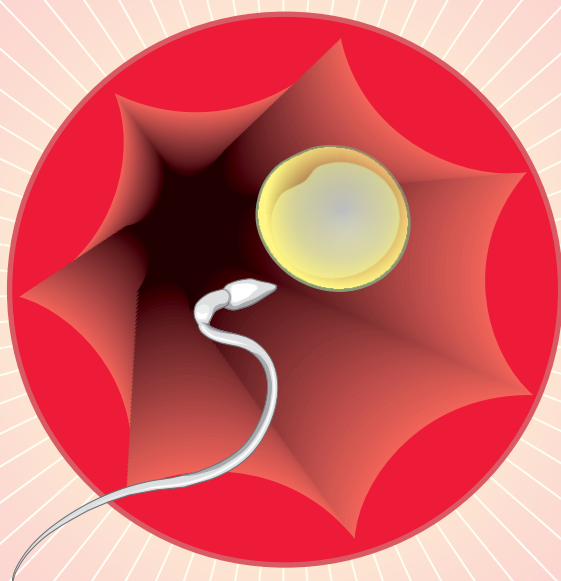




UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKE MEDICINE

12.naučni simpozijum
REPRODUKCIJA DOMAĆIH ŽIVOTINJA
Zbornik predavanja



7 - 10. oktobar 2021.

UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKÉ MEDICINE

**12. NAUČNI SIMPOZIJUM
REPRODUKCIJA DOMAĆIH ŽIVOTINJA**

ZBORNIK PREDAVANJA

Divčibare, 07 - 10. oktobar 2021.

12. NAUČNI SIMPOZIJUM „REPRODUKCIJA DOMAĆIH ŽIVOTINJA“
XII SCIENTIFIC SYMPOSIUM „REPRODUCTION OF DOMESTIC ANIMALS“

– Zbornik radova / *Proceedings* –

Organizatori / Organized by

Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu
Faculty of Veterinary Medicine, University of Belgrade

Dekan Fakulteta veterinarske medicine
Dean of the Faculty of Veterinary Medicine
Prof. dr Milorad Mirilović

Katedra za porodiljstvo, sterilitet i veštačko osemenjavanje
Department of Reproduction, Fertility and Artificial Insemination

Uz podršku / *Supported by*
Veterinarska komora Srbije / *Veterinary Chamber of Serbia*

Predsednik / Chairmen

Prof. dr Slobodanka Vakanjac

Sekretar / Secretary

Prof. dr Dragan Gvozdić

Organizacioni odbor / Organizing Committee

Prof. dr Dragan Šefer, dr sc. Željko Sladojević, prof. dr Milenko Šarić,
doc. dr Miloš Petrović, prof. dr Marko Samardžija, mr sc. Saša Bošković,
dr sc. Dobriła Jakić-Dimić, dr sc. Goran Jakovljević, prof. dr Savo Lazić,
dr sc. Zoran Rašić, Maja Gabrić

Naučni odbor / Scientific Committee

Prof. dr Miloš Pavlović, predsednik,
prof. dr Danijela Kirovski, doc. dr Vladimir Magaš,
prof. dr Toni Dovenski, prof. dr Otto Szenci, prof. dr Opsomer Geert

Sekretarijat / Secretariat

Prof. dr Dragan Gvozdić, Maja Gabrić

Odgovorni urednik / Editor in Chief

Prof. dr Miodrag Lazarević

Grafički dizajn i izrada korica / Cover design

Prof. dr Ivan B. Jovanović

Tehnički urednik / Technical Editor

Gordana Lazarević

Izdavač / Publisher

Fakultet veterinarske medicine, Beograd
Centar za izdavačku delatnost i promet učila

