



**UDRUŽENJE VETERINARA
PRAKTIČARA SRBIJE**



**DEPARTMAN ZA VETERINARSKU
MEDICINU-POLJOPRIVREDNI
FAKULTET NOVI SAD**

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA I REPRODUKCIJA ŽIVOTINJA

ZBORNİK RADOVA

Novi Sad, Online Webinar, 17-23.10.2020.godine



**Održavanje skupa podržao je
Pokrajinski sekretarijat za visoko
obrazovanje i naučno-istraživačku
delatnost AP Vojvodine**

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA I REPRODUKCIJA ŽIVOTINJA-ZBORNİK RADOVA

Datum održavanja:

17-23.10.2020.

Organizatori:

Udruženje veterinarā praktičara Srbije i Departman za veterinarsku medicinu Novi Sad

Izdavač:

Poljoprivredni fakultet Novi Sad

Za izdavača:

Prof.dr Nedeljko Tica, dekan

Urednik zbornika:

Prof.dr Marko Cincović

CIP - Каталогизација у публикацији
Библиотеке Матице српске, Нови Сад

636.082.4(082)

636:619(082)

ZBORNİK [sa skupa] "Zdravstvena zaštita i reprodukcija životinja" : 17-23.10.2020. / [urednik Marko Cincović]. - Novi Sad : Poljoprivredni fakultet, 2020 (Beograd : Donatgraf). - 173 str. : ilustr. ; 25 cm

Tiraž 500. - Bibliografija uz svaki rad. - Rezime na engl. jeziku uz svaki rad.

ISBN 978-86-7520-490-9

а) Домаће животиње - Здравствена заштита - Зборници б) Домаће животиње -
Репродукција - Зборници

COBISS.SR-ID 20563721

PROGRAMSKI ODBOR

Prof.dr Marko Cincović, predsednik

Prof.dr Branislava Belić, Prof.dr Nikolina Novakov, Prof.dr Romeo Teodor Cristina, prof.dr Radojica Đoković, Prof.dr Jože Starič, Prof.dr Dragica Stojanović, Prof.dr Bojan Toholj, Prof.dr Ramiz Ćutuk, Doc.dr Jožica Ježek, Prof.dr Aleksandar Potkonjak, Prof.dr Marko Pećin, Doc.dr Andrija Musulin, Doc.dr Mihajlo Erdeljan, Prof.dr Nada Plavša, Prof.dr Božidar Savić, Prof.dr Ivan Stančić, Prof.dr Ivana Davidov, Prof.dr Plamen Trojačanec, Prof.dr Miodrag Radinović, prof.dr Mario Kreszinger, Doc.dr Ognjen Stevančević, Doc.dr Nenad Stojanac, Prof.dr Zdenko Kanački, Prof.dr Slobodan Stojanović, Doc.dr Marija Pajić, Doc.dr Stanislav Simin, Doc.dr Zorana Kovačević.

ORGANIZACIONI ODBOR

Dr vet.med.spec. Bojan Blond, predsednik

dr sc. Mira Majkić, dr vet. med. Miloš Jovičić, dr vet. med. spec. Vladimir Ćitaković, dr vet. med. Saša Marković, dr vet. med. Zoran Knežević, dr vet. med. Goran Đmura, dr vet. med. spec. Ivan Jeremić, dr vet. med spec. Marko Katić.



UTICAJ APLIKACIJE NIACINA NA RAZVOJ INFLAMACIJE I METABOLIZAM HOLESTEROLA KOD KRAVA U RANOJ LAKTACIJI

Kosta Petrović^{a*}, Dragica Stojanović^b, Taliya Hristovska^c, Filip Štrbac^b

^aPoljoprivredna škola sa domom učenika Futog

^bDepartman za veterinarsku medicinu, Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

^cVeterinarski fakultet Bitolj, Makedonija.

