

ODREĐENI MINERALI IZ HRANE I ZDRAVSTVENO STANJE VIMENA MLIJEČNIH KRAVA

CERTAIN DIETARY MINERALS AND UDDER HEALTH IN DAIRY COWS

D. Đud, S. Lončar, M. Đidara, Marcela Šperanda

Pregledni znanstveni članak - Review scientific paper
Primijeno- Received: 04. srpanj – July 2023

SAŽETAK

Mastitis, upala mliječne žlijezde jedna je od tri glavne bolesti koje utječu na profitabilnost proizvođača mlijeka i najskuplja bolest intenzivnog mliječnog govedarstva. Ekonomski gubici nastaju zbog odbacivanja mlijeka, povećanog izlučenja krava, troškova lijekova, rada veterinarima i rada samih stočara. Međutim, sve je više dokaza da hranidba može imati značajan učinak na imunost sustav, čime utječe na incidenciju infekcije i tijek mastitisa. Glavni utjecaj hranidbe na zdravlje vimena je putem supresije imunost sustava. Loš sastav obroka ne uzrokuje mastitis, ali može olakšati bakterijama da se udomaće u mliječnoj žlijezdi, što rezultira povećanom stopom mastitisa. Mliječna žlijezda krava često je izložena potencijalnim patogenima, ali većina krava ne dobije mastitis jer je njihov imunost sustav adekvatan da spriječi infekciju. Cilj ovog rada je rasvijetliti povezanost između određenih minerala iz hrane i mastisa u mliječnim kravama. Minerali dokazano imaju učinak na proizvodnju i reprodukciju, a njihov nedostatak može rezultirati imunostupresijom. Minerali koji utječu na zdravlje vimena su: selen, bakar, cink, kalcij, fosfor, magnezij, sumpor, mangan i molibden.

Ključne riječi: mliječne krave, imunost sustav, mastitis, hranidba, minerali

UVOD

Mastitis se smatra jednom od najskupljih bolesti mliječnih krava koja uzrokuje velike gubitke u mliječnoj industriji. Gubici se ne odnose samo na ekonomske gubitke, uključujući kvalitetu i količinu mlijeka, upotrebu antibiotika i dodatni rad, već se odnose na dobrobit životinja i javno zdravlje. Etiologija upale vimena uglavnom se povezuje s bakterijama, najčešće iz roda stafilokoka i streptokoka, iako virusi, gljivice i alge također mogu uzrokovati mastitis. Štoviše, čimbenici kao što su genotip, okoliš-

ni uvjeti, sastav hrane i dodaci hrani također mogu utjecati na pojavu mastitisa i njegov tijek (Abebe i sur., 2016.).

Hranidba može imati značajan učinak na imunost sustav čime utječe na stopu pojavnosti infekcije i težinu mastitisa. Silaža loše kvalitete negativno utječe na imunost sustav životinje. Pregrijani proteini i šećeri iz silaže mogu ubiti bijele krvne stanice koje imaju značajnu ulogu u zaštiti vimena. Bakterije roda *Pseudomonas* i *Proteus* mogu preživjeti čak i visoke temperature proizvedene u silaži,

Dalibor Đud, dr. vet. med., e-mail: dalibor.djud@mps.hr, orcid.org/0000-0001-6027-153X Ministarstvo poljoprivrede, Grada Vukovara 78, Zagreb, Hrvatska; Saša Lončar, mr. ing. agr., e-mail: sasa.loncar@agroinvestgrupa.hr, PP Orahovića, Pustara 1, 33513 Zdenci, Hrvatska; izv. prof. dr.sc. Mislav Đidara, e-mail: mdidara@fazos.hr, orcid.org/0000-0002-0748-1228, prof. dr. sc. Marcela Šperanda, e-mail: marcela.speranda@fazos.hr, orcid.org/0000-0003-0785-5485; Fakultet agrobiotehničkih znanosti Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Vladimira Preloga 1, 31000 Osijek, Hrvatska

a silaža kontaminirana ovim mikroorganizmima može biti izvorom mastitisa. Mahunarke, posebice lucerna, bogate su estrogenim tvarima čija koncentracija varira, ovisno o zrelosti biljke. Kada se mliječnim kravama daje hrana bogata fitoestrogenima, ovi se mogu razgraditi u spojeve bez estrogene aktivnosti ili proći kroz burag i crijeva te se izlučiti izmetom i urinom. Međutim, mogu se prenijeti i u mlijeko (Tucker i sur., 2010.). Siliranjem mahunarki ne smanjuju se estrogena svojstva koja su odgovorna za razvoj mastitisa.

Uloga minerala u životinjskom organizmu proučava se stoljeće, ali u novije vrijeme jasnije se razumiju složeni mehanizmi transporta kroz membranu i njihova ugradnja u funkcionalne enzimske sustave. Minerale možemo podijeliti u dvije skupine s obzirom na njihovu koncentraciju u organizmu: makrominerali koji su u organizmu životinja prisutni u relativno visokim koncentracijama i minerale u tragovima ili mikroelemente koji se u organizmu nalaze u relativno malim količinama. Nedostaci minerala uglavnom su povezani s karakterističnim metaboličkim poremećajima kao što su poslijeporođajna hipokalcemija (mliječna groznica), hipofosfatemija i hipomagnezijemija. Poznato je da svaki nedostatak minerala dovodi do imunosupresije (Weiss, 2017.), a što je dobro poznati predisponirajući čimbenik za pojavu zaraznih bolesti uključujući i mastitis. Minerali koji mogu utjecati na zdravlje vimena su: selen, bakar, cink, kalcij, fosfor, magnezij, sumpor, mangan i molibden. Analizom dosadašnjih dostupnih istraživanja vidljiv je njihov značajan utjecaj na imunostanovni sustav mliječnih krava. Nedostatak ovih minerala neizbježno povećava rizik od pojave mastitisa kod mliječnih krava.

