је комплексан поремећај метаболизма масти и угљених хидрата, а одликује се негативним енергетским билансом, падом концентрације глукозе у крви и гликогена у јетри, интензивирањем метаболизма масти и процеса кетогенезе у јетри. Кетоза се обично појављује код високо-млечних крава у периоду одмах након тељења и повезана је са масном јетром и гојазношћу крава (кетоза типа II), као и за време максималне лактације, када се не уноси довољно хране према производњи млека (кетоза типа I). Њихове упоредне карактеристике могу се погледати у табели 11.

Табела 11: Упоредне карактеристике кетозе типа I и II

	Кетоза типа I	Кетоза типа II
<i>Опис</i>	<i>Спонтано, Гладовање</i>	<i>Гојазне краве, Масна јетра</i>
<i>БХБ</i>	<i>Врло висок</i>	<i>Висок</i>
<i>НЕФА</i>	<i>Висок</i>	<i>Висок</i>
<i>Глукоза</i>	<i>Низак</i>	<i>Низак (на почетку висок)</i>
<i>Инсулин</i>	<i>Низак</i>	<i>Низак (на почетку висок)</i>
<i>Телесна кондиција</i>	<i>Најчешће ниска</i>	<i>Висока или нагли губитак масти</i>
<i>Масти из NEFA</i>	<i>Кетонска тела</i>	<i>Триглицериди у јетри више него кетони</i>
<i>Глукогеногенеза у јетри</i>	<i>Висока</i>	<i>Ниска</i>
<i>Промене на јетри</i>	<i>Нема</i>	<i>Масна инфилтрација хепатоцита</i>
<i>Највећи ризик настајања</i>	<i>3-6 недеља после тељења</i>	<i>1-2 недеље после тељења</i>
<i>Прогноза</i>	<i>Добра</i>	<i>Лоша</i>
<i>Дијагностика</i>	<i>ВНВ после тељења</i>	<i>NEFA пре тељења</i>
<i>Превентива</i>	<i>Исхрана после тељења</i>	<i>Исхрана пре тељења</i>

Појава кетозе је најчешћа у пуерперијуму и за време максималне лактације, односно када су повећане потребе организма за глукозом због синтезе лактозе у млечној жлезди. Највеће потребе млечне жлезде за глукозом забележене су код свеже отелених крава и код крава у лактацији са производњом од 30 литара млека дневно. Поред овога, треба напоменути да млечна жлезда користи глукозу из крви у истом обиму и кад постоји стање хипогликемије.

Организам покушава да одржи гликемију у физиолошким границама интензивирањем метаболичких процеса, у настојању да потребе у глукози задовољи процесом глукогеногенезе у јетри. Овај процес захтева довољну количину расположивих глукогенопластичних прекурзора, сачувану функцију јетре и беспрекорну активност неуроендокриног система. Пошто јетра има централну улогу у метаболичким процесима, а посебно у метаболизму угљених хидрата и масти, дисфункција јетре у том погледу доводи до појаве клиничких симптома болести.

Добро је познато да за правилно одвијање метаболизма у ћелијама јетре мора да постоји расположива глукоза, да би се обезбедила довољна количина оксалацетата, који омогућава потпуну разградњу ацетил-СоА, затим активирање сирћетне киселине, што код преживара доста зависи од процеса глукогеногенезе у јетри. Оксалацетат има двојну улогу у интермедијалном метаболизму и представља раскршће путева неких метаболичких процеса. У синтези глукозе, оксалацетат је укључен у метаболизму свих прекурзора, осим глицерола. У метаболизму масти утиче у дефинитивној разградњи ацетил-ЦоА насталог из слободних

масних киселина. Уколико нема довољно оксалацетата, вишак ацетил-СоА се претвара у кетонска тела. Чињеница да концентрација оксалацетата опада у кетози, сигурно је једно од објашњења повећане кетогенезе у јетри. Сматра се да је релативно низак ниво оксалацетата у јетри, условљен његовом недовољном производњом из пропионата, аминокиселина и лактата, врло значајан фактор у настанку хипогликемије и кетозе крва. Дакле, интеракција између глукогенопластичних и енергетских прекурзора има кључну улогу у очувању метаболичке равнотеже у последњој фази гравидитета и на почетку лактације. Телије јетре у континуитету треба да се снабдевају оптималним количинама глукогенопластичним једињењима. То обезбеђује правилан промет масти и енергије, без накупљања триглицерида у хепатоцитима и стварање кетонских тела.

На почетку лактације код млечних крва услед активности млечне жлезде настаје негативан енергетски биланс, који има за последицу наглу и неконтролисану липомобилизацију из телесних депоа. Телије јетре не могу да метаболишу огромне количине приспелих слободних масних киселина услед смањене синтезе глукозе (оксалацетат) из глукогенопластичних једињења, што доводи до усмеравање метаболичких путева ка неконтролисаној синтези кетонских тела.

Утврђено је да за време клиничке кетозе глуконеогенетски капацитет јетре опада значајно у односу на здраве животиње, а такође садржај гликогена у јетри опада до најнижих вредности, некада и на две недеље пре него што се јаве клинички симптоми кетозе.

Неоспорно је да хормони који регулишу метаболичке процесе, а нарочито они који регулишу процес глуконеогенезе у јетри и који на почетку лактације обезбеђују млечну жлезду са довољном количином прекурзора за синтезу састојака млека имају значајну улогу у етиопатогенези кетозе крва. Наиме, потребе млечне жлезде у овом физиолошком периоду имају приоритет, чак и у случају манифестне кетозе. Ове чињенице јасно указују на значај механизма који су одговорни за регулацију метаболизма у време његовог највећег оптерећења. Сматра се да у овом погледу првостепену улогу имају глукостероиди, односно адренални систем, на шта указује чињеница да је код крва са нижом производњом млека однос између кортизола и кортикостерона 1,5:1, док је код крва са врхунском производњом тај однос 4:1, па и више. Осим тога, у условима високе производње млека дневне варијације кортизола прате промене концентрација глукозе и ацето-ацетата у крви. Зато је сасвим оправдано гледиште да неадекватна активност овог регулативног механизма у условима високог метаболичког оптерећења представља један од примарних чинилаца у патогенези кетозе млечних крва. Међутим, остаје отворено питање да ли је слабост функција надбубрежних жлезда непосредан узрок овог поремећаја или је њена активност последица недовољне стимулације АСТН.

Ово сазнање јасно истиче чињеницу да је ниво активности осовине хипоталамус-аденохипофиза-кора надбубрега у периоду ране лактације под изузетним напорима како би се задовољиле потребе млечне жлезде. Претпоставља се да ниво АЦТХ није увек адекватан метаболичким потребама животиња. Овај несклад је највише испољен у пуерперијуму, односно када ниво глукозе у крви показује највећу варијабилност и када је појављивање кетозе најчесталије. То је и период када се налазе најниже вредности кортизола у крви. При ниском нивоу кортизола у крви, концентрација ацето-ацетата расте, а гликемија достиже најниже вредности. Ова зависност се јавља и после пуерперијума, с тим што концентрација кортизола у крви постепено расте, а упоредо са тим се повећава гликемија, док се концентрација кетонских тела снижава. Ови подаци јасно указују да промене концентрације кортизола значајно утичу на метаболизам масти и угљених хидрата, односно интензитет глуконеогенезе и кетогенезе у јетри. То значи да одвијање процеса глуконеогенезе, као и осталих токова метаболизма, зависе од нивоа активности коре надбубрежних жлезда, односно количине глукоге-неопластичних прекурзора која је неопходна да би се задовољиле метаболичке потребе млечне жлезде.

Велики број аутора је доказао да привремени хипокортицизам има значајну улогу у етиологији кетозе, и сродних метаболичких поремећаја (масна јетра) код крава. Разлози за то су високи ресорптивни капацитет алвеоларних епителних ћелија млечне жлезде за глукокортикостероиде, централна улога ових хормона у стварању млека, као и њихова улога у глуконеогенези и подизању концентрације глукозе у крви.

Обзиром да у лактацији највеће потребе у глукози намеће млечна жлезда, јасно је да то представља значајан чинилац у настанку хипогликемије и хиперкетонемије. Утрошак глукозе прати неадекватно снабдевање глукогенеопластичним прекурзорима и одговоран је за цео низ догађаја у кетозном стању. Очигледно је да је у пуерперијуму изражена хомеоретска активност хормона у односу на хомеостатску. Ово сазнање јасно истиче чињеницу да је ниво активности осовине аденохипофиза-хипоталамус-кора надбубрега у периоду ране лактације под изузетним напором како би се задовољиле потребе млечне жлезде. Претпоставља се да ниво АСТН није увек адекватан метаболичким потребама организма животиња. Овај несклад је највише изражен у пуерперијуму, односно у време када ниво кортизола у крви показује највећу варијабилност и када је појављивање кетозе најчесталије. То је и период када се налазе и најниже вредности кортизола у крви.

Услед ниских вредности кортизола у крви кетозних крава и смањеног степена глуконеогенезе у јетри, препарати кортикостероида се са великим успехом користе у терапији кетозе. У третману кетозе, глукокортикостероиди имају највећи ефекат на метаболизам угљених хидрата, посебно на глуконеогенезу. Њихова је улога у обезбеђењу прекурсора из ендогених извора и утицају на активност ензима глуконеогенезе, како би се у што већој мери користили прекурзори, како из хране тако и из телесних резерви. Поред тога глукокортикостероиди појачавају дејство неких хормона на метаболичке процесе у циљним ткивима (пермисивно дејство), а пре свега на глуконеогенезу (примарни хормон глукагон).

Глукокортикостероиди утичу и на повећање резерви гликогена у јетри (примарни хормон инсулин), које су иначе код крава оболелих од кетозе значајно истрошене. За дексаметазон је установљено да најбоље резултате у лечењу кетозе показује када се комбинује са инфузијом раствора глукозе. Тако се постижу најбољи резултати, и ретко када после завршене терапије настају рецидиви.

Слободне масне киселине из крви и то углавном оне са 16-18 угљеникових атома главни су извори за синтезу кетонских тела у јетри код преживара. Утврђено је да се највеће количине виших масних киселина мобилишу из телесних депоа код млечних крава у перипарталном периоду, односно када је присутан негативни енергетски биланс услед повећаних потреба за енергијом од стране плода и млечне жлезде. То би могло указати на одлучујућу улогу ових киселина у етиопатогенези кетозе на самом почетку лактације.

Код крава би метаболизам масних киселина требао да се одвија без накупљања интермедијалних продуката у јетри и у таквим условима она не представља значајнији извор кетонских тела. Тада је концентрација кетонских тела у крви ниска и она потичу углавном од метаболизма бутерне киселине. У организму се кетонска тела оксидишу или користе у млечној жлезди за синтезу масних киселина. Наиме, кетонска тела могу да имају и предност у коришћењу као извор енергије у екстрахепатичним ткивима, у односу на глукозу и слободне масне киселине. Међутим, на почетку лактације при стању хипогликемије и код повећане мобилизације масних киселина, концентрација кетонских тела се повећава преко физиолошке границе и животиње показују клиничке знаке болести. Тада се највећи део приспелих масних киселина у јетри преживара претвара у кетонска тела. Остали део масних киселина који не подлеже процесу кетогенезе, акумулира се у хепатоцитима у облику триглицерида, што у каснијој фази болести условљава иреверзибилне промене у ћелијама овог органа. У настајању ових поремећаја у метаболизму слободних масних киселина у јетри, значајну улогу могу да имају интензитет мобилизације масних киселина из масног ткива (примарни фактор) и количина расположивих угљених хидрата односно

глукогенопластичних прекурзора у јетри (јетрени фактор). Исцрпљене резерве гликогена у јетри смањују капацитет ових органа да естерификују приспеле масне киселине или да синтетишу нове из насталог ацетил-ЦоА. Ако овоме додамо и условљен дефицит оксалацетата у јетриним ћелијама, а са тим у вези и могућност недовољне оксидације слободних масних киселина у Кребсовом циклусу, тада је веза између повећане мобилизације масних киселина и смањене количине угљених хидрата и њихових прекурзора у јетри у етиопатогенези кетозе врло јасна.

Код крава оболелих од кетозе утврђена је високо значајна негативна корелација између концентрације глукозе у крви и концентрација слободних масних киселина, укупних липида и кетонских тела. То значи да се при хипогликемији повећава концентрација слободних масних киселина пропорционално смањењу концентрације глукозе у крви. Обзиром да је мобилизација слободних масних киселина у пуерпералном периоду интензивна код крава, интензивира се и синтеза кетонских тела као последица непотпуног сагоревања масних киселина у ћелијама јетре. На основу наведеног, може се закључити да кетоза код високо-млечних крава представља сложен поремећај метаболизма угљених хидрата и масти, кога одликује повећана мобилизација слободних масних киселина из телесних депоа, хипогликемија, пражњење резерви гликогена у хепатоцитима, смањена глукогеногенетска активност и интензивирање процеса кетогенезе у јетри.

Сигурно је да у перипарталном периоду, а нарочито на почетку лактације, регулаторни механизми тако усмеравају метаболичке процесе да доминирају липолиза у масном ткиву и глукогеногенеза, кетогенеза и липогенеза у јетри. Непосредо пре, а нарочито после тељења, у условима негативног енергетског биланса и нагле и неконтролисане липомобилизације, веома су ниске концентрације инсулина у крви, па самим тим изостаје липогени утицај инсулина на масно ткиво, а примарну улогу преузимају липолитички хормони (катехоламини, хормони раста, глукагон) који стимулишу липомобилизацију из телесних депоа и кетогенезу у јетри. Наиме, код високо-млечних крава почетком и током максималне лактације у циркулацији се налазе високе концентрације хормона раста и релативно ниске концентрације инсулина, ИГФ-И, лептина, кортизола и тиреоидних хормона. На тај начин се омогућава коришћење телесних резерви и ставља организму на располагање велика количина енергетских прекурзора. Измењени хормонални статус на почетку лактације уједно представља и предиспозицију за настајање метаболичких обољења, нарочито кетозе и масне јетре, пошто хомеостатски механизми постају доминантнији у односу на хомеостатске механизме код млечних крава на почетку лактације.

У перипарталном периоду у крви крава настају значајне промене у концентрацији инсулина. Инсулин је један од најважнијих анаболичких хормона. Поред његове улоге у регулисању метаболизма угљених хидрата, он у масном ткиву стимулише процесе липогенезе. Концентрације инсулина у крви се снижавају у току тељења и у раној фази лактације. Пошто се инсулинемија смањује при крају гравидитета и достиже најнижи ниво у првим данима лактације, смањује се и инхибитаторни утицај на процес липолизе. Као последица ниске концентрације инсулина у крви нагло се повећава концентрација слободних масних киселина у крви, односно интензивира се липолиза у масном ткиву, односно мобилизација масти и кетогенеза у јетри. У перипарталном периоду код преживара, измењен је липолитички одговор масног ткива на деловање адренергичних медијатора и природних катехоламина. Наиме, степен липолизе се повећава у перипарталном периоду код крава услед веће осетљивости адипоцита на дејство специфичних β -адренергичних средстава. То потврђује и налаз израженог повећања броја β -адренергичних рецептора на адипоцитима говеда у перипарталном периоду. Наиме, у перипарталном периоду код млечних крава се повећавају активности липолитичких хормона, односно концентрације хормона раста и

пролактина се повећавају, инсулинемија се смањује, док се концентрација глукагона битно не мења. Пролактин делује директно на млечну жлезду и јетру, али не утиче на метаболизам у масном ткиву. Хормон раста делује директно на масно ткиво и јетру, и преко IGF-I, чију синтезу стимулише, делује и на млечну жлезду. Б-ћелије ендокриног панкреаса постају мање осетљиве на инсулотропно дејство многобројних једињења, због чега се инсулинемија значајно смањује на почетку лактације, па се тако стварају повољни услови за интензивирање глуконеогенезе у јетри. У масном ткиву, под дејством хормона раста повећава се број β -адренергичних рецептора, што омогућава већи липолитички утицај катехоламина на масно ткиво.

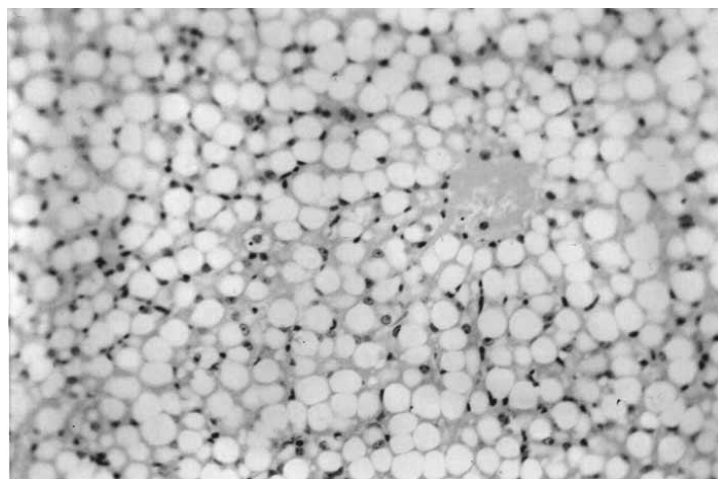
При широком распону односа између концентрација хормона раста и инсулина у крви, који се врло често јавља код млечних крава на почетку лактације, настаје интензивна мобилизација масти из телесних депоа и не ретко кетоза и масна инфилтрација и дегенерација хепатоцита различитог степена. Добро је познато да хормон раста стимулише липолитичке процесе у телесним депоима код млечних крава и повећава количину енергетских прекурзора за продукцију млека. Висока концентрације хормона раста и врло ниске вредности концентрације инсулина у крви врло су често утврђене у пуерперијуму код крава са високом производњом млека, односно код крава код којих је дијагностикована кетоза.

Патолошку физиологију кетозе млечних крава треба разматрати у контексту комплексних неуроендокриних механизма који су одговорни за настајање масне јетре, нарочито што се данас сматра да се ова патолошка стања појављују удружено у перипарталном периоду, најчешће као последица стања негативног биланса енергије и неконтролисане липомобилизације у раној фази лактације.

8.4 Масна јетра

У перипарталном периоду код млечних крава се често појављује масна инфилтрација и дегенерација ћелија јетре (слика 35). Наиме, присуство прекомерне количине масти у јетри је чест налаз код преживара за време касног гравидитета и на почетку лактације. Код млечних раса крава у периоду око телјења, умерена масна инфилтрација јетре се сматра скоро нормалним стањем. Последњих година клинички значај масне јетре у перипарталном периоду крава је добио на значају због везе између умањене функције јетре и повећане склоности за настајање многобројних болести у том периоду. Ту се пре свега мисли на пуерпералну парезу, кетозу, поремећај фертилитета, пуерпералну јетрину кому, повећану осетљивост на инфекције, ендометритис, маститис и задржавање постелице. Постоје три различита назива која се користе у литератури у вези са масном инфилтрацијом и дегенерацијом ћелија јетре и перипарталних болести: масна јетра, порођајни синдром и синдром дебелих (масних) крава. Код појединих животиња настаје тежак облик замашћења јетре (Steatosis hepatis gravis), коматозно стање и угинуће (Coma hepaticum). У стручној литератури ово патолошко стање је познато као синдром масне јетре или гравидетна токсемија.