*Autor za kontakt: kostapetrovic84@gmail.com

Sažetak

Cilj ovog rada je da se utvrdi uticaj niacina na metabolizam holesterola i ispita kako se istraživani uticaj odražava na zapaljenske procese i funkcionalni status jetre kod krava u ranoj laktaciji. Ogled je izvršen na 30 krava Holštajn-frizijske rase: 15 koje su primale niacin i 15 krava u negativnoj kontroli. Niacin je aplikovan u periodu dve nedelje pre i dve nedelje posle teljenja. Krv je uzimana venepunkcijom v.coccigea kod krava u periodu pre jutarnjeg hranjenja, u momentu teljenja, potom jednu i dve nedelje nakon teljenja. Aplikacija niacina dovodi do smanjenja koncentracije tumor necrosis factor alpha (TNF- α), haptoglobina i nonesterified fatty acid (NEFA), dok na vrednosti fibrinogena nije pokazao značajan efekat. Aplikacija niacina povećava vrednost holesterola, albumina i smanjuje vrednost bilirubina, što je znak boljeg funkcionalnog stanja hepatocita. Niacin pored antilipolitičkog efekta, pokazuje i antiinflamatorni efekat koji može biti značaj mehanizam u zaštiti hepatocita u ranoj laktaciji kod mlečnih krava. Od velikog značaja se pokazao uticaj niacina na TNF- α , jer ovaj citokin kontroliše korelaciju između lipolize i metabolizma holesterola sa inflamatornim odgovorom, posmatrano kroz indeks funkcionalnog statusa jetre.

Ključne reči: krave, holesterol, jetra, niacin, tumor necrosis factor alpha.

Abstract

The aim of this study is to determine the effect of niacin on cholesterol metabolism and functional liver status in cows in early lactation. The experiment was performed on 30 Holstein-Friesian cows: 15 receiving niacin and 15 cows in negative control. Niacin was administered for two weeks before and two weeks after calving. Blood was taken by venipuncture of v.coccigea in cows before feeding in the morning, at the time of calving, and then one and two weeks after calving. Niacin administration reduced the concentration of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), haptoglobin and nonesterified fatty acid (NEFA), while it showed no significant effect on fibrinogen values. Niacin administration increases cholesterol, albumin, and bilirubin levels, which is a sign of a better functional state of hepatocytes. Niacin, in addition to its antilipolitic effect, also exhibits an anti-inflammatory effect, which may be a significant mechanism in the protection of hepatocytes in early lactation in dairy cows. The influence of niacin on TNF- α has been shown to be of great importance, as this cytokine controls the correlation between lipolysis and cholesterol metabolism with an inflammatory response, viewed through an index of liver functional status.

Key words: cows, cholesterol, liver, niacin, tumor necrosis factor alpha.

Uvod

U peripartalnom periodu kod krava razvija se stanje metaboličkog stresa koji se karakteriše smanjenim unosom hrane, negativnim energetske bilansom, povećanom lipolizom i ketogenezom i razvojem insulinske rezistencije (Sundrum, 2015; Cincović i sar., 2018; Lakić i sar., 2018). Povećana lipoliza kod krava može dovesti do odpuštanja veće količine proinflamatornih citokina iz masnog tkiva koji se nazivaju adipokini, a najvažniji je tumor nekroza faktor alfa (TNF- α) (Sordillo i Raphael, 2013).

Jetra je glavni organ metabolizma u ranoj laktaciji gde se prerađuje višak masti, a lipidna peroksidacija i izražena ketogeneza pored zamašćenja jetre, mogu pokrenuti i inflamatorni odgovor. Ohtuska i sar. (2001) su primetili povećanu aktivnost TNF- α u serumu kod krava sa umerenim do teškim sindromom masne jetre (Ohtuska i sar., 2001). Koncentracije haptoglobina i serum amiloida A su povećane u plazmi kod krava kod kojih se razvila masna jetra (Ametaj i sar., 2005). Bertoni i sar. (2008) su potvrdili da kod krava koje su klasifikovane kao krave sa visokim inflamatornim indeksom postoji viša vrednost bilirubina, AST, GGT i niža vrednost albumina i holesterola, što ukazuje na biohemijski profil masne jetre. Trevisi i sar. (2009) su potvrdili da inflamatorni medijatori direktno izazivaju metaboličke promene, tako što su vršili peroralnu aplikaciju interferon- α tokom poslednje 2 nedelje gestacije, što je dovelo do inflamacije jetre i oslobađanja proteina akutne faze.

