

**BIOLOŠKI AKTIVNA JEDINJENJA U KOLOSTRUMU:  
ZNAČAJ I MOGUĆNOST POVEĆANJA NJIHOVE  
RESORPCIJE\***

***BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS IN COLOSTRUM: SIGNIFICANCE  
AND POSSIBILITIES FOR INCREASING THEIR RESORPTION***

**D. Gvozdić, V. Stojić, H. Šamanc, Natalija Fratrić, I. Vujanac\*\***

*Kolostrum domaćih životinja sadrži mnogobrojne biološki aktivne materije u koje se ubrajaju faktori rasta slični insulinu I i II (IGF-I i II), insulin, faktor rasta epidermisa (EGF), imunoglobulini, laktoferin, transferin i drugi. Mnoga od ovih biološki aktivnih jedinjenja imaju utvrđenu ulogu i deluju kao faktori rasta, hormoni ili imaju druga regulatorna dejstva. Unošenjem kolostruma u organizmu novorođenih jedinki nastaju mnogobrojne metaboličke i endokrine promene, a rast i funkcionalno sazrevanje je najviše izraženo u sluzokoži digestivnog trata. Razvoj ovog organskog sistema modifikovan je delovanjem većeg broja bioaktivnih jedinjenja koji potiču iz kolostruma, ali njihovi efekti za sada nisu sasvim ispitani. Resorpcija bioaktivnih jedinjenja iz kolostruma može da bude specifična (zavisna od receptora na endotelnim ćelijama) i nespecifična, ali nisu dovoljno istraženi mehanizmi resorpcije pojedinih biološki aktivnih jedinjenja. S druge strane, poznati su određeni tehnološki postupci i supstancije kojima može da se pospeši transfer bioaktivnih materija iz kolostruma u cirkulaciju novorođenih jedinki, i time izazove porast njihove koncentracije u krvi mladunaca. Potpuni značaj ovih tehnoloških postupaka i supstancija još uvek nije potpuno istražen, kao i mogući sistemski efekti biološki aktivnih materija posle resorpcije iz kolostruma.*

*Ključne reči: kolostrum, imunoglobulini, insulin, IGF-I, II, zeolit*

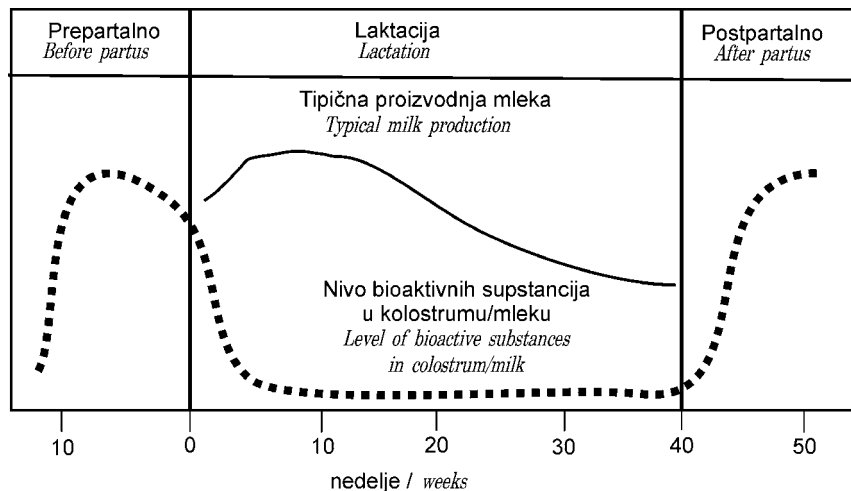
\* Rad primljen za štampu 1. 7. 2003. godine

\*\* Dr Dragan Gvozdić, profesor, Katedra za patološku fiziologiju, dr Velibor Stojić, profesor, Katedra za fiziologiju i biohemiju, dr Horea Šamanc, profesor, Katedra za bolesti papkara, dr Natalija Fratrić, Katedra za fiziologiju i biohemiju, I. Vujanac, Katedra za bolesti papkara, Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu, Beograd

## Uvod / Introduction

Vreme neposredno posle partusa je možda jedan od najkritičnijih perioda za opstanak i dalji normalan razvoj mladih jedinki sisara. Sve do partusa opstanak mladunaca u potpunosti zavisi od snabdevanja kiseonikom i hranljivim materijama preko placente, da bi posle partusa mlada jedinka započela samostalan život. Za više od trideset godina osnovnih i primenjenih istraživanja u oblasti razvojne biologije sisara, ispitani su mnogi stresni faktori koji utiču na opstanak jedinki u ranom postnatalnom periodu. I pored obilja informacija na ovu temu, visok stepen morbiditeta i mortaliteta još uvek predstavlja značajan problem u veterinarskoj i medicinskoj praksi.

Ispitivanja o prisustvu, značaju i načinu resorpcije biološki aktivnih molekula u mleku započeta su pre mnogo godina i to je doprinelo da se od tada značajno poveća količina informacija o ovom problemu. Među najbolje ispitane biološki aktivne supstancije u mleku se ubrajaju mnogobrojni faktori rasta, ali i supstancije kao što su laktoferin, transferin i pojedini hormoni (insulin). Stimulatorni efekat kolostruma i mleka na rast i razvoj gastrointestinalnog trakta (GT) zavisi od prisutnih faktora rasta [1, 2, 3]. Ovi faktori rasta predstavljaju veći broj proteina i peptida sposobnih da stimulišu rast i/ili diferencijaciju ćelija GT. U određenom periodu reproduktivnog ciklusa (period rane involucije, prepartalni i postpartalni period sekrecije kolostruma) koncentracija nekih biološki aktivnih supstancija značajno raste i može da bude viša nego u krvi majke (slika 1). Efekat



Slika 1. Relativne promene koncentracije biološki aktivnih materija u kolostrumu i mleku u toku prepartalnog i postpartalnog perioda, kao i laktacije (Blum & Baumrucker, 2002)

Figure 1. Relative changes in concentration of bioactive matter in colostrum and milk during prepartal and postpartal periods and lactation

biološki aktivnih materija u kolostrumu na novorođene jedinke može, kao što je to u slučaju GT, da bude lokalna, ali i opšti, sistemski, efekat. Najbolji primer za to su imunoglobulini G (IgG): oni se nalaze u visokoj koncentraciji u sekretu mlečne žlezde krava neposredno pred partus, sisanjem kolostruma novorođena telad unose veliku količinu IgG u digestivni sistem, i posle apsorpcije se pojavljuju u visokoj koncentraciji u krvi teladi [13].

