

## SELEN I VITAMIN E – REPRODUKTIVNI POREMEĆAJI KOD MLEČNIH KRAVA\*

### *SELENIUM AND VITAMIN E – REPRODUCTIVE DISORDERS IN DAIRY COWS*

Mirjana Joksimović-Todorović, Vesna Davidović\*\*

*Deficit selena i vitamina E dovodi do reproduktivnih poremećaja kod mlečnih krava: retencije placente, ovarijalnih cista, metritisa, smanjenog procenta koncipiranja, abortusa, rađanja slabo vitalne teladi. Zaostajanje posteljice je postpartalno oboljenje, multifaktorijalne etiologije koje ima štetne efekte na reprodukciju i rentabilnost proizvodnje mleka. Davanjem selena i vitamina E smanjuje se pojava zaostajanja posteljice što sugeriše da je oksidativni stres odgovoran za nastanak ovog oboljenja. Nastanak ovarijalnih cista ima za posledicu poremećaj estralnog ciklusa. Vitamin E prevenira oksidativna oštećenja lipidnih membrana, tako što sprečava formiranje razornih hidroperoksida, delujući sinergistički sa selenom. Ovi nutrijenti štite ćelijske membrane i lipidne organele, inhibišu i razaraju endogene perokside i na taj način čuvaju integritet membrana i smanjuju oksidativni stres.*

*Ključne reči: selen, vitamin E, reproduktivni poremećaji, krave*

#### **Uvod / Introduction**

Selen je esencijalni element za očuvanje zdravlja, poboljšanje reproduktivnih i proizvodnih karakteristika kod mlečnih krava. Obezbeđenjem adekvatnih količina selena i vitamina E smanjuje se mogućnost nastanka reproduktivnih poremećaja. Ovi nutrijenti imaju izraženu antioksidativnu ulogu u ćelijama, čime sprečavaju tkivna oštećenja posredovana slobodnim radikalima nastalim u toku fizioloških procesa.

Deficit selena i vitamina E uzrokuje poremećaje u reprodukciji: retencija placente, bolest cističnog jajnika, smanjen estope koncipiranja i produženje

\* Rad primljen za štampu 3. 4. 2007. godine

\*\* Dr Mirjana Joksimović-Todorović, vanredni profesor, mr Vesna Davidović, asistent, Poljoprivredni fakultet, Zemun

servis perioda, abortusa, rađanje slabo vitalne i mrtvorodne teladi. Zaostajanje posteljice je postpartalno oboljenje mlečnih krava, koje ima štetne efekte na reprodukciju, mlečnost i zdravlje mlečne žlezde. Sve ovo dovodi prvenstveno do skraćivanja proizvodnog perioda mlečnih krava, a zahteva i dodatne troškove. Javlja se u proseku kod 10 posto mlečnih krava, dok pri infekciji materice i u geografskim područjima sa niskim sadržajem selena, čak i kod 50 posto. Zaostajanje posteljice karakteriše multifaktorijalna etiologija: fiziološki, patološki, ekološki i nutritivni faktori. Adekvatna prepartalna ishrana je jedan od faktora koji može da spreči nastanak ovog oboljenja [15, 33]. Nastaje usled nenormalnih fizioloških procesa tokom oslobađanja fetalne membrane ili uticaja patoloških faktora, koji dovode do gubitka mehanizma izbacivanja posteljice. Trinder i sar [30] ustanovili su povećan broj slučajeva zaostajanja posteljice kod mlečnih krava, koje su imale nutritivnu mišićnu distrofiju, i smanjili broj obolelih grla dodavanjem selena i vitamina E u hranu. Autori navode da je ovo oboljenje u vezi sa deficitom vitamina E i da davanje vitamina E i selena, rešava i pojavu mišićne distrofije i zaostajanja posteljice.

Kod mlečnih krava sa niskim statusom selena učestalije je pojavljivanje cističnih jajnika. Kod ovog oboljenja ovarijalni folikuli ne prskaju, što ima kao posledicu anestrus ili stalni estrus. Kod grla tretiranih selenom značajno se smanjuje pojavljivanje ovog sindroma [8].