Скоро увек оболевају добро ухрањене, угојене краве у последњим данима гравидитета или непосредно пре телјења. Пре партуса или непосредно после, угојене краве су далеко подложније настајању метаболичких поремећаја код којих централни и најважнији проблем представља масна инфилтрација и дегенерација хепатоцита. Код јетрине коме овај процес дифузно захвата све хепатоците, па као последица тога потпуно отказују функције јетре, настаје кома и животиња умире.



Слика 35: Микроскопски налаз јетре са израженом масном инфилтрацијом хепатоцита (Ђоковић, 2010)

У последње време, од стране великог броја научних радника све више се истиче значај хормона у настанку масне јетре крава. Хормони који су укључени у регулисање промета енергије, а то значи и промета масти, могу да имају значај у етиопатогенези овог веома комплексног поремећаја метаболизма органских материја. Познато је да на почетку лактације, код крава са високом производњом млека, постоји негативан биланс енергије, јер из алиментарних извора не могу да се обезбеде неопходне количине енергије. Наиме, добро је познато да у етиопатогенези масне јетре и кетозе код млечних крава, велики значај имају слободне масне киселине које се мобилишу у великим количинама за време ране лактације при негативном билансу енергије и доспевају у јетру где се катаболишу или естерификују и користе за синтезу триглицерида.

Непосредно пре партуса, код крава долази до промена хормоналног статуса кога карактерише пораст концентрација хормона у крви који испољавају липолитичко деловање (катехоламини, кортизол и хормон раста) и који могу да иницирају липомобилизацију и пораст слободних масних киселина у крви и пре појаве енергетског дефицита.

Хормон раста се супроставља деловању инсулина на метаболизам глукозе. Код крава на почетку лактације концентрација овог хормона се повећава, а највише код крава које производе највише млека. Управо због наглашеног деловања овог хормона на метаболизам масти, он може да узрокује замашћење јетре. Због тога се активност хормона раста често процењује упоредо са кретањем нивоа инсулинемије, јер се претпоставља да од односа концентрације инсулина и хормона раста у крви у великој мери зависи контрола коришћења енергетских прекурзора.

Поуздано је утврђено да хормон раста, поред тога што стимулише липолизу, истовремено смањује и екстрамарно коришћење глукозе и аминокиселина на рачун повећаног коришћења масних киселина из телесних депоа. То значи да се велике количине слободних масних киселина преусмеравају за енергетске сврхе других ткива, а нарочито јетре, што може да утиче на настанак масне јетре.

Концентрација кортизола расте нагло непосредно пре и за време партуса, што се сматра последицом стреса услед тељења код млечних крава и прилагођавања неуроендокриног система условима повећаних метаболичких оптерећења. С друге стране, високе концентрације кортизола у периоду пре тељења поспешују липомобилизацију и појачавају физиолошке ефекте скоро свих липолитичких хормона. Након тељења концентрације глукокортикостероида у крви нагло опадају, што је нарочито изражено код крава које су оболеле од кетозе. Постоји оправдано гледиште да је неадекватна активност коре надбубрежне жлезде у условима високих метаболичких оптерећења у перипарталном

периоду један од узрока настанка кетозе и масне јетре. Сама чињеница да глукокортикостероиди утичу на процесе глуконеогенезе у јетри, као и на синтезу гликогена указује, да у условима повећане мобилизације масти и ниске активности кортизола у крви у периоду ране лактације, због недостатка глукозе-оксалацетата, јетра није у могућности да обезбеди оптимални метаболизам приспелих слободних масних киселина из телесних депоа. Као последица тога, долази до интензивирања кетогенезе и нагомилавања великих количина триглицерида у хепатоцитима.

Код угојених крава активност коре надбубрежних жлезда се не испољава у потребној мери, обзиром да се концентрације кортизола у крви ових животиња значајно не мењају у периоду око тељења. Подаци овог аутора потврђују раније изнето гледиште да је тежак облик стеатозе јетре чест налаз код хипофункције коре надбубрежних жлезда. У складу са овим су и подаци других аутора који су указали да хипофункција коре надбубрежне жлезде има примарну улогу у етиопатогенези кетозе и масне јетре код крава на самом почетку лактације. Код крава са израженом хипофункцијом коре надбубрежне жлезде у првим недељама лактације је у великом броју случајева утврђена кетоза и масна инфилтрација и дегенерација ћелија јетре. Код ових животиња је утврђено значајно повећање концентрације ацето-ацетата у крви, као и смањење концентрације глукозе у крви, значајно више губе у телесној маси и код њих је изражена мобилизација масти из телесних депоа у односу на животиње код којих су утврђене оптималне концентрације глукокортикостероида у крви на почетку лактације. Аутори сматрају да хипофункција коре надбубрежне жлезде код млечних крава на самом почетку лактације представља значајан предиспонирајући фактор у настанку кетозе и масне инфилтрације и дегенерације ћелија јетре.

Метаболизам слободних масних киселина мобилисаних из телесних депоа је под контролом система инсулин-глукагон. Непосредно после тељења долази до пада базалних вредности инсулина у крвној плазми, без значајних промена концентрација глукагона. Инсулин стимулише синтезу триглицерида у хепатоцитима, али исто тако спречава процес липолизе у масном ткиву и синтезу глукозе у ћелијама јетре, што су значајни предуслови за нормално одвијање липогенезе у хепатоцитима. Код неких животиња постоји неосетљивост према инсулину, па је стога више наглашен утицај глукагона за кога је познато да стимулише глуконеогенезу, али истовремено има стимулативни утицај на процесе кетогенезе. Глукагон стимулише мобилизацију глукозе из депоа гликогена. Због неосетљивости према инсулину, процес липолизе се одвија далеко интензивније него што су стварне потребе организма и што је капацитет хепатоцита за метаболизам слободних масних киселина. То може бити непосредни повод за настанак масне инфилтрације и дегенерације хепатоцита, односно замашћење јетре, уз смањење интензитета глуконеогенезе.

Врло значајна је улога и инсулина у патогенези метаболичких обољења у постпарталном периоду. Наиме, инсулин је хормон који има изразито анаболично деловање и високе концентрације инсулина у крви у периоду засушења могу да проузрокују повећање телесне масе крава односно да оне буду гојазне у време партуса, што је један од предиспонирајућих фактора у патогенези масне јетре. То се нарочито јавља када се краве у засушењу хране великим количинама концентроване хране и када им се у прецелуцима повећава синтеза пропионске киселине. Многа испитивања су показала да пропионска киселина стимулише лучење инсулина из Б-ћелија ендокриног панкреаса и да је у томе улога пропионата знатно већа него глукозе и аминокиселина. То значи да при повећаној концентрацији пропионске киселине у системској циркулацији долази и до повећаног ослобађања инсулина из Б-ћелија панкреаса, што за последицу може имати успостављање високе инсулинемије, која се позитивно одражава на повећање телесне масе, а негативно на продукцију млека. После тељења, код гојазних крава наступа мобилизација масти у много већем степену него што су потребе млечне жлезде за производњом млека и код тих

животиња настаје масна јетра тешког степена (више од 40 % масти) са врло честим угинућима.

Након телјења долази до значајног пада у концентрацији инсулина у крви млечних крава, а нарочито је изражен пад инсулина у крви код крава које су оболеле од кетозе или код којих је утврђена масна јетра. Наиме, ниске концентрације инсулина у време после партуса могу да буду узрок појачане липолизе у масном ткиву, односно доводе до повећане мобилизације масних киселина, што доводи до настанка масне инфилтрације и дегенерације хепатоцита. Ниске концентрације инсулина у крви, при ниској концентрацији глукозе у крви, имају за последицу појачану липолизу у масном ткиву, кетогенезу у јетри и задржавање триглицерида у јетри. Посебно у овом процесу је важан однос између хормона раста и инсулина. Код широког распона односа између концентрација хормона раста и инсулина, који се врло често дешава на почетку лактације, постоје све могућности да настане изражена мобилизација масти и да код крава настане масна јетра. Овакав однос, високе концентрације хормона раста и врло ниске концентрације инсулина у крви, појављује се врло често код крава са високом производњом млека, односно код крава код којих је у пуерперијуму нарочито изражен енергетски дефицит.

С друге стране, у јетри се при јако ниској инсулинемији и високим нивоима хормона раста смањује стварање IGF-I (инсулину сличан фактор раста I). На тај начин скоро престаје анаболичка активност хормона раста, али се у пуној мери испољава његово катаболичко деловање на масно ткиво. Смањивање концентрације инсулина и повећање концентрације липолитичких хормона у крви, као што су кортизол, катехоламини, хормон раста, плацентарни лактоген и пролактин у перипарталном периоду могу бити укључени у настанку масне јетре.

У последње време посебно место у настанку метаболичких обољења код крава у перипарталном периоду даје се хормонима тиреоидеје (T_3 и T_4). Наиме, утврђене су значајно ниже концентрације хормона тиреоидеје у крви крава у периоду око телјења. Нарочито је изражен пад концентрације тријодтиронина и то непосредно пре партуса. Сматра се да релативно нижи нивои тријодтиронина и тироксина у крви могу бити последица испољавања разлика у енергетском метаболизму између високо-продуктивних и ниско-продуктивних крава. Ниже вредности тријодтиронина и тироксина у крви високо-продуктивних крава омогућавају коришћење телесних резерви и њихово преусмеравање за високу производњу млека. Чињеница да високо-продуктивне краве чешће обољевају од кетозе и масне јетре указује да би тиреоидни хормони имали важну улогу у етиопатогенези ових метаболичких обољења. Сматра се да масна јетра настаје као последица инхибиције типа I јетрине 5-дејодиназа активности од стране појединих слободних масних киселина, које се мобилишу из телесних депоа на почетку лактације. Хипотиреоидни статус је утврђен код млечних крава са масном јетром на почетку лактације коју узрокује или је последица смањене јетрине 5-дејодиназа активности или секреције тиреоидних хормона у млеко. Наиме, утврђено је да постоји обрнута пропорција између концентрација тиреоидних хормона у крви и у млеку, односно најниже вредности тријодтиронина и тироксина у крви су утврђене када су њихове вредности повећане у колоструму крава. Повећани нивои тиреоидних хормона у циркулацији, односно повећана активност штитасте жлезде су неповољне у периодима несигурног снабдевања крава енергијом, као што је случај на почетку лактације. У складу са тим је и чињеница, да су врло ниске вредности тиреоидних хормона у крви утврђене код крава које су оболеле од постпарталне јетрине коме коју карактерише дифузна масна дегенерација ћелија јетре.

Изгледа да и високе концентрације естрогена у крви крава уочи партуса могу да имају значајну улогу у настанку масне јетре. Доказано је да ови хормони код крава стимулишу процес реестерификације слободних масних киселина у ћелијама јетре и на тај начин

доприносе да се синтетишу много веће количине триглицерида, него што су “транспортне” активности ћелија јетре. Као последица тога у хепатоцитима се накупљају триглицериди и доводе до њихове масне инфилтрације и дегенерације. У почетку, ове промене захватају само ћелије у централним деловима режњића, а касније процес може да се шири и захвата скоро све хепатоците. Због отказивања њихових функција настаје коматозно стање и угинуће животиње.

На основу концентрација хормона у крви код крава са врло тешким степеном масне јетре, односно са дифузним замашћењем јетре у поређењу са вредностима добијених код здравих крава, може да се тврди да хормонални статус крава код масне јетре карактерише веома низак ниво тријодтиронина, тироксина, инсулина, лептина, IGF-I и кортизола у крви.

8.5 Пуерперална пареза и хипокалцемија

Хипокалцемија може бити велики проблем у раној лактацији. Опадање концентрације калцијума и анорганског фосфора у крви настаје услед њиховог губитка преко колострума, односно млека, а организам није способан да их у већој мери ресорбује из црева и да их мобилише из кости, да би надокнадио настали губитак. Нагли губитак калцијума је такав да се млеком губи са сваком литром млека 1-1,5 g калцијума, а у колоструму 1-2 g а фосфора 0,8-1,2 g, односно 0,9-1,8 g. Недовољна ресорпција калцијума из дигестивног тракта код крава опада са старашћу. Док је искористљивост у старости од 2 године око 36 %, код старијих крава она износи око 22 %. Храњење животиња у високом гравидитету са превише калцијума у односу на фосфор делује инхибиторно на ресорпцију калцијума. Поред тога, недовољност витамина Д такође доприноси негативном билансу калцијума. Храна богата катјонима (K, Na, Ca, Mg) а сиромашна анијонима (Cl, SO₄, PO₄) доводи до алкалозе крви па нема ресорпције Ca и P. Хипомагнезијемиија успорава ресорпцију Ca у цревима. Смањивање ресорпције потенцирају и поремећаји дигестивног тракта у време партуса (смањен апетит, смањена моторика бурага, пролив у време телења). Такође, настаје дефицит хормонских рецептора (паратхормон) у циљним ткивима (црева, кости, бубрези), па је смањена ресорпција из црева и мобилизација из костију Ca и P. На недовољну мобилизацију Ca из скелета утиче и расположива количина коштане масе, која код младих животиња износи 5 - 20 %, а код старијих 2,5 %. Исхрана хранивима пребогатим Ca и P у периоду 3-4 недеље пре телења онемогућавају правилну хомеостазу Ca и P после телења. Постоје и друге хипотезе које кажу да болест настаје услед смањеног лучења паратхормона услед негативног биланса витамина D, затим смањеног количника Ca и P у храни, немогућности ресорпције Ca из хране, немогућности мобилизације Ca из костију, хипофосфоремије и хипомагнезијемиије. Велики губици Ca у организму животиња настају током гравидитета, због развоја скелета и услед производње колострума. Из тог разлога обољење се најчешће и јавља у првим данима након порођаја. У крви оболелих животиња налази се смањена концентрација Ca за 30-60 % и P, док је концентрација Mg повећана. Нормална концентрација Ca у серуму је 2.2 - 2.9 mmol/l, а код клинички видљиве хипокалцемије износи <1.9 mmol/l. Ниска концентрација Ca у крви омета мишићне функције у целом телу и доводи до поремећаја раздражљивости нервног система, изазива општу слабост и, на крају, отказивање рада срца. Краве и овце које ће оболети од пуерпералне парезе имају негативан биланс Ca петнаест дана пред порођај. За време и неколико часова после партуса настаје физиолошко опадање концентрације Ca на 1,7 - 2,1 mmol/l и анорганског P на 1 - 1,6 mmol/l (физиолошке вредности 2,1 - 3 mmol/l, односно 1,6 - 2,3 mmol/l). Овај нижи ниво калцемије и фосфатемије одржава се највише 1 - 2 дана. Интензитет пада вредности повећава се са старашћу животиња. У време телења концентрација Mg се не мења. Пареза настаје када се калцемија

спусти испод вредности од 1,7 mmol/l, фосфатемија одржи на истом нивоу или опадне, а магнезијема повећа или незнатно смањи. Хипокалцемија са нормалном или повећаном магнезијемом доводи до парезе глатке и попречно прагасте мускулатуре. Као последица оваквог стања јавља се пад крвног притиска, смањена моторика дигестивног тракта, пареза мишића и неспособност стајања животиње. Док је нормалан однос Са:Мг око 5,6 код пуерпералне парезе однос се смањује на око 2, што доводи скоро до некротичног деловања на централни нервни систем и поремећај свести. У случају када Мг опада у крви, могу се код паретичне животиње појавити знаци дрхтања, трзања, па и грчева, тако да се стање приближава стању тетаније, односно, однос Са:Р повећа се, чак, до 14,6. То је један од разлога да се у терапији пуерпералне парезе, поред Са, користи и Мг. Пад фосфатемије усмерава парезу у њену атипичну форму.

Метаболичка алкалоза је предиспозиција за настанак млечне грознице. Метаболичка алкалоза смањује одговор организма на РТН. Студије *in vitro* налажу да је конформација рецептора за РТН промењена током метаболичке алкалозе, остављајући ткива мање осетљивим на РТН. Смањење одговора коштаног ткива на присуство РТН смањује ефикасно коришћење Са из течности коштаног каналића, некада се односи на остеоцитну остеолузу, и смањује активност остеокласта. Немогућност бубрега да одговоре на РТН резултује смањењем реапсорпције Са из гломеруларног филтрата. Још важније, бубрези губе способност конвертовања 1,25-хидроксивитамина D у 1,25-дихидроксивитамин D. Дакле, нормална апсорпција Са из интестиналног тракта би помогла враћању концентрације Са у нормалу, али она не може бити извршена. Метаболичка алкалоза је највећим делом резултат исхране која се своди на виши ниво катјона (Са, Na, K и Mg), него ањона (Cl, SO₄ и PO₄). Једноставније речено, разлике у електричном набоју честица које се налазе у телесним течностима, код животиња храњеним са више катјона, иду у прилог позитивном наелектрисању, док се смањује негативно наелектрисање-анјони. Да би се ово компензовало и вратила електронутралност позитивно наелектрисани хидроген јон (H⁺) у крви се из ње отпушта, резултујући порастом рН крви. Додавање у исхрану више ањона резултује везивањем хидроген јона у крви и опадањем рН.

Поред класичне хипокалцемије у пуерпералне парезе, која се може успешно лечити применом Ца постоји и атипична пареза чије је настајање комплексно, а одговор на терапију је веома слаб. Лежање крава после тељења је патолошко стање, посебно код високо продуктивних млечних животиња, код кога више или мање губе способност да се саме подигну, па дуготрајно или трајно леже. Лежање може да буде са, или без, поремећаја сензоријума. Код оваца и коза се врло ретко појављује. Узроци обољења су бројни. Код поремећаја сензоријума обично крава болује од типичне пуерпералне парезе, пуерпералне јетрене коме, кетозе, перакутних, или акутних, гениталних инфекција, тешке упале вимена, тешких инфективних болести и интоксикација. Код очуваног сензоријума, узрок је најчешће у поремећају минералног метаболизма, а потом трауматска обољења костију, нерава и мишића. Поремећај метаболизма Са и Р је такав да и после инфузије Са код животиња се у крви одржава или рецидивира низак садржај аорганиског фосфора, уз незнатно смањење Са. Стога је успех лечења препаратима Ца пролазан или неефикасан. Оболене краве изгубиле су у литру млека просечно 44,6 mmol/l испитиваних минерала више него здраве краве, а нарочито Р и Na. Разлика између типичне и атипичне пуерпералне парезе је и у садржају Са, Р и Mg у крвном серуму. Код типичне парезе већи је пад концентрације Са и благи пораст Mg, а код атипичне парезе мањи пад концентрације Са и Mg, а изразити пад аорганиског Р, а понекад и опадање К. Утврђено је да у време тељења концентрација Са у крвном серуму опадне од 4,6 - 6,4 mmol/l на 2,5 - 4,6 mmol/l. Неки случајеви повезују се са стањем хипопротеинемije настале услед недовољног уношења протеина са храном у високом гравидитету и/или постојањем јаке протеинурије. Болест настаје одмах или 2- 3 дана после тељења. Апетит је нешто смањен, али сензоријум очуван.