MAKROMINERALI I NJIHOVA POVEZANOST SA ZDRAVLJEM VIMENA

Magnezij (Mg)

Metaboličke bolesti u stadima visokoproduktivnih mliječnih krava i dalje su njihov glavni zdravstveni problem. Unatoč sve preciznijem balansiraju krmne smjese i primjeni usmjerene prevencije, jedan od čestih poremećaja homeostaze minerala je nedostatak magnezija. Kronični oblik ovog nedostatka često uzrokuje veće financijske gubitke nego klinički ili subklinički oblici. Magnezij ima ključnu ulogu u metabolizmu stanica i djeluje kao kofaktor za preko

300 enzima uključujući alkalnu fosfatazu, fosfomnoesterazu, pirofosfatazu i glikolitičke enzime kao što su heksokinaza, fosfoglukomutaza, fosfofruktozinaza, fosfoglicerat kinaza, fosfoglicerat mutaza i enzima uključenih u ciklus limunske kiseline poput kompleksa piruvat dehidrogenaze ili izocitrat dehidrogenaze (Gröber i sur., 2015.). Za funkcioniranje Na⁺/K⁺ pumpe potrebna je odgovarajuća intracelularna koncentracija magnezija. Primarno mjesto apsorcije Mg²⁺ je burag i na nju može utjecati vrsta hrane i vrsta krmne (Martens i sur., 2019.). Hipomagnezijemija u akutnom ili subakutnom obliku najčešće se očituje simptomima poremećenog apetita, hiperaktivnosti, psihomotorne agitacije i smanjenom proizvodnjom mlijeka. Kronični nedostatak magnezija karakteriziraju nespecifični simptomi, kao što su promjenjiv apetit, smanjena količina mlijeka, hromost, reproduktivni problemi i povećana osjetljivost na infekcije. Što se tiče imunostanovnog sustava, magnezij je sastavni dio urođenog imunostanovnog odgovora, tj. sustava komplementa kao i properdina. Prema našim saznanjima, gotovo da i nema radova koji se tiču magnezija i njegove uloge u imunostanovskom sustavu goveda, međutim, mnoga su istraživanja provedena na glodavcima. Neka istraživanja upućuju na to da je pojačan upalni odgovor posljedica nedostatka magnezija te da bi smanjena izvanstanična razina magnezija mogla biti odgovorna za aktivirano stanje imunostanovnih stanica. Weglicki i sur. (1992.), zabilježili su povećanje razine proupalnih citokina (IL-6, TNF- α) štakora kod kojih je provedena deprivacija magnezija u periodu od tri tjedna. Navedeno odgovara rezultatima studije koju su proveli Bussiere i sur. (2002.), koji su zabilježili povišenu razinu IL-6 i povećani broj polimorfonuklearnih stanica kod štakora s nedostatkom magnezija u usporedbi sa štakorima iz kontrolne skupine. Nadalje, postoje izvješća koja upućuju na povezanost između nedostatka magnezija i povećane prevalencije hromosti kod goveda (Jelinski i sur., 2018.). Abramowicz i sur. (2021.) na temelju istraživanja koje su proveli na 100 krava Holstein-frizijske pasmine utvrdili su da se tijekom hipomagnezijemije u mliječnim goveda javlja hemolitička normocitna normokromna anemija i eozinofilija. U svakom slučaju kada se takve promjene otkriju tijekom rutinskih hematoloških testova, navedeni autori smatraju da treba razmotriti pojavu nedostatka magnezija, osobito u njegovom kroničnom obliku. Također, navedeni autori su zaključili da tijekom dugotrajnog liječenja i suplemen-

tacije magnezijom hematološke promjene nestaju, pa je stoga potrebno nastaviti suplementaciju povećanom dozom magnezija dok se ne stabiliziraju svi hematološki parametri. Uzimajući u obzir rezultate ranije navedenih istraživanja, magnezij je važan čimbenik za imunološki sustav, no nije jasno djeluje li nedostatak magnezija sam po sebi kao proupalni čimbenik ili bolje rečeno rezultira imunosupresijom, koja zauzvrat potiče upalu. Stoga su potrebna daljnja istraživanja govoda kako bi se u potpunosti razumjela njegova uloga.

Kalcij (Ca)

Kalcij je jedan od najvažnijih minerala u tijelu životinja. On je ključni mineral o kojemu se vodi računa prilikom balansiranja obroka. Njegova važnost i uloga u tijelu najviše se očituje u izgradnji kostura i to u postotku od 99 %, dok ostala količina kalcija igra ekstracelularnu ulogu u podražljivosti živčanog sustava, kontrakciji mišića te aktivaciji imunskog sustava životinje. Kod krava deficit kalcija može se evidentirati u različitim stadijima proizvodnje što najviše ovisi o vrsti hrane koju dobivaju. Najveća potreba kod krava javlja se u periodu nakon teljenja kada je kravi potrebno dati povećane količine kalcija kako bi se njezin metabolizam vratio u prvobitno stanje. Telad ga dobiva preko mlijeka, ali nakon faze napanja, potrebno ga je implementirati u stočnu hranu kako bi telad i dalje imala izvor kalcija zbog izgradnje koštanog sustava. Kalcij sudjeluje u raznim funkcijama u organizmu, tvori strukturne komponente tijela i neophodan je za kontrakciju skeletne i glatke muskulature, uključujući sisni sfinkter, u kojem je učinkovita kontrakcija nakon mužnje ključna za sprječavanje ulaska mikroorganizama u vime (DeGaris i sur., 2008.). Kalcij je neophodan u procesu zgrušavanja krvi, stoga hipokalcijemija može rezultirati crvenkastom bojom mlijeka zbog mikrokrvarenja u mliječnim žlijezdama krava različitih mliječnih pasmina (Reinhardt i sur., 2011.).