#### **Biolška uloga selena i vitamina E / *Biological functions of selenium and vitamin E***

Selen ima ulogu prirodnog antioksidansa, reguliše različite fiziološke procese u organizmu. Kao sastavni deo selenoenzima glutation peroksidaze (GSH-Px), selen ima primarnu i sekundarnu ulogu u oksidativnoj zaštiti ćelija. Nivo GSH-Px u krvnoj plazmi je pouzdan pokazatelj usvojivog selena. Međutim, pri određenim koncentracijama selena, nivo GSH-Px dostiže plato, tako da veći nivoi ne dovode i do veće aktivnosti ovog selenoenzima [12, 19].

U našem ogledu, dodavanje visokih nivoa neorganskog selena u hranu za piliće nije dovelo do linearnog povećanja aktivnosti seleno-enzima. Za ogled je korišćeno 100 pilića provenijence Hybro podeljenih u pet grupa. Prva grupa hranjena je smešom bez dodatka selena. Ostale grupe (II, III, IV i V) hranjene su hranom u koju se dodavalo 2, 5, 10 ili 15 mg Se/kg Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>, tokom celog perioda tova. Korišćen je natrijum-selenit (Merck) koji je sadržavao 45 posto selena.

Kod svih oglednih grupa najviši nivoi ustanovljeni su na početku tova (11. dana). Pri tome, kod II, III, IV i V grupe aktivnost je bila značajno viša nego kod I, a posebno je bio visok porast kod pilića II grupe (dvostruko). Već u drugoj nedelji tova zapažen je značajan pad aktivnosti enzima kod svih grupa. Na kraju šeste nedelje kod pilića IV i V grupe ustanovljene su najniže aktivnosti enzima (7,0 odnosno 5,15  $\mu$ kat/L). Verovatno visoke doze selena u početku dovode do

povećanja aktivnosti GSH-Px, ali već od jedanaestog dana ćelije koje sintetišu ovaj enzim postaju toliko oštećene, da je sinteza enzima znatno smanjena ili prekinuta. Tako da može da se objasni pad aktivnosti GSH-Px ustanovljen na kraju tova, kod grupa pilića koje su unosile najviše doze selena [11].

Tabela 1. Aktivnost GSH-Px ( $\mu\text{kat/L}$ ) /  
Table 1. Activity of GSH-Px ( $\mu\text{kat/L}$ )

Grupa/ Group	Dodato Se / Added Se (mg/kg hrane / feed)	11. dan / day 11	2. nedelja / week 2	3. nedelja / week 3	4. nedelja / week 4	5. nedelja / week 5	6. nedelja / week 6
I	0	16,55±0,2	9,1±1,8 P<0,05	13,0±3,1 P>0,05	10,2±2,5 P<0,05	10,6±3,15 P<0,05	9,7±1,65 P<0,05
II	2	36,75±1,2 t*=21,5	15,2±4,8 t=6,3 t*=2,38	11,7±1,85 t=15,2 t*=0,81	17,05±4,0 t=8,1 t*=3,3	11,6±2,6 t=13,9 t*=0,55	12,3±1,8 t=7,4 t*=2,39
III	5	20,35±0,15 t*=21,1	14,4±6,3 t=1,98 t*=1,83	16,7±3,3 t=2,23 t*=1,83	12,8±2,7 t=4,19 t*=1,58	13,9±2,3 t=3,8 t*=2,07	10,9±1,8 t=5,06 t*=1,1
IV	10	25,8±0,52 t*=34,2	27,4±4,8 t=0,75 t*=7,15	11,5±2,3 t=4,46 t*=0,87	11,8±1,5 t=5,5 t*=1,23	11,4±2,3 t=3,78 t*=0,5	7,0±1,2 t=7,0 t*=2,79
V	15	19,2±0,5 t*=4,49	10,6±0,35 t=5,37 t*=1,63	9,6±3,1 t=5,16 t*=1,73	11,6±1,05 t=10,27 t*=1,16	7,9±2,7 t=6,27 t*=1,46	5,15±1,1 t=18,9 t*=5,14

t – Ocena značajnosti u odnosu na početnu vrednost / *Estimation of significance in relation to initial value*  
t\* – Ocena značajnosti u odnosu na I grupu / *Estimation of significance in relation to group I*