Тријас је најчешће непромењен. Задњи део тела је паретичан, животиње леже у стерно-абдоминалном положају, покушавају да се подигну саме или уз помоћ човека, заузимају и псећи седећи став. Поједине животиње се незнатно подигну на задње ноге, али нису у стању да их исправе и нагло врате свом телесном масом у лежећи положај. Неке животиње више леже у постраном положају, а при подизању додиривају гоничем или присилно споро постављају у стерно-абдоминални положај. Испитивањем мишићног сензибилитета може се наћи њихово смањење, ређе престанак осетљивости. Код неких животиња смањен је тонус мускулатуре, посебно мускулатуре задњих ногу. Лежањем на неподобној простирци дуже време могу се појавити декубитална оштећења коже и ране, што ствара опасност гнојних инфекција. Несигурност код устајања доводи често до клизања и падања животиња, при чему може да дође до повреда или откидања сиса, делимичног или потпуног прснућа мишића и одвајања тетива (*mm.adductores*, *m.gastrocnemius*), луксације зглобова (кук, колена), па и до прелома (карлица, бутна кост). Могуће су, услед лежања, пареза или парализе *n.fibularis* или *n.radialis*. Болест траје до две недеље, а неуспех терапије захтева економско искоришћавање животиње.

8.6 Маститис

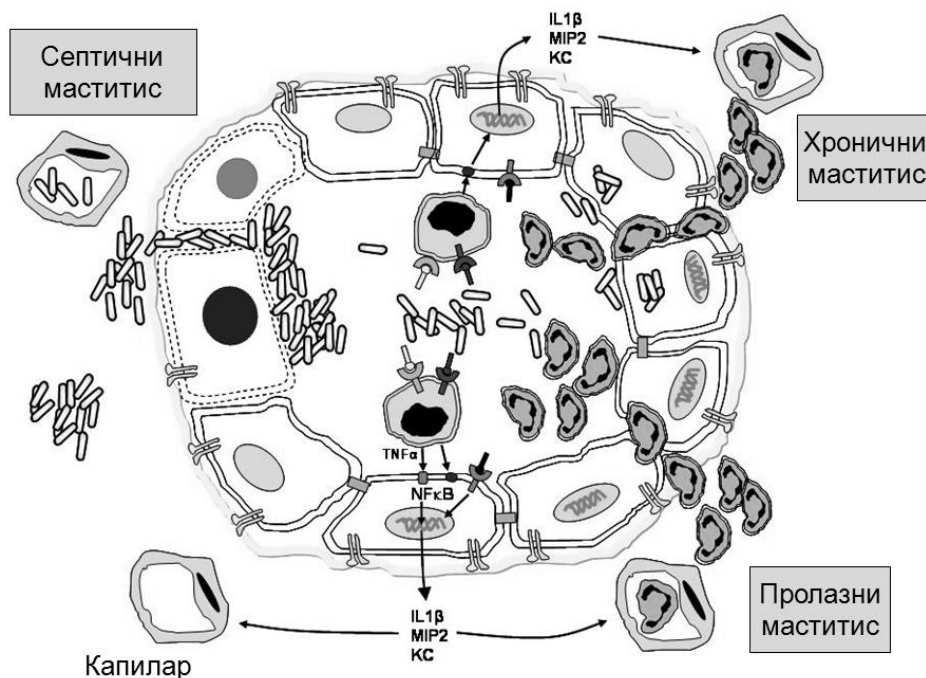
Маститис је врло значајно обољење високо-млечних крава, које представља значајну ставку у еконимији и здравственом менаџменту фарме. У перипарталном периоду постоје погодни услови за настанак маститиса. Високе концентрације NEFA и ВНВ показују имуносупресивно деловање, па могу ометати рад имунолошких ћелија значајних за одбрану вимена. Дефицит селена (Se) и цинка (Zn) и њихова повећана потрошња могу значајно утицати на настанак оксидативног стреса, а самим тим и имуносупресије. Имуносупресиони ефекат ВНВ је посебно испитан и он се остварује на неколико начина: смањење хемотаксије неутрофила и леукоцита уопште, смањење ефикасности ензимског система неутрофила, а утиче и на продукцију протеина акутне фазе у млечној жлезди. Међутим, интересантно је да приликом апликације липополисахарида и ВНВ код крава нема промена у броју соматских ћелија у млеку, обзиром да се соматске ћелије узимају као главни показатељ инфламаторног одговора вимена.

Продор бактерија и њихов раст у млечној жлезди су главни узрок настајања маститиса код крава. Након продора бактерија долази до низа каскадних реакција. Прво неурофилни гранулоцити из крви долазе до места инфекције. Неурофилни гранулоцити су прва линија одбране организма од продора бактерија. Функција неурофилних гранулоцита је у фагоцитовање и уништавању бактерија. Након фагоцитовања бактерија настају низ хемијских реакција уништавања бактерије, при чему се ослобађају цитотоксични слободни радикали и проинфламаторни цитокини. Затим ови реактивни молекули доводе до инхибиције липидних пероксидаза, бактеријских токсина и до инхибиције ћелијског метаболизма фагоцитоване бактерије. Животни век неурофилних гранулоцита је кратак и за време свог животног века сваки неурофилни гранулоцит може да фагоцитира 5-20 бактерија. Инфламаторне материје настале ослобађањем високо реактивних молекула се ублажују антиоксидансима, који представљају интрацелуларни механизам одбране од оксидације. Супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза и каталаза у млечној ћелији, уклањају супероксиде и проксиде пре него што они ступе у реакцију са металним катализаторима ћелије и створе разорна токсична једињења за ћелију. Овај интрацелуларни механизам одбране доводи да смањења оштећење млечне ћелије током акутне фазе инфламације. Инфламаторна реакција млечне жлезде је последица интрамамарне инфекције,

где долази до оштећења жлезданих секреторних епителних ћелија, а последично долази до пада секреције млечне жлезде. Ендогене ћелије млека потичу из крви и ткива вимена и јављају се у млеку здравог вимена у променљивој количини. Код упалних стања вимена број ендогенних ћелија може се повећати у мањој или већој мери, у зависности од степена инфламације. Овде се пре свега ради о ћелијској неспецифичној одбрамбеној реакцији на бази интезивног дотока неутрофилних гранулоцита и макрофага у инфицирано виме и млеко у њему. Полиморфонуклеарни леукоцити представљају првенствено неутрофилне гранулоците. Њихова одбрамбена функција огледа се у фагоцитози изазивача инфекције који су се појавили. У здравом вимену њихов удео у укупном броју ћелија је 12-64%. Овај проценат може да се повећа на 90-96% код инфицираног вимена у акутној фази. Лимфоцити су ситне мононуклеарне ћелије, где је њихов проценат у укупном броју ћелија је 4-31%. Поред тога што представљају индиректан одраз повећаног одбрамбеног стања у ткиву вимена, лимфоцитима се приписују и директне имунолошке функције (као на пример, цитотоксично дејство Т-лимфоцита). Макрофаге су ћелије различите величине у чијој се цитоплазми често могу наћи ситне, средње и велике вакуоле и различите примесе које су фагоцитоване. Макрофаге су преобладајуће ћелије млека и здравог ткива млечне жлезде. Макрофаге фагоцитују бактерије, ћелијски детритус и акумулиране компоненте млека. Фагоцитна активност макрофага се повећава у присуству патогених микроорганизама. Због фагоцитозе масти, казеина и других компоненти млека, макрофаге млечне жлезде имају мању фагоцитну моћ у односу на макрофаге крви. Повећани захтеви за квалитетом млека, такође, условљавају повећане захтеве раног откривања запаљења млечне жлезде, јер запаљење млечне жлезде утиче на састав млека и повећава електричну проводљивост и телесну температуру, а производња млека је самим тим мања. Познато је, такође, да се тај проблем, у већини случајева, односи на хронично-катаралне маститисе. То су такви поремећаји где је нарушен физичко-хемијски састав млека, поготово у погледу ћелијских елемената, дакле мења се квалитет млека. Промене квалитета млека зависе од интезитета поремећаја у секрецији у односу на здраво млеко.

Под појмом поремећаја секреције подразумевају се различита оштећења млечне жлезде, која нису само микробиолошког порекла и која по правилу пролазе у виду субклиничке, а не клиничке форме маститиса. Појава маститиса без доказа о узрочницима указује на поремећај секреције без присуства инфекција изазваних патогеним микоорганизмима у 10 - 40% случајева. Интересантно је да у раној лактацији постоји велики број оваквих маститиса, а он је у вези са високом преваленцијом и инциденцијом инфекције крава са колиформним микроорганизмима који врше продукцију токсина, па су изузетно значајна истраживања са липополисахаридима, који представљају токсине. У овим случајевима мора се водити рачуна да оштећење млечне жлезде може бити последица преболелих маститиса и да је антибиотски третман вимена довео до негативног бактериолошког налаза. Субклиничке и клиничке упале вимена без налаза узрочника изазване су комплексним низом фактора, који директно или индиректно изазивају оштећења млечне жлезде. Микроскопски преглед упалног ткива показао је присуство атрофичних ресица и широких интералвеоларних септи. Слој епитела је при томе тањи. У интералвеоларном ткиву уочена је лимфо-хистиоцитарна инфилтрација различитог степена. Код јаче ћелијске пролиферације већи део алвеола је скоро потпуно затворен или уништен. У околини измењених делова млечне жлезде интерлобуларно везивно ткиво се шири. У папилама су утврђене метаплазије епитела цистерне у рожнато плочасти. Услед поремећаја лучења млека на ткиву вимена могу се створити цисте испуњене секретом, величине зрна проса па до величине лешника. Не ретко се јављају и проширења млечне цистерне. Од великог значаја су и сужење и зачепљења млечних канала. Она су у *ductus papillaris*-у претежно условљена хиперкератозом плочасти епитела. Насупрот томе, настају сужења

лумена у цистерни и млечним каналима, углавном као последица упалног процеса. Код субклиничких и хроничних маститиса често се утврђује да се лумена млечних канала делимично или потпуно зачепљују метапластичним плочастим епителом. Осим тога, може доћи до субепителних упалних пролиферација, при чему долази до појаве чворастих или пругастих набора. Патогенеза код хроничног маститиса, пролазног маститиса и септичног маститиса приказана је на слици 34.



Слика 36: Патогенеза код хроничног, пролазног и септичног маститиса (Gringerg и сар., 2008)

8.7 Заостајање постелице, метритис и поремећај јајника

Репродуктивни поремећаји код крава представљају веома значајне поремећаје на фарми, који настају као последица деловања различитих етиолошких фактора. Утицај метаболизма на репродуктивну ефикасност крава објашњења је у делу уцбеника који се бави репродукцијом. Овде ћемо објаснити етиопатогенезу настанка најчешћих репродуктивних поремећаја.

Заостајање постелице (ретентио сецундина) представља чест проблем код крава после тељења. Он настаје када постоји отежано тељење, превремени партус, затим код рађања изузетно великог телета, приликом торзије утеруса или код мртворођеног телета. Као етиолошки фактори наводе се: дефицит липосолубилних витамина, оксидативни стрес, инфективна обољења, прегојеност код крава, дефицит Са и Р. Метритис представља упалу утеруса код крава који настаје услед свих оних фактора кји доводе до ретенције постелице. Често се могу прочитати литературни подаци да су ова два поремећаја у функционалној вези. Специфична грађа споја утеруса и плодовах овојница који чине плаценту омогућују да промене у микроциркулацији које настају као последица оксидативног стреса или инфламације могу утицати на настанак упалних процеса са последичном ретенцијом плаценте и настанком метритиса. Епидемиолошка испитивања су показала да се ови поремећаји могу повезати са већином метаболичких промена које су карактеристичне за перипартални период. Промене у диференцијалној белој лози, такође, могу указати на ризик

од настанка метритиса. Упала материце утиче на оваријалну активност тако што материца производи простагландин F2-алфа који покреће лутеолизу на јајнику, што значи да изостанак лучења овог простагландидан може значајно да продужи први постпартални оваријални талас промена на јајнику, чиме се умањује репродуктивна ефикасност краве.

Поремећаји на оваријуму се деле на 4 основне категорије: оваријум без раста фоликула-инактивни јајници (тип 1), оваријуми са атрезијом фоликула (тип 2), оваријуми код којих не долази до овулирања а постоји велики број перзистентних фоликула (тип 3) и оваријуми код којих долази до нормалног овулирања, али је значајно продужен живот жутог тела (тип 4). Сви наведени поремећаји доводе до постпарталног анеструса код крава. Промене у типу 1 настају као последица смањеног уноса материје и енергије путем хране, када изостаје деловање LH због смањене продукције и умањених пулсева у лучењу хормона. У здравим запатима нормално се јавља код око 10% крава на фармама. У типу 2 постоји пораст фоликула, али они регресирају непосредно пред овулацију, а доминантни фоликул производи много мање естрадиола, који је битан за повратну спрегу јајника и хипоталамуса. У типу 3 се јављају фоликуларне цисте, које могу да лутеинизирају када настају лутеалне цисте. У типу 4 краве имају нормалан еструсни циклус, али је продужен живот жутог тела. Прва два типа промена су у директној вези са негативним енергетским билансом и могу се решити адекватном исхраном.

Снижена концентрација инсулина током перипарталног метаболичког стреса може бити у вези са поновним успостављањем оваријалне активности. Инсулин има значајну улогу у успостављању хипоталамо-хипофизо-оваријалне спреге и стимулише развој структура у јајнику. Концентрација NEFA се може довести у везу са постпарталном оваријалном активношћу, посебно ако се зна да концентрација NEFA у крви осликава и концентрацију NEFA у фоликуларном флуиду јајника. Висока концентрација NEFA у оваријалном фоликулу је у негативној корелацији са продукцијом 17бета-естрадиола(E2) значајног за формирање физиолошких и бихејвиоралних знака еструса код краве. Концентрација IGF-I је такође значајна у започињању постпарталне оваријалне активности. Снижена концентрација инсулина, која има везе са сниженом концентрацијом IGF-I заједно доводе до смањене оваријалне активности због смањене осетљивост јајника на гонадотропине (FSH и LH). Са друге стране, нађено је да ФСХ на гранулоза ћелијама фоликула стимулише развој рецептора за инсулин и IGF-I, што даље омогућава гонадотропинима да утичу на развој оваријалних фоликула. Пролонгирана хиперкетонемија код крава у раној лактацији негативно утиче на оваријалну активност код крава. Кортизол, као хормон стреса има велику улогу у настанку дисфункционалног јајника услед развоја оваријалних циста, јер слаби повратну спрегу јајника и хипоталамуса па изостаје преовулаторни врх LH, чиме је овулација блокирана а јајник остаје са неразвијеним фоликулом из кога настаје циста. Поред наведеног, оваријална активност и улазак у поновни еструсни циклус после партуса код крава зависи и од тежине порођаја и дистокија, инволуције утеруса и појаве метритиса у раној лактацији. Метаболичке измене у смислу повишене концентрације NEFA и ВНВ и снижене гликемије умањује капацитет матурације ооцита, а утиче негативно и на концентрацију естрадиола и прогестерона, што негативно утиче на фертилност приликом осемењавања те продужава сервис-период. Поред утицаја NEFA и ВНВ на репродуктивну ефикасност крава, многи аутори су показали да промена у концентрацији холестерола, триглицерида, урее, Са и Р током перипарталног периода има утицаја на репродуктивну ефикасност. Ови метаболити су битни прекурсори полних хормона, показују функционални статус јетре која је битна за метаболисање полних хормона или су на други начин укључени у функционалне процесе, који су у вези са полних хормонима и променама на полним органима, чиме се објашњава њихова веза са репродуктивном ефикасношћу крава. Краве које овулирају имају мању концентрацију триглицерида у јетри и пропорцију NEFA у односу на краве које не

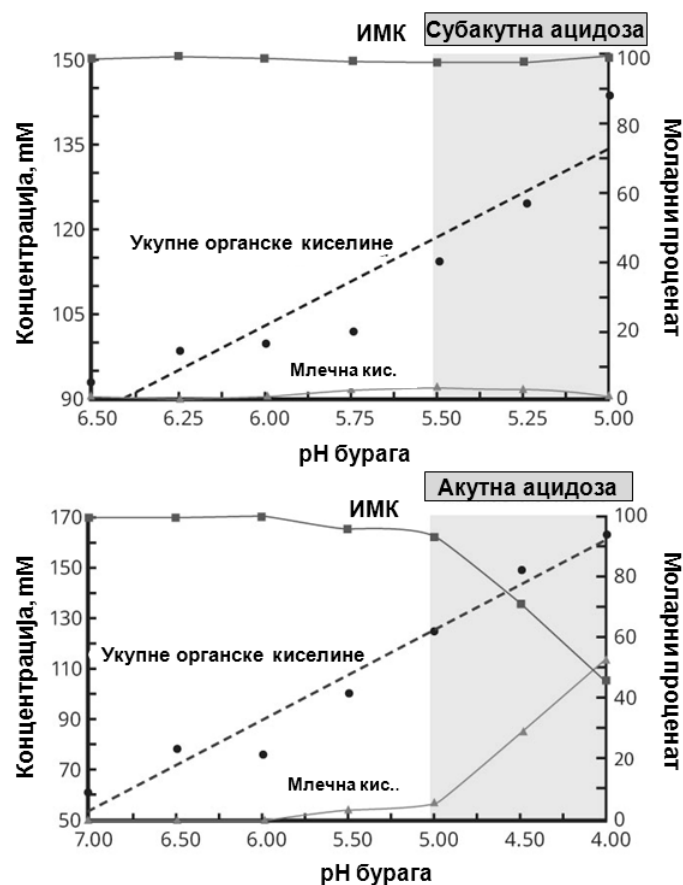
овулирају. Различите ендотоксичне инфекције праћене продукцијом цитокина (маститис и метритис) мењају ендокрини профил крва и пролонгира време прве постпарталне овулације, узрокујући ановулаторне цисте.

Поред продужетка сервис периода који ће настати као последица анестрије, неадекватно припремљен репродуктивни тракт уз неадекватну концентрацију полних хормона довешће до ембрионалног морталитета (повађање). Повађање може бити регуларно, када се еструс јавља 18-24 дана после осемењавања. Ово је најчешће последица грешке у осемењавању или моменту откривања еструса. Са друге стране, појава еструса пре 18 а између 25 и 35 дана од осемењавања указује на нерегуларно повађање, које настаје онда када је дошло до оплодње и препознавања гравидности од стране мајке, али је због деловања различитих фактора гравидност прекинута.

8.8 Обољења преджелудаца и сиршита

У раној лактацији постоји потреба да се кравама надомести одређена количина енергије, која је потребна да би се смањио енергетски дефицит и испратила надолазећа производња млека. Ово се постиже постепеним повећавањем удела концентрованог хранива у укупном obroку крва. Давање зрневља које је богато скробом узрокује пад пХ вредности у бурагу, што за последицу има поремећаје у варењу и моторној активности прецелудаца. Овај проблем се јавља, како у раној лактацији, тако и током периода када крва производи максималну количину млека. У периоду пред тељење опада удео концентрата у obroку, па се смањују буражне папиле. Ове папиле расту после партуса са порастом учешћа концентрата. Уколико је производња нижих масних киселина велика, а пипеле се нису довољно развиле доћи ће до закишељавања бурага, јер нема довољне апсорпције нижих масних киселина. Пад рН вредности бурага мења микрофлору када долази до пораста концентрације млечне киселине, која даље значајно смањује вредност рН у бурагу. Пад рН вредности на испод 5,5 доводи до значајних поремећаја у уносу хране и преживању, што даље негативно утиче на здравље бурага. Тада се повећава апсорпција нижих масних киселина из бурага. Уколико рН падне испод 5 развија се микрофлора која ће довести до даљег значајног пада рН вредности. У овим околностима расте концентрација лактата у крви, која достиже максимум у оквиру једног дана после уноса већих количина лако сварљивих угљених хидрата. Ово доводи до системске метаболичке ацидозе. Вода улази у бураг због осмоларности, такође, па се јавља дехидратација организма. Уколико је рН вредност бурага испод 5,5 сматра се да се ради о акутној киселој индигестији. Субакутна кисела индигестија назива се још и субклиничка. Као патогенетска основа овог обољења наводи се повећано стварање нижих масних киселина у бурагу, 2-3 сата после obroка, који је богат угљеним хидратима. Вредност рН буражног садржаја се враћа у нормалу током наредних 8-10 сати. Са патофизиолошког аспекта треба разумети да у оквиру субакутне ацидозе бурага постоји повећана продукција органских киселина у бурагу или њена смањена апсорпција, али да је концентрација лактата (млечне киселине) ниска а испарљивих масних киселина висока, док код акутне ацидозе постоји значајно већи удео лактата у укупној концентрацији масних киселина, уз значајан пад учешћа испарљивих масних киселина (слика 37). Ово обољење је праћено компликацијама као што су: руминитис и паракератоза бурага, синдром производње млека са ниским садржајем масти, цереброкортикална некроза, ламинитис и деминерализација костију.