Niacin ispoljava antilipolitički efekat i dovodi do smanjenja insulinske rezistencije u ranoj laktaciji i utiče pozitivno na funkcionalni status jetre (Cincović i sar., 2018a; Titgemeyer i sar., 2011). Antilipolitički efekat nikotinska kiselina ostvaruje posredstvom nikotinskog receptora GPR109A, dok nikotinamid ima malu mogućnost vezivanja za GPR109A receptor (Gille i sar., 2008). Aktivacijom GPR109A receptora, inhibira se aktivnost adenilat ciklaze, posledično se inaktiviraju proteinkinaza A i smanji fosforilacija hormon osetljive lipaze te se lipoliza smanjuje (Offermanns, 2006). Davanje antiinflamatornih lekova u peripartalnom periodu takođe dovodi do smanjenja lipolize i stabilizacije funkcionalnog statusa jetre (Kovačević i sar., 2019). Uzimajući u obzir da je lipoliza pokretač inflamatornog odgovora, a da niacin ima antilipolitičko dejstvo, te čuva holesterol, otvara se mogućnost i antiinflamatornog delovanja niacina (Li i sar., 2017).

Materijal i metode

Krave i menadžment - Oglad je izvršen na 30 krava Holštajn-frizijske rase u drugoj i trećoj laktaciji, bez znakova poremećaja zdravlja, uz proizvodnju mleka 7500 \pm 950 litara. Krave su gajene u slobodnom sistemu, na dubokoj prostirci, ali se u tranzicionom periodu bile u porodilištu, gde je postojao vezani sistem. Ishrana krava je obročna, dok je u porodilištu posle partusa bila po volji. Krave su hranjene miksovanim obrokom kojim se zadovoljavaju kompletne potrebe krava. Krave uzimaju vodu ad libitum. Obrok za krave u ranoj laktaciji se pravi da zadovolji sledeće standarde: proteini (17,5-19,5% SM sirovih proteina, 30-33% razgradivih proteina od ukupnih, 35-40% nerazgradivih proteina od ukupnih); ugljeni hidrati (ADF minimum 17-21%, NDF minimum 28-31%, NDF iz kabaste hrane minimum 18-23%, nestrukturani ugljeni hidrati 35-42%, nivo suve materije iz kabaste hrane minimum 40-45%); energija (NEL 7-7,4 MJ/kg suve materije obroka); masti u obroku 5-7%.

Aplikacija niacina – Niacin je aplikovan putem hrane per os. Korišćen je Rovimix®Niacin u dozi koja omogućuje dostupnost u crevima oko 6-12g niacina/dan (60-120g krava/dan u hrani), što se u predhodnim istraživanjima pokazalo kao optimalna biološka koncentracija. Niacin je aplikovan u periodu dve nedelje pre i dve nedelje posle teljenja.

Uzorkovanje krvi – Krv je uzimana venepunkcijom v.coccigea kod krava u periodu pre jutarnjeg hranjenja kako bi se izbegao prandijalni efekat na vrednost metabolita. Krv je uzeta u momentu teljenja, potom jednu i dve nedelje nakon teljenja. Uzorci krvi za ispitivanje biohemijskih parametara su sakupljeni u desetomililitarske epruvete sa gel separatorom (BD Vacutainer® SST II Advance, BD Plymouth, UK) koji u sebi sadrži silikon koji je activator koagulacije i gel koji predstavlja barijeru između koaguluma i seruma nakon centrifugiranja. Uzeta krv je u najkraćem roku obrađena u laboratoriji.

Određivanje parametara u krvi – Biohemijske analize krvi određene su na automatskom spektrofotometru Chemray (Rayto, PRC). Koncentracija NEFA, albumina, holesterola i bilirubina određena je standardnim kolorimetrijskim kitovima proizvođača Biosystem (Spain). Faktor nekroze tumora-alfa (TNF- α), haptoglobin i fibrinogen određeni su pomoću standardnih kitova proizvođača Cloud-Clone Corp i očitani na ELISA reader (Rayto, PRC).

Holesterol – Holesterol se određuje posle enzimatske hidrolize holesterol estera pod dejstvom holesterol esteraze, kada se dobija holesterol i masne kiseline. Izdvojeni holesterol se oksidiše pod dejstvom dodat

holesterol-oksidaze, kada se formira vodonik-peroksid. Vodonik peroksid reaguje sa fenolom i 4-aminoantipirinom pod dejstvom peroksidaze dajući obojeni kvinoneimin.