U ishrani domaćih životinja koristi se organski selen u formi selenometionina (koji je prisutan i u biljkama u različitim koncentracijama) i neorganski selen u formi natrijum-selenita ili selenata. Razlika između ova dva oblika selena je u njihovom metaboličkom putu i efikasnosti delovanja. Visoki nivoi selenita su toksičniji nego isti nivoi organskog selena [20, 21, 22, 28, 29]. Generalno može da se kaže da adekvatan nivo selena u hrani je ključni faktor u obezbeđenju zdravlja, visoke produktivnosti [10, 13] i reproduktivnih karakteristika kod domaćih životinja. Funkcija selena u metaboličkim putevima pristo je vezana za funkciju vitamina E. Pojedine bolesti uzrokovane deficitom selena mogu da se preveniraju selenom ili vitaminom E, dok neke bolesti isključivo mogu da se spreče jednim ili drugim nutrijentom. Vitamin E neutrališe slobodne radikale. U reakciji sa njima se oksiduje u tokoferol semikvinon radikal, koji brzo podleže razgradnji, a prethodni radikal prima atom vodonika i neutrališe nespareni elektron. Vitamin E se nalazi u ćelijskoj membrani uz fosfolipide i nezasićene masne kiseline, tako može da prekine lančanu reakciju u kojoj učestvuju peroksil radikali masnih kiselina. Vitamin E i selen deluju na različitim mestima, ali oboje smanjuju

stepen peroksidacije lipida, a samim tim i oštećenje ćelijske membrane. Pored toga što sprečava oštećenje tkiva, nastanak degenerativnih i inflamatornih procesa, vitamin E je i glavni pokretač imunskog odgovora. Tako, dodavanje ovog vitamina iznad nutritivnih potreba, u nekim slučajevima rezultira u poboljšanju imunskog odgovora [2].

### **Zaostajanja posteljice kod mlečnih krava / *Retained placenta in dairy cows***

Odnos između proizvodnje i odstranjivanja oksidativnih molekula je esencijalan za tkivnu homeostazu [23]. Povećana produkcija i smanjena sposobnost uklanjanja vodi ka njihovom nagomilavanju i oštećenju ćelija [3]. Međutim, mnogobrojni antioksidativni sistemi prisutni u ćeliji omogućavaju uklanjanje slobodnih radikala.

Selenoenzim, glutation peroksidaza (GSH-Px) lokalizovan u citosolu, koristi redukcionu potencijal glutationa, i redukuje hidrogen perokside i organske preokside [1]. Vitamin E je jako redukujuće sredstvo i glavni je antioksidans u plazma membranama [32].

Poznat je odnos antioksidativne ishrane, oksidativnog stresa i pojave zaostajanja posteljice kod mlečnih krava. Ipak patogeneza ovog oboljenja, povezana sa deficitom Se i vitamina E nije potpuno jasna, ali učešće oksidativnog stresa u etiologiji ovog sindroma, ukazuje na smanjenu pojavu nakon primene selena. Dodavanjem vitamina E i Se u hranu, povećava se nivo ovog vitamina u eritrocitima, neutrofilima, plazmi, a povećava se i aktivnost enzima GSH-Px. Ovi nutrijenti redukuju oksidativni stres i dovode do određenih promena u placenti. Selen i vitamin E poseduju imunomodulatorne efekte, u smislu poboljšanja funkcije neutrofila, povećavaju njihovu migraciju i hemotaksičnu aktivnost [6]. Deficit selena nepovoljno utiče na funkciju polimorfonuklearnih neutrofila i na promene nivoa GSH-Px [18, 31]. Odsustvo leukocita u placenti dovodi do zaostajanja posteljice kod 100% krava posle teljenja [24]. Se i vitamin E povećavaju broj leukocita u placenti, leukocitnu hemotaksu, pomažu u slabljenju veza između fetomaterinskog spoja i izbacivanju posteljice.