Руминитис и паракератоза бурага настају као последица запаљења слузнице бурага услед снижене рН вредност, а инфекција са *Fusobacterium necrophorum* додатно оштећује слузницу. Продор бактерија у крвоток може довести до апсцеса на јетри, плућима, срчаним залисцима, бубрезима и зглобовима.



Слика 37: рН вредност и киселине у бурагу код субакутне и акутне ацидозе (ИМК-испарљиве масне киселине)

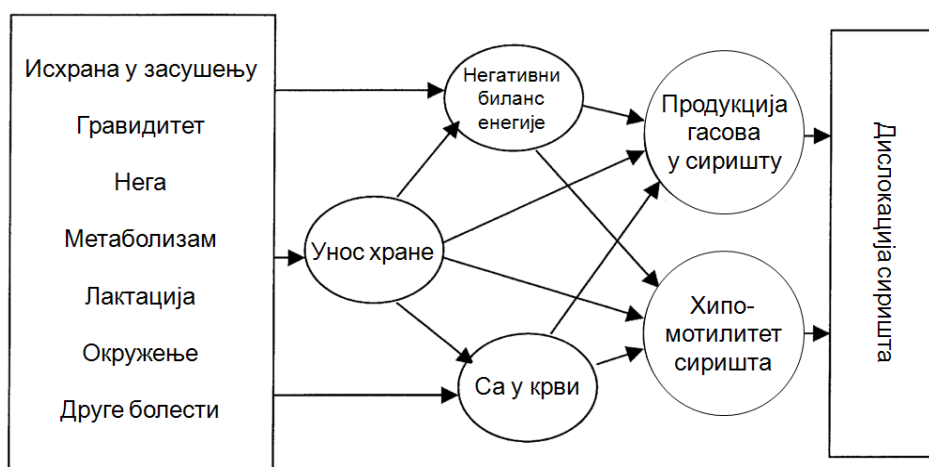
Синдром производње млека са ниским садржајем масти настају као последица тога што смањена рН вредност у буражном садржају ремети нормалан процес засићења двогубих веза у молекулима незасићених киселина. Тада се дешава и инхибирање синтезе масних киселина де ново у млечној жлезди. У млечној жлезди преживара се де ново из ацетата и бета-хидроксибутирата синтетишу ниже и средњеланчане масне киселине, док дуголанчане масне киселине млека потичу од триглицерида (хиломикрони и VLDL) и слободних масних киселина из крви, које настају као резултат липолизе у масном ткиву.

Код младих крава се дешава и некроза коре великог мозга, који се манифестује губитком вида, опистотонусом и грчевима. Овој компликацији погодује недостатак активне форме тиамин (В1 витамина) у садржају бурага, која се назива тиамин пирофосфат (ТРР). ТРР је коензим ензима који учествује у процесима карбоксилације и декарбоксилације у метаболичким процесима. Он улази у састав мултиензимског система пируват дехидрогеназе, која декарбоксилује пируват, при чему настаје ацетил-КоА. Мождано ткиво користи глукозу за енергетске потребе разлажући је до пирувата, а потом до ацетил-КоА који се разлаже у Кребсовом циклусу. У киселој индигестији развијају се грам-позитивне бактерије (*Bacillus thiaminolyticus*, *Clostridium sporogenes*) које производе ензим тиаминаза I, који доводи до дефицита тиамин.

Једна од могућих компликација је и деминерализација костију, која настаје као последица нарушавања ацидо-базног система у крвотоку. Коштано ткиво има капацитет да пуферизује јоне водоника, када се том приликом ослобађају велике количине Са и фосфата из костију, али се том приликом не дешава активација остеокласта. У условима високе концентрације водоникових јона, такође, може се вршити активација остеокласта, када се ослобађа велика количина Са уз инхибицију остеобласта да формирају кости.

Ламинитис у виду асептичног, дифузног пододерматитиса је још једна компликација субклиничке ацидозе бурага, али ће она бити описана у наредном поглављу у оквиру обољења папака.

Друго значајно обољење које је повезано са изменама у перипарталном метаболизму код крава је дислокација сиришта код крава. Дислокација сиришта настаје као поседица деловања различитих етиолошких фактора, који могу да наруше мотилитет сиришта или да утичу на продукцију гасова у њему. Повећано стварање гасова настаје као последица развоја микроорганизама приликом доспевања буражног садржаја, који подиже рН вредност у сиришту и омогућује развој бактерија. Ово обољење најчешће настаје у периоду после тељења и током прве трећине лактације, а као значајни етиолошки фактори наводе се: крупан плод и близаначка трудноћа, преобилна исхрана, гојзност код крава, кетоза и хипокалцемија. Код крава код којих ће доћи до дислокације сиришта, једну до две недеље пре настанка проблема расте концентрација ВНВ али и инсулина, док на неколико дана пред настанак проблема настаје смањен унос хране и смањена продукција млека. Негативни енергетски биланс представља значајан фактор у настанку дислокације сиришта, али се то пре свега односи на дужину трајања негативног енергетског биланса и њен интензитет. Инфузијом нижих масних киселина у сириште, које су сличне нижим масним киселинама, које се производе у бурагу долази до смањења мотилитета сиришта крава, па је фактор исхране од великог значаја. Дислокација сиришта се лечи хируршки. Током дислокације сиришта се дешавају све оне промене у организму које се дешавају приликом опструкције дигестивних органа. Међутим, велики проблем је што током дислокације може због деловања механичке силе да дође до некротизирања панкреаса, када животиња мора бити искључена из производње. Механизам деловања различитих фактора на настанак дислокације сиришта приказан је на слици 38.








Слика 38: Етиолошки фактори (правоугаоник) и патогенски механизми (у круговима) настанка дислокације сиришта (VanWinden, 2003)

8.9 Обољења папака

Обољења папака уз поремећај метаболизма, репродукције и маститис представљају једно од најзначајнијих поља на којима се мора вршити здравствена заштита крава. Хромост је најранији и најважнији клинички симптом обољења акроподијума говеда. При томе треба да се има у виду да је у 90 % случајева узрок хромости у папцима, а само у 10% случајева у другим анатомским деловима екстремитета. Исто тако у 90% случајева хромости патолошки

процес је на задњим екстремитетима, и у том проценту је на спољашњем папку. Ови подаци изгледају парадоксални, с обзиром да 60% целокупне телесне масе животиње носе предњи екстремитети. Због тога, потребно је знати, да су задњи екстремитети у значајно лошим хигијенским условима и у много случајева изложени деловању механичких утицаја. У случају предњих екстремитета ситуација је обрнута и скоро увек је патолошки процес лоциран на унутрашњим папцима. Зато је веома важно извршити клинички преглед за процену стања локомоторног апарата говеда (*eng., locomotion score index*). Резултати прегледа се изражавају нумерички од 1 до 5, при чему 1 и 2 представљају благ степен хромости, 3 средњи степен хромости, 4 клинички јасно испољену хромост и 5 животиња се не ослања на један од екстремитета. Сматра се да се већ од нивоа 3 морају предузимати мере у циљу превенирања обољења акроподијума. У табели 12 је дат упоредни приказ и опис различитог нивоа хромости крава. Најновија разматрања доказују да хромост у било ком степену у првих 30 дана после порођаја проузрокује смањену производну и репродуктивну способност животиње. Постоји велика вероватноћа да код таквих животиња полни жар буде скривен и не испољи се јасним клиничким симптомима.

Табела 12: Оцена хромости код крава скалом 1-5 (Sprecher, 1997)

Оцена хромости	Стајање / Кретање
1. Нормалан корак	 <p data-bbox="448 958 1398 1025">Крава нормално корача. У већини случајева леђна линија код краве је равна и док животиња стоји и када се животиња креће.</p>
2. Неравномеран корак	 <p data-bbox="448 1176 1398 1243">Крава корача скоро нормално. Леђна линија је равна приликом стајања животиње. Међутим, приликом кретања леђна линија се искриви конвексно на горе.</p>
3. Умерена хромост	 <p data-bbox="448 1393 1398 1487">Неправилан корак са кратким искораким на једној или више ногу. Леђна линија је савијена и док животиња стоји и док животиња корача. У већини случајева није могуће проценити на коју ногу крава храмље.</p>
4. Изражена хромост	 <p data-bbox="448 1637 1398 1749">Крава храмље на једну или више ногу и у већини случајева је могуће утврдити на коју. Леђна линија је савијена и приликом стајања и кретања. Приликом кретања глава се њише горе-доле.</p>
5. Веома изражена хромост	 <p data-bbox="448 1899 1398 1993">Крава храмље на једну или више ногу, при чему није у могућности, невољно или избегава да се ослони на оболелу ногу. Леђна линија је савијена на горе и док животиња стоји и док хода. Приликом кретања глава се интензивно њише горе-доле</p>

Асептични подерматитис настаје најчешће у условима интензивне исхране јунади у тову и крава у лактацији, концентрованим хранивима, која садрже велике количине лако сварљивих угљених хидрата. Као последица уношења велике количине високо-енергетских хранива, нарочито у првој фази лактације настаје поремећај варења хране и повећава се киселост садржаја бурага. Због ацидозе бурага појачано се распадају бактерије са последичном ресорпцијом, њихових ендотоксина. Њихову ресорпцију у пуној мери олакшавају морфолошке промене кутане слузокоже. Код ацидозе, редовно настаје запаљење слузокоже бурага са дегенеративним променама, које у великој мери олакшавају и убрзавају ресорпцију ендотоксина. Многи истраживачи сматарају да су ендотоксини кључни етиолошки чинилац који повезује наведене грешке у исхрани, ацидозу бурага и поједине системске болести. Извор ендотоксина су грам-негативне бактерије. Када у лумен прецелудаца доспеју веће количине лако сварљивих угљених хидрата, под утицајем амилолитичких бактерија се разлажу, уз ослобађање велике количине органских киселина, од којих је најважнија млечна киселина. Смањењем рН вредности бураговог садржаја, ова киселина узрокује појачано распадање тела грам негативних бактерија и ослобађање ендотоксина. Истовремено нарушава се пермебилитет кутане слузокоже бурага, што још више олакшава ресорпцију присутних ендотоксина у садржају. Ендотексемија је редован пратилац ацидозе бурага, али није са сигурношћу доказана улога ендотоксина у етиопатогенези асептичног подерматитиса. За сада се још увек мисли да је хистамин најважнији медијатор у патогенези ламинитиса. У условима ацидозе у садржају бурага се интензивира процес декарбоксилације аминокиселина, тако да се из хистидина ствара велика количине хистамина. Са смањењем рН вредности садржаја смањује се активност хистаминазе у зиду бурага. Због тога много веће количине хистамина доспевају у јетру, а одатле у системску циркулацију. Поремећаји у циркулацији изазвани деловањем хистамина потврђују још раније изнету хипотезу о интоксикацији хистамином код ацидозе бурага.

Повољан ефекат препарата антихистаминика у најранијој фази болести потврђује значај хистамина у етиологији ламинитиса говеда. Веома рано, пре него што се појаве први симптоми болести, концентрација хистамина у крви животиња је ниска, да би у каснијем току болести била повишена. Објашњење може да буде једноставно. Опште је познато да хистамин своје деловање постиже тек после везивања за специфичне рецепторе до потуне њихове сатурације, и само у тој фази његова концентрација у крви је ниска. У субакутној и хроничној форми болести висока је концентрација хистамина у крви.

У свим досадашњим разматрањима етиологије и патогенезе ламинитиса, као један од важних предиспонирајућих чинилаца, поготово на почетку болести, помињу се анатомске карактеристике крвних путева коријума који је стешњен између фалангеалне кости и рожине папака. У тако испуњеном простору не постоји могућност ширења у случају изласка течности у интерстицијум, а то је један од најранијих поремећаја који настаје као последица деловања хистамина на васкуларне елементе коријума папака. Појачана трансудација а касније и ексудација, узрокују повећање ткивног притиска који још више отежава циркулацију крви у ламинама и проузрокује њихову исхемију. Ово је сасвим разумљиво ако се има у виду нееластичност рожине која, једноставно речено не може да се шири под притиском насталог отока коријума папака. У овој фази, ламинитис прати темперираниост и болност оболелог папка и висок степен шепавости од самог почетка болести. Листови коријума папака, којих има око 1300 у сваком папку, уски су и веома нежне грађе. Добро су снабдевени крвљу и у њима има доста артерио-венских анастомоза. У ткиву коријума се распростире богата мрежа нервних плексуса, јер како је познато папци нису само механичка потпора телу, већ представљају специфичан тактилни орган (учествују у одржавању равнотеже и кретању). Други чиноци који су поменути као што су телесна маса, стање ухрањености, наследне и стечене аномалије могу да одиграју одређену улогу у патогенези

ламнитиса. Поремећаји у циркулацији, исхемија и хипоксија проузрокују дегенеративне промене коријума и оштећење ламина. Када процес уђе у хроничан ток, може да настане промена положаја фалангеалне кости, деформација папака и пробијање врха кости кроз табански део папка. То су механичка оштећења услед притиска ламине коријума, поремнећаја у циркулацији и насталих некротичних процеса. У вези са овим су многобројне промене које настају касније, као што су задебљање табанског дела папака (дупли табан) крварења у табанском делу, понекад појава подлива крви. У неким случајевима промене у боји табанског дела карактеришу овај процес. Уочавају се бледа поља често прошарана хиперемичном подручјима или многобројим хеморагијама. Промене у микроциркулацији доводе до инсуфицијенције суспензорног апарата трећег прста, због чега папчана кост тоне у табански коријум. Овај комплекс обољења је чешће дијагностикован код млађих крава. Као што је наведено раније, биомеханички фактори могу имати значајну улогу у настанку и развоју ове групе обољења. Један од разлога веће преваленције код млађих грла могла би да буде и слабија развијеност, али и разлика у заступљености масних киселина у јастучићима папака. Тако је код млађих крава, а нарочито код јуница, у масним јастучићима папка присутна већа количина арахидонске киселине, која је означена као прекурсор у синтези простагландина, који играју важну улогу у настанку инфламације.

На коријуму папка уочљива је зацрвљеност, серо-фибринозни до хеморагични ексудат, тачкаста крварења на табанској површини нарочито хеморагије, ћелијске инфилтрације и некрозе коријума као и тромбозирање малих крвних судова. Код супкутаних случајева налазе се хистиоцитни инфилтрати и фиброзирање. Код хроничних случајева постоје деформације рожине, коријума и промене положаја кости. Хистолошки налаз открива процес склерозирања и бујања перинеуралног везивног ткива.

У перипарталном и постпарталном периоду дешавају се промене које имају велики значај за настанак субклиничког ламинитиса, а касније и као директне последице. У припреми порођајног пута тј. релаксирању тетива, лигамената и веза између карличних костију, важну улогу има хормон релаксин. Сматра се да овај хормон има сличан утицај и на суспензорни апарат треће фаланге прста ПЗ. Иако је ово слабљење суспензорног апарата физиолошке нарави, потребно је у том периоду нарочито повести рачуна о квалитету подлоге, при чему је пожељно да подлога буде мекана. Као један од могућих патогенетских момената у настанку и развоју ламинитиса, код крава улогу би могла да има још увек необјашњена структурална алтерација која се дешава на припојној површини суспензорног апарата на папчаној кости.

Млечност има значајну улогу у појави хромости код музних крава, при чему високомлечне краве имају већу предиспозицију за настанак хромости. Уколико је количина дневног млека већа у почетку лактације, то је већи и ризик за настанак обољења. Ипак је у израчунавању потребно узети и количину млека у претходној лактацији, како би се краве сврстале у неку од производних група. У овом истраживању, управо је укупна количина млека (305 дана) из претходне лактације постављена као критеријум за одређивање млечности као фактора ризика. Тако је код крава које су биле у групи са вишом количином млека (>6000 kg) пронађена и значајно већа преваленција за испитивана обољења папака у односу на краве са мањом млечношћу (<6000 kg). Хронични ламинитис је најчешће дијагностикован код крава у првој половини гравидитета и код крава, које су биле више од 100 дана у лактацији. Краве са вишом млечношћу (>6000 kg) су чешће оболевале од хроничног ламинитиса. Нису пронађене сезонски значајне разлике у преваленцији.

Субакутна ацидоза бурага (SARA) најчешће се јавља код крава након телјења, у тзв. фази раздоја. Узрочно-последична веза није до краја испитана, али се с разлогом претпоставља да SARA временом оштећује слузокожу бурага и чини је "пропустљивијом" за хистамин и ендотоксине, који су у *in vitro* условима означени као медијатори у развоју

инфламације коријума. Имајући у виду податак да већина фактора, који су у узрочно-последичној вези са ламинитисом, своје дејство испољавају у пуерперијуму и постпартално, не изненађује чешћа дијагностика хроничног ламинитиса управо у том периоду. Међутим, за развој лезија потребно је време па је зато и јасна њихова већа преваленција код крава са више од 100 дана лактације.