Krave su relativno osjetljive na hipokalcemiju zbog velikih gubitaka ovog minerala u mlijeku, a presudno razdoblje za pojavu nedostatka kalcija 72 sata nakon porođaja. Klinički oblik hipokalcijemije poznat kao mliječna groznica ili puerperalna pareza, metabolički je poremećaj karakteriziran sniženom koncentracijom kalcija u serumu, obično ispod 1,5 mmol/L, i specifičnim kliničkim znakovima, uključujući produljeno ležanje, gubitak apetita, slabost mišića, tahikardiju i hipotermiju (Reinhardt

i sur., 2011.). Kimura i sur. (2006.) utvrdili su u krava jersey pasmine da se prije teljenja koncentracija kalcija smanjuje u mononuklearnim stanicama periferne krvi što dovodi do razvoja hipokalcemije, a to pridonosi imunosupresiji jer je kalcij ključan za aktivaciju stanica imunskog sustava. Meglia i sur. (2001.) zabilježili su smanjenje koncentracije nekoliko minerala, uključujući kalcij, u razdoblju oko teljenja kod švedskih mliječnih krava, što je povezano s nižim udjelom neutrofila koji sadržavaju adhezivne molekule (CD62L). Neki autori smatraju da je subklinička hipokalcemija važan čimbenik predispozicije za infekcije. Ducusin i sur. (2003.) primijetili su smanjenu fagocitnu aktivnost neutrofila holstein krava s hipokalcemijom u usporedbi s kravama koje su imale normalne vrijednosti sadržaja kalcija, dok su Hisaeda i sur. (2020.) zabilježili da je koncentracija kalcija u krvi bila značajno niža kod krava s perakutnim koliformnim mastitisom u usporedbi sa zdravim kravama. Zhang i sur. (2022.) utvrdili su da hranidba s 350 g/dan kalcijevog propionata može prevenirati hipokalcemiju i značajno povećati proizvodnju mlijeka, ali i povećati oksidativni stres kod mliječnih krava u ranom stadiju laktacije.

Fosfor (P)

Iako u hrani ima dovoljno fosfora, mnoge bolesti mogu uzrokovati manjak fosfora, što rezultira neravnotežom omjera kalcija i fosfora u tijelu. Stoga je vrlo važno dodati fosfor u proces uzgoja mužnih krava. Fosfor je bitan mineral koji kravama treba za dobro opće stanje, optimalno zdravlje papaka i plodnost. Krava treba fosfor za svoju otpornost, fizički rast, za razvoj fetusa i za optimalnu proizvodnju mlijeka. Većina fosfora potrebna je u proizvodnji mlijeka. Osim toga, fosfor je važan za funkciju buraga, stvaranje mikrobnih proteina i proizvodnju enzima. Optimalna razina fosfora dovodi do poboljšane plodnosti, boljeg unosa hrane, povećane proizvodnje mlijeka i zdravih kostiju. Kod uzgoja životinja, dovoljno fosfora može spriječiti deformaciju skeleta i osigurati optimalnu učinkovitost hrane. Fosfor je bitna komponenta nukleinskih kiselina (DNA i RNA) i sadržan je u visokoenergetskim spojevima kao što je ATP (Grünberg i sur., 2014.). Ovaj mineral je također uključen u puferiranje pH tjelesnih tekućina (fosfatni pufer). Imunosupresija koja se javlja u periodu oko teljenja dobro je poznat predisponirajući faktor za zarazne bolesti kao što su mastitis ili metritis tijekom perioda rane laktacije (Kehrli i sur., 1989.).

Istražujući imunološki sustav i otpornost na infekcije, Eisenberg i sur. (2019.) utvrdili su da hipofosfatemija negativno utječe na fagocitnu aktivnost i na broj granulocita u periodu tranzicije mliječnih krava holstein pasmine. Nadalje, u istraživanju koje su ranije proveli isti autori, granulociti porijeklom od krava koje su uzimale hranu s nedostatkom fosfora bili su manje održivi, ali fagocitna aktivnost im nije bila narušena. Mehanizam povezan s oslabljenom aktivnošću imunskih stanica kod krava s nedostatkom fosfora nije u potpunosti istražen. Izvješća o drugim životinjskim vrstama kao što su štakori sugeriraju da je sadržaj ATP-a u leukocitima obično niži u hipofosfatemičnim jedinki i to objašnjava njihovu smanjenu fagocitnu aktivnost i proliferaciju (Kiersztejn i sur., 1992.). Wächter i sur., (2022.) utvrdili su da ograničenje sadržaja fosfora u hranidbi mliječnih krava tijekom suhostaja na maksimalni unos od 20 g fosfora dnevno učinkovito i statistički značajno poboljšava homeostazu kalcija tijekom prvog tjedna laktacije te ublažava ozbiljnost i trajanje poslijeporođajne hipofosfatemije. Autori su zabilježili da ograničenje unosa fosfora tijekom suhostaja nije imalo izražene učinke na proizvodnju mlijeka u visoko produktivnih mliječnih krava. Zabrinutost u pogledu onečišćenja okoliša fosforom fekalnog podrijetla dovela je do zakonskih ograničavanja sadržaja fosfora u stajskom gnoju, čime se nametnula restriktivnija upotreba fosfora u hranidbi goveda

MIKROMINERALI KOJI UTJEČU NA ZDRAVLJE VIMENA

Bakar (Cu)