Rezultati

Aplikacija niacina dovodi do smanjenja koncentracije TNF- α , haptoglobina i NEFA, a porasta koncentracije holesterola i albumina, dok na vrednosti fibrinogena nije pokazao značajan efekat. Aplikacija niacina povećava vrednost albumina, holesterola i smanjuje vrednost bilirubina, uz povećanje vrednosti LFI (indeks jetrine funkcionalnosti), što je znak boljeg funkcionalnog stanja hepatocita. Nađena je pozitivna korelacija TNF- α sa fibrinogenom, haptoglobnom i NEFA, a negativna korelacija sa holesterolom i albuminom, što potvrđuje značaj albumina kao negativnog proteina akutne faze i ulogu lipolize u razvoju inflamacije kod krava u ranoj laktaciji. Holesterol negativno korelira sa vrednostima TNF- α , haptoglobinom i NEFA. Korelacija između holesterola i albumina sa haptoglobinom je kontrolisana preko TNF alfa, što ukazuje da antilipolitički efekat niacina ima direktan uticaj na antiinflamatorni efekat niacina, te združeni mogu biti dominantan način u zaštiti jetre.

Grafikon 1: Dijagram rasturanja – grafički prikaz korelacije u funkciji aplikacije niacina (NIACIN – zeleno, NEGATIVNA KONTROLA-plavo)

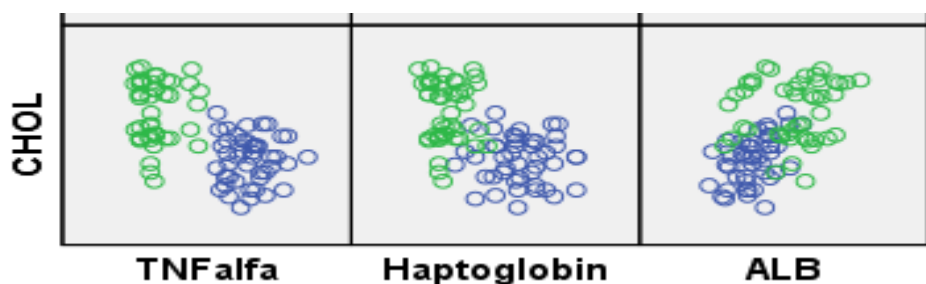
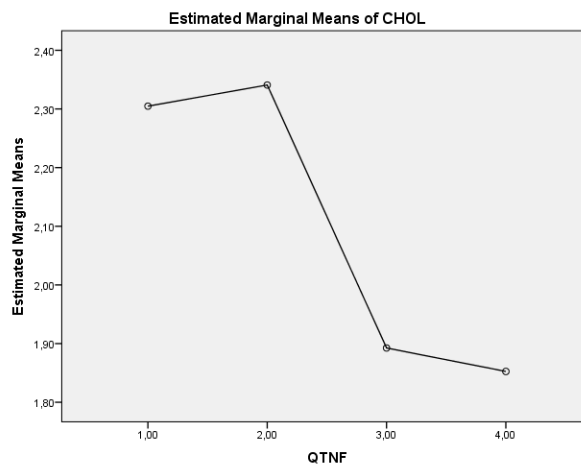


Tabela 1: Uticaj aplikacije niacina na vrednost ispitivanih parametara

	Nedelja	Niacin	Kontrola	SEM	Uticaj niacina
TNF- α	0	0,24	0,39	0,004	p<0,01
	1	0,28	0,52		
	2	0,27	0,61		
Haptoglobin	0	0,39	0,76	0,012	p<0,01
	1	0,44	0,82		
	2	0,47	0,89		
Albumin	0	39,1	32,2	0,42	p<0,01
	1	37,82	31,5		
	2	38,9	33,6		
Chol	0	1,82	2,05	0,024	p<0,01
	1	1,93	2,19		
	2	2,08	2,41		

Grafikon 2: Uticaj aplikacije niacina i vrednosti TNFalfa na vrednost holesterola kod krava u ranoj laktaciji.