9. ЛИТЕРАТУРА

- Abribat T., Lapierre H., Dubreuil P., Pelletier G., Gaudreau P., Brazeau P., Petitclerc D.: *Insulin-like growth factor-I concentration in holstein female cattle: Variations with age, stage of lactation and growth hormone-releasing factor administration*. *Domest Anim Endocrinol*, 7: 93-102, 1990.
- Adela P., Zinveliu D., Pop R.Al., Andrei S., Kiss E.: *Antioxidant status in dairy cows during lactation*. *Buletin USAMV-CN*, 63: 130-135, 2006.
- Agnew L.L., Colditz I.G.: *Development of a method of measuring cellular stress in cattle and sheep*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 123: 197-204, 2008.
- Aktas M.S., Ozkanlar S., Ucar o., Ozkanlar Y., Kaynar O., Aytekin I.: *Relationships between Body Condition Score and some metabolic blood parameters in early lactating dairy cows*. *Revue Méd. Vét.*, 162(12): 586-592, 2011.
- Armstrong D.G., Gong J.G., Gardner J.O., Baxter G., Hogg C.O., Webb R.: *Steroidogenesis in bovine granulosa cells: the effect of short-term changes in dietary intake*. *Reproduction*, 123: 371-378, 2002.
- Armstrong D.G., Gong J.G., Webb R.: *Interactions between nutrition and ovarian activity in cattle: physiological, cellular and molecular mechanisms*. *Reprod Suppl.*, 61: 403-414, 2003.
- Asea A.: *Mechanisms of HSP72 release*. *J. Biosci.*, 32(3): 579-584, 2007.
- Asl A.N., Nazifi S., Ghasrodashti A.R., Olyae A.: *Prevalence of subclinical ketosis in dairy cattle in the Southwestern Iran and detection of cutoff point for NEFA and glucose concentrations for diagnosis of subclinical ketosis*. *Prev Vet Med.*, 100(1): 38-43, 2011.
- Balogh O., Szepes O., Kovacs K., Klucsar M., Reiczigel J., Alcazar J.A., Keresztes M., Febel H., Bartyik J., Fekete S.G., Fesus L., Huszenicza G.: *Interrelationship of growth hormone AluI polymorphysm, insulin resistance, milk production and reproductive performance in Holstein-Friesian cows*. *Veterinarni Medicina*, 53: 604-616, 2008.
- Bark T.H., McNurlan M.A., Lang C.H., Garlick P.J.: *Increased protein synthesis after acute IGF-I or insulin infusion is localized to muscle in mice*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 275:E118-E123, 1998.
- Bauman D.E., Vernon R.G.: *Effects of exogenous bovine somatotropin on lactation*. *Annu Rev Nutr*, 13: 437-461, 1993.
- Beam S.W., Butler W.R.: *Energy balance, metabolic hormones, and early postpartum follicular development in dairy cows fed prilled lipid*. *J Dairy Sci*, 81(1): 121-131, 1998.
- Beerda B., Kornalijnslijper J.E., van der Werf J.T.N., Noordhuizen-Stassen E.N., Hopster H.: *Effects of Milk Production Capacity and Metabolic Status on HPA Function in Early Postpartum Dairy Cows*. *J. Dairy Sci.*, 87: 2094-2102, 2004.
- Beerda B., Kornalijnslijper J.E., Werf J.T., Noordhuizen-Stassen E.N., Hopster H.: *Effects of milk production capacity and metabolic status on HPA function in early postpartum dairy cows*. *J Dairy Sci*, 87:2094-102, 2004.
- Belić B., Cincović M.R., Davidov I., Lako B., Potkonjak A., Stančić I.: *Periparturient hematological finding in dairy cows with uterus and udder inflammation*. *Contemporary agriculture*, 61(1-2): 112-118, 2012.
- Belić B., Cincović M.R., Krčmar L.J., Vidović B.: *Reference values and frequency distribution of hematological parameters in cows during lactation and in pregnancy*. *Contemporary agriculture*, 60: 145-151, 2011.
- Belić B., Cincović M.R., Popović-Vranješ Anka, Pejanović R., Krajinović M.: *Metaboličke promjene i iskorištavanje metabolita u proizvodnji mlijeka kod krava u toplinskom stresu*. *Mljekarstvo*, 61(4): 309-318, 2011.
- Belić B., Cincović M.R., Stevančević M., Toholj B.: *Parameters of negative energy balance (NEFA, BHB and glucose) and neutrophil to lymphocyte ratio in cows after calving – compariosn of two indicators of stress*. *12th Middle European Buiatric Congress, Pula, Croatia, May 18-22, 281-284, 2011.*
- Belić B., Cincović M.R., Stojanović D., Kovačević Z., Vidović B.: *Morphology of erythrocyte and ketosis in dairy cows with different body condition*. *Contemporary agriculture*, 59: 306-311.
- Belić B., Cincović M.R.: *Održivi razvoj u mlečnom govedarstvu – definisanje indikatora*. *Zbornik Agrosym*, 155-159, 2010.
- Belić Branislava, Cincović M.R.: *Praktikum iz patološke fiziologije*. Poljoprivredni fakultet Novi Sad, Departman za veterinarsku medicinu, 2012.
- Bell A., Bauman D.: *Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation*. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2(3): 265-278, 1997.
- Bergman F.N., Haitmann R.N.: *Metabolic of amino acids by the gut, liver, kidneys and peripheral tissues*. *Fed Proc*, 37:1228-1382, 1978.
- Bernabucci U., Basiricò L., Pirazzi D., Rueca F., Lacetera N., Lepri E., Nardone A.: *Liver apolipoprotein B₁₀₀ expression and secretion are down-regulated early postpartum in dairy cows*. *Livestock Science*, 125(2/3): 169-176, 2009.

- Bernabucci U., Ronchi B., Lacetera N., Nardone A.: *Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows*. J.Dairy Sci., 88: 2017–2026, 2005.
- Bernabucci U., Ronchi B., Lacetera N., Nardone A.: *Markers of oxidative status in plasma and erythrocytes of transition dairy cows during hot season*. J.Dairy Sci., 85: 2173–2179, 2002.
- Berry D.P., Buckley F., Dillon P.: *Body condition score and live-weight effects on milk production in Irish Holstein-Friesian dairy cows*. Animal, 1(9): 1351-1359, 2007.
- Bertoni G., Lombardelli R., Piccioli-Cappelli F., Blum J.: *Basal levels and diurnal variations of some hormones and metabolites in blood of dairy cows treated daily with rbST in early and late lactation*. Ital. J. Anim. Sci., 1: 127-141, 2002.
- Bertoni G., Trevisi E., Ferrari A., Archetti I.: *Preliminary studies on compatibility between high yield levels and the well-being of dairy cows*. Vet Res Commun, 27(Suppl 1): 639–641, 2003.
- Bines J.A., Hart I.C.: *Metabolic limits to milk production, especially, roles of growth hormone and insulin*. J Dairy Sci, 65: 1375-1378, 1982.
- Bjerre-Harpøth V., Friggens N.C., Thorup V.M., Larsen T., Damgaard B.M., Ingvartsen K.L., Moyes K.M.: *Metabolic and production profiles of dairy cows in response to decreased nutrient density to increase physiological imbalance at different stages of lactation*. J.Dairy Sci, 95(5): 2362-2380, 2012.
- Bjerre-Harpøth V., Friggens N.C., Thorup V.M., Larsen T., Damgaard B.M., Ingvartsen K.L., Moyes K.M.: *Metabolic and production profiles of dairy cows in response to decreased nutrient density to increase physiological imbalance at different stages of lactation*. J Dairy Sci., 95(5): 2362-2380, 2012.
- Bjerre-Harpøth V., Friggens N.C., Thorup V.M., Larsen T., Damgaard B.M., Ingvartsen K.L., Moyes K.M.: *Metabolic and production profiles of dairy cows in response to decreased nutrient density to increase physiological imbalance at different stages of lactation*. J Dairy Sci, 95: 2362-2380, 2012.
- Blom A.K., Halse K.: *Corticosteroids in nocturnal blood plasma of cows in the field related to stage of lactation and plasma acetoacetate*. Acta Endocrinol, 78: 306-315, 1975.
- Bobe G., Young J.W., Beitz D.C.: *Invited Review: Pathology, Etiology, Prevention, and Treatment of Fatty Liver in Dairy Cows*. J. Dairy Sci, 87: 3105–3124, 2004.
- Božić T.: *Patološka fiziologija domaćih životinja*. Beograd, 2013.
- Bossaert P., Leroy J.L., De Vliegher S., Opsomer G.: *Interrelation between glucose-induced insulin response, metabolic indicators, and the time of first ovulation in high-yielding dairy cows*. J. Dairy Sci., 91: 3363-3371, 2008.
- Bouwstra R.J., Goselink R.M.A., Dobbelaar P., Nielen M., Newbold J.R., van Werven T.: *The Relationship Between Oxidative Damage and Vitamin E Concentration in Blood, Milk, and Liver Tissue from Vitamin E Supplemented and Nonsupplemented Periparturient Heifers*. J Dairy Sci, 91:977–987, 2008.
- Bradford B.J., Allen M.S.: *Negative energy balance increases peripheral ghrelin and growth hormone concentrations in lactating dairy cows*. Domest. Anim. Endocrinol, 34:196–203, 2008.
- Bucholtz D.C., Chiesa A., Pappano W.N., Nagatani S., Tsukamura H., Maeda K.I., Foster D.L.: *Regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion by insulin in the diabetic male lamb*. Biol. Reprod., 62: 1248–1255, 2000.
- Busato A., Faissler D., Kupfer U., Blum J.W.: *Body condition scores in dairy cows: Associations with metabolic and endocrine changes in healthy dairy cows*. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med., A49: 455-460, 2002.
- Butler S.T., Marr A.L., Pelton S.H., Radcliff R.P., Lucy M.C., Butler R.W.: *Insulin restores GH responsiveness during lactation-induced negative energy balance in dairy cattle: effects on expression of IGF-I and GH receptor 1A*. J. Endocrinol. 176: 205-217, 2003.
- Butler S.T., Pelton S.H., Butler W.R.: *Energy balance, metabolic status, and the first postpartum ovarian follicle wave in cows administered propylene glycol*. J. Dairy Sci., 89:2938-2951, 2006.
- Calderwood S.K., Mambula S.S., Gray P.J. Jr: *Extracellular heat shock proteins in cell signaling and immunity*. Ann NYAcad Sci, 1113:28–39, 2007.
- Cant J.P., Trout D.R., Qiao F., Purdie N.G.: *Milk synthetic response of the bovine mammary gland to an increase in the local concentration of arterial glucose*. J. Dairy Sci., 85, 494–503, 2002.
- Catalani E., Amadori M., Vitali A., Bernabucci U., Nardone A., Lacetera N.: *The Hsp72 response in peri-parturient dairy cows: relationships with metabolic and immunological parameters*. Cell Stress & Chaperones, 15(6): 781-790, 2010.
- Cebra C.K., Heidel J.R., Crisman R.O., Stang B.V.: *The Relationship between Endogenous Cortisol, Blood Micronutrients, and Neutrophil Function in Postparturient Holstein Cows*. J Vet Intern Med, 17: 902–907, 2003.
- Chagas L.M., Gore P.J.S., Graham G., Macdonald K.A., Blache D.: *Effect of restricted feeding and monopropylene glycol postpartum on metabolic hormones and postpartum anestrus in grazing dairy heifers*. J. Dairy Sci., 91:1822-1833, 2008.
- Chagas L.M., Lucy M.C., Back P.J., Blache D., Lee J.M., Gore P.J.S., Sheahan A.J., Roche J.R.: *Insulin resistance in divergent strains of Holstein-Friesian dairy cows offered fresh pasture and increasing amounts of concentrate in early lactation*. J. Dairy Sci., 92: 216-222, 2009.
- Chaiyabutr N.: *Control of mammary function during lactation in crossbred dairy cattle in the tropics*. In: Milk Production – Advanced Genetic Traits, Cellular Mechanism, Animal Management and Health. In Tech, 2012.

- Chaiyabutr N., Komolvanich, S.; Preuksagorn, S. & Chanpongsang, S.: *Comparative studies on the utilization of glucose in the mammary gland of crossbred Holstein cattle feeding on different types of roughage during different stages of lactation*. Asian-Australasian Journal of Animal Science, Vol. 13(3), pp. 334-347, 2000c.
- Chapinal N., Carson M.E., LeBlanc S.J., Leslie K.E., Godden S., Capel M., Santos J.E.P., Overton M.W., Duffield T.F.: *The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance*. J.Dairy Sci., 95(3): 1301-1309, 2012.
- Chilliard Y., Bonnet M., Delavaud C., Faulconnier Y., Leroux C., Djiane J., Bocquier F.: *Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration*. Dom.Animal.Endocrinol., 21, 271-295, 2001.
- Chuang Xu, Zhe Wang, Guowen Liu, Xiaobing Li, Guanghong Xie, Cheng Xia, Hong you Zhang: *Metabolic Characteristic of the Liver of Dairy Cows during Ketosis Based on Comparative Proteomics*. Asian-Aust. J. Anim. Sci., 21(7):1003-1010, 2008.
- Chung J., Anh-Khoi N., Darren C. Et al.: *HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance*. PNAS, 105(5): 1739-1744, 2008.
- Cincović M.R.: *Patofiziološka procena peripartalnog metaboličkog stresa kod visokoproduktivnih krava upotrebom endokrinih i metaboličkih kriterijuma*. Doktorska disertacija. Univerzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet, Departman za veterinarsku medicinu, 2013.
- Cincović M.R.: *Upotreba indikatora insulinske rezistencije u proceni metaboličkog statusa krava u ranoj laktaciji*. Specijalistički rad. Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, 2013.
- Cincović M.R., Belić B., Radojičić B., Hristov S., Đoković R.: *Influence of lipolysis and ketogenesis to metabolic and hematological parameters in dairy cows during periparturient period*. Acta veterinaria (Beograd), 62(4): 429-444, 2012.
- Cincović M.R., Belić B., Stevančević M., Lako B., Toholj B., Potkonjak A.: *Diurnal variation of blood metabolite in dairy cows during heat stress*. Contemporary agriculture, 59(3-4): 300-305, 2010.
- Cincović M.R., Belić B., Toholj B., Potkonjak A., Stevančević M., Lako B., Radović I.: *Metabolic acclimation to heat stress in farm housed Holstein cows with different body condition scores*. African Journal of Biotechnology, 10(50): 10293-10303, 2011.
- Cincović M.R., Belić B., Vidović B., Krčmar L.J.: *Reference values and frequency distribution of metabolic parameters in cows during lactation and in pregnancy*. Contemporary agriculture, 60(1-2): 175-182, 2011.
- Cincović M.R., Belić B., Đoković R., Toholj B., Stevančević M., Stančić I., Davidov I.: *Influence of propylene glycol to endocrine and metabolic characteristic in cows during early lactation*. Contemporary agriculture, 62(3-4), 227-235, 2013.
- Coffey M.P., Simm G., Oldham J.D., Hill W.G., Brotherstone S.: *Genotype and diet effects on energy balance in the first three lactations of dairy cows*. J. Dairy Sci. 87: 4318-4326, 2004.
- Collard B.L., Boettcher P.J., Dekkers J.C.M., Peticlerc D., Schaeffer L.R.: *Relationships between energy balance and health traits of dairy cattle in early lactation*. J. Dairy Sci. 83:2683-2690, 2000.
- Contreras G.A., O'Boyle, Herdt T.H., Sordillo L.M.: *Lipomobilization in periparturient dairy cows influences the composition of plasma nonesterified fatty acids and leukocyte phospholipid fatty acids*. J.Dairy Sci., 93(6):2508-2516, 2010.
- Contreras L.L., Ryan C.M., Overton T.R.: *Effects of dry cow grouping strategy and prepartum body condition score on performance and health of transition dairy cows*. J. Dairy Sci., 87(2): 517-523, 2004.
- Crowe M.A.: *Resumption of ovarian cyclicity in post-partum beef and dairy cows*. Reprod. Domest. Anim., 43(Suppl.5): 20-28, 2008.
- Dann H.M., D.E. Morin, G.A. Bollero, M. R. Murphy, J.K. Drackley: *Prepartum Intake, Postpartum Induction of Ketosis, and Periparturient Disorders Affect the Metabolic Status of Dairy Cows*. J. Dairy Sci., 88:3249-3264, 2005.
- Dann H.M., Drackley J.K.: *Carnitine palmitoyltransferase I in liver of periparturient dairy cows: effects of prepartum intake, postpartum induction of ketosis, and periparturient disorders*. J. Dairy Sci. 88: 3851-3859, 2005.
- Davis A.K., Maney D.L., Maerz J.C.: *The use of leukocyte profiles to measure stress in vertebrates: a review for ecologists*. Functional Ecology, 22, 760-772, 2008.
- de Boer G., Trenkle A., Young J.W.: *Secretion and clearance rates of glucagon in dairy cows*. J Dairy Sci, 69: 721-733, 1986.
- De Vries M.J., Veerkamp R.F.: *Energy Balance of Dairy Cattle in Relation to Milk Production Variables and Fertility*. J. Dairy Sci., 83: 62-69, 2000.
- DeFronzo R.A., Lang R.: *Hypophosphatemia and glucose intolerance: evidence for tissue insensitivity to insulin*. N Engl J Med., 303(22): 1259-1263, 1980.
- DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R.: *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. Am J Physiol, 237(3): E214-223, 1979.
- Doepel L., Lapiere H., Kennelly J.J.: *Peripartum performance and metabolism of dairy cows in response to prepartum energy and protein intake*. J. Dairy Sci., 85:2315-2334, 2002.