Štampa / Printing

Naučna KMD, Beograd, 2021

Tiraž: 450 primeraka

ISBN 978-86-80446-43-1

SADRŽAJ

PLENARNI REFERATI	1
◆ Milanko Šekler, Dejan Vidanović, Bojana Tešović, Kazimir Matović, Nikola Vasković, Marko Dmitrić, Tamaš Petrović, Sava Lazić: Uticaj virusa infektivnog bronhitisa na reprodukciju živine <i>The influence of infective bronchitis virus on reproduction in poultry</i>	3
◆ Sonja Radojčić, Nataša Stević: Razvoj i primena imunoloških preparata u kontroli reproduktivnih performansi životinja <i>Development and use of vaccines in controlling animals' reproductive performances</i>	19
◆ Tamaš Petrović, Dejan Bugarski, Diana Lupulović, Gospava Lazić, Milena Samojlović, Aleksandar Milovanović, Sava Lazić: Reprodukcija krava i BVD <i>Reproduction of cows and BVD</i>	27
◆ Natalija Fratrić, Slobodanka Vakanjac, Milica Stojić, Dragan Gvozdić: Digitalne tehnologije i reprodukcija krava <i>Digital technologies and cows reproduction</i>	43
◆ Marc Drillich, Harald Pothmann, Karen Wagener: Uterine diseases in cattle <i>Bolesti uterusu kod krava</i>	56
◆ Toni Dovenski, Martin Nikolovski, Branko Atanasov, Florina Popovska Perčinić, Monika Dovenska, Nikola Adamov, Ljupčo Mickov, Vladimir Petkov: Ram sperm quality and fertility in intensive breeding systems <i>Kvalitet semena i fertilitet ovnova u intenzivnoj ovčarskoj proizvodnji</i>	67
◆ Željko Sladojević, Dragan Knežević, Dušan Bošnjaković, Ljubomir Jovanović, Milica Stojić, Slavica Dražić, Danijela Kirovski: Estrogeni u konzumnom mleku dobijenom od gravidnih krava – potencijalni rizik po zdravlje ljudi? <i>Estrogens in pregnant cows milk – a potential risk for human health</i>	83
◆ Branko Atanasov, Nikola Adamov, Irena Celeska, Ksenija Ilievska, Ljupcho Mickov, Toni Dovenski Comparison of two ovulation synchronization protocols to evaluate luteolysis, progesterone concentration and fertility rate in dairy cows <i>Poređenje dva protokola sinhronizacije ovulacije u cilju procene luteolize, koncentracije progesterona i stope plodnosti mlečnih krava</i>	91
◆ Kristina Pogrmić-Majkić: Uticaj endokrinih ometača na reprodukciju <i>The effects of endocrine disruptors on reproduction</i>	101
◆ Ljubodrag Stanišić, Svetlana Nedić, Milan Maletić, Branislav Kovačević, Marko Ristanić, Zoran Stanimirović, Slobodanka Vakanjac: Efikasnost u lečenju supkliničkih mastitisa krava aplikacijom imunostimulatora – ćelijskog zida <i>Mycobacterium phlei</i> <i>Efficacy in the treatment of subclinical mastitis in cows using immunostimulants – cell wall Mycobacterium phlei</i>	103

◆ Sabine Schäfer-Somi, Ali Reha Agaoglu, Selim Aslan: Estrus induction in bitches – recent findings <i>Indukcija estrusa kod kuja – poslednja saznanja</i>	113
◆ Dragan Šefer, Dejan Perić, Stamen Radulović, Matija Šefer, Grdović Svetlana, Dragoljub Jovanović, Lazar Makivić, Radmila Marković: Mikroelementi u ishrani visokoproduktivnih krmača – važan faktor za postizanje maksimalnih proizvodnih performansi <i>Microelements in nutrition of hyperprolific sows – an important factor for achieving maximal production performance</i>	125
◆ Miloš Pavlović, Emilija Pavlović, Goran Jakovljević, Miloje Đurić, Vladimir Magaš: Reprodukcija kobila <i>Reproduction in mares</i>	135
◆ Janko Mrkun, Mateja Stvarnik, Maja Zakošek Pipan: Cystic ovaries in domestic animals <i>Cistični jajnici kod domaćih životinja</i>	145
KRATKA SAOPŠTENJA	163
◆ Dominika Štabuc-Starčević, Maja Zakošek Pipan, Mateja Stvarnik, Neža Adamič, Branko Belec, Janko Mrkun: Effects of the utilization of homeopathic remedies on liquid stored boar semen <i>Efekti upotrebe homeopatskih lekova na seme nerasta</i>	165
◆ Jovan Bojkovski, Arsić Sveta, Slobodanka Vakanjac, Zsolt Becskei, Nemanja Zdravković, Milan Ninković, Jelena Maletić, Ljubodrag Stanišić, Miloje Đurić, Ivan Dobrosavljević, Dejan Bugarski, Branislav Stanković: Procena biosigurnosti na farmi visokomlečnih krava <i>Biosecurity assessment on dairy farm</i>	191
◆ Srđan Todorović, Marko R. Cincović, Zoran Ružić, Ivan Galić, Ivica Jožef, Mirko Dražić: Uticaj aplikacije oksitocina i prostaglandina F2α na pojavu zaostajanja posteljice kod mlečnih krava <i>Effect of oxytocin and prostaglandin F2α application on occurrence of placental retention in dairy cows</i>	201
◆ Tomislav Barna, Jelena Apić, Igor Stojanov, Aleksandar Milovanović: Oštećenje hromozoma spermatozoida kao mogući uzrok povađanja kuja – prikaz slučaja <i>Sperm DNA fragmentation as a possible cause of bitches return to service – a case report</i>	203
INDEKS AUTORA	205
SPONZORI	207



ESTROGENI U KONZUMNOM MLEKU DOBIJENOM OD GRAVIDNIH KRAVA – POTENCIJALNI RIZIK PO ZDRAVLJE LJUDI?