Istraživanja Brzezinske-Slebozinske i sar [4] ukazala su da je davanje Se i vitamina E uzrokovalo smanjen procenat zaostajanja posteljice kod mlečnih krava. Jedna ogledna grupa krava tretirana je sa 1000 IU vitamina E kao DL- $\alpha$ -tokoferol acetat, druga sa 3 mg Se (kao Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>), treća je dobijala iste nivoe i vitamina E i Se kao prethodne dve, a četvrta grupa je služila kao kontrola. Grla su bila u ogledu šest nedelja pre teljenja i dnevne doze su davane u obliku želatinoznih kapsula. Kod prve grupe mlečnih krava učestalost ovog oboljenja bila je smanjena za 33 posto, kod druge za 47 posto, a kod treća za 50posto u odnosu na kontrolnu grupu. Grla koja nisu imala problem sa zaostajanjem posteljice, imala su statistički značajno veću aktivnost GSH-Px u plazmi, u drugoj nedelji pre teljenja i na dan teljenja, u odnosu na obolela grla.

Zaostajanje posteljice može da se spreči davanjem Se i vitamina E, ako nije izazvano mehaničkim i patološkim faktorima [16]. Autori su sprečili pojavljivanje ovog oboljenja kod mlečnih krava davanjem injekcija (50 mg  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  i 680 IU vitamina E) oko tri nedelje pre teljenja, ili davanjem 0,92 mg Se/kg u formi  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ , svakodnevno, 60 dana pre teljenja.

Gupta i sar [7] ispitivali su efekte prepartalnog davanja vitamina E i selenena na koncentraciju kortizola u plazmi, peroksidaciju eritrocita i učestalost pojavljivanja zaostajanja posteljice. Takođe, pratili su aktivnost mieloperoksidaze, lizozoma, elastaze, i aktivnost enzima kisele fosfataze u kotiledonima krava, sa ili bez zaostale posteljice. U ogledu je bilo 50 mlečnih krava, koje su bile podeljene u dve grupe. Ogledna grupa je dobila tri nedelje pre partusa injekciju koja je sadržala rastvor 1100 IU i 30 mg  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ . Primena Se i vitamina E, u navedenim istraživanjima nije uticala na smanjeni procenat pojavljivanja ove bolesti. Do istih rezultata su došli i drugi autori [9, 25, 26]. Nasuprot ovim konstatacijama, Eger i sar [5], Thomas i sar [27] i Kim i sar [17] ustanovili su smanjen procenat zaostajanja posteljice kod krava tretiranih Se i vitaminom E.

Lipidna peroksidacija je biohemijska oksidativna degradacija nezasićenih masnih kiselina, uzrokovana ireverzibilnom denaturacijom esencijalnih proteina. S obzirom na rasprostranjenost nezasićenih masnih kiselina u ćelijskim membranama, peroksidativna oštećenja imaju uticaja na funkciju ćelija i na regulaciju pojedinih metaboličkih puteva.

Gupta i sar [7] ustanovili su povećan sadržaj citotoksičnog aldehida (malonil aldehida) u eritrocitima i povećanu koncentraciju kortizola, i smatraju da su to glavni pokazatelji nastanka zaostajanja posteljice. Smanjena aktivnost mieloperoksidaze u kotiledonima ukazuje na smanjenu funkciju neutrofila, a visoka aktivnost lizozoma i kisele fosfataze kod zaostale posteljice, ukazuju na akutnu inflamatornu reakciju fetomaterinskog spoja.

Povećana koncentracija kortizola kod ovog oboljenja je odgovor na stres i inflamaciju bremenitog uterusa. Proces oslobađanja između kotiledona i karunkula zavisi od histoloških promena u njima. Smanjena je hemotaksična aktivnost i smanjena migracija leukocita, kod krava sa zaostalom posteljicom. Kortizol smanjuje funkciju neutrofila, a može i potpuno da spreči njihovu aktivnost i time dovede do razvoja zaostale posteljice.

Suprotno, povećana hemotaktična aktivnost i broj leukocita u placentomu, omogućavaju proces izbacivanja posteljice. U ovakvim slučajevima procenat zaostajanja posteljice kod krava je oko 1,4 posto, a kada je jedan od ova dva faktora smanjen ovo oboljenje se javlja kod 6,8 do 9,6 posto krava. Buduća istraživanja bila bi usmerena ka povećanju prisustva neutrofila i katalitičkih peptida (sa prirodnim antibiotskim svojstvima) u placentomu.