Diskusija

Tranzicija iz perioda mirovanja mlečne žlezde, stanja potpune zasušenosti ili neaktivnosti u stanje laktacije predstavlja kritični period za metabolizam mlečnih krava, posebno za lipide, jer se naglo počnu mobilisati telesne rezerve masti. Zbog ove činjenice metabolizam masti, samim tim i holesterola ispitivan je u brojnim studijama sprovedenim na ljudima, oglednim životinjama i mlečnim kravama. Naime kod mlečnih krava važan metabolički poremećaj koji se dovodi u vezu sa povećanom mobilizacijom i metabolizmom masti je masna jetra (Grummer, 1993). Posebno tokom peripartalnog perioda metabolisanje masti je prvenstveno odgovorno za povećanje energije, te se jetra sve više opterećuje slobodnim masnim kiselinama, NEFA i njihovom daljom oksidacijom ili reesterifikacijom u trigliceride (Grummer, 1993). Prema podacima iz literature zabeležena je smanjena koncentracija holesterola, a povećana koncentracija bilirubina kod krava u peripartalnom periodu (Đoković i sar., 2014). Povišena koncentracija bilirubina se dovodi u vezu sa puerperalnom ketozom, dok je deficit holesterola posledica metaboličkih poremećaja (Đoković i sar., 2014). U našem istraživanju je nađen negativan korelacijski odnos između albumina i ukupnog bilirubina sa jedne strane, dok je koncentracija između albumina i holesterola bila pozitivna. Oba nalaza govore u prilog pretpostavci o dobroj očuvanosti funkcije jetre i sinteze holesterola, te hepatoprotektivnoj funkciji primenjenog niacina. Niže koncentracije ukupnog bilirubina se mogu objasniti manjim stepenom zamašćenja jetre sa NEFA i BHB. Kod ljudi glavni nosioci holesterola u krvi su lipoproteini niske gustine (LDL), oni prenose holesterol od jetre do perifernih tkiva. Suprotno ovom procesu, povratak holesterola iz ekstrahepatičnog tkiva u jetru se odvija preko lipoproteina visoke gustine (HDL), obrnutim procesom transporta. Ključni enzimi odgovorni za biosintezu holesterola su: 3-hidroksi-3-metilgliceril-CoA sintetaza (HMGCS1) i 3-hidroksi-3-metilgliceril-CoA reduktaza (HMGCR), uvek sa uzajamnom reakcijom, jer HMGCS proizvodi supstrat za HMGCR redukciju (Horton i sar., 1998). Većina sprovedenih studija je pokazala da se aktivnost ovih enzima kod mlečnih krava više ispoljava tokom rane laktacije, nego li u periodu kasnog graviditeta. Naime sintezu sterola kontrolišu sterol regulatorni element-vezujući faktori (SREBF-2), a sami se sintetišu u okviru membrane endoplazmatskog retikuluma. U slučaju niskog nivoa holesterola mogu se desiti modifikacije SREBF-a, koje dalje menjaju efekat SREBF-a sa ciljem povećanja sinteze holesterola, jedino se ne menja ekspresija mRNA. Naime kada je nivo holesterola nizak, SREBF kontrolišući faktori migriraju iz endoplazmatskog retikuluma u Goldžijev aparat, gde se nalaza target mesta preko kojih SREBF aktiviraju ciljne gene (Desvergen i sar., 2006). Neke studije navode da se na kraju graviditeta, pred neposredni početak laktacije povećava nivo m-RNA i SREBF-2 za koje se veruje da učestvuju u regulaciji biosinteze holesterola. Uočeno je da postoji pozitivna korelacija između ekspresije mRNA i SREBF-2 sa ekspresijom