- Donaghy A.J., Baxter R.C.: *Insulin-like growth factor bioactivity and its modification in growth hormone resistant states*. Bailliere's Clin Endocrinol Metab, 10:421-446, 1996.
- Drackley J.K., Dann H.M., Douglas G.N., Janovick Guretzky N.A., Litherland N.B., Underwood J.P., Looor J.J.: *Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders*. Ital.J.Anim.Sci., 4: 323-344, 2005.
- Drackley J.K., Overton T.R., Douglas G.N.: *Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period*. J.Dairy Sci, 84(Suppl.):100-112, 2001.
- Drackley J.L.: *Biology of Dairy Cows During the Transition Period: the Final Frontier?* J.Dairy Sci., 82:2259–2273, 1999.
- Duffield T., LeBlanc S., Leslie K.: *Impact of subclinical metabolic disease on early lactation culling*. J.Dairy Sci., 88(Supl.1): 199, 2005.
- Doković R., Šamanc H., Bojkovski J., Fratrić N.: *Blood concentrations of thyroid hormones and lipids of dairy cows in transitional period*. Lucrări științifice medicină veterinară, 43(2): 34-40, 2010.
- Doković R., Ilić Z., Kurćubić V., Petrović M., Dosković V.: *Functional and morphological state of the liver in Simmental dairy cows during transitional period*. Revue Méd. Vét., 162(12): 574-579, 2011.
- Doković R., Šamanc H., Ilić Z., Kurćubić V.: *Changes in blood values of glucose, insulin and inorganic phosphorus in healthy and ketotic cows after intravenous infusion of glucose solution*. Acta Veterinaria Brno, 78: 385-389, 2009.
- Doković R., Šamanc H., Nikolić Z., Bošković-Bogosavljević S.: *Changes in blood values of glucose, insulin and inorganic phosphorus in healthy and ketotic cows after intravenous infusion of propionate solution*. Acta Veterinaria Brno, 76:533-539, 2007.
- Doković R., Kurćubić V., Ilić Z., Cincović M., Fratrić N., Stanimirović Z., Petrović M.D., Petrović M.P.: *Evaluation of the metabolic status of Simmental dairy cows in early and mid lactation*. Animal Science Paper and Report, 32, 2, 101-110, 2013.
- Doković R.D.: *Endokrini status mlečnih krava u peripartalnom periodu*. Agronomski fakultet, Čačak, 2010.
- Edmonson A.J., Lean I.J., Weaver L.D., Farver T., Webster G.: *A Body Condition Scoring Chart for Holstein Dairy Cows*. J.Dairy Sci., 72: 68-78, 1989.
- Eitam H., Brosh A., Orlov A., Izhaki S.A.: *Caloric stress alters fat characteristics and HSP70 expression in somatic cells of lactating beef cows*. Cell Stress Chaperones, 14:173–182, 2009.
- Fathi Nasri M.H., France J., Odongo N.E., Lopez S., Bannink A., Kebreab E.: *Modelling the lactation curve of dairy cows using the differentials of growth functions*. Journal of Agricultural Science, 146: 633–641, 2008.
- Febbraio M.A., Mesa J.L., Chung J., Steensberg A., Keller C., Nielsen H.B., Krstrup P., Ott P., Secher N.H., Pedersen B.K.: *Glucose ingestion attenuates the exercise-induced increase in circulating heat shock protein 72 and heat shock protein 60 in humans*. Cell Stress Chaperones 9:390–396, 2004.
- Fidan A.F., Pamuk K., Ozdemir A., Saritaş Z.K., Tarakci U.: *Effects of dehorning by amputation on oxidant/antioxidant status in mature cattle*. Revue Méd. Vét., 161(11): 502-508, 2010.
- Földi J., Kulcsár M., Pécsi A., Huygheb B., de Sab C., Lohuis J.A.C.M., Cox P., Huszenicza Gy.: *Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle*. Anim. Reprod. Sci., 96: 265-281, 2006.
- Formigoni, A., M. C. Cornil, A. Prandi, A. Merdenti, A. Rossi, D. Portetelle, and R. Renaville: *Effect of propylene glycol supplementation around parturition on milk yield, reproduction performance, and some hormonal and metabolic characteristics in dairy cows*. J. Dairy Res, 63: 11–24, 1996.
- Forslund K.B., Ljungvall O.A., Jones B.V.: *Low cortisol levels in blood from dairy cows with ketosis: a field study*. Acta Veterinaria Scandinavica, 51/21, 1-6, 2010.
- Friggens N.C., Andersen J.B., Larsen T., Aaes O., Dewhurst R.J.: *Priming the dairy cow for lactation: a review of dry cow feeding strategies*. Anim. Res. 53: 453–473, 2004.
- Friggens N.C.: *Body lipid reserves and the reproductive cycle: towards a better understanding*. Livest. Prod. Sci., 83: 219-236, 2003.
- Galvão K.N., Flaminio M.J.B.F., Brittin S.B., Sper R., Fraga M., Caixeta L., Ricci A., Guard C.L., Butler W.R., Gilbert R.O.: *Association between uterine disease and indicators of neutrophil and systemic energy status in lactating Holstein cows*. J Dairy Sci, 93: 2926-2937, 2010.
- Gašperlin B, Zadnik T, Jazbec I, Žust J.: *Effects of dietary cation-anion differences on serum calcium, phosphorus and magnesium concentrations in periparturient dairy cows*. Slov Vet Res, 39, 3/4, 215-25, 2002.
- George J.W., Snipes J., Lane V.M.: *Comparison of bovine hematology reference intervals from 1957 to 2006*. Vet Clin , 39 (2): 138–148, 2010.
- Georgieva, N.V.: *Oxidative stress as a factor of disrupted ecological oxidative balance in biological systems – a review*. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine, 8: 1–11, 2005.
- Gergác Z., Báder E., Szűcs E.: *Critical point in the feeding of high yielding dairy cows*. International symposium of animal breeding in the context of modern agriculture from science to practice, www.welanimal.aku.edu.tr, 2009.
- Gergác Z., Szűcs E.: *Critical point in the feeding of high yielding dairy cows in association with BCS and metabolic profile test*. Lucrări științifice Zootehnie și Biotehnologii, 42(2):568-580, 2009.

- Glamočić D., Grubić G., Đoršević N.: *Faktori koji utiču na konzumiranje suve materije i njeno predviđanje za krave Holštajh rase*. Veterinarski glasnik, 57, 3-4, 149-158, 2003.
- Goff J.P., Kehrl M.E. Jr, Horst R.L.: *Periparturient hypocalcemia in cows: prevention using intramuscular parathyroid hormone*. J. Dairy Sci., 72: 1182-1187, 1989.
- Goff J.P.: *Major Advances in Our Understanding of Nutritional Influences on Bovine Health*. J Dairy Sci, 89: 1292-1301, 2006.
- Goff J.P.: *Macromineral physiology and application to the feeding of the dairy cow for prevention of milk fever and other periparturient mineral disorders*. Animal Feed Science and Technology 126: 237-257, 2006.
- Gong G.: *Influence of metabolic hormones and nutrition on ovarian follicle development in cattle: practical implication*. Dom Anim Endocrinol, 23(1-2): 229-241, 2002.
- Gong J.G., Lee W.J., Garnsworthy P.C., Webb R.: *Effect of dietary-induced increases in circulating insulin concentrations during the early postpartum period reproductive function in dairy cows*. Reproduction, 123: 419-427, 2002.
- González F.D., Muiño R., Pereira V., Campos R., Benedito J.L.: *Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows*. J. Vet. Sci., 12(3): 251-255, 2011.
- Greenfield R.B., Cecava M.J., Donkin S.S.: *Changes in mRNA expression for gluconeogenic enzymes in liver of dairy cattle during the transition to lactation*. J. Dairy Sci., 83: 1228-1236, 2002.
- Gringerg R., Elazar S., Rosenshine I, Shpigel N.Y.: *Infection and Immunity*, 76,2802, 2008.
- Gross J., van Dorland H.A., Bruckmaier R.M., Schwarz F.J.: *Performance and metabolic profile of dairy cows during a lactational and deliberately induced negative energy balance with subsequent realimentation*. J.Dairy Sci., 94:1820-1830, 2011.
- Gross J., van Dorland H.A., Schwarz F.J., Bruckmaier R.M.: *Endocrine changes and liver mRNA abundance of somatotrophic axis and insulin system constituents during negative energy balance at different stages of lactation in dairy cows*. J Dairy Sci, 94(7): 3484-3494, 2011.
- Grossman M., Koops W.J.: *Modeling extended lactation curves of dairy cattle: a biological basis for the multiphasic approach*. J. Dairy Sci., 86(3): 988-998, 2003.
- Grubić G., Adamović M.: *Ishrana visokoproduktivnih krava*. Beograd, 2003.
- Grünberg W., Donkin S.S., Constable P.D.: *Periparturient effects of feeding a low dietary cation-anion difference diet on acid-base, calcium, and phosphorus homeostasis and on intravenous glucose tolerance test in high-producing dairy cows*. J. Dairy Sci. 94: 727-745, 2011.
- Grünberg W., Morin D.E., Drackley J.K., Constable P.D.: *Effect of rapid intravenous administration of 50% dextrose solution on phosphorus homeostasis in postparturient dairy cows*. J.Vet. Intern. Med., 20: 1471-1478, 2006.
- Guedon L., Saumande J., Dupron F., Couquet C., Desbals B.: *Serum cholesterol and triglycerides in postpartum beef cows and their relationship to the resumption of ovulation*. Theriogenology, 51(7): 1405-1415, 1999.
- Haap M., Heller E., Thamer C., Tschritter O., Stefan N., Fritsche A.: *Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects*. Eur J Clin Nutr., 60(6): 734-739, 2006.
- Hachenberg S., Weinkauff C., Hiss S., Sauerwein H.: *Evaluation of classification modes potentially suitable to identify metabolic stress in healthy dairy cows during the periparturient period*. J.Anim. Sci., 85: 1923-1932, 2007.
- Hammon H.M., Bellmann O., Voigt J., Schneider F., Kühn C.: *Glucose-Dependent Insulin Response and Milk Production in Heifers Within a Segregating Resource Family Population*. J Dairy Sci, 90: 3247-3254, 2007.
- Hart C.I., Bines J.A., Morant S.V.: *Endocrine control of energy metabolism in the cow: correlations of hormones and metabolites in high and low yielding cows for stages of lactation*. J. Dairy Sci., 62: 270-277, 1979.
- Hart I.C., Bines J.A., Morant S.V., Ridley J.L.: *Endocrine control of energy metabolism in the cow: comparison of the level of hormones (prolactin, growth hormone, insulin and thyroxine) and metabolites in the plasma of high- and low-yielding cattle at various stages of lactation*. J Endocrinol, 77(3): 333-345, 1978.
- Hayirli A., Grummer R.R., Nordheim E.V., Crump P.M.: *Animal and dietary factors affecting feed intake during the preparturient transition period in Holsteins*. J. Dairy Sci., 85(12): 3430-3443, 2002.
- Hayirli A.: *The role of exogenous insulin in the complex of hepatic lipidosis and ketosis associated with insulin resistance phenomenon in postpartum dairy cattle*. Vet. Res. Commun., 30: 749-774, 2006.
- Herd T.H., Liesman J., Gerloff B., Emery R.: *Reduction of serum triacylglycerol-rich lipoprotein concentrations in cows with hepatic lipidosis*. Am. J. Vet. Res. 44:293-296, 1983.
- Hippen A.R., She P., Young J.W., Beitz D.C., Lindberg G.L., Richardson L.F., Tucker R.W.: *Alleviation of fatty liver in dairy cows by 14-day intravenous infusions of glucagon*. J Dairy Sci, 82: 1139-1152, 1999.
- Hoeben D., Burvenich C., Massart-Leën A.M., Lenjou M., Nijs G., Van Bockstaele D., Beckers J.F.: *In vitro effect of ketone bodies, glucocorticosteroids and bovine pregnancy-associated glycoprotein on cultures of bone marrow progenitor cells of cows and calves*. Vet Immunol Immunopathol., 68(2-4):229-240, 1999.
- Holtenius K., Agena S., Delavaud C., Chilliard Y.: *Effects of feeding intensity during the dry Period. 2. Metabolic and hormonal responses*. J Dairy Sci., 86: 883-891, 2003.

- Holtenius K., Persson Waller K., Essén-Gustavsson B., Holtenius P., Hallén Sandgren C.: *Metabolic parameters and blood leukocyte profiles in cows from herds with high or low mastitis incidence*. Vet J., 168(1): 65-73, 2004.
- Holtenius P., Holtenius K.: *A model to estimate insulin sensitivity in dairy cows*. Acta Veterinaria Scandinavica, 49: 29-31, 2007.
- Horst R.L., Jorgensen N.A.: *Elevated Plasma Cortisol During Induced and Spontaneous Hypocalcemia in Ruminants*. J Dairy Sci 65:2332-2337, 1982.
- Hristov S., Đurđević Đ., Grubić G., Bogdanović V., Vidić R., Bokan L.: *Koncentracija kortizola u krvnom serumu goveda*. Veterinarski glasnik, 48 (10): 853-859, 1994.
- Hristov S.V., Bešlin R.M.: *Stres domaćih životinja*. Poljoprivredni fakultet, Beograd, 1991.
- Husvéth F., Karsai F., Gaal T.: *Peripartal fluctuations of plasma and hepatic lipid components in dairy cows*. Acta Vet Acad Sci Hung, 30(1-3): 97-112, 1982.
- Huszenicza G., Jánosi S., Gáspárdy A., Kulcsár M.: *Endocrine aspects in pathogenesis of mastitis in postpartum dairy cows*. Animal Reproduction Science, 82–83: 389–400, 2004.
- Huszenicza G.Y., Kulcsar M., Korodi P., Bartyk J., Rudas P., Ribiczei-Szabo P., Nikolić Judith A., Šamanc H., Ivanov I., Gvozdić D.: *Adrenocortical and thyroid function, hormone and metabolite profiles and the onset of ovarian cyclicity in dairy cows suffering from various forms ketosis*. Acta Veterinaria Beograd, 56(1): 25-36, 2006.
- Ingraham R.H., Kappel L.C.: *Metabolic profile testing*. Veterinary Clinics of North America:Food Animal Practice, 4(2): 391, 1988.
- Ingvarstsen K.L., Andersen H.R., Foldager J.: *Effect of sex and pregnancy on feed intake capacity of growing cattle*. Acta Agric. Scand., Sect. A, Anim. Sci. 42:40–46, 1992.
- Ingvarstsen K.L., Andersen H.R.: *Integration of Metabolism and Intake Regulation: A Review Focusing on Periparturient Animals*. J.Dairy Sci., 83: 1573-1597, 2000.
- Janovick N.A., Boisclair Y.R., Drackley J.K.: *Prepartum dietary energy intake affects metabolism and health during the periparturient period in primiparous and multiparous Holstein cows*. J. Dairy Sci., 94:1385-1400, 2011.
- Jones J.I., Clemmons D.R.: *Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions*. Endocrine Reviews, 16:3-34, 1995.
- Jorritsma R., Wensing T., Kruip T.A.M., Vos P.L.A.M., Noordhuizen J.P.T.M.: *Metabolic changes in early lactation and impaired reproductive performance in dairy cows*. Vet. Res., 34: 11-26, 2003.
- Jovanović, M. J, Stamatović, S, Šamanc, H. et al.: *Prilog proučavanju metaboličkog profila krava u laktaciji*. Vet. Glasnik, 41(6): 449-454, 1987.
- Jovanović R., Dujić D., Glamočić D.: *Ishrana domaćih životinja*. Novi Sad, 2000.
- Jovanović R., ralević V., Glamočić D.: *Ishrana preživara – voljno konzumiranje hrane*. Novi Sad, 2001.
- Joźwik A., Strzałkowska N., Bagnicka E., Grzybek W., Krzyzewski J., Poławska E., Kołataj A., Horbańczuk J.O.: *Relationship between milk yield, stage of lactation, and some blood serum metabolic parameters of dairy cows*. Czech J. Anim. Sci., 57(8): 353–360, 2012.
- Kadivar A., Ahmadi M.R., Gheisari H.R., Nazifi S.: *Assessment of IGF-I as a factor influencing postpartum reproductive performance and ovarian condition in dairy cattle*. Comparative Clinical Pathology, 21(5): 589-596, 2012.
- Kaneko J.J., Harvey J.W., Bruss M.: *Clinical biochemistry of domestic animals*. Ed. 6th, Academic Press, 2008.
- Katoh N.: *Relevance of apolipoproteins in the development of fatty liver and fatty liver-related peripartum diseases in dairy cows*. J. Vet. Med. Sci. 64:293–307, 2002.
- Kawashima C., Fukihara S., Maeda M., Kaneko E., Montoya C.A., Matsui M., Shimizu T., Matsunaga N., Kida K., Miyake Y., Schams D., Miyamoto A.: *Relationship between metabolic hormones and ovulation of dominant follicle during the first follicular wave post-partum in high-producing dairy cows*. Reproduction, 133: 155-163, 2007.
- Kawashima C., Sakaguchi M., Suzuki T., Sasamoto Y., Takahashi Y., Matsui M., Miyamoto A.: *Metabolic profiles in ovulatory and anovulatory primiparous dairy cows during the first follicular wave postpartum*. J Reprod Dev., 53(1): 113-120, 2007.
- Kerestes M., Faigl V., Kulcsar M., Balogh O., Foldi J., Febel H., Chilliard Y., Huszenicza G.: *Periparturient insulin secretion and whole-body insulin responsiveness in dairy cows showing various forms of ketone pattern with or without puerperal metritis*. Domest Anim Endocrinol, 37: 250-261, 2009.
- Kessel S., Stroehl M., Meyer H.H.D., Hiss S., Sauerwein H., Schwarz F.J., Bruckmaier R.M.: *Individual variability in physiological adaptation to metabolic stress during early lactation in dairy cows kept under equal conditions*. J. Anim. Sci., 86: 2903-2912, 2008.
- Kida, K.: *The metabolic profile test: Its practicability and assessing feeding management and periparturient disease in high yielding commercial dairy herds*. J Vet Med Sci, 64: 557-563, 2002.
- Kim J.W., Rhoads R.P., Block S.S., Overton T.R., Frank S.J., Boisclair R.Y.: *Dairy cows experience selective reduction of the hepatic growth hormone receptor during the periparturient period*. J. Endocrinol, 181: 281–290, 2004.
- Kimura K., Reinhardt T.A., Goff J.P.: *Parturition and Hypocalcemia Blunts Calcium Signals in Immune Cells of Dairy Cattle*. J. Dairy Sci. 89:2588–2595, 2006.

- Klinkon M., Zadnik T.: *Dynamics of red and white blood picture in dairy cows during the periparturient period*. Comparative Hematology International, 9: 156-161, 1999.
- Knapp J.R., Freetly H.O., Reis B.L., Calvert C.O., Baldwin R.: *Effects of somatotropin and substrates on patterns of liver metabolism in lactating dairy cattle*. J. Dairy Sci., 75(4): 1025-1035, 1992.
- Komatsu T., Itoh F., Kushibiki S., Hodate K.: *Changes in gene expression of glucose transporters in lactating and nonlactating cows*. J. Anim. Sci., 83:557-564, 2005.
- Komatsu T., Itoh F., Mikawa S., Hodate K.: *Changes in gene expression of glucose transporters in lactating and nonlactating cows*. J. Anim. Sci., 83: 557-564, 2005.
- Konig B.A., Parker D.S., Oldham J.D.: *Acetate and palmitate kinetic in lactating dairy cows*. Ann Res Vet, 10: 368-372, 1979.
- Kovačević Filipović M.: *Osobenosti krvne slike goveda tokom njihovog rasta i razvoja*. Zbornik Poremećaj zdravlja krava u puerperijumu i zdravstveni status teladi, 85-100, 2007.
- Kovačević M., Šamanc H., Damjanović Z., Košarčić, S.: *Koncentracija triglicerida i NEFA u krvi krava u visokom graviditetu i posle teljenja*. Savremena poljoprivreda, 51(3-4): 111-113, 2002.
- Kristensen T.N., Løvendahl P., Berg P., Loeschcke V.: *Hsp72 is present in plasma from Holstein-Friesian dairy cattle, and the concentration level is repeatable across days and age classes*. Cell Stress & Chaperones, 9(2): 143-149, 2004.
- Krnić J., Pašić-Juhas E., Kanački Z., Hodžić A., Hamamdžić M.: *Uticaj nepovoljnih uslova ishrane na karakteristike metaboličkog profila krava*. Savremena poljoprivreda. 55(3-4):136-142, 2006.
- Kumar S., Saxena A., Ramsagar: *Comparative studies on metabolic profile of anestrus and normal cyclic murrah buffaloes*. Buffalo Bulletin, 29(1): 7-11, 2010.
- Kunz P. L., Blum J. W., Hart I.C., Bickel H., Landis J.: *Effects of different energy intakes before and after calving on food intake, performance, and blood hormones and metabolites in dairy cows*. Anim. Prod., 40: 219-231, 1985.
- Kupczyński R., Adamski M., Falta D., Chládek G., Kruszyński W.: *The influence of condition on the metabolic profile of Czech Fleckvieh cows in the perinatal period*. Archiv Tierzucht 54(5): 456-467, 2011.
- Kupezinski R., Chudoba-Drozdoska B.: *Values of selected biochemical parameters of cows blood during their drying-off and the beginning of lactation*. Elec.Jour.of P.Agric.Unive, (1), electronic paper.
- Kusenda M., Kaske M., Piechotta M., Locher L., Starke A., Huber K., Rehage J.: *Effects of a single dose of dexamethasone-21-isonicotinate on the peripheral insulin action of dairy cows in early lactation*. Journal of veterinary internal medicine, DOI: 10.1111/jvim.12010, 2012.
- Kushibiki S., Hodate K., Shingu H., Ueda Y., Mori Y., Itoh T., Yokomizo Y.: *Effect of longterm administration of recombinant bovine TNF alpha on glucose metabolism and hormone secretion in Holstein steers*. Am. J. Vet. Res., 62: 794-798, 2001.
- Lacetera N., Scalia D., Bernabucci U., Ronchi B., Pirazzi D., Nardone A.: *Lymphocyte Functions in Overconditioned Cows Around Parturition*. J. Dairy Sci. 88:2010-2016, 2005.
- Larsen T, Møller G, Bellio R, 2001, Evaluation of clinical and clinical-chemical parameters in periparturient cows, J Dairy Sci, 84, 7, 1749-58.
- Latimer K.S., Prasse K.W.: *Leukocytes*. In: Duncan and Prasse's Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology. 4th ed. Ames, IA: Iowa State Press, 46-79, 2003.
- León H.V., Hernández-Cerón J., Keisler D.H., Gutierrez C.G.: *Plasma concentrations of leptin, insulin-like growth factor-I, and insulin in relation to changes in body condition score in heifers*. J Anim Sci, 82(2): 445-451, 2004.
- Leroy J.L.M.R., Vanholder T., Opsomer G., Van Soom A., de Kruif A.: *The in vitro development of bovine oocytes after maturation in glucose and beta-hydroxybutyrate concentrations associated with negative energy balance in dairy cows*. Reprod. Dom. Anim. 41: 119-123, 2006.
- Leroy J.L.M.R., Vanholder T., Van Kneysel A.T.M., Garcia-Ispuerto I., Bols P.E.J. (2008): *Nutrient prioritization in dairy cows early post partum: Mismatch between metabolism and fertility?* Reprod. Dom. Anim., 43(Suppl.2): 96-103, 2008.
- Li H., Ren P., Onwochei M., Ruch R.J., Xie Z.: *Regulation of rat Na/Pi cotransporter-1 gene expression: The roles of glucose and insulin*. Am. J. Physiol. 271:E1021-E1028, 1996.
- Littell R.C., Henry P.R., Ammerman C.B.: *Statistical analysis of repeated measures data using SAS procedures*. J Anim Sci, 76: 1216-1231, 1998.
- Littlejohn, E. T., S. C. Whipp, D. A. Witzel, and A. L. Baetz: *Insulin, corticoids, and parturient paresis*. Academic Press, New York, NY, 1970. Citirano u: Goof J.P., Horst R.L.: *Physiological Changes at Parturition and Their Relationship to Metabolic Disorders*. J.Dairy Sci., 80(7): 1260-1268, 1997.
- Loor J.J., Dann H.M., Everts R.E., Oliveira R., Green C.A., Janovick Guretzky N.A., Rodriguez S.L., Lewin H.A., Drackley J.K.: *Temporal gene expression profiling of liver from periparturient dairy cows reveals complex adaptive mechanisms in hepatic function*. Physiol. Genomics, 23: 217-226, 2005.
- Loor J.J., Everts R.E., Bionaz M., Dann H.M., Morin D.E., Oliveira R., Rodriguez-Zas S.L., Drackley J.K., Lewin H.A.: *Nutrition-induced ketosis alters metabolic and signaling gene networks in liver of periparturient dairy cows*. Physiol Genomics, 32: 105-116, 2007.