Jasno je da biološki aktivne supstancije u kolostrumu i mleku mogu da deluju na razvoj digestivnog trakta ili organizma u celini. Trenutno se ispituje biološki efekat ovih materija, razlike u sastavu kolostruma kod pojedinih vrsta životinja, placentarni transfer, kao i različitost u ontogenezi određenih tkiva i organa. S druge strane, u pokušaju da se opravda primena mnogih vrsta zamena za mleko, koje ne sadrže većinu bioaktivnih supstancija, u poslednjih 20 godina nagomilali su se podaci koji ukazuju da nema razvojnih anomalija kod dece hranjene zamenom za mleko [14], a slični podaci postoje i kod teladi posle ishrane zamenom za kolostrum [15]. U ovom radu će biti navedeni podaci o vrstama i efektima većeg broja biološki aktivnih supstancija na gastrointestinalni trakt, metabolizam i endokrini sistem kod novorođene teladi i prasadi, kao i metode koje povećavaju stepen resorpcije biološki aktivnih materija iz kolostruma. U daljem razmatranju ovih faktora neka pitanja zaslužuju posebnu pažnju: 1) koje su to vrste i priroda biološki aktivnih molekula, 2) koja je koncentracija optimalna za normalan razvoj podmlatka, 3) kakvi su efekti pojedinih biološki aktivnih supstancija na organizam novorođenčadi, i 4) kakve su mogućnosti za povećanje stepena njihove resorpcije iz kolostruma.

#### **Biološki aktivne materije u kolostrumu /** *Bioactive matter in colostrum*

Mlečna žlezda sintetiše kolostrum pred kraj graviditeta i izlučuje ga u prvih 48 časova od partusa. Ovaj sekret mlečne žlezde značajno se razlikuje od mleka, kako u pogledu količine proteina, tako i vrste sastojaka koji se u njemu nalaze. U kolostrumu se u toku prva 24 časa nalazi znatno veća količina proteina, od čega  $\frac{3}{4}$  predstavljaju imunoglobulini i jedan deo albumina koji potiče iz krvne plazme (proteini mlečnog seruma). Ostatak proteina čini kazein, ali se već nakon 48 časova njihov odnos menja tako da 75 posto proteina predstavlja kazein, dok udeo proteina mlečnog seruma opada na 25 posto. To istovremeno predstavlja početak sekrecije pravog mleka. Koncentracija različitih faktora rasta i insulina u kolostrumu i mleku prikazana je na tabeli 1.

Tabela 1. *Koncentracija pojedinih faktora rasta i insulina ( $\mu\text{g/L}$ ) u kolostrumu i mleku kod različitih vrsta domaćih životinja i čoveka (Donovan i sar., 1994) / Table 1. Concentration of some growth factors and insulin ( $\mu\text{g/L}$ ) in colostrum and milk of different species of domestic animals and humans*

| Vrsta / <i>Species</i>   | Kolostrum / <i>Colostrum</i> | Mleko / <i>Milk</i> | Referenca / <i>Reference</i> |
|--------------------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|
| IGF-I                    |                              |                     |                              |
| Goveda / <i>Cattle</i>   | 234 $\pm$ 27                 | 4.4 $\pm$ 0.9       | Vega i sar., 1991            |
|                          | 226 $\pm$ 38                 | 24 $\pm$ 2.0        | Malven i sar., 1987          |
| Ovce / <i>Sheep</i>      | 50-500                       | –                   | Simmen i sar., 1988          |
| Svinje / <i>Swine</i>    | 39 $\pm$ 22                  | 11.4 $\pm$ 1.4      | Donovan i sar., 1994         |
| Konji / <i>Horses</i>    | 259 $\pm$ 10                 | 11 $\pm$ 1          | Donovan i sar., 1994         |
| IGF-II                   |                              |                     |                              |
| Goveda / <i>Cattle</i>   | 217 $\pm$ 20                 | 2.9 $\pm$ 1         | Vega i sar., 1991            |
|                          | 467 $\pm$ 46                 | 117 $\pm$ 10        | Malven i sar., 1987          |
| Svinje / <i>Swine</i>    | 82.3 $\pm$ 57.5              | 16.8 $\pm$ 5.6      | Donovan i sar., 1994         |
| Koze / <i>Goats</i>      | –                            | 106                 | Prosser i sar., 1991a        |
| Insulin / <i>Insulin</i> |                              |                     |                              |
| Goveda / <i>Cattle</i>   | 37 $\pm$ 14                  | 5.5 $\pm$ 0.6       | Malven i sar., 1987          |
|                          | 21.2 $\pm$ 14.4              | –                   | Ballard i sar., 1982         |
|                          | 327 $\pm$ 42                 | 46 $\pm$ 19         | Aranada i sar., 1991         |
| Ovce / <i>Sheep</i>      | 144 $\pm$ 30                 | 46 $\pm$ 19         | Falconer i sar., 1984        |
| Svinje / <i>Swine</i>    | 12.3 $\pm$ 3.3               | 1.6-3.3             | Jaeger i sar., 1987          |
| Konji / <i>Horses</i>    | 7.8 $\pm$ 0.6                | 0.14 $\pm$ 0.01     | Donovan i sar., 1994         |
| EGF                      |                              |                     |                              |
| Goveda / <i>Cattle</i>   | 4-8                          | 2                   | Iacopetta i sar., 1992       |
| Ovce / <i>Sheep</i>      | 2 $\pm$ 0.3                  | <0.8                | Gow i sar., 1991             |
| Svinje / <i>Swine</i>    | 1500 $\pm$ 525               | 160-240             | Jaeger i sar., 1987          |
|                          | 5 $\pm$ 0.9                  | –                   | Vaughan i sar., 1992         |
| Ljudi / <i>Humans</i>    | 21.5 $\pm$ 5                 | 2.6 $\pm$ 0.3       | Read i sar., 1984            |

### Kolostralni imunoglobulini / *Colostrum immunoglobulins*

Kod životinja (goveda, svinje, ovce i konji), kod kojih građa posteljice ne dozvoljava transplacentalni prolazak imunoglobulina (Ig) mladunci se rađaju skoro bez Ig u krvnom serumu. U fiziološkim uslovima pasivnu imunološku zaštitu mlade jedinke stiču resorpcijom intaktnih majčinih Ig iz kolostruma (IgG, IgA, IgM)