HMGCR i HMGCS-1 a sve jasno ukazuje na pojačanu sintezu holesterola na samom početku laktacije. Pojedinačne frakcije lipoproteina u kojima lipidni deo sačinjava holesterol (VLDL, LDL, HDL) su značajno smanjene u periodu početka laktacije. Tokom rane laktacije i negativnog energetskog bilansa u jetri se iz NEFA pojačano sintetisuje trigliceridi a za njihovu evakuaciju iz jetre potreban je VLDL lipoprotein. Stoga je na početku laktacije sekrecija VLDL iz jetre smanjena, a trigliceridi se duže zadržavaju zbog manjka VLDL-a. U našem radu kod ispitivanja korelacije između holesterola sa TNF- α i haptoglobinom pokazana je negativna korelacija sa VLDL dok albumin sasvim suprotno, ima pozitivnu korelaciju sa holesterolom (grafikon 1). Ubrzo se iz ovakvog stanja razvije masna jetra (Gross i sar., 2013), iz ovga se jasno vidi da holesterol može biti ograničavajući faktor sinteze VLDL-a (Loor i sar., 2007). Da bi se holesterol sintetisao u dovoljnoj meri i učestvovao u izgradnji lipoproteina direktno zavisi od prisustva HMGCR i HMGCS-1. Smanjena koncentracija LDL-a u plazmi na početku laktacije, može biti posledica smanjene sinteze VLDL u jetri, jer LDL nastaje iz VLDL estara holesterola. Fosfolipidni transfer protein ima različite fiziološke funkcije, a najvažnija je prevođenje fosfolipida HDL iz VLDL (Tall i sar., 1985). Fosfatidilholini koji su inače frakcija fosfolipida, su esencijalne komponente za solubilizaciju holesterola (Rao i sar., 1997). Poznato je da, je jetra centralni organ metabolizma, te se tako i holesterol iz perifernih tkiva doprema u jetru gde služi kao glavna komponenta u sintezi HDL-a (Vaughan i Oram, 2006). Adenozin-trifosfat je vezujući transporter za periferni ćelijski holesterol, te tako smanjuje višak holesterola u organizmu otpremanjem u jetru na dalje metabolisanje. Druga studija je pokazala da insulin takođe ima indirektan uticaj na holesterol tako što povećava HMGCR in vitro (Bhasker i Fridemann, 2008), a kod pacova sa dijabetesom egzogeno aplikovani insulin je potpuno obnovio nivo HMGCR (Ness i sar., 1994). Međutim kada je reč o mlečnim kravama, ovi nalazi nisu potvrđeni niti ima analogije sa uticajem insulina na nivo HMGCR i HMGCS1, kao što je kod pacova. Poznato je da kod krava sem laktoze, glavni izvor energije za tele upravo čine mlečne masti, od kojih su trigliceridi sa udelom od (97-98%), dok je holesterol prisutan samo (0,5%), (Bitman i Wood, 1990). Samo mali deo holesterola mleka, potiče od de-novo sinteze u mlečnoj žlezdi, mnogo je izraženiji unos holesterola iz krvi (Long i sar., 1980).

Zaključak

Na početku laktacije nivo holesterola u krvi opada, jer deo odlazi u mlečnu žlezdu. Niacin dovodi do porasta vrednosti holesterola uz opadanje vrednosti inflamatornih parametara. Zbog svega navedenog niacin pokazuje hepatoprotektivnu ulogu.

Zahvalnost

Rad je deo projekta “Značaj određivanja i klinička evaluacija serumskog faktora nekroze tumora alfa (TNF- α) u proceni inflamatornog odgovora preživara i pasa” finansiranog od strane Pokrajinskog sekretarijata za visoko obreazovanje i naučno-istraživačku delatnost AP Vojvodine.

Literatura

1. Ametaj B.N., Bradford B.J., Bobe G., Nafikov R.A., Young J.W., Beitz D.C. (2005): *Strong relationships between mediators of the acute phase response and fatty liver in dairy cows. Canadian Journal of Animal Science, 85(2): 165-175.*
2. Bhasker, C. R., and T. Friedmann. 2008. *Insulin-like growth factor-1 coordinately induces the expression of fatty acid and cholesterol biosynthetic genes in murine C2C12 myoblasts. BMC Genomics 9:535.*
3. Bitman, J., and D. L. Wood. 1990. *Changes in milk fat phospholipids during lactation. J. Dairy Sci. 73:1208–1216.*
4. Bertoni G., Trevisi E., Han X. and Bionaz M. *Effects of inflammatory conditions on liver activity in puerperium period and consequences for performance in dairy cows. J. Dairy Sci. 91(9): 3300-3310, 2008.*
5. Cincović, M. R., Đoković, R., Belić, B., Lakić, I., Stojanac, N., Stevančević, O., & Staničkov, N. (2018). *Insulin resistance in cows during the periparturient period. Acta Agriculturae Serbica, 23(46), 233-245.*