- Lucy M. C.: *Functional differences in the growth-hormone and insulin-like growth factor axis in cattle and pigs: implications for post-partum nutrition and reproduction*. Repr. Dom. Anim. 43(Suppl.2): 31-39, 2008.
- Lucy M.C.: *Mechanisms linking the somatotrophic axis with insulin: Lessons from the postpartum dairy cow*. Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production, 64: 19-23, 2004.
- Lykkesfeldt J., Svendsen O.: *Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm animals*. The Veterinary Journal 173: 502–511, 2007.
- Lynch E.M., Earley B., McGee M., Doyle S.: *Characterisation of physiological and immunological responses in beef cowsto abrupt weaning and subsequent housing*. BMC Veterinary Research, 6:37, 2010.
- Maedler K., Spinas G.A., Dytar D., Moritz W., Kaiser N., Donath M.Y.: *Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on β -cell turnover and function*. Diabetes, 50: 69–76, 2001.
- Maratou E., dimitriadis G., Kollias A., Boutati E., Lambadiari V., Mitrou P., Raptis S.A.: *Glucose transporter expression on the plasma membrane of resting and activated white blood cells*. Eur J Clin Invest, 37(4): 282-290, 2007.
- Marr A.L., Piepenbrink M.S., Overton T.R., Lucy M.C., Butler W.R.: *The somatotrophic axis and lipid metabolism in transition dairy cows in relation to timing of first postpartum ovulation*. J. Dairy Sci. 85 (Suppl. 1): 66, 2002.
- Martineau R., D. Sauvant , D.R. Ouellet , C. Côrtes , J. Vernet , I. Ortigues-Marty , H. Lapierre: *Relation of net portal flux of nitrogen compounds with dietary characteristics in ruminants: A meta-analysis approach*. J. Dairy Sci., 94 :2986–3001, 2011.
- Mashek D.G., Ingvarstsen K.L., Andersen J.B., Vestergaard M., Larsen T.: *Effects of a fourday hyperinsulinemic-euglycemic clamp in early and mid-lactation dairy cows on plasma concentrations of metabolites, hormones, and binding proteins*. Dom. Anim. Endocrinol., 21:169–185, 2001.
- Massey C.D., Wang C., Donovan G.A., Beede D.K.: *Hypocalcemia at parturition as a risk factor for left displacement of the abomasums in dairy cows*. J. Am. Vet. Med. Assoc., 203: 852-853, 1993.
- Mašek T., Mikulec Ž., Valpotić H., Pahović S.: *Blood biochemical parameters of crossbred Istrian x East Friesian dairy ewes: relation to milking period*. Ital. J. Anim. Sci., 6: 281-288, 2007.
- Megahed G.A., Anwar M.M., Wasfy S.I., Hammadeh M.E.: *Influence of heat stress on the cortisol and oxidant-antioxidants balance during oestrous phase in buffalo-cows (Bubalus bubalis): thermo-protective role of antioxidant treatment*. Reprod Domest Anim., 43(6): 672-7, 2008.
- Mehrzad J., Duchateau L., Pyörälä S., Burvenich C.: *Blood and Milk Neutrophil Chemiluminescence and Viability in Primiparous and Pluriparous Dairy Cows During Late Pregnancy, Around Parturition and Early Lactation*. J Dairy Sci, 89: 147-154, 2006.
- Ménard L., Thompson A.: *Milk fever and alert downer cows: Does hypophosphatemia affect the treatment response?* Can Vet J., 48(5): 487–491, 2007.
- Mihajlović M.B., Jovanović I.B.: *Biohemija*. Beograd, 2008, str.562.
- Miller J.K., Brzezinska-Slebodzinska E., Madsen F.C.: *Oxidative stress, antioxidants and animal function*. J.Dairy Sci., 76: 2812–2823, 1993.
- Milovanović A., Jovičin M., Šamanc H.: *Ocenjivanje telesne kondicije krava holštajn-frizijske rase*. Veterinarska komora Srbije, Beograd, 2005.
- Mirzadeh K.H., Tabatabaei S., Bojarpour M., Mamoei M.: *Comparative study of hematological parameters according strain, age, sex, physiological status and season in Iranian cattle*. Journal of Animal and Veterinary Advances, 9(16): 2123-2127, 2010.
- Mitin V., Mijić B.: *Razine insulina u krvnom serumu goveda*. Veterinarski arhiv, 51(5): 189-196, 1981.
- Morino S., Kondo T., Sasaki K., Adachi H., Suico M.A., Sekimoto E., Matsuda T., Shuto T., Araki E., Kai H.: *Mild electrical stimulation with heat shock ameliorates insulin resistance via enhanced insulin signalling*. PLoS ONE, 3(12): e4068, 2008.
- Morris D.G., Waters S.M., McCarthy S.D., Patton J., Earley B., Fitzpatrick R., et al: *Pleiotropic effects of negative energy balance in the postpartum dairy cow on splenic gene expression: repercussions for innate and adaptive immunity*. Physiol. Genomics, 39: 28-37, 2009.
- Moyes K.M., Drackley J.K., Morin D. E., Rodriguez-Zas S.L., Everts R.E., Lewin H.A., Looor J.J.: *Mammary gene expression profiles during an intramammary challenge reveal potential mechanisms linking negative energy balance with impaired immune response*. Physiol Genomics, 41: 161–170, 2010.
- Moyes K.M., Drackley J.K., Salak-Johnson J.L., Morin D.E., Hope J.C., Looor J.J.: *Dietary-induced negative energy balance has minimal effects on innate immunity during a Streptococcus uberis mastitis challenge in dairy cows during midlactation*. J. Dairy Sci., 92:4301-4316, 2009.
- Mudron P., Rehage J., Qualmann K., Sallmann H.P., Scholz H.: *A study of lipid peroxidation and vitamin E in dairy cows with hepatic insufficiency*. Zentralbl Veterinarmed A., 46(4): 219-24, 1999.
- Murondoti A., Jorritsma R., Beynen A.C., Wensing T., Geelen M.: *Activities of the enzymes of hepatic gluconeogenesis in periparturient dairy cows with induced fatty liver*. J. Dairy Res. 71: 129-134, 2004.

- Nielsen L., Røntved C.M., Nielsen M.O., Norup L.R., Ingvarsten K.L.: Short Communication: Leukocytes from heifers at different ages express insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptors. *Domest. Anim. Endocrin.*, 25: 231-238, 2003.
- Nielson B.L.: Perceived welfare issues in dairy cattle, with special emphasis on metabolic stress. *Br. Soc. Anim. Sci. Occ. Publ.* 24:1-8, 1999.
- Nikolić J. A., Nedić O., Šamanc H., Aleksić S., Mišćević B., Kulcsar M.: *Peripheral circulating insulin-like growth factor I and II in cattle*. *Acta Vet Hung.* 49: 53-63, 2001.
- Nowroozi Asl A., Nazifi S., Rowshan Ghasrodashti A., Olyae A.: *Prevalence of subclinical ketosis in dairy cattle in the Southwestern Iran and detection of cutoff point for NEFA and glucose concentrations for diagnosis of subclinical ketosis*. *Prev. Vet. Med.*, 100(1): 38-43, 2011.
- Ohtsuka H., Koiwa M., Hatsugaya A., Kudo K., Hoshi F., Itoh N., Yokota H., Okada H., Kawamura S.: *Relationship between serum tumor necrosis factor-alpha activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver*. *J Vet Med Sci.*, 63: 1021-1025, 2001.
- Oikawa S., Oetzel G.R.: *Decreased insulin response in dairy cows following a four-day fast to induce hepatic lipidosis*. *J. Dairy Sci.*, 89: 2999-3005, 2006.
- Oikawa S., Oetzel G.R.: *Decreased insulin response in dairy cows following a four-day fast to induce hepatic lipidosis*. *J. Dairy Sci.*, 89: 2999-3005, 2006.
- Ospina P.A., Nydam D.V., Stokol T., Overton T.R.: *Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level*. *J. Dairy Sci.* 93: 3595-3601, 2010.
- Ospina P.A., Nydam D.V., Stokol T., Overton T.R.: *Associations of elevated nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate concentrations with early lactation reproductive performance and milk production in transition dairy cattle in the northeastern United States*. *J. Dairy Sci.*, 93(4): 1596-1603, 2010.
- Ospina P.A., Nydam D.V., Stokol T., Overton T.R.: *Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases*. *J. Dairy Sci.*, 93(20): 546-554, 2010.
- Overton T.R., Drackley J.K., Douglas G.N., Emmert L.S., Clarck J.H.: *Hepatic gluconeogenesis and whole-body protein metabolism of periparturient dairy cows as affected by source of energy and intake of the prepartum diet*. *J. Dairy Sci.*, 81, Supl.1, 295, 1998.
- Overton T.R., Drackley J.K., Ottemann-Abbamonte C.J., Beaulieu A.D., Emmert L.S., Clark J.H.: *Substrate utilization for hepatic gluconeogenesis is altered by increased glucose demand in ruminants*. *J Anim Sci*, 77: 1940-1951, 1999.
- Overton T.R., Waldron M.R.: *Nutritional Management of Transition Dairy Cows: Strategies to Optimize Metabolic Health*. *J. Dairy Sci.*, 87:(E.Suppl.): E105-E119, 2004.
- Panousis N.: *Types, diagnosis and treatment of ketosis in dairy cows*. *Veterinarski žurnal R. Srpske*, 2: 107-115, 2008.
- Patel O.V., Takahashi T., Takenouchi N., Hirako M., Sasaki N., Domeki I.: *Peripheral cortisol levels throughout gestation in the cow: effect of stage of gestation and foetal number*. *Br Vet J*, 152: 425-32, 1996.
- Paterson J.Y.F., Linzell J.L.: *Cortisol secretion rate, glucose entry rate, and the mammary uptake of cortisol and glucose during pregnancy and lactation in dairy cows*. *J. Endocrinol.* 62: 371-383, 1974.
- Payne J.M., Dew S.M., Manston R., et al.: *The use of a metabolic profile test in dairy herds*. *Vet Rec*, 87:150, 1970.
- Pechova A., Llek J., Halouzka R.: *Diagnosis and control of the development of hepatic lipidosis in dairy cows in the peri-parturient period*. *Acta Vet Brno*, 66: 235-243, 1997.
- Pedernera M., Celi P., Garcia C.S., Salvin H.E., Barchia I., Fulkerson W.J.: *Effect of diet, energy balance and milk production on oxidative stress in early-lactating dairy cows grazing pasture*. *The Veterinary Journal*, 186: 352-357, 2010.
- Pedernera M., Celi P., García S.C., Salvin H.E., Barchia I., Fulkerson W.J.: *Effect of diet, energy balance and milk production on oxidative stress in early-lactating dairy cows grazing pasture*. *The Veterinary Journal*, 186: 352-357, 2010.
- Pestevšek U., Klemenc N., Vospernik P., Žust J.: *Serumske proteinske frakcije kod krava u visokoj gravidnosti i puerperijumu*. *Vet. Glasnik*, 346: 555-561, 1980.
- Pierzynowski S.G., Zabielski R.: *Biology of the Pancreas in Growing Animals*. Elsevier health science, 1999.
- Pires J.A.A., Pescara J.B., Brickner A.E., del Rio S.N., Cunha A.P., Grummer R.R.: *Effects of abomasal infusion of linseed oil on responses to glucose and insulin in Holstein cows*. *J. Dairy Sci.*, 91: 1378-1390, 2008.
- Pires J.A.A., Pescara J.B., Grummer R.R.: *Reduction of plasma NEFA concentration by nicotinic acid enhances the response to insulin in feed-restricted Holstein cows*. *J. Dairy Sci.*, 90: 4635-4642, 2007a.
- Pires J.A.A., Souza A.H., Grummer R.R.: *Induction of hyperlipidemia by intravenous infusion of tallow emulsion causes insulin resistance in Holstein cows*. *J. Dairy Sci.*, 90: 2735-2744, 2007b.
- Pittet J.F., Lee H., Morabito D., Howard M.B., Welch W.J., Mackersie R.C.: *Serum levels of Hsp 72 measured early after trauma correlate with survival*. *J Trauma*, 52: 611-617, 2002.
- Popović M.: *Biohemija životinja*. Poljoprivredni fakultet, Novi Sad, 2008.

- Radcliff R.P., McCormac B.L., Crooker B.A., Lucy M.C.: *Plasma Hormones and Expression of Growth Hormone Receptor and Insulin-Like Growth Factor-I mRNA in Hepatic Tissue of Periparturient Dairy Cows*. J Dairy Sci, 86: 3920-3926, 2003.
- Radojičić B., Šamanc H., Pejcin I.: *Concentration of cortisol, insulin, glucose and lipids in the blood of calves at various ages*. Acta Veterinaria (Beograd), 57(2-3): 191-198, 2007.
- Rafia S., Taghipour-Bazargani T., Khaki Z., Bokaie S., Sattari Tabrizi S.: *Effect of body condition score on dynamics of hemogram in periparturient Holstein cows*. Comparative Clinical Pathology, 21(5): 933-943, 2012.
- Rastani R.R., Lobos N.E., Aguerre M. J., Grummer R.R., Wattiaux M A.: *Relationships between blood urea nitrogen and energy balance or measures of tissue mobilization in Holstein cows during the periparturient period*. The Professional Animal Scientist, 22: 382–385, 2006.
- Ray D.B., Jansen R.W., Horst I.A., Mills N.C., Kowal J.: *Complex noncoordinant regulation of α -lactalbumin and 25 K β -casein by corticosterone, prolactin, and insulin in long term cultures of normal rat mammary cells*. Endocrinology 118: 393-407, 1986.
- Reid I.M., Roberts C.J., Treacher R.J., Williams L.A.: *Effect of body condition at calving on tissue mobilization, development of fatty liver and blood chemistry of dairy cows*. Anim. Prod., 43: 7–15, 1986.
- Reid I.M.: *Incidence and severity of fatty liver in dairy cows*. Vet. Rec., 107: 281-284, 1980.
- Reinhardt T.A., Lippolis J.D., McCluskey B.J., Goof J.P., Horst R.L.: *Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds*. Vet J., 188(1): 122-124, 2011.
- Reis M.A., Carnerio E.M., Mello M.A., Boschero A.C., Saad M.J., Velloso L.A.: *Glucose induced insulin secretion is impaired and insulin-induced phosphorylation of the insulin receptor and insulin receptor substrate-1 are increased in protein deficient rats*. J. Nutr., 127:403–410, 1997.
- Reist M., Erdin D.K., von Euw D., Tschumperlin K.M., Leuenberger H., Mammon H.M., Morel C., Philipona C., Zbinden Y., Kunzi N., Bluhm J.W.: *Postpartum reproductive function: Association with energy, metabolic and endocrine status in high yielding dairy cows*. Theriogenology 59:1707–1723, 2003.
- Reynolds C.K., Aikman P.C., Lupoli B., Humphries D.J., Beever D.E.: *Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation*. J. Dairy Sci., 86:1201–1217, 2003.
- Reynolds C.K., Huntington G.B., Tyrrell H.F., Reynolds P.J.: *Net portal-drained visceral and hepatic metabolism of glucose, L-lactate, and nitrogenous compounds in lactating Holstein cows*. J. Dairy Sci., 71: 1803–1812, 1998.
- Rhoads R.P., Kim J.W., Leury B.V., Baumguard L.H., Segoale N., Frank S.J., Bauman D.E., Boisclair Y.R.: *Insulin increases the abundance of the growth hormone receptor in liver and adipose tissue of periparturient dairy cows*. J. Nutr., 134: 1020-1027, 2004.
- Ribas V., Nguyen M.T., Henstridge D.C., Nguyen A.K., Beaven S.W., Watt M.J., et al.: *Impaired oxidative metabolism and inflammation are associated with insulin resistance in ER alpha-deficient mice*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 298:E304-319, 2010.
- Ribeiro E.S., Lima F.S., Ayres H., Greco L.F., Bisinotto R.S., Favoreto M., Marsola R.S., Monteiro A.P.A., Thatcher W.W., Santos J.E.P.: *Effect of postpartum diseases on reproduction of grazing dairy cows*. J Dairy Sci, 94(E-Suppl. 1):63 (Abstr.), 2011.
- Roberts T., Chapinal N., LeBlanc S.J., Kelton D.F., Dubuc J., Duffield T.F.: *Metabolic parameters in transition cows as indicators for early-lactation culling risk*. J. Dairy Sci., 95(6): 3057-3063, 2012.
- Roche J.R., Friggens N.C., Kay J.K., Fisher M.W., Stafford K.J., Berry D.P.: *Invited review: Body condition score and its association with dairy cow productivity, health, and welfare*. J.Dairy Sci., 92: 5769–5801, 2009.
- Rodrigues-Krause J., Krause M., O'Hagan C., De Vito G., Boreham C., Murphy C., Newsholme P., Colleran G.: *Divergence of intracellular and extracellular HSP72 in type 2 diabetes: does fat matter?* Cell Stress and Chaperones, 17:293–302, 2012.
- Rowlands G.J., Payne J.M., Dew S.M. et al.: *A potential use of metabolic profiles in the selection of superior cattle*. Vet Rec, 93(2): 48-49, 1973.
- Ruprecht G., Carriquiry M., Ramos J.M., Pereira I., Ana M.: *Metabolic and endocrine profiles and reproductive parameters in dairy cows under grazing conditions: effect of polymorphisms in somatotropic axis genes*. Acta Veterinaria Scandinavica, 53:35, 2011.
- Sahinduran S., Sezer K., Buyukoglu T., Koray Albay M., Cagri Karakurum M.: *Evaluation of Some Haematological and Biochemical Parameters Before and After Treatment in Cows with Ketosis and Comparison of Different Treatment Methods*. Journal of Animal and Veterinary Advances, 9(2): 266-271, 2010.
- Sano H., Narahara S., Kondo T., Takahashi A., Terashima Y.: *Insulin responsiveness to glucose and tissue responsiveness to insulin during lactation in dairy cows*. Dom. Anim. Endocrinol., 10: 191–197, 1993.
- Santos J.E.P., Rutigliano H.M., Sá Filho M.F.: *Risk factors for resumption of postpartum cyclicity and embryonic survival in lactating dairy cows*. Anim Reprod Sci, 110: 207-221, 2009.
- Sartin J.L., Kempainen R.J., Cummins K.A., Williams J.C.: *Plasma concentrations of metabolic hormones in high and low producing dairy cows*. J.Dairy Sci., 71: 650-647, 1988.
- Sattar A., Mirza R.H.: *Haematological parameters in exotic cows during gestation and lactation under subtropical conditions*. Pakistan Vet J, 29(3): 129-132, 2009.