[31, 32]. Gastrointestinalni trakt novorođenčadi je propustljiv za intaktne molekule Ig [33, 34]. Apsorpcija kolostralnih imunoglobulina odvija se procesom pinocitoze epitelnih ćelija sluzokože tankih creva. Celi molekuli imunoglobulina prolaze kroz ove ćelije u limfni sistem, a zatim u cirkulaciju. Resorpcija intaktnih molekula Ig vremenski je ograničena, a najveća je u prvih 6 časova posle rođenja [31, 35, 36]. Sposobnost apsorpcije svih klasa Ig opada vrlo brzo u toku 24 časa od rođenja, jer se epitelne ćelije creva zamenjuju zrelijom ćelijskom populacijom koja više nema tu sposobnost [37]. Najveći broj autora se slaže sa tim da 38 časova posle uzimanja kolostruma prestaje resorpcija Ig [38].

Kolostralni imunoglobulini su glavni nosilac humoralnog imuniteta kod mladih novorođenih jedinki u prvih nekoliko nedelja života. Upravo iz ovih razloga mnogi autori su se bavili istraživanjem faktora koji utiču na povećanje resorpcije kolostralnih Ig. Kao važni faktori pokazali su se : način uzimanja kolostruma, vreme prvog uzimanja kolostruma, koncentracija Ig u kolostrumu, dužina apsorpcije iz digestivnog trakta [31, 39, 40, 41, 41a], uticaj tireoidnih hormona, klimatskih činilaca [42], efekat sredine i stresa [31a, 44], kao prisustvo mineralnih adsorbera štetnih produkata (klinoptilolit) [45, 71, 51].

#### **Insulin / *Insulin***

Insulin i faktori rasta slični insulinu (IGF-I i IGF-II) pripadaju jednoj familiji peptida u kojoj se takođe nalazi i relaksin. Insulin, IGF-I i IGF-II se nalaze u statistički značajno većoj koncentraciji u kolostrumu svinja i goveda u poređenju sa kolostrumom ljudi ili pacova [3], ali ove razlike u koncentraciji nisu više tako značajne kada započne sekrecija pravog mleka.

Insulin se nakuplja u mlečnoj žlezdi i nalazi se u visokoj koncentraciji u kolostrumu krava, svinja i ljudi. Mereći arteriovensku razliku u koncentraciji insulina u mlečnoj žlezdi kod goveda Malven i sar. [18] ustanovili su da se insulin veoma efikasno koncentruje u sekretu mlečne žlezde, koja ga preuzima iz krvotoka brzinom od 3.94 U/dan. Od toga se oko 62 % (2.46 U/dan) pojavljuje u mleku. Insulin je jedan od prvih proteina za koji je dokazano da se nepromenjen resorbuje iz digestivnog trakta novorođenih jedinki. Ukoliko se insulin aplikuje *per os* novorođenim teladima [5] ili prasadima [6] nastaje hipoglikemija, što jasno ukazuje da se nesmetano resorbuje i utiče na povećanje potrošnje glikoze. Novija ispitivanja su, međutim, dala kontradiktorne rezultate u vezi resorpcije insulina. Praćenjem koncentracije insulina kod novorođene prasadi i teladi hranjenih kolostrumom ili običnim mlekom pokazalo se da je nivo insulina u krvi dva do četiri puta veći pri ishrani kolostrumom [7, 8]. Ovi rezultati su podržali prvobitnu tezu o resorpciji insulina iz digestivnog trakta novorođenčadi. No, ova ispitivanja nisu se bavila pitanjem da li je povećana koncentracija insulina posledica povećane resorpcije ili stimulacije endogene sekrecije insulina. S druge strane, izgleda da je endogena sekrecija insulina u periodu od 24 do 48 časova posle partusa minimalna [9].

### **Faktori rasta slični insulinu (IGF-I i II) /**

#### *Insulin - like growth factors IGF-I; II*

Faktori rasta slični insulinu (IGF-I i IGF-II) su polipeptidi molekulske mase oko 7.5 kDa koji se podudaraju oko 70 posto u amino-kiselinskom sastavu, dok je sličnost u odnosu na molekul proinsulina oko 50 posto [10]. Svoje biološke efekte ostvaruju u prvom redu preko IGF receptora tipa I, koji su strukturno slični insulinskim receptorima. Oni se sastoje od dve ekstracelularne  $\alpha$ -subjedinice povezane disulfidnim mostovima sa dve  $\beta$ -subjedinice, koje poseduju transmembranski domen i intracelularni deo sa aktivnošću tirozin kinaze. Pored toga IGF-II se vezuju za receptore tipa II, koji su monomeri, mase 250 kDa [10].

Ispitujući endokrini profil i koncentraciju IGF faktora u serumu teladi holštajn-frizijske rase, Nikolić i sar. [1996], potvrđuju ranije nalaze da nivo IGF-I u krvnom serumu predstavlja pokazatelj prirasta kod teladi, mada nije ustanovljena korelacija između nivoa IGF-I i telesne mase teladi pri rođenju. U novijim ispitivanjima Nikolić i sar. [12] ukazali su da je koncentracija IGF-II kod novorođene teladi holštajn-frizijske rase dvostruko viša od koncentracije IGF-I faktora. Koncentracija IGF-I kod teladi ženskog pola holštajn-frizijske rase neposredno posle partusa bila je 8.8 nmol/l, dok je koncentracija IGF-II bila skoro dvostruko viša, 23.5 nmol/l. Pored toga, u kolostrumu goveda se nalazi jedan oblik „skraćenog” molekula IGF-I (des-IGF-I) kome na N-terminalnom kraju nedostaje tripeptid Gly-Pro-Glu [Francis i sar., 1986]. Ovaj oblik IGF-I čini oko 50 posto ukupnog IGF-I u kolostrumu goveda, ali se u pravom mleku nalazi svega oko 3% des-IGF-I.