Bakar se smatra važnim dijelom enzimskih sustava koji štite stanice od toksičnih učinaka metabolita kisika nastalih tijekom fagocitoze. Neophodnim je za strukturna i katalitička svojstva enzima citokrom-c oksidaze, superoksid dismutaze, katehol oksidaze, ceruloplazmin i amin oksidaze. To je drugi najčešći metal u tijelu, odmah nakon cinka, i od ključne je važnosti za funkcioniranje cjelokupnog organizma. U određenim enzimima je neophodan za njihovu odgovarajuću funkciju (Suttle, 2010.). Također je uključen u sintezu kolagena i elastina, kao i u mijelinizaciju i proizvodnju hemoglobina (Oliveres i sur., 2019.). Bakar je sastavni dio ceruloplazmina koji olakšava apsorpciju i transport željeza. Kao modulator upalnog procesa, ceruloplazmin djeluje

kao protein akutne faze i njegove se vrijednosti u krvi povećavaju tijekom infekcija i drugih upalnih procesa. Nedostatak bakra u goveda najčešće je posljedica prisutnosti dijetetskih antagonista, poput sumpora, molibdena i željeza koji umanjuju njegovu bioraspoloživost. S obzirom na imunosni sustav i mikroorganizme koji uzrokuju mastitis, vjeruje se da bakar posjeduje antibakterijska svojstva. Reyes-Jara i sur. (2016.) utvrdili su da koncentracija bakra niža od 250 ppm inhibira rast uobičajenih uzročnika mastitisa kao što su bakterija *Escherichia coli* i koagulaza negativni stafilokoki. Zbog svoje antimikrobne aktivnosti bakreni pripravak može se smatrati pouzdanom alternativom otopinama za dezinfekciju (uranjanje). Kravama u laktaciji preporučeno je dodatak bakra u dozi od 11 mg/kg. Scaletti i sur. (2003.) proveli su istraživanje kod junica u prvoj laktaciji s ciljem procjene potencijalnog utjecaja bakra u hranidbi na povećanje otpornosti prema mastitisu izazvanom bakterijom *E. coli* u periodu 60 dana prije poroda do 42. dana laktacije. Prvoj skupini junica u hranu su dodali 6,5 ppm bakra, dok su drugoj skupini junica u hranu dodali 20 ppm bakrenog sulfata. Kod druge skupine junica kojima je u hranu dodano 20 ppm bakrenog sulfata, navedeni autori utvrdili su niži sadržaj bakterija i manji broj somatskih stanica u mlijeku 12, 18 i 48 sati nakon izazivanja mastitisa te blažu kliničku sliku 24 sata nakon pojave bolesti. Autori su zaključili da je dodatak bakra u hrani ublažio kliničke znakove eksperimentalno izazvanog mastitisa bakterijom *E. coli*, ali nije utjecao na trajanje upalnog procesa. Gakhar i sur. (2010.) primijetili su smanjenu učestalost postpartalnog mastitisa kod krava koje su dobivale bakar u usporedbi sa skupinom koja nije dobivala dodatak. Nedostaci bakra rezultiraju oslabljenom fagocitozom dok se antimikrobna svojstva bakra temelje na promjeni strukture bakterijskih lipida, proteina i DNA putem oksidacije (Willing i sur., 2018.).

Cink (Zn)

Cink je mikroelement koji ima ključnu ulogu u održavanju mikropopulacije buraga i sintezi proteina uključujući kolagen, glukagon, inzulin, kao i u sintezi DNA i RNA (Anchordoquy i sur., 2019.). On je esencijalni aktivator za najveći broj enzima uključujući alkalnu fosfatazu, karboanhidrazu, DNA i RNA polimerazu i (zajedno s bakrom) superoksid dismutazu, koja ima ključnu ulogu u antioksidativnim procesima (Suttle i sur., 2010.). Za stvaranje keratina

potreban je cink. Mliječna žlijezda je organ koji se formira iz kože te je cink neophodan za održavanje integriteta keratina koji oblaže sisni kanal. Cink ima značajan učinak na ekspresiju gena i stanični rast. Nekoliko je studija ispitalo učinak dodatka cink metionina na broj somatskih stanica i u većini slučajeva rezultiralo je statističkim i numeričkim smanjenjem njihovog broja. U nekim studijama zabilježeno je smanjenje broja somatskih stanica za oko 22 % (O'Rourke i sur., 2009.). Nasuprot tomu, Whitaker i sur. (1997.) nisu zabilježili učinak dodatka cinka u hrani na broj somatskih stanica. U istraživanju koje je proveo Popović (2004.) zamijenio je udio od 33 % anorganskog dodatka cinkovog sulfata s organskim cinkom (cink proteinat) u periodu od 45 dana prije teljenja do 100 dana nakon teljenja. Krave koje su primale organski cink imale su značajno niži broj somatskih stanica (62 670 naspram 116 440 stanica/ml). Spain i sur. (1993.) proveli su istraživanje u kojem su zamijenili udio od 50 % anorganskog cinka s organskim cinkom (cink proteinat) te su navedenim istraživanjem utvrdili da su krave imale znatno manje novih intramamarnih infekcija. Na temelju provedenih studija može se zaključiti da se organski oblici cinka bolje apsorbiraju i imaju učinkovitije djelovanje kod goveda. Weng i sur., (2018.) zabilježili su poboljšanje integriteta epitela vimena kod holstein krava nakon što su dobile pripravke cinka. Cink je ključan za razvoj i pravilnu funkciju stanica koje posreduju u urođenom imunitetu, kao što su neutrofilii. Nedostatak cinka kod urođenog imuniteta negativno utječe na migraciju neutrofila i makrofaga, fagocitozu i mikrobicidnost, kao i na integritet kože i sluznica (Palomares, 2022.). Nedostatak cinka također rezultira smanjenim stvaranjem T i B limfocita, glavnim staničnim komponentama urođenog imunskog odgovora. Nakon što prepoznaju napadača, stanice stvaraju specifične odgovore koji eliminiraju patogene ili stanice zaražene patogenima. Intaktni epitel vimena neprobojan za mikroorganizme smatra se urođenim dijelom imunskog sustava vimena.