- Scalia D., Lacetera N., Bernabucci U., Demeyere K., Duchateau L., Burvenich C.: *In Vitro Effects of Nonesterified Fatty Acids on Bovine Neutrophils Oxidative Burst and Viability*. J.Dairy Sci. 89:147-154, 2006.
- Schoenberg K.M., Overton T.R.: *Effects of plane of nutrition and 2,4-thiazolidinedione on insulin responses and adipose tissue gene expression in dairy cattle during late gestation*. J. Dairy Sci., 94: 6021–6035, 2011.
- Schroder U.J., Staufenbiel R.: *Invited review: Methods to determine body fat reserves in the dairy cow with special regard to ultrasonographic measurement of backfat thickness*. J. Dairy Sci., 89(1): 1-14, 2006.
- Schwalm J.W., Schultz L.H.: *Relationship of insulin concentration to blood metabolites in the dairy cow*. J Dairy Sci, 59(2):255-61, 1976.
- Sechen S.J., Dunshea F.R., Bauman D.E.: *Somatotropin in lactating cows: Effect on response to epinephrine and insulin*. Am J Physiol, 258(4): E582-E588, 1990.
- Sechen S.J., McCutcheon S.N., Bauman D.E.: *Response to metabolic challenges in early lactation dairy cows during treatment with bovine somatotropin*. Domest Anim Endocrinol, 6(2):141-154, 1989.
- Seifi H.A., Farzaneh N., Mohri M.: *Relationships between fertility, serum calcium and inorganic phosphorus in dairy cows*. Iran J Vet Res, 6 (2, Seria 12): 74-76, 2005.
- Sevinç M., Başoğlu A., Güzelbekaş H.: *Lipid and lipoprotein levels in dairy cows with fatty liver*. Turk J Vet Anim Sci, 27:295-299, 2003.
- Sharma N., Singh N.K., Singh O.P., Pandey V., Verma P.K.: *Oxidative Stress and Antioxidant Status during Transition Period in Dairy Cows*. Asian-Aust. J. Anim. Sci., 24(4): 479 – 484, 2011.
- Shimizu T., Murayama C., Sudo N., Kawashima C., Tetsuka M., Miyamoto A.: *Involvement of insulin and growth hormone (GH) during follicular development in the bovine ovary*. Anim. Reprod. Sci., 106: 143-152, 2008.
- Slosarkova S., Fleischer P., Marek J., Penkava O., Skrivanek M.: *Prediction of non-esterified fatty acids (Nefa) and beta-hydroxybutyrate (Bhb) in blood of dairy cows from values of selected biochemistry parameters on day one post partum*. 12th Middle European buiatric congress, Book of proceedings, pp.166-170, 2011.
- Sordillo L.M., Contreras G. A., Aitken S.L.: *Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows*. Animal Health Research Reviews, 10(1): 53–63, 2009.
- Sordillo L.M., Aitken S.L.: *Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle*. Vet Immunol Immunopathol., 128(1-3):104-109, 2009.
- Stančić B., Košarčić D.: *Reprodukcija goveda*. Poljoprivredni fakultet, Novi Sad, 2007.
- Stančić B.L., Veselinović S.: *Reprodukcija domaćih životinja*. Poljoprivredni fakultet Novi Sad, 2002.
- Starić J., Zadnik T.: *Biochemical markers of bone metabolism in dairy cows with milk fever*. Acta veterinaria (Beograd), 60(4): 401-410, 2010.
- Stojić V.: *Veterinarska fiziologija*. Naučna KMD, Beograd, 2004.
- Strang B.D., Bertics S.J., Grummer R.R., Armentano L.E.: *Effect of long-chain fatty acids on triglyceride accumulation, gluconeogenesis, and ureagenesis in bovine hepatocytes*. J Dairy Sci, 81:728–739, 1998a.
- Sudo N., Shimizu T., Kawashima C., Kaneko E., Tetsuka M., Miyamoto A.: *Insulin-like growth factor-I (IGF-I) system during follicle development in the bovine ovary: Relationship among IGF-I, type 1 IGF receptor (IGFR-1) and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)*. Mol. Cell. Endocrinol., 264:197-203, 2007.
- Suriyasathaporn W., Heuer C., Noordhuizen-Stassen E., Schukken Y.H.: *Hyperketonaemia and the impairment of udder defense: a review*. Vet. Res. 31, 397–412, 2000.
- Swali A., Wathes D.C.: *Influence of the dam and sire on size birth and subsequent growth, milk production and fertility in dairy heifers*. Theriogenology, 66: 1173-1184, 2006.
- Šamanc H., Damjanović Z., Nikolić Judith A., Radojičić B., Anđelković M., Lekić N. *Endokrini regulacija metaboličkih procesa kod krava u graviditetu i laktaciji*. Vet. Glasnik, 47(4-5): 319, 1993.
- Šamanc H., Kirovski D., Dimitrijević B., Vujanac I., Damjanović Z., Polovina M.: *Procena energetskeg statusa krava u laktaciji određivanjem koncentracije organskih sastojaka mleka*. Veterinarski glasnik, 60(5-6): 283-297, 2006.
- Šamanc H., Kirovski D., Stojić V., Vujanac I., Prodanović R., Bojković-Kovačević S.: *Application of the metabolic profile test in the prediction and diagnosis of fatty liver in Holstein cows*. Acta veterinaria Beograd, 61(5-6): 543-553, 2011.
- Šamanc H., Nikolić J.A., Bugarski D., Kulcsar M., Ivanov I., Huszenicza G.: *Glycemia, glucocorticoids and adrenocortical reserve in postpartal dairy cows*. Acta veterinaria (Beograd), 49 (5-6): 281-288, 1999.
- Šamanc H.A., Jovanović M., Damjanović Z., Ivanov I.: *Koncentracija aminokiselinskog azota i ukupnog bilirubina u krvnom serumu visokogravidnih i tek oteljenih junica istočno-frizijske i holštajn rase*. Vet. Glasnik, 46(7-8): 377-381, 1992.
- Šamanc H.A., Kirovski D.: *Adrenokortikalni sistem goveda*. Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd, 2008.
- Šamanc H.A., Stojić V., Kirovski D., Pudlo P., Vujanac I.: *Glucose tolerance test in the assessment of endocrine pancreatic function in cows before and after surgical correction of left displaced abomasum*. Acta Veterinaria (Beograd), 59(5-6): 513-523, 2009.
- Šamanc H.A.: *Bolesti organa za varenje goveda*. Beograd, 2009.

- Thanasak J., Jorritsma R., Hoek A., Noordhuizen J., Rutten V., Müller K.E.: *The effects of a single injection of dexamethasone-21-isonicotinate on the lymphocyte functions of dairy cows at two weeks post partum*. Vet. Res., 35: 103–112, 2004.
- Tharwat M., Endoh D., Oikawa S.: *DNA damage in peripheral blood mononuclear cells and neutrophils of dairy cows during the transition period*. Open Veterinary Journal, 2: 65-68, 2012.
- Tornquist S.J., Rigas J.: *Interpretation of Ruminant Leukocyte Responses*. In: Schalm's veterinary hematology. 6th edition, Wiel-Blackwell, 307-313, 2010.
- Tóthová CS., Nagy O., Seidel H., Konvičná J., Farkašová Z., Kováč G.: *Acute Phase Proteins and Variables of Protein Metabolism in Dairy Cows during the Pre- and Postpartal Period*. Acta Vet. Brno, 77: 51–57, 2008.
- Toholj B., Stevančević M.: *Hromost kod goveda*. Poljoprivredni fakultet Novi Sad, Departman za veterinarsku medicinu. Novi Sad, 2013.
- Toholj B., Cincović M., Stevančević M., Spasojević J., Ivetić V., Potkonjak A.: *Evaluation of ultrasonography for measuring solar soft tissue thickness as a predictor of sole ulcer formation in Holstein-Friesian cows*. The Veterinary Journal, 199, 290-294, 2014
- Van Den Top A.M., Geelen M.J.H., Wensing T., Wentink, G.H., Van't Klooster A.T., Beynen A.C.: *Higher postpartum hepatic triacylglycerol concentrations in dairy cows with free rather than restricted access to feed during the dry period are associated with lower activities of hepatic glycerolphosphate acyltransferase*. J. Nutr., 126: 76-85, 1996.
- Van Oostveldt K., Vangroenweghe F., Dosogne H., Burvenich C.: *Apoptosis and necrosis of blood and milk polymorphonuclear leukocytes in early and midlactating healthy cows*. Vet. Res., 32: 617–622, 2001.
- Van Saun R.J.: *Assessing Nutritional and Health Status of Transition Cows*. 8 pp., In: Proceedings Mid-Atlantic States Conference for Bovine Practitioners, Frederick, Maryland, March 25-26, 2004.
- Van Saun R.J.: *Metabolic Profiling and Health Risk in Transition Cows*, pp. 212-213, In: Proceedings 37th Annual American Association of Bovine Practitioners Convention. Ft. Worth, Texas, September 23-25, 2004.
- Van Saun R.J.: *Metabolic Profiling: Assessing nutritional status of the transition cow*. Washington State VMA Annual Scientific Proceedings, str.1-8, 2000.
- Van Winden S.C.L., Kuiper R.: *Left displacement of the abomasum in dairy cattle: recent developments in epidemiological and etiological aspects*. Vet Res 34, 47-56, 2003.
- Vanholder T., Leroy J.L.M.R., Dewulf J., Duchateau L., Coryn M., de Kruif A., Opsomer G.: *Hormonal and metabolic profiles of highyielding dairy cows prior to ovarian cyst formation or first ovulation post partum*. Reprod. Domest. Anim., 40: 460–467, 2005.
- Vidović V.: *Principi i metodi oplemenjivanja životinja*. Poljoprivredni fakultet, Novi Sad, 1993.
- Waage S., Sjaastad O.V., Blom A.K.: *Plasma concentrations of cortisol in cows with hypocalcaemia in relation to their responses to treatment with calcium*. Res Vet Sci, 36(2): 164-168, 1984.
- Waltner S.S., McNamara J.P., Hillers. J.K.: *Relationships of body condition score to production variables in high producing Holstein dairy cattle*. J. Dairy Sci. 76(11): 3410-3419, 1993.
- Wathes D.C., Cheng Z., Bourne N., Taylor V.J., Coffey M.P., Brotherstone S.: *Differences between primiparous and multiparous dairy cows in the inter-relationships between metabolic traits, milk yield and body condition score in the periparturient period*. Domestic Animal Endocrinology, 33(2): 203-225, 2007.
- Weber W.J., Wallace C.R., Hansen L.B., Chester-Jones H., Crooker B.A.: *Effects of Genetic Selection for Milk Yield on Somatotropin, Insulin-Like Growth Factor-I, and Placental Lactogen in Holstein Cows*. J Dairy Sci, 90(7): 3314-3325, 2007.
- West H.J.: *Effect on liver function of acetoanaemia and the fat cow syndrome in cattle*. Res.Vet. Sci., 48:221–227, 1990.
- Wheelock J.B., Rhoads R.P., VanBaale M.J., Sanders S.R., Baumgard L.H.: *Effects of heat stress on energetic metabolism in lactating Holstein cows*. J. Dairy Sci. 93 :644–655, 2010.
- Xin-Jin Zhou, Fadda G.Z., Perna A.F., Massry S.G.: *Phosphate depletion impairs insulin secretion by pancreatic islets*. Kidney International, 39: 120—128, 1991.
- Xinwei Li, Xiaobing Li, Ge Bai, Hui Chen, Qinghua Deng, Zhaoxi Liu, Liang Zhang, Guowen Liu, Zhe Wang: *Effects of non-esterified fatty acids on the gluconeogenesis in bovine hepatocytes*. Mol Cell Biochem, DOI 10.1007/s11010-011-1032-x, 2011.
- Yamamoto O., Oikawa S., Katoh N.: *Enzyme-linked immunosorbent assay for serum apolipoprotein B-100, a major triglyceride-transport protein in dairy cows*. Am J Vet Res., 56(11):1413-7, 1995.
- Zhang Z.G., Li X.B., Gao L., Li Y.F., Liu G.W., Wang H.B., Wang Z.: *Serum antioxidant capacity of dairy cows with subclinical ketosis*. Vet Rec, 168(1): 22, 2011.
- Zhu L.H., Armentano L.E., Bremmer D.R., Grummer R.R., Bertics S.J.: *Plasma concentration of urea, ammonia, glutamine around calving, and the relation of hepatic triglyceride, to plasma ammonia removal and blood acid-base balance*. J Dairy Sci, 83: 734-740, 2000.
- Zhu L.H., Strang B.D., Armentano L.E.: *Effects of triglyceride accumulation on induction of urea synthesis by glucagon and dexamethasone in monolayer cultures of bovine hepatocytes*. J Anim Sci, 78: 1659-1666, 2000.

Белешка о ауторима

Др Радојица Д. Ђоковић је редовни професор на Агрономском факултету у Чачку, ужа научна област Ветерина. Рођен 30.06.1963. године у Краљеву. Факултет ветеринарске медицине у Београду уписао је 1983. године. Дипломирао 1989.год., магистрирао 1993, а докторску дисертацију одбранио 1998. Прошао изборе у сва звања и од 2012. је редовни професор. Објавио као аутор или коаутор преко 100 радова и саопштења. Аутор је једне монографије и једног уџбеника. Учествовао на неколико домаћих пројеката. Активно учествује у комисијама за оцену и одбрану теза. Изводи наставу на више факултета у земљи и региону. Професионална преокупација је метаболизам код млечних крава у раној лактацији.

Др Марко Р. Цинцовић је доцент на Департману за ветеринарску медицину Пољопривредног факултета у Новом Саду, ужа научна област Патологија. Рођен 07.09.1984. године у Прибоју. Интегрисане студије ветеринарске медицине у Новом Саду завршио са просечном оценом 9,23, докторске 10,00 и специјалистичке академске на Факултету ветеринарске медицине у Београду са оценом 9,89. Као студент освајао награде за израђене научне теме од стране Пољопривредног факултета и Универзитета у Новом Саду. Био стипендиста Министарства науке Р.Србије. Објавио као аутор или коаутор преко 170 радова и саопштења, једну монографију, један практикум и једну радну свеску. Учествовао на два републичка, једном покрајинском и једном међународном ТЕМПУС пројекту. Ментор два мастер рада, једне докторске дисертације и једног награђеног студентског рада. Рецензирао један уџбеник. Изводи наставу на интегрисаним и докторским студијама ветеринарске медицине у Новом Саду.

Др Бранислава М. Белић је ванредни професор на на Департману за ветеринарску медицину Пољопривредног факултета у Новом Саду, ужа научна област Патологија. Рођена 09.04.1956. године у Сремским Карловцима. После завршетка Медицинског факултета специјализирала хематологију и трансфузиологију. Докторску дисертацију одбранила на моделу хипербаричног стреса код мишева. Аутор је или коаутор преко 300 радова и саопштења, неколико монографија, једног практикума и једне радне свеске. Била ментор 5 мастер радова, 3 докторске дисертације, а преко 20 пута учествовала на комисијама за оцену и одбрану теза. Учествовала или руководила на преко 10 пројеката домаћег и међународног карактера. Обављала више друштвених функција, а тренутно је шеф Катедре за ветеринарску медицину. Изводи наставу на интегрисаним и докторским студијама ветеринарске медицине у Новом Саду.

Изводи из рецензија

"Рукопис уџбеника је писан јасним стилем, академски уједначено, са обиљем утемељених и новијих научних и стручних информација које су јасно повезане. Са педагошког аспекта рукопис овог уџбеника је изузетно користан за студенте свих нивоа студија. Изузетно обимну проблематику из области метаболизма преживара образлаже на језгровит начин, тако да се почиње од опитних знања ка крајње апликативним знањима, а сваки део текста је увезан са предходним. Предлажем комисији за издавачку делатност Пољопривредног факултета да одобри штампање овог уџбеника, што ће, верујем, бити на задовољство свих студената али и колега из струке."

Проф. др Наталија Фратрић

"Обзиром да уџбеник покрива изузетно велику и широку област, да је писан складним академским стилем и да је пријемчив како за студенте додипломских и постдипломских студија тако и за стручњаке и истраживаче предлажем да овај уџбеник угледа што пре светлост дана и топло га препоручујем за штампу, а може се штампати као помоћни уџбеник за наведену групу предмета."

Доц. др Ивана Давидов

"Књига је написана јасним стилем, систематично, полазећи од основних постулата из области биохемије, преко физиологије метаболичких процеса и исхране као почетка метаболизма, до међусобне повезаности свих регулаторних механизма који утичу на метаболизам код крава. Када се студент упозна са свим наведеним физиолошким елементима упознаје се и са физиологијом адаптације метаболизма у перипарталном периоду, да би се на крају упознао и са механизмим за настанак болести које су повезане са лошом метаболичком адаптацијом. Обзиром да је изузетно сложена материја по први пут у нашој литературној грађи представљена на један језгровит, али крајње информативан и применљив начин, те да у овој књизи веома вредне информације могу да нађу сви који су заинтересовани и да је она штиво које је недостајало студентима препоручујем да се овај помоћни уџбеник штампа, што ће попунити значајну празнину из ове области и побољшати извођење наставе и процес учења."

Доц. др Зденко Каначки

ISBN 978-86-7520-309-4



9 788675 203094