Za razliku od insulina i relaksina, IGF-I i IGF-II u krvi se nalaze gotovo isključivo (95-99%) u kompleksu sa nekoliko vrsta insulin-vezujućih proteina (IGFBP). Kod čoveka i pacova je određena struktura šest posebnih vrsta IGFBP [46]. U serumu se nalazi najviše IGFBP-3 koji se dodatno veže za jednu kiselu komponentu u serumu i nastaje kompleks molekulske mase od 150 kDa, koji ne prolazi kroz endotel krvnih sudova. Time se opstanak IGF u serumu produžava na 10 do 15 časova [47].

Veći broj autora je izučavao mehanizam resorpcije IGF iz digestivnog trakta novorođene teladi [48, 49] i prasadi [50]. Tako su Baumrucker i sar. [48] ispitivali vreme i stepen apsorpcije radioaktivno obeleženog [ $^{125}$ I]IGF-I kod teladi i ustanovili da se resorbuje svega oko 12 posto aplikovanog obeleženog IGF-I. Šta više, ispitivanja kod prasadi sa aplikovanjem radioaktivno obeleženog IGF-I su pokazala još manji stepen resorpcije (svega 5%) [50]. Stojčić i sar. [51] nalaze da je koncentracija IGF-I u krvnom serumu novorođene prasadi posle uzimanja kolostruma  $13.7 \pm 4.9$  nmol/l, pri čemu se na taj stepen resorpcije može aktivno da utiče dodavanjem mineralnog adsorbera na bazi klinoptillita.

U pokušaju da se utvrdi efekat IGF-I i IGF-II na organizam novorođene prasadi i teladi veći broj istraživača je potvrdio činjenicu o vrlo malom stepenu njihove intestinalne resorpcije, i nije otkrio neke značajne sistemske efekte ovih biološki aktivnih materija [52, 53]. Međutim, ustanovljen je značajan uticaj na porast

mase tkiva digestivnog trakta, visinu vilusa, kao i povećanje aktivnosti enzima u digestivnim sekretima. Tkivo koje je najosetljivije na delovanje IGF je sluzokoža ileuma, a zanimljivo je da se tu ostvaruje i najveći efekat kod oralne aplikacije insulina [54]. Ovi nalazi ukazuju da se efekti insulina preko insulinskih receptora, kao i IGF-I te IGF-II preko tipa I IGF receptora, verovatno ostvaruju sličnim mehanizmom.

#### **Epidermalni faktor rasta (EGF) / *Epidermal growth factors (EGF)***

Epidermalni faktor rasta (*EGF*, urogastron kod ljudi) je polipeptid molekulske mase oko 6 kDa koji se sastoji od 53 amino-kiseline i pripada familiji faktora rasta u kojoj su još transformirajući faktor rasta  $\alpha$  ( $TGF-\alpha$ ), amfiregulin, kao i veći broj virusnih regulatornih faktora. Zajedno sa  $TGF-\alpha$ , *EGF* je jedan od glavnih peptida koji regulišu rast i razvoj kod sisara [55]. Mada je strukturna sličnost između molekula *EGF* kod različitih vrsta oko 50 posto, to omogućava postizanje istog efekta nezavisno od porekla *EGF*. Da bi se postigao efekat potrebno je vezivanje *EGF* za receptore u membrani ciljne ćelije, a dalje prenošenje signala u unutrašnjost ćelije se ostvaruje preko citoplazmatskog domena koji ima aktivnost tirozin kinaze. Posledice dejstva *EGF* su proliferacija i diferentovanje ciljnih ćelija, i može da se ostvari i posle dejstva  $TGF-\alpha$  na isti tip receptora.

Koncentracija *EGF* u kolostrumu je različita i zavisi od vrste životinja. Tako su Jaeger i sar [24] ustanovili da je koncentracija *EGF* u kolostrumu svinja oko 100 puta veća nego kod drugih vrsta. Kasnije su radovi ukazali na znatno nižu koncentraciju *EGF* u kolostrumu svinja (oko 5 mg/l, Vaughan i sar, 1992) [27]. Slično kao i IGF-I, i *EGF* je stabilan posle unošenja kolostruma i dospeva netaknut do tankog creva. Read i sar [1987] nalaze da se posle intragastrične infuzije radioaktivno obeleženog *EGF* novorođenoj jagnjadi 70 do 90 posto aplikovane doze može da nađe u tankom crevu. Mali broj ispitivanja se bavio efektima *EGF* kod preživara, a više podataka ima o njegovom dejstvu kod prasadi. Ustanovljeno je da *EGF in vitro* stimuliše biosintezu proteina u ćelijama mukoze jejunuma [56], kao i da može da podstakne oporavak crevne sluzokože posle virusne infekcije [57].

#### **Laktoferin i transferin / *Lactoferrin i transferrin***

Ispitivanja Talukdera i sar. [58] su ukazala da postoji efikasna resorpcija laktoferina (*Lf*) i transferina (*Tf*) iz kolostruma. Koncentracija *Lf* u krvnoj plazmi pre uzimanja kolostruma iznosi  $240 \pm 18.7$  ng/ml. Posle uzimanja kolostruma dolazi do naglog porasta, pa je tako posle prvog časa koncentracija *Lf* 2.4 puta viša od početne vrednosti, posle tri časa 4.8 puta, a posle šest časova 10.2 puta viša u odnosu na koncentraciju *Lf* pre uzimanja kolostruma. Najviša moguća vrednost porasta koncentracije je zabeležena osam časova posle uzimanja kolostruma, kada je koncentracija *Lf* u krvnoj plazmi bila  $2412.5 \pm 331.1$  ng/ml. Pos-

tepeni pad koncentracije je zabeležen 10. časa neonatalnog života, kada je nivo Lf u krvnoj plazmi bio  $1790 \pm 124.5$  ng/ml. Na drugoj strani, nivo Lf u plazmi kontrolne jedinke napajane fiziološkim rastvorom bio je 245 do 320 ng/ml.

Koncentracija Tf u krvnoj plazmi pre uzimanja kolostruma bila je  $100.9 \pm 6.3$  mg/ml, da bi 2. časa porasla tri puta, a 4. časa pet puta u odnosu na početnu vrednost. Najveća moguća koncentracija Tf u plazmi nalazi se 8. časa, i iznosi  $819.9 \pm 12.8$  mg/ml, da bi 12. časa bio ustanovljen pad koncentracije na  $657.3 \pm 14.4$  mg/ml.

Transportovanje makromolekula iz kolostruma u krvnu plazmu odigrava se putem specifične (vezane za receptor) ili nespecifične transcitoze [59].