ESTROGENS IN PREGNANT COWS MILK – A POTENTIAL RISK FOR HUMAN HEALTH

Željko Sladojević*, Dragan Knežević*, Dušan Bošnjaković,
Ljubomir Jovanović**, Milica Stojić**, Slavica Dražić**,
Danijela Kirovski****

**JU Veterinarski institut Republike Srpske „Dr Vaso Butozan“ Banja Luka,
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina*

*** Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, Katedra za fiziologiju i
biohemiju, Beograd, Republika Srbija*

Kratak sadržaj

Mleko krava predstavlja veoma zastupljenu namirnicu u ishrani ljudi. Međutim, osim hranljivih materija, mleko sadrži i hormone, poput estrogena, zbog kojih je konzumacija mleka prepoznata kao potencijalni rizik za zdravlje ljudi. Naime, bovini i humani estrogeni imaju sličnu strukturu, te se smatra da unos estrogena putem mleka krava može povećati nivo estrogena u krvi ljudi koji ga konzumiraju. Dodatno, mnoge studije dovode u vezu porast nivoa estrogena u cirkulaciji sa pojavom hormonski zavisnih tumora u populaciji ljudi, uključujući karcinom dojke, materice, jajnika, testisa i prostate. Cilj ovog rada je da, na se osnovu raspoloživih podataka iz literature, analizira da li i u kojoj količini estrogeni mleka mogu biti rizik po zdravlje ljudi, za koju uzrasnu kategoriju, kao i da li se pravilnim odabirom krava koje se koriste za proizvodnju mleka može uticati na nivo estrogena u mleku koje se koristi u ishrani konzumenata.

Ključne reči: *estrogeni, mleko krava, rizik po zdravlje*

Summary

Cow's milk is a very common food in the human diet. In addition to nutrients, cow's milk also contains hormones, such as estrogens, due to which the consumption of milk is recognized as a potential risk to human health. Namely, bovine and human estrogens have a similar structure, and it has been hypothesized that the intake of estrogens from cow's milk can increase the level of estrogens in consumers' blood. Furthermore, many studies have examined the associations

between circulating estrogens levels and the risk of hormone-sensitive tumors in humans, including breast, uterine, ovarian, testicular, and prostate cancers. The aim of this study is to examine, based on available literature data, if the estrogens are potential risk for human health, in which concentrations, for which age group and is it possible, by choosing adequate cows, to affect estrogen levels in cow's milk that is used by consumers.

Key words: cow's milk, estrogens, health risk

UVOD

Mleko krava i proizvodi od mleka krava su veoma zastupljeni u ishrani ljudi širom sveta, počevši od najranije životne dobi, pa sve do pozne starosti (Marangoni i sar., 2019). Ukoliko se tome doda i podatak da je mleko krava dragoceni izvor biološki vrednih proteina, masti, ugljenih hidrata (laktoze), minerala i vitamina (Agistoni i Turck 2011), onda postaje jasnije zbog čega ono zauzima posebno mesto u ishrani ljudi. Međutim, osim pomenutih, nutritivno vrednih sastojaka, mleko krava sadrži i različite hormone, uključujući estrogene, čiji je uticaj na zdravlje ljudi predmet brojnih kontroverzi (Malekinejad i Rezabakhsh 2015), koje su naročito aktuelne u poslednje dve decenije. Naime, prisustvo estrogena u mleku krava, dovelo je u pitanje bezbednost njegove konzumacije jer se, na osnovu brojnih studija, izlaganje estrogenim hormonima navodi kao faktor rizika za pojavu hormonski zavisnih tumora kod ljudi (Parodi 2012).

Uzimajući u obzir sve veću zainteresovanost potrošača za bezbednost namirnica životinjskog porekla, kao i višedecenijski trend rasta broja novoobolelih od malignih oboljenja u Republici Srbiji (IZJZS „Dr Milan Jovanović Batut“), cilj ovog rada je bio razmatranje konzumacije mleka krava u svetlu potencijalnog rizika za zdravlje ljudi zasnovanog na prisustvu estrogena.