### **Bolest cističnog jajnika / Cystic Ovarian Disease**

Nizak nivo glutation peroksidaze u krvi uzrokuje pojavljivanje anestrusa ili subestrusa, ovulatornih oboljenja ili cističnih ovarijuma [14]. Davanjem selenom injekcionim putem u periodu zasušenja ili vitamina E u zadnjoj trećini graviditeta prevenira se pojavljivanje ovarijalnih cista i metritisa kod mlečnih krava. Cistični ovarijumi su dijagnostikovani kod 19 posto krava tretiranih selenom, a kod 47 posto grla koja nisu dobijala selen [8].

### **Zaključak / Conclusion**

Reproduktivni poremećaji kod mlečnih krava često su izazvani niskim nutritivnim statusom selena i vitamina E. Zaostajanje posteljice, ako nije izazvano mehaničkim ili patogenim faktorima, kao i pojavljivanje ostalih reproduktivnih poremećaja, mogu da se preveniraju adekvatnim dodavanjem ovih nutrijenata.

#### **NAPOMENA:**

Rad je finansiran iz sredstava projekta BTN 351010B Ministarstva nauke i zaštite životne sredine Republike Srbije.

### **Literatura / References**

1. Arthur J. R.: Cell Mol. Life Sci. 57, 1825-1835, 2000. - 2. Baldi A.: Livestock Production Science 98, 1-2, 117-122, 2005. - 3. Berry E. M., Kohen R.: Med. Hypotheses 53, 397-401, 1999. - 4. Brzezinska-Slebodzinska E., Miller J. K., Quigley J. D., Moore J. R.: J. Dairy Sci. 77, 3087-3095, 1994. - 5. Eger S., Drori D., Kadorri J., Miller N., Schindler H.: J. Dairy Sci. 68, 2119-2122, 1985. - 6. Finch J. M., Turner R. J.: Ras. Vet. Sci. 60, 97-106, 1996. - 7. Gupta S., Harendra K. G., Jyoti S.: Theriogenology 64, 1273-1286, 2005. - 8. Harrison J. H., Hancock D. D., Conrad H. R.: J. Dairy Sci. 67, 1, 123-132, 1984. - 9. Hidiroglou M., McAllister A. J. and Williams C. J.: J. Dairy Sci. 70, 1281-1288, 1987. - 10. Jokić Ž., Joksimović-Todorović Mirjana, Davidović Vesna: Biotehnologija u stočarstvu 21, 79-89, 2005. - 11. Joksimović-Todorović Mirjana, Jokić Ž.: Biotehnologija u stočarstvu 21, 3-4, 125-131, 2005a. - 12. Joksimović-Todorović Mirjana, Jokić Ž.: Veterinarski glasnik 59, 3-4, 383-390, 2005b. - 13. Joksimović-Todorović Mirjana, Jokić Ž., Hristov S.: Acta Veterinaria 56, 5-6, 489-495, 2006. - 14. Jukola E., Hakkarainen J., Saloniemi H., Sankari S.: J. Dairy Sci. 79, 838-845, 1996. - 15. Julien W. E., Conrad H. R.: Ohio Agr. Res. Dev. center, Dairy Sci. Dep. Series 19, 6, 1975. - 16. Julien W. E., Conrad H. R.: J. Dairy. Sci. 59, 11, 1955-1959, 1976. - 17. Kim H. S., Lee J. M., Park S. B., Jeong S. G., Jung J. K., Im K. S.: Asian Aust. J. Anim. Sci. 10, 308-312, 1997. - 18. Larson H. J., Overnes G., Moksnes K.: Res. Vet. Sci. 45, 11-15, 1988. - 19. Mihailović M., Todorović Mirjana, Ilić V.: Acta Veterinaria 23, 75-80, 1991. - 20. Mihailović M., Todorović Mirjana, Jovanović M., Palić T., Jovanović J., Pešut O., Kosanović M.: The Sixth Internat. Symp. on selenium in Biol. and Med. - Peking NR Kina, Program and Abstracts, 125, 1996a. - 21. Mihailović M., Todorović Mirjana, Jovanović M., Palić T., Jovanović J., Pešut O., Kosanović M.: Ninth Internat. Symp. of Trace Elements in Man and Animals (Tema 9) - Banff Alberta - Canada Trace Elements in Man Animals 9, 554-555, 1996b. - 22. Mihailović M., Todorović Mirjana, Jovanović M., Palić T., Jovanović J., Pešut O.: XI<sup>th</sup> International Congress of the World Poultry Association 18-22 August, Budapest, Hungary, 1997. - 23. Paulalopes F. F., Al-Katanani Y. M., Majewski A. C., Mc Dowell L. R., Hansens P. J.: J. Dairy Sci.