Laktoferin se, najverovatnije, resorbuje putem specifične transcitoze koja zavisi od prisustva određenih receptora na enterocitima. Postojanje ovih receptora je potvrđeno kod prasadi [60], miševa [61] i fetusa ljudi [62]. Harada i sar. [62] pokazali su da se kod novorođene prasadi napajane goveđim kolostrumom efikasno može da resorbuje Lf. S druge strane, EGF se kod novorođenih pacova resorbuje kako specifičnom endocitozom, koja zavisi od postojanja receptora, tako i nespecifičnim procesom difuzije hidrosolubilnih materija [63].

#### **Mogućnost povećanja resorpcije biološki aktivnih materija iz kolostruma / Possibilities for increasing resorption on biologically active matter from colostrum**

##### **Prirodni zeolit / Natural zeolite**

Zeolit je mineral sastavljen od silicijuma, aluminijuma, kiseonika i drugih hemijskih elemenata. Prilikom zagrevanja izgleda kao da ključa, pa je po tome i dobio naziv (od grčkih reči *zeo* - vriti, ključati i *litos* – kamen). Po definiciji zeoliti su hidratizani alumosilikati alkalija i zemnoalkalnih katjona koji poseduju trodimenzionalnu kristalnu strukturu.

Osnovnu strukturnu jedinicu zeolita čini tetraedar čiji centar predstavlja atom silicijuma ili aluminijuma, a na uglovima se nalaze četiri atoma kiseonika. Zeolitska struktura je porozna i ima kanale napunjene vodom (prečnici kanala su od 2 do više od 7 angstrema, mogu da predstavljaju 50 posto ukupne zapremine minerala zeolita). Ako se  $\text{Si}^{+4}$  u tetraedru zameni  $\text{Al}^{+3}$  to omogućava višak negativnog naelektrisanja koji se onda kompenzuje jednovalentnim ili dvovalentnim katjonima ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Ba}^{++}$ ) koji se ugrađuju zajedno sa molekulima vode u kanale zeolitskog minerala. Osim silicijuma i aluminijuma iz strukture minerala koji se izmenjuju u izuzetnim uslovima, ostali katjoni mogu lako da se zamene drugim katjonima na čemu se zasniva osobina katjonske izmene. S obzirom da sadrže kanale u kojima se nalaze joni i molekuli vode koji slobodno mogu da se kreću, zeoliti imaju sposobnost da primaju i gube vodu.

Ako se voda ukloni iz šupljina, onda molekuli koji imaju manji prečnik od ulaza u kanal mogu da prođu, tj. mineral ih adsorbuje na unutrašnjoj površini dehidrovanih šupljina. Molekuli većeg prečnika ne mogu da uđu u šupljine miner-



ala, pa to oponaša sistem „molekulskog sita”. Pored sposobnosti zeolitskih minerala da razdvajaju molekule na bazi njihove veličine, molekuli sa stalnim dipolima, takođe, mogu da budu adsorbovani (polarni CO<sub>2</sub> se selektivno adsorbuje u odnosu na nepolarni CH<sub>4</sub>). Azot (N<sub>2</sub>) se selektivno izdvaja iz vazduha, dok je adsorpciona selektivnost prema vodi veća od bilo kog gasa ili tečnosti.

S druge strane, izmenjivi katjoni u zeolitu relativno lako mogu da se zamene ili uklone dejstvom aktivnijih katjona u rastvoru. Zeolitski minerali poseduju karakterističan model selektivne jono-izmene. U toku izmene, katjoni iz rastvora se umrežavaju u česticu zeolitskog minerala, nastaje izmena pozicije na kojoj se nalazi drugi katjon i ako je katjon iz rastvora na višem stepenu selektivnosti za dati zeolitski mineral on zamenjuje postojeći katjon iz strukture koji sada prelazi u rastvor. U praktičnim uslovima, na kapacitet izmene utiču mnogobrojni faktori: pH, temperatura, konkurentnost katjona, izbor rastvarača, vrste prisutnih katjona, koncentracija rastvora i prisustvo agregata.

Do danas je pronađeno oko 50 različitih vrsta prirodnih zeolitskih minerala, dok je oko 100 vrsta sintetizovano. Prirodni zeolitski minerali su različitog hemijskog sastava, a time i kvaliteta. Najvažniji prirodni zeolitski minerali su: analcim, šabazid, klinoptilolit, erionit, fajazit, hejlandit, laumonit, mordenit i filipsit. Najširu primenu od svih zeolitskih minerala ima mineral klinoptilolit, čija je formula jedinične ćelije  $(N_3K_3)(Al_6Si_{30}O_{72}) \times 24H_2O$ . Kod klinoptilolita prednost u zameni imaju veći katjoni. Njegova selektivnost prema amonijaku (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) iskorišćena je za razvoj procesa jono-izmene, za uklanjanje NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Afinitet klinoptilolita prema NH<sub>4</sub><sup>+</sup> i K<sup>+</sup> je osnova za široku primenu zeolita u poljoprivredi i stočarstvu. Zeolita ima posebno u izobilju u sedimentnim stenama vulkanskog porekla. Sedimentne zeolitske stene (zeolitski tufovi) sadrže najčešće 50 do 90 posto čistog minerala. Sadržaj zeolitskog materijala u tufu određuje kvalitet sirovine i njenu dalju upotrebu. Srbija raspolaže ležištima zeolitskog tufa koji sadrži u visokom procentu klinoptilolit kao osnovni zeolitski mineral. Najbogatija i najkvalitetnija ležišta nalaze se u Vranjskoj regiji.

#### ***Primena zeolita u stočarstvu / Use of zeolite in cattle breeding***

Danas se pouzdano zna da dodatak prirodnih zeolita u ishrani svinja, živine, preživara i drugih životinja bitno utiče na rast životinja i efikasnost ishrane. Pored ovoga, pojavljivanje enteritisa, proliva i drugih intestinalnih oboljenja su izrazito smanjeni kada se zeolit dodaje dnevnim obrocima životinja. Zeolitom su postignuti odlični rezultati u korekciji ambijentnih uslova u objektima za odgoj životinja (smanjena je potrošnja energije za zagrevanje i ventiliranje objekta, a ujedno su smanjena frekvencija i stepen oboljenja disajnih organa).