Selen (Se)

Selen je polumetal koji se u životinjskim organizmima nalazi u relativno malim količinama, a kao dodatak hrani može poboljšati rast, reprodukciju i zdravstveni status goveda. Nedostaci selena mogu dovesti do usporavanja rasta teladi, imunosupresije i poteškoća u reprodukciji. Selen je uključen u antioksidacijsku obranu, regulaciju redoks stanja i

niz specifičnih metaboličkih putova. Kad je riječ o imunološkom sustavu, selen se nalazi u aktivnom središtu enzima glutation peroksidaze koji je odgovoran za redukciju H_2O_2 i slobodnog O_2 u H_2O te djeluje antioksidativno. Ima značajnu ulogu u zaštiti svih membrana od oksidativnog oštećenja. Dodatak selena može rezultirati pozitivnim kliničkim odgovorima u različitim stanjima s povećanim oksidativnim oštećenjima kao što je mastitis (Mehdi i sur., 2016.). Neka od provedenih istraživanja ukazuju na to da koncentracija selena može utjecati na svojstva neutrofila i njihovu sposobnost neutralizacije mikroorganizama. Neutrofilii se smatraju imunocitima koji igraju važnu ulogu tijekom fagocitoze u mnogim slučajevima pa i tijekom obrane od mikroorganizama koji napadaju mliječnu žlijezdu. Jing i sur. (2021.) utvrdili su da Se sudjeluje u mnoštvu selenoproteina koji su uključeni u signalizacijske egzozomske puteve kojima reguliraju ključne gene u mastitisu krava. Navedeni autori također su utvrdili da selen utječe na ekspresiju mRNA u egzozomima izvedenim iz MAC-T stanica (epitelne stanice mliječne žlijezde goveda) povezanih s imunitetom i upalnim putovima. Malbe i sur. (1995.) uspoređivali su učinke organskog selena (seleniziranog kvasca) i natrijevog selenita kod 100 mliječnih krava kojima su u hranu tijekom osam tjedana dodavali 0,2 ppm organskog selena ili natrijevog selenita. Autori su utvrdili da je u navedenom razdoblju (osam tjedana) selen u krvi porastao s početne razine (oko 5,6 mg/l) na 167 mg/L kod dodatka seleniziranog kvasca i na 91 mg/l kod dodatka natrijevog selenita. Bioraspoloživost seleniziranog kvasca (organskog selena) bila je bolja od natrijeva selenita, a dodavanje selena pokazalo je pozitivan učinak na zdravlje vimena. Postotak uzročnicima inficiranih četvrti vimena u skupini kojoj je dodan selenizirani kvasac pao je s 22,9 na 13,0 dok je u skupini kojoj je dodan natrijev selenit taj postotak pao s 18,4 na 7,4 mg/L tijekom razdoblja njihove suplementacije. Učinak selena na mastitis također se očitovao u smanjenju proizvodnje somatskih stanica u mlijeku dok su Wang i sur. (2021.) zabilježili negativnu korelaciju broja somatskih stanica i koncentracije selena u serumu. Grasso i sur. (1990.) utvrdili su da su krave hranjene hranom s nedostatkom Se najmanje 90 dana prije prvog teljenja imale značajno ($P < 0,05$) nižu koncentraciju Se i nižu aktivnost glutation peroksidaze u krvi nego krave hranjene hranom s dodatkom selena (2 mg natrijev selenit/krava/dan). Neutrofilii u mlije-

ku krava hranjenih hranom s dodatkom Se imali su značajno ($P < 0,05$) veću mikrobicidnost (koristeći *in vitro* test) nego neutrofili krava hranjenih hranom s nedostatkom selena. Sripad i sur. (2016.) i Hoque i sur. (2016.) zaključili su da je najveća učinkovitost liječenja mastitisa kada je antibiotik kombiniran s pripravkom selena. Gopi i sur. (2017.) utvrdili su da komparativna prednost i učinkovitost nanočestica proizlazi iz njihove smanjene veličine i veće površine, povećane propusnosti sluznice i veće intestinalne apsorpcije kao rezultat stvaranja nanoemulzije. Osim svoje poboljšane bioraspodjelivosti, nano-Se također pokazuje smanjenu toksičnost i manji antagonizam s drugim mineralima. Khan i sur. (2022.) utvrdili su da dodatak vitamina E i folne kiseline i selena pozitivno utječe na imunoregulaciju, oksidativni i upalni status u mliječnim goveda tijekom peripartalnog razdoblja. Autori zaključuju da se dodatak navedenih vitamina i minerala tijekom peripartalnog razdoblja može smatrati terapijskim dodatkom za ublažavanje mastitisa kod mlijećnih goveda.

Sumpor (S)

Većina tkivnih proteina, a posebno esencijalna aminokiselina metionin sadrži jedan atom sumpora po molekuli. Sumporne aminokiseline kao što su cistin, cistein, cistationin i taurin mogu se izvesti iz metionina, a molekule bogate cisteinom imaju važnu ulogu u zaštiti životinja od suviška bakra, kadmija i cinka. Ostale sumporne aminokiseline utječu na transport selena i štite tkiva od toksičnosti selena. Sumporne aminokiseline nalaze se i u mlijeku, osobito u mliječnim žlijezdama i osiguravaju supstrate za sintezu sumporovodika. Endogeni sumporovodik (H_2S) ima važnu regulacijsku funkciju u organizmu te je uključen u mnoge fiziološke i patološke procese, posebice u upalne procese i stečeni imunitet (Zanardo i sur., 2006.). Sumporovodik (H_2S) ima protuupalno djelovanje na način da smanjuje izlučivanje upalnih citokina i povećava razinu protuupalnih i citoprotektivnih molekula (Wallace i sur., 2011.). H_2S može modulirati aktivnosti nekoliko imunoloških stanica, uključujući apoptozu monocita i polimorfnih stanica, adheziju i infiltraciju leukocita, aktivaciju T stanica, proliferaciju i proizvodnju upalnih citokina. Protuupalni učinak H_2S u fiziološkoj koncentraciji može biti učinkovit alat za prevenciju i liječenje kliničkog mastitisa u mlijećnih krava.