86, 2343-2351, 2003. - 24. Putnam M. E., Comben N.: Vet. Rec. 121, 541-545, 1987. - 25. Rosa L. C. A., Andrade P., Sampaio A. A. M., Siqueira M. M., Oliveria M. D. S.: Ars Veterinaria 1, 117-122, 1985. - 26. Segerson E. C., Riviere G. J., Dalton H. L., Whitacre M. D.: J. Dairy Sci. 64, 1833-1836, 1981. - 27. Thomas D. G., Miller J. K., Mueller F. J., Holmes C. R., Madsen F. C.: J. Dairy Sci. 73, 166 abstr., 1990. - 28. Todorović Mirjana, Mihailović M.: Savremena poljoprivreda 48, 1-2, 239-241, 1998. - 29. Todorović Mirjana, Mihailović M., Hristov S.: Acta Veterinaria 49, 5-6, 313-320, 1999. - 30. Trinder N., Woodhouse C. D., Rentam C. P.: Vet. Res. 85, 550-562, 1969. - 31. Turner R. J., Finch J. M.: J. comp. Pathol. 102, 1044-1049, 1990. - 32. Wang X., Quinn P. J.: Mol. Membr. Biol. 17, 143-156, 2000. - 33. Wetherhill G. D.: A brief review. Can. Vet. J., 6, 290-302, 1965.

## ENGLISH

### SELENIUM AND VITAMIN E – REPRODUCTIVE DISORDERS IN DAIRY COWS

**Mirjana Joksimovic-Todorovic, Vesna Davidovic**

Selenium and vitamin E deficiency leads to reproductive disorders in dairy cows: placental retention, ovarian cysts, metritis, reduced percentage of conception, abortions, birthing of poorly vital calves. Placental retention is a post partal disorder of multifactorial etiology which has harmful effects on reproduction and the feasibility of milk production. The administration of selenium and vitamin E reduces the incidence of placental retention, which suggests that oxidative stress is responsible for the occurrence of this disorder. The occurrence of ovarian cysts has as its consequence a disorder in the oestral cycle. Vitamin E prevents oxidative damage of lipid membranes by preventing the forming of destructive hydroperoxides, acting in synergy with selenium. These nutrients protect cell membranes and lipid organelles, inhibit and destroy endogenous peroxides, and in that way protect the integrity of the membranes and reduce oxidative stress.

Key words: Selenium, vitamin E, reproductive disorders, cows

## РУССКИЙ

### СЕЛЕН И ВИТАМИН Е – РЕПРОДУКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ДОЙНЫХ КОРОВ

**Мириана Ђксимович-Тодорович, Весна Давидович**

Дефицит селена и витамина Е приводит до репродуктивных расстройств у дойных коров: ретенция плаценты, овариальных цист, метрита, уменьшенного процента конципирования, аборта, рождения слабо витальных телят. Отставание последа постпартальное заболевание, мультифакториальной этиологии, имеющее вредные эффекты на репродукцию и рентабельность производства молока. Даванием селена и витамина Е уменьшается явление отставания последа, что внушает, что окислительный стресс ответственный для возникновения этого заболевания. Возникновение овариальных цист имеет для последствия расстройство эстрального цикла. Витамин Е предупреждает окислительные повреждения лип-

идных мембран, так что предупреждает формирование разрушительных гидропероксидов, действуя синергистически с селеном. Эти питатели охраняют клеточные мембраны и липидные органеллы, ингибируют и разрушают эндогенные пероксиды и таким образом охраняют целостность мембран и уменьшают окислительный стресс.

Ключевые слова: селен, витамин E, репродуктивные расстройства, коровы