Bugner [64] utvrdio je pozitivan efekat dodatog zeolita u hranu na proizvodne rezultate u tovu pilića i ćurića. U ogleđima sa zeolitom, Petrovićeva [65] ukazala je da se prirodni zeoliti sa velikim uspehom mogu da primene za poboljšanje ambijentnih uslova u objektima za tov pilića. Zeolit, takođe, utiče na povećanje proizvodnih rezultata kod pilića u tovu. Na kraju tova, pilići imaju veću

telesnu masu, morbiditet i mortalitet su smanjeni, a manji je i utrošak hrane za kilogram prirasta [Palić i sar., 1989].

Wilson Pond [66] ustanovio je da zeolit, dodat u hranu kod preživara, poseduje sposobnost da veže višak amonijaka u predželucima čime sprečava njegovo nakupljanje do toksičnog nivoa, ali ujedno deluje i kao izvor amonijum jona koje onda otpušta lagano i postepeno, što ima veliku važnosti za mikrobijalnu sintezu proteina u predželucima preživara.

Kod nas su rađeni eksperimenti da se ispita efekat dodatog zeolita u hranu životinja sa aspekta mikotoksikoza. Rajić i sar. [67] ispitivali su uticaj preparata zeolita „Mikozela” dodatog u hranu za suprasne krmače koja je bila kontaminisana ohratoksinom na rezultate prašenja. Dodatkom Mikozela u hranu smanjuje se broj mrtvorodne i avitalne prasadi. Ispitivanja su jasno ukazala da ovaj preparat zeolita ima visok stepen apsorpcije aflatoksina iz unete hrane, a istovremeno ne apsorbuje vitamine i amino-kiseline.

Stankov i sar. [68] ispitivali su uticaj „Mikozela” na zdravstveno stanje i proizvodne rezultate zalučene prasadi, dodavanjem 0.2% „Mikozela” u hranu. Rezultati su pokazali da su morbiditet i mortalitet prasadi manji nego kod prasadi kontrolne grupe i da su prosečna telesna masa i prirast ogledne grupe prasadi bili veći u poređenju sa kontrolnom grupom, dok je konverzija hrane smanjena.

Upotreba mineralnog adsorbera na bazi klinoptilolita (dobijenog tehnološkom preparacijom zeolitskog tufa sa Zlatokopa) i njegov pozitivan efekat na apsorpciju počeli su da se sve više koriste i primenjuju poslednjih godina kod domaćih životinja [69, 70, ??, 45, 71].

Stojić i sar. [45, 71] ispitivali su uticaj prirodnog zeolita na bazi klinoptilolita pod komercijalnim nazivom „Min-a-zel” (pripremljenog u suspenziji) na stepen resorpcije kolostralnih imunoglobulina kod novorođenih životinja, prvenstveno teladi i prasadi. Rezultati su pokazali da mineralni adsorber na bazi klinoptilolita, dodat u kolostrum u koncentraciji 5 g/l, uzrokuje značajno povećanje apsorpcije kolostralnih IgG kod teladi. Stojić i sar. [71] takođe su dokazali da prisustvo mineralnog adsorbenta u digestivnom traktu novorođene prasadi značajno povećava apsorpciju kolostralnih imunoglobulina. Preparat „Minazel” koji se koristio u ogledima je komercijalni preparat i predstavlja suspenziju mineralnog adsorbera baziranog na zeolitskom tufu („Min-a-zel”, ITNMS, Patentni zavod, Beograd) koji sadrži 90 posto aktivne komponente zeolitskog minerala klinoptilolita. Najnovija istraživanja su pokazala da primena preparata Min-a-zel S kod novorođene prasadi može da omogući statistički značajno povećanje koncentracije IGF-I u krvnom serumu u odnosu na ishranu isključivo kolostrumom [51]. Takođe je utvrđeno povećanje koncentracije insulina u krvnom serumu prasadi tretirane Min-a-zelom, ali usled velikih individualnih varijacija, povećanje od 20 posto nije bilo statistički signifikantno.

### Zaključak / Conclusion

Kolostrum domaćih životinja sadrži veliki broj biološki aktivnih materija u koje se ubrajaju faktori rasta I i II slični insulinu (IGF-I i II), insulin, faktor rasta epidermisa (EGF), imunoglobulini, laktoferin, transferin i drugi. Mnoga od ovih biološki aktivnih jedinjenja imaju utvrđenu ulogu i deluju kao efektori humoralne imunosti, faktori rasta, hormoni ili imaju druga regulatorna dejstva, dok su kompleksne interakcije između pojedinih faktora rasta nepoznate i predstavljaju novo područje za istraživanje. Faktori rasta prisutni u kolostrumu ili mleku, svoje dejstvo ostvaruju na prvom mestu uticajem na sluzokožu digestivnog trakta, ali ne smeju da se isključe sistemski efekti biološki aktivnih materija, posle njihove resorpcije iz digestivnog trakta. Procesi resorpcije biološki aktivnih materija mogu da budu specifični i nespecifični, i nalazi se pod uticajem velikog broja faktora. Mineralni adsorber na bazi klinoptilolita ima stimulatívni efekat na resorpciju biološki aktivnih materija iz kolostruma, što je dokazano kada su u pitanju molekuli Ig, insulina i IGF-I. Mehanizam na koji način mineralni adsorber, kada se nađe u digestivnom traktu, ispoljava ovaj efekat nije u potpunosti razjašnjen, ali ono što je sigurno, njegovo prisustvo ima pozitivan efekat na povećanje koncentracije ovih biološki aktivnih jedinjenja u krvi novorođene teladi i prasadi koji se napajaju kolostrumom.