6. Cincović, M., Hristovska, T., & Belić, B. (2018a). Niacin, Metabolic Stress and Insulin Resistance in Dairy Cows. In *B Group Vitamins-Current Uses and Perspectives*. IntechOpen.
7. Desvergne, B., L. Michalik, and W. Wahli. 2006. Transcriptional regulation of metabolism. *Physiol. Rev.* 86:465–514.
8. Đjokovic R., Cincovic M., Kurcubic V., Petrovic M., Lalovic M., Jasovic B. and Stanimirovic Z. *Endocrine and Metabolic Status of Dairy Cows during Transition Period. Thai J Vet Med.* 44 (1): 59-66, 2014.
9. Gille A., Bodor E.T., Ahmed K., Offermanns S.: Nicotic acid: Pharmacological effects and mechanisms of action. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 48:79-106, 2008
10. Gross, J. J., F. J. Schwarz, K. Eder, H. A. van Dorland, and R. M. Bruckmaier. 2013. Liver fat content and lipid metabolism in dairy cows during early lactation and during a mid-lactation feed restriction. *J. Dairy Sci.* 96:5008–5017.
11. Grummer, RR. 1993. Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 76:3882–3896.
12. Horton, J. D., I. Shimomura, M. S. Brown, R. E. Hammer, J. L. Goldstein, and H. Shimano. 1998. Activation of cholesterol synthesis in preference to fatty acid synthesis in liver and adipose tissue of transgenic mice overproducing sterol regulatory element-binding protein-2. *J. Clin. Invest.* 101:2331–2339.
13. Kovačević, Z., Stojanović, D., Cincović, M., Belić, B., Davidov, I., Stojanac, N., Galfi, A. (2019). Effect of postpartum administration of ketoprofen on proinflammatory cytokine concentration and their correlation with lipogenesis and ketogenesis in Holstein dairy cows. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 22(3), 609-615.
14. Lakić, I., Cincović, M. R., Belić, B., Đoković, R., Majkić, M., Petrović, M. Ž., & Nikolić, S. (2018). Lipolysis and ketogenesis in cows in early lactation. *Acta Agriculturae Serbica*, 23(46), 265-276.
15. Li, Z., Li, X., Lin, S., Chen, Y., Ma, S., Fu, Y., Wei C., Xu, W. (2017). Nicotinic Acid Receptor GPR109A Exerts Anti-Inflammatory Effects Through Inhibiting the Akt/mTOR Signaling Pathway in MIN6 Pancreatic β cells. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 47(6), 729-737.
16. Long, C. A., S. Patton, and R. D. McCarthy. 1980. Origins of the cholesterol in milk. *Lipids* 15:853–857.
17. Loor, J. J., R. E. Everts, M. Bionaz, H. M. Dann, D. E. Morin, R. Oliveira, S. L. Rodriguez-Zas, J. K. Drackley, and H. A. Lewin. 2007. Nutrition-induced ketosis alters metabolic and signaling gene networks in liver of periparturient dairy cows. *Physiol. Genomics* 32:105–116.
18. Ness, G. C., Z. Zhao, and L. Wiggins. 1994. Insulin and glucagon modulate hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity by affecting immunoreactive protein levels. *J. Biol. Chem.* 269:29168–29172.
19. Offermanns S.: The nicotinic acid receptor GPR109A (HM74A or PUMA-G) as a new therapeutic target. *Trends. Pharmacol. Sci.* 27 (7):384-390, 2006.
20. Ohtsuka H., Koiwa M., Hatsugaya A., Kudo K., Hoshi F., Itoh N., Yokota H., Okada H. and Kawamura S. (2001): Relationship between serum TNF activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver. *J. Vet. Med. Sci.* 63:1021-1025.
21. Rao, R., J. J. Albers, G. Wolfbauer, and H. J. Pownall. 1997. Molecular and macromolecular specificity of human plasma phospholipid transfer protein. *Biochemistry* 36:3645–3653.
22. Sordillo L.M., Raphael W. (2013): Significance of Metabolic Stress, Lipid Mobilization, and Inflammation on Transition Cow Disorders. *Vet Clin Food Anim*, 29, 267–278.
23. Sundrum A: Metabolic Disorders in the Transition Period Indicate that the Dairy Cows' Ability to Adapt is Overstressed. *Animals* 2015, 5: 978-1020.
24. Tall, A. R., S. Krumholz, T. Olivecrona, and R. J. Deckelbaum. 1985. Plasma phospholipid transfer protein enhances transfer and exchange of phospholipids between very low density lipoproteins and high density lipoproteins during lipolysis. *J. Lipid Res.* 26:842–851.
25. Titgemeyer E., Spivey K., Mamedova L., Bradford B.: Effects of pharmacological amounts of nicotinic acid on lipolysis and feed intake in cattle. *Int. J. Dairy Sci.* 6:134–141, 2011.
26. Trevisi E., M. Amadori A. M. Bakudila and G. Bertoni. Metabolic changes in dairy cows induced by oral, low-dose interferon-alpha treatment. *J. Anim Sci.* 87(9):3020-3029, 2009.
27. Vaughan, A. M., and J. F. Oram. 2006. ABCA1 and ABCG1 or ABCG4 act sequentially to remove cellular cholesterol and generate cholesterol-rich HDL. *J. Lipid Res.* 47:2433–2443.