Mangan (Mn)

Dvanaesti je najzastupljeniji element i peti najzastupljeniji metal u zemljinoj kori uz prosječni udio od 0,1% te esencijalan za ljude i životinje. U prirodi ne postoji u elementarnom obliku, nego u formi oksida, karbonata i silikata u više od 100 minerala. Potreban je za pravilnu funkciju enzima galaktotransferaze i glikoziltransferaze koji su neophodni za normalan rast i razvoj hrskavice i kostiju (proizvodnja mukopolisaharida i glikoproteina). Mangan sudjeluje u nizu metaboličkih funkcija, uključujući razvoj skeletnog sustava, metabolizmu energije, aktivaciji određenih enzima, funkcioniranju živčanog sustava, rastu veznog tkiva, zgrušavanju krvi, funkcioniranju imunskog sustava te pravilnoj funkciji reproduktivnih hormona. Također je i antioksidans koji štiti stanice od djelovanja slobodnih radikala te kofaktor u nizu enzimskih reakcija. Važan je kofaktor za niz enzima, uključujući superoksid-dismutazu te za enzime koji su uključeni u sintezu neurotransmitera i metabolizam (Aschner i sur., 2007.). Mangan superoksid-dismutaza smještena je prvenstveno u mitohondrijima i nadopunjuje funkciju citosolne bakar superoksid-dismutaze u zaštiti stanica od oštećenja reaktivnim kisikovim radikalima. Mangan superoksid-dismutaza neophodna je za zaštitu od oksidativnog stresa povezanog s upalnim odgovorima na infekcije. Značajan nedostatak mangana može oslabiti imunitet i funkciju središnjeg živčanog sustava (Hurley, 1981.).

Molibden (Mo)

je bitan element povezan s nizom metaloenzima i odgovarajućim metaboličkim funkcijama. Molibden je strukturni sastojak molibdoptera, kofaktora koji je potreban za funkciju četiriju enzima: sulfit oksidaze, ksantin oksidaze, aldehid oksidaze i mitohondrijske amidoksim reducirajuće komponente (mARC). Molibdoenzimi kataliziraju oksidaciju, a ponekad i redukciju određenih malih molekula u procesu regulacije dušika, sumpora i ugljika. Ekstremno visoka koncentracija molibdena može inhibirati katabolizam purina i druge procese. Koncentracija molibdena također utječe na sintezu proteina, metabolizam i rast. Pretjerani unos molibdena hranom uzrokuje sekundarni nedostatak bakra, a time i smanjenu fagocitnu aktivnost i smanjeni bakteriocidni učinak.



Slika 1. Shematski prikaz učinka deficita minerala na pojavu mastitisa kod krava (Kacper i sur., 2021.)
Figure 1. Schematic representation of the effect of mineral deficiency on the occurrence of mastitis in cows (Kacper et al., 2021)

ZAKLJUČAK

Mastitis je povezan s otpuštanjem slobodnih radikala kao posljedica oksidacijskih procesa i smanjenim ukupnim antioksidativnim kapacitetom u mlijeku. Antioksidativni minerali štite organizam od slobodnih radikala njihovim izravnim uklanjanjem ili inhibicijom aktivnosti oksidacijskih enzima. Hranidba može utjecati na otpornost krava na mastitis, ali ne utječe na izloženost vrhova sisa na patogene. Prevencija mastitisa počinje primjenom programa kontrole uz održavanje čistog i suhog okruženja za krave. Osiguravajući dovoljne količine minerala, vitamina i energije potrebne za optimalnu proizvodnju mlijeka ujedno osiguravamo i održavanje zdravstvenog stanja vimena kao i imunostanog statusa. Holi-

stički pristup kontrole mastitisa treba primijeniti i kod upravljanja hranidbom kao dijela preventivnog programa. Kod upravljanja hranidbom na farmi mliječnih krava posebnu pažnju treba obratiti i na sadržaj minerala jer su oni uključeni u različite biološke procese i utječu na svojstva bitna za proizvodnju mlijeka. Minerali su neophodni za pravilno funkcioniranje imunoloških stanica i svaki nedostatak ili poremećaj može dovesti do imunosupresije kao i stvaranje predispozicije za nastanak infekcija kod krava. Mastitis je jedan od glavnih problema čak i kod dobrog upravljanja proizvodnjom na mliječnim farmama, a dodatak minerala u hranu može biti dobar način da se smanji rizik od upale vimena i pojača imunitet mliječne žlijezde.