### Literatura / References

1. Koldowski O.: Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy. New York: Raven Press, 97-119, 1989. - 2. Grosvenor C. E., Picciano M. F., Baumrucker C. R.: Endocrinol. Rev. 14, 710-28, 1993. - 3. Donovan S. M., Odle J.: Annu. Rev. Nutr., 14, 147-67, 1994. - 4. Malven P. V., Head H. H., Collier R. J., Buonomo F. C.: J. Dairy Sci., 70, 2254, 1987. - 5. Pierce A. E., Risdall P. C., Shaw B.: J. Physiol. 171, 203, 1964. - 6. Asplund J. M., Arnal M.: J. Anim. Sci., 21, 412, 1962. - 7. Schams D., Einspanier R.: Endocr. Regul., 25, 139, 1991. - 8. Burrin D. G., Shulman R. J., Reeds P. J., Davis T. A., Gravitt K. R.: J. Nutr., 122, 1205, 1992. - 9. Grutter R., Blum J. W.: Reprod. Nutr. Dev., 31, 389, 1991. - 10. Rechler M. M., Nissley S. P.: Peptide Growth factors and Their Receptors, 1, 263-368, 1991. - 11. Nikolić Judith-Anna, Begović Jevrosima, Resanović V., Danković I., Filipović S.: Acta Veterinaria Beograd, 1, 17-26, 1996. - 12. Nikolić Judith-Anna, Nedić Olgica, Šamanc H., Aleksić S., Mišćević S., Kulscar Margit: Acta Veterinaria Hungarica, 49, 1, 53-63, 2001. - 12a. Francis G. L., Read L. C., Ballard F. J., Begley C. H., Upton G. H., Gravestock P. M., Wallace J. C. Biochem. J., 233, 207, 1986. - 13. Stojić V., Šamanc H., Fratrić Natalija: Acta Veterinaria (Beograd), 45, 2-3, 67-74, 1995. - 14. Bernt K. M., Walker W. A.: Acta Pediatr. Suppl., 430, 27-41, 1999. - 15. Quigley III J. D., Drewry J. J.: J. Dairy Sci., 81, 2779-2790, 2001. - 16. Blum J. W., Baumrucker C. R.: Dom. Anim. Endocrinol., 23, 101-110, 2002. - 17. Vega J. R., Gibson C. A., Skaar T. C., Hadsell D. L., Baumrucker C. R.: J. Anim. Sci., 69, 2538-2544, 1991. - 18. Malven P. V., Head H. H., Collier R. J., Buonomo F. C.: J. Dairy Sci., 70, 2254-2265, 1987. - 19. Simmen F. A., Simmen R. C. M., Reinhart G.: Dev. Biol., 130, 16-20, 1988. - 20. Prosser C. G., Fleet I. R., Davis A. J., Heap R. B.: Proc. N. Z. Soc. Anim. Prod., 51, 245, 1991. - 21. Ballard F. J., Nield M. K., Francis G. L., Dahlenburg G. W., Wallace J. C.: J. Cell Physiol., 110, 249, 1982. - 22. Aranada P., Sanchez L., Perez M. D., Ena J. M., Calvo M.: J. Dairy Sci., 74, 4320, 1991. - 23. Falconer J., Sheldrake R. K., Robinson J. S.: Reprod. Biol., 16, 103A, 1984. - 24. Jeager L. A., Lamar C. H., Cline T. R., Cardona C. J.: Am. J. Vet. Res., 48, 1531,

1987. - 25. Iacopetta B. J., Grieu F., Horisberger M., Sunahara G. I.: *Acta Paediatr.*, 81, 287, 1992. - 26. Gow C. B., Singleton D. J., Silvapulle M. J., Moore G. P. M.: *J. Dairy Res.*, 58, 1, 1991. - 27. Vaughan T. J., Littlewood C. J., Pascall J. C., Brown K. D.: *J. Endocrinol.*, 135, 77, 1992. - 28. Read L. C., Gale S. M., George-Nascimento C.: *Human Lactation 3, The effects of human milk on the recipient infant*, 199, Plenum Press, New York, 1984. - 29. Donovan S. M., Hintz R. L., Wilson D. M., Rosenfeld R. G.: *Pediatr. Res.* 29, 50-55, 1991. - 30. Daniel C. W., Robinson S. D.: *Mol. Reprod. Develop.* 32, 145-151, 1992. - 31. Stott G. H., Marx B. D., Menefee B. E., Hightengale T. G.: *J. Dairy Sci.* 62, 1632-1638, 1979. - 32. Kmuves L. G., Heath J. P.: *J. Histochem Cytochem.* 40, 11, 1637-1646, 1992. - 33. Logan E. F.: *Brit. Veter. Jour.* 134, 3, 258, 1978. - 34. Klobasa F., Habe F., Werhahn E.: *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 104, 2, 37-41, 1991. - 35. Bush L. J., Staley T. E.: *J. Dairy Sci.* 63, 672-680, 1980. - 36. Vellenga L., Ensing T., Breukink H. J.: *Vet. res.* 123, 15, 395-397, 1988. - 37. Tizard R. I.: *Veterinary Immunology*. W. B. Saunders Company. Philadelphia – London – Toronto, 238-250, 1996. - 38. Dusty M. *et al.*: *J. Vet Intern Med.* 14, 6, 569-577, 2000. - 39. Matte J. J., Girard L., Seoane J. R., Brisson G. J.: *J. Dairy Sci.* 65, 1982. - 40. Besser T. E., Garmedia A. E., Mc guire T. C., Gay C. C.: *J. Dairy Sci.* 68, 2033-2037, 1985. - 41. Klobasa F., Habe F., Werhahn E.: *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 103, 10, 335-340, 1990. - 42. Cabello D., Levieux D.: *Ann. Rech. Vet.* 11, 1, 1-7, 1980. - 43. Stott G. H., Wiersma F., Menefee B. E., Radwanski F. R.: 59, 7, 1306, 1975. - 44. Kelly K. W., Blecha F., Regnier J. A.: *J. Anim Sci.* 55, 2, 363-368, 1982. - 45. Stojić V., Šamanc H., Fratrić Natalija: *Acta Veterinaria.* 45, 2-3, 67-74, 1995. - 46. Shimasaki S., Ling N.: *Prog. Growth Factor Res.*, 3, 243, 1991. - 47. Odle J., Zijstra T. R., Donovan M. S.: *J. Anim. Sci.*, 74, 2509, 1996. - 48. Baumrucker C. R., Hadsell R. D., Skaar T. C., Campbell P. G., Blum J. W.: In: M. F. Picciano and B. Lonnerdal (Ed.). *Contemporary Issues in Clinical Nutrition Volume 15, Mechanisms Regulating Lactation and Infant nutrient Utilization*, 285, 1992. - 49. Lee C. Y., Head H. H., Feinstein C. R., Hayen J., Simmen F. A.: *J. Anim. Sci.* 8, 51, 1995. - 50. Donovan S. M., Chao C. J., Zijlstra R. T., Odle J.: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1996. - 51. Stojić V., Gvozdić D., Nikolić J. Anna, Šamanc H., Jovanović I., Vujanac I.: *Acta Veterinaria*, (in press), 2003. - 52. Burrin D. G., Davis T. A., Ebner S., Schoknecht P. A., Fiorotto M. L., Reeds P. J., McAvoy S.: *Pediatr. Res.*, 37, 593, 1995. - 53. Houle V. M., Schroeder E. A., Park Y. K., Odle J., Donovan S. M.: *FASEB J.*, 9, A580 (Abstr.), 1995. - 54. Shulman R. J.: *pediatr. Res.*, 28, 171, 1990. - 55. Carpenter G., Wahl M. I.: *Handbook of Experimental Pharmacology*, 59, 69, Springer-Verlag, New York, 1990. - 56. Black D. D., Ellinas H.: *Pediatr. Res.*, 32, 553, 1992. - 57. Zijlstra R. T., Odle J., Hall W. F., Petschow B. W., Gelberg H. B., Litov R. E. *J. Pediatr. gastroenterol. Nutr.*, 19, 382, 1994. - 58. Talukder M. J. R., Takeuchi T., Harada E.: *J. Dairy Sci.*, 85, 514-524, 2002. - 59. Pacha J.: *Physiol. Rev.*, 80, 1633, 2000. - 60. Gislason J., Lyer S., Hutchens T. W., Lonnerdal B.: *J. Nutr. Biochem.*, 4, 528-533, 1993. - 61. Hu W. L., Mazurier J., Montreuil J., Spik G.: *Biochemistry*, 29, 535-541, 1990. - 61a. Kawakami H., Lonnerdal B.: *Am. J. Physiol.*, 261, G841-G846, 1991. - 62. Harada E., Sugiyama A., Takeuchi T., Sitizyo K., Syuto B., Yajima T., Kuwata T.: *Biol. Neonate*, 76, 33-43, 1999. - 63. Gonnella P. A., Siminoski K., Murphy R. A., Neutra M. R.: *J. Clin. Invest.*, 80, 22-32, 1987. - 64. Bugner F.: *Zeo-Agriculture*. Rochester-USA. 1982. - 65. Petrović R.: *Specijalistički rad*. Fakultet veterinarske medicine. Beograd. 1991. - 65a. Palić T., Vukićević O., Rajić I.: *Zbornik radova*. Primošten, 1989. - 66. Pond W.: *Zeo-Agriculture*, Rochester-USA. 1982. - 67. Rajić I., Trajković D., Tomašević-Čanović M., Dunić M., Vukićević O., Bočarov A.: *Veterinarski glasnik*, 48, 10, 881-888, 1994. - 68. Stankov M., Obradović V., Obradović J., Vukićević O.: *Veterinarski glasnik*. 46, 2, 91-96, 1992. - 69. Tomašević-Čanović M., Dumić M., Vukićević O., Radošević P., Rajić I., Palić T.: *Acta Veteri-*