LITERATURA

1. Abebe, R., Hatiya, H., Abera, M., Megersa, B., Asmare, K. (2016.): Bovine mastitis: prevalence, risk factors and isolation of *Staphylococcus aureus* in dairy herds at Hawassa milk shed, South Ethiopia. *BMC Veterinary Research*, 12: 270.
2. Abramowicz, B., Lutnicki, K., Kurek, L. (2021.): The influence of clinical and chronic forms of magnesium deficiency on the haematological parameters of dairy cows. *Veterinarski arhiv*, 91(2): 117-124.
3. Anchordoquy, J. M., Anchordoquy, J. P., Galarza, E. M., Farnetano, N. A., Giuliadori, M. J., Nikoloff, N., Fazio, L. E., Furnus, C. C. (2019.): Parenteral zinc supplementation increases pregnancy rates in beef cows. *Biological Trace Element Research*, 192(2): 175-182.
4. Aschner, M., Guilarte, T. R., Schneider, J.S., Zheng, W. (2007): Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 221: 131-147.
5. Bussiere, F., Gueux, E., Rock, E., Girardeau, J., Tridon, A., Mazur, A., Rayssiguier, Y. (2002.): Increased phagocytosis and production of reactive oxygen species by neutrophils during magnesium deficiency in rats and inhibition by high magnesium concentration. *British Journal of Nutrition*, 87(2): 107-113.
6. DeGaris, P. J., Lean, I. J. (2008.): Milk fever in dairy cows: a review of pathophysiology and control principles. *The Veterinary Journal*, 176(1): 58-69.
7. Ducusin, R. J. T., Uzuka, Y., Satoh, E., Otani, M., Nishimura, M., Tanabe, S., Sarashina, T. (2003.): Effects of extracellular Ca^{2+} on phagocytosis and intracellular Ca^{2+} concentrations in polymorphonuclear leukocytes of postpartum dairy cows. *Research in Veterinary Science*, 75(1), 27-32.
8. Eisenberg, S. W. F., Ravesloot, L., Koets, A. P., Grünberg, W. (2019.): Effect of dietary phosphorus deprivation on leukocyte function in transition cows. *Journal of Dairy Science*, 102(2): 1559-1570.
9. Gakhar, G., Randhawa, S. S., Randhawa, C. S., Bansal, B. K., Singh, R. S. (2010.): Effect of copper on the milk quality and prevention of mastitis in dairy cows. *The Indian Journal of Animal Sciences*, 80(8): 727-728.
10. Gopi, M., Pearlin, B., Kumar, R. D., Shanmathy, M., Prabakar, G. (2017.): Role of nanoparticles in animal and poultry nutrition: modes of action and applications in formulating feed additives and food processing. *International Journal of Pharmacology*, 13: 724-731.
11. Grasso, P. J., Scholz, R. W., Erskine, R. J., Eberhart, R. J. (1990.): Phagocytosis, bactericidal activity, and oxidative metabolism of milk neutrophils from dairy cows fed selenium-supplemented and selenium-deficient diets. *American Journal of Veterinary Research*, 51(2): 269-274.
12. Gröber, U., Schmidt, J., Kisters, K. (2015.): Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*, 7(9): 8199-8226.
13. Grünberg, W. (2014.): Treatment of phosphorus balance disorders. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 30(2): 383-408.
14. Hisaeda, K., Koshiishi, T., Sasaki, A., Shinozuka, Y., Isobe, N., Kawai, K. (2020.): Changes in ionized calcium concentration in the blood of dairy cows with peracute coliform mastitis. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 82(4): 457-462.
15. Hoque, M. N., Das, Z. C., Rahman, A. N. M. A., Hoque, M. M. (2016.): Effect of administration of vitamin E, selenium and antimicrobial therapy on incidence of mastitis, productive and reproductive performances in dairy cows. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 4(2): 63-70.
16. Hurley, L. S. (1981.): Teratogenic effects of manganese, zinc and copper in nutrition. *Physiological Reviews*, 61: 249-295.
17. Jelinski, M., Waldner, C., Penner, G. (2018.): Case-control study of mineral concentrations of hoof horn tissue derived from feedlot cattle with toe tip necrosis syndrome (toe necrosis). *Canadian Veterinary Journal*, 59(3): 254-260.
18. Jing, H., Chen, Y., Liang, W., Chen, M., Qiu, C., Guo, M. (2021.): Effects of selenium on MAC-T cells in bovine mastitis: transcriptome analysis of exosomal mRNA interactions. *Biological Trace Element Research*, 199(8): 2904-2912.
19. Kacper, L., Kacper, K., Witkowska, K., Zurek, K., Szumacher-Strabel, M., Cieslak, A., Smulski, S. (2021.): The association between selected dietary minerals and mastitis in dairy cows – a review. *Animals*, 11(8): 2330.
20. Kehrl, M. E. Jr., Goff, J. P. (1989.): Periparturient hypocalcemia in cows: effects on peripheral blood neutrophil and lymphocyte function. *Journal of Dairy Science*, 72(5): 1188-1196.
21. Khan, M. Z., Ma, J., Xiao, J., Chen, T., Jiaying Ma, J., Liu, S., Wang, Y., Khan, A., Alugongo, M. G., Cao, Z. (2022.): Role of selenium and vitamins E and B9 in the alleviation of bovine mastitis during the periparturient period. *Antioxidants*, 11(4): 657.