Napomena:

Ovaj rad je finansiran sredstvima Projekta osnovnih istraživanja MNTR Republike Srbije br. 1816

naria. 44, 5-6, 309-318, 1994. - 70. Tomašević-Čanović M., Dumić M., Vukićević O., Mašić Z., Zurovac-Kuzman O., Daković A.: Sofia Zeolite Meeting, Intern. Symp. on Natural Zeolite, 78, 1995. - 71. Stojić V., Gagrčin M., Fratrić N., Tomašević M., Kirovski D.: Acta Veterinaria, 48, 1, 19-26, 1998.

## ENGLISH

### **BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS IN COLOSTRUM: SIGNIFICANCE AND POSSIBILITIES FOR INCREASING THEIR RESORPTION**

**D. Gvozdić, V. Stojić, H. Šamanc, Natalija Fratrić, I. Vujana**

Colostrum in domestic animals contains numerous bioactive substances like insulin and insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II), epidermal growth factor (EGF), immunoglobulins (Ig), lactoferin (Lf), transferin (Tf) and others. Many of them have distinct functions and stimulate growth and glucose utilization, or have some other, still unknown regulatory function. Bioactive substances influence growth and development of the gastrointestinal tract (GT), and cause many metabolic and endocrine changes in the neonate. Resorption of the bioactive substances from the GT of the neonate could be a specific, receptor dependant, or nonspecific process, and in many cases the exact mechanism has not been completely elucidated. On the other hand, there are technological procedures and substances that could effectively increase concentration of some bioactive compounds in the systemic circulation of the neonate. We are still unaware of the full importance of these technological procedures and products, partly because of the very complex additive and/or synergic effects of the different bioactive substances from the colostrum on the newborn animals.

Key words: colostrum, immunoglobulins, insulin, IGF-I, II, zeolite

## РУССКИЙ

### **БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КОЛОСТРУМЕ: ЗНАЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ УВЕЛИЧЕНИЯ ИХ РЕЗОРБЦИИ**

**Д. Гвоздич, В. Стоич, Х. Шаманц, Наталия Фратрич, И. Вуянац**

Колострум домашних животных содержит численные биологически активные вещества в которые входят в число инсулину подобные факторы роста I и II (IGF-I и II), инсулин, фактор роста эпидермиса (EGF), иммуноглобулины, лактоферин, трансферин и другие. Многие из этих биологически активных соединений имеют установленную роль и действуют как факторы роста, гормоны или имеют другие регуляторные действия. Вношением колострума в организм новорождённых отдельных животных возникают численные метаболические и эндокринные изменения, а рост и функциональное созревание больше всего выражено в слизистой оболочке пищеварительного тракта. Развитие этой органической системы модифицирован действием большего числа биоактивных соединений происходящим из колострума, но их эффекты пока не совсем испытаны. Резорбция

биоактивных соединений из колоostrума може тыть специфическая (зависимая от рецепторов на эндотельных клетках и неспецифическая, но не достаточно исследованы механизмы резорбции некоторых биологически активных соединений. С другой стороны, известны определённые технологические поступки и субстанции, которыми можно ускорить трансфер биоактивных веществ из колоostrума и циркуляцию новорождённых отдельных животных, и тем вызвать рост их концентрации в крои детёнышей. Полное значение этих технологических поступков и веществ всё ещё не вполне исследовано, словно и возможные системные эффекты биологически активных веществ после резорбции из колоostrума.

Ключевые слова: колоostrум, иммуноглобулины, инсулин, IGF-I, II, зеолит