22. Kiersztejn, M., Chevru, I., Smogorzewski, M., Fadda, G., Alexiewicz, J., Massry, S. (1992.): On the mechanisms of impaired phagocytosis in phosphate depletion. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2(10): 1484–1489.
23. Kimura, K., Reinhardt, T. A., Goff, J. P. (2006.): Parturition and hypocalcemia blunts calcium signals in immune cells of dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 89(7): 2588–2595.
24. Malbe, M., Klaassen, M., Fang, W. Myllys, V., Vikerpuur, M., Nyholm, K., Sankari, S., Suoranta, K., Sandholm, M. (1995.): Comparisons of selenite and selenium yeast feed supplements on Se-incorporation, mastitis and leucocyte function in Se-deficient dairy cows. *Zentralbl Veterinarmed A*, 42(2): 111-121.
25. Martens, H., Stumpff, F. (2019.): Assessment of magnesium intake according to requirement in dairy cows. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 103(4): 1023–1029.
26. Meglia, G. E., Johannisson, A., Petersson, L., Waller, K. P. (2001.): Changes in some blood micronutrients, leukocytes and neutrophil expression of adhesion molecules in periparturient dairy cows. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 42(1): 139-159.
27. Mehdi, Y., DufRASne, I. (2016.): Selenium in Cattle: A Review. *Molecules*, 21(4): 545.
28. Olivares, R. W. I., Postma, G. C., Schapira, A., Iglesias, D. E., Valdez, L. B., Breininger, E., Gazzaneo, P. D., Minatel, L. (2019.): Biochemical and morphological alterations in hearts of copper-deficient bovines. *Biological Trace Element Research*, 189(2): 447–455.
29. O'Rourke, D. (2009.): Nutrition and udder health in dairy cows: a review. *Irish Veterinary Journal*, 62(4): 15-20.
30. Palomares, R. A. (2022.). Trace minerals supplementation with great impact on beef cattle immunity and health. *Animals*, 12(20): 2839.
31. Popovic, Z. (2004.): Performance and udder health status of dairy cows influenced by organically bound zinc and chromium. PhD thesis., University of Belgrade.
32. Reinhardt, T. A., Lippolis, J. D., McCluskey, B. J., Goff, J. P., Horst, R. L. (2011.): Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *The Veterinary Journal*, 188: 122-124.
33. Reyes-Jara, A., Cordero, N., Aguirre, J., Troncoso, M., Figueroa, G. (2016.): Antibacterial effect of copper on microorganisms isolated from bovine mastitis. *Frontiers in Microbiology*, 7: 626.
34. Scaletti, R. W., Trammell, D. S., Smith, B. A., Harmon, R. J. (2003.): Role of dietary copper in enhancing resistance to *Escherichia coli* mastitis. *Journal of Dairy Science*, 86(4): 1240–1249.
35. Spain, J. N., Stevens, B.J., Hardin, D. K. (1993.): Effects of Bioplex zinc or zinc oxide on mastitis incidence in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 76: 265.
36. SriPad, K., Upendra, H., Yathiray, S. (2016.): Efficacy of organic and inorganic selenium in treatment of bovine subclinical mastitis. *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science*, 9: 31–35.
37. Suttle, F. N. *Minerals in animal nutrition*, 4th ed., CABI: Oxfordshire, UK, 2010.
38. Tucker, H. A., Knowlton, K. F., Meyer, M. T., Khunjar, E. O., Love, N. G. (2010.): Effect of diet on fecal and urinary estrogenic activity. *Journal of Dairy Science*, 93: 2088–2094.
39. Wächter, S., Cohrs, I., Golbeck, L., Scheu, T., Eder, K., Grünberg, W. (2022.): Effects of restricted dietary phosphorus supply during the dry period on productivity and metabolism in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 105: 4370–4392.
40. Wallace, J. L., Ferraz, J., Muscara, M. N. (2011): Hydrogen sulfide: An endogenous mediator of resolution of inflammation and injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, 17: 58–67.
41. Wang, D., Jia, D., He, R., Lian, S., Wang, J., Wu, R. (2021.): Association between serum selenium level and subclinical mastitis in dairy cattle. *Biological Trace Element Research*, 199(4): 1389–1396.
42. Weglicki, W. B., Phillips, T. M. (1992.): Pathobiology of magnesium deficiency: a cytokine/neurogenic inflammation hypothesis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 263(3 Pt 2): R734–R737.
43. Weiss, W. P. (2017.): A 100-Year Review: From ascorbic acid to zinc—Mineral and vitamin nutrition of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 100(12): 10045–10060.
44. Weng, X., Monteiro, A. P. A., Guo, J., Li, C., Orellana, R. M., Marins, T. N., Bernard, J. K., Tomlinson, D. J., DeFrain, J. M., Wohlgemuth S. E., Tao, S. (2018.): Effects of heat stress and dietary zinc source on performance and mammary epithelial integrity of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 101(3): 2617–2630.
45. Whitaker, D. A., Eares, H. F., Ait, K., Kelly, J. M. (1997.): No effect of a dietary zinc proteinate on clinical mastitis, infection rate, recovery rate and somatic cell count in dairy cows. *The Veterinary Journal*, 153(2): 197–203.

46. Willing, B. P., Pepin, D. M., Marcolla, C. S., Forgie, A. J., Diether, N. E., Bourrie, B. C. T. (2018.): Bacterial resistance to antibiotic alternatives: a wolf in sheep's clothing? *Animal Frontiers*, 8(2): 39–47.
47. Zanardo, R., Brancaleone, V., Distrutti, E., Fiorucci, S., Cirino, G., Wallace, J. (2006): Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *FASEB J.*, 20: 2118–2120.
48. Zhang, F., Zhao, Y., Wang, Y., Wang, H., Guo, Y., Xiong, B. (2022.): Effects of calcium propionate on milk performance and serum metabolome of dairy cows in early lactation. *Animal Feed Science and Technology*, 283: 115185.

SUMMARY

Mastitis, an inflammation of the mammary gland, is one of the three main diseases that affect the profitability of milk producers and the most expensive disease of intensive dairy cattle farming. Economic losses occur due to the rejection of milk, increased excretion of cows, the cost of medicines, the work of veterinarians, and the work of the herdsmen themselves. However, there is increasing evidence that nutrition can have a significant effect on the immune system, thereby influencing the incidence of infections and the course of mastitis. The main influence of feeding on udder health is through the suppression of the immune system. A poor diet does not cause mastitis, but it can make it easier for bacteria to colonize the mammary gland, resulting in an increased rate of mastitis. The mammary gland of cows is often exposed to potential pathogens, but most cows do not develop mastitis because their immune systems are adequate to prevent infection. This work aims to describe the relationship between certain minerals from food and mastitis in dairy cows. Minerals have been proven to affect production and reproduction, and their deficiency can result in immunosuppression. Minerals that affect the health of the udder are selenium, copper, zinc, calcium, phosphorus, magnesium, sulfur, manganese, and molybdenum.

Key words: dairy cows, dietary minerals, mastitis. nutrition