Prepoznavanje estrogena kravljeg mleka kao rizika za zdravlje ljudi

Još od 1929. godine, kada je japanski naučnik Yaida izvestio naučnu javnost o prisustvu hormona jajnika u kravljem mleku, izučavanje biološkog značaja i eventualnog uticaja ovih hormona na zdravlje ljudi se, sve do danas, razvijalo u najmanje tri pravca. Prvi pravac obuhvata merenje, odnosno kvantifikaciju prisustva ne samo hormona jajnika nego i ostalih hormona i drugih biološki aktivnih materija u mleku krava (Jouan i sar., 2006; Nedić i sar., 2006) i uticaja različitih faktora na njihovu zastupljenost (Trifković i sar., 2018; Trifković i sar., 2021). Sledeći pravac je bio praćen razvojem analitičkih metoda i tehnika koje su korišćene u određivanju koncentracije hormona jajnika u mleku krava, a svoj vrhunac je dostigao krajem sedamdesetih godina prošlog veka (Ginther i sar., 1974; Monk i sar., 1975; Wolford i Argoudelis 1979). Tokom ovih godina, ne samo da je zabeležen značajan uspeh u razvoju analitičkih metoda, već je došlo i do prepoznavanja dijagnostičke vrednosti hormona jajnika u mleku krava, naročito u pogledu dijagnostike graviditeta na osnovu koncentracije progesterona (P_4), ali i proce-

ne funkcije *de Grafovog* folikula na osnovu koncentracije estrogena (Heap i sar., 1976; Koldovský 1995). Konačno, poslednji pravac razmatra prisustvo estrogena u mleku krava kao potencijalni rizik za zdravlje ljudi i time je smešten u kontekst javnog zdravlja (Tomaž i Majdič, 2018). Osnova za takvu kvalifikaciju estrogena kravljeg mleka, nalazi se u izveštajima brojnih studija koje pojavu hormonski zavisnih tumora, kao što su rak dojke, jajnika, materice, testisa i prostate u populaciji ljudi, dovode u vezu sa povišenom koncentracijom estrogena u krvi (Parodi, 2012). Budući da je struktura bovinih i humanih estrogena identična, pretpostavljeno je da dugoročni unos estrogena putem namirnica životinjskog porekla (tzv. *egzogenih estrogena*)¹ može narušiti ravnotežu ovih hormona u organizmu ljudi (tzv. *endogenih estrogena*) i tim putem, podstaći ili doprineti razvoju hormonski zavisnih tumora (Bronowicka-Kłys i sar., 2016). U tom pogledu, mleko se istaklo kao potencijalno rizična namirnica, jer je procenjeno da se konzumacijom mleka, na dnevnom nivou, unosi preko 70 % ukupne količine egzogenih estrogena (Malekinejad i Rezagakhsh 2015).

Poreklo i vrste estrogena u mleku krava

Prisustvo estrogena u mleku krava je fiziološka pojava, ali je njihova koncentracija u mleku varijabilna (Malekinejad i Rezagakhsh 2015). Ovi hormoni su uvek prisutni u mleku zbog svoje steroidne strukture koja im daje liposolubilnost i mogućnost difuzije kroz krvno-mlečnu barijeru, što ukazuje na činjenicu da je prisustvo estrogena u mleku u direktnoj korelaciji sa njihovom koncentracijom u krvi (Snoj i Majdič, 2018).

Do danas je, u mleku krava, otkriveno prisustvo estrona, 17 α -estradiola, 17 β -estradiola i estriola, kako u slobodnom (nekonjugovanom), tako i u vezanom (konjugovanom) obliku u kome nabrojani estrogeni grade jedinjenja sa sumpornom (sulfati) ili glukuronskom (glukuronidi) kiselinom (Malekinejad i sar., 2006). Pri tome je poznato da su u mleku najzastupljeniji konjugovani oblici estrogena koji imaju mnogostruko manju biološku aktivnost u poređenju sa nekonjugovanim oblicima, ili je čak uopšte nemaju (Gadd i sar., 2010; Parodi, 2012), što samo delimično smanjuje opasnost od njihovog prisustva u mleku. Naime, u crevima ljudi postoje uslovi za dekonjugaciju estrogena zbog toga što raznolika mikrobiota creva raspolaže *glukuronidazama* i *sulfatazama*, enzimima koji oslobađaju estrogene iz jedinjenja sa glukuronskom ili sumpornom kiselinom, čime omogućava njihovu resorpciju u slobodnom, biološki aktivnom obliku (Parodi, 2012).

Osim toga, važno je napomenuti da razlike u biološkoj aktivnosti ne postoje samo između različitih oblika estrogena, već i između različitih vrsta estrogena prisutnih u mleku krava. Tako, najveću biološku aktivnost ima 17 β -estradiol koji je, istovremeno, najmanje zastupljen u mleku krava. Sa druge strane, estron kao oblik estrogena koji je najzastupljeniji u mleku krava, ima višestruko manju biološ-

¹ *Egzogene estrogene* ne bi trebalo poistovećivati sa *ksenoestrogenima*, jer između njih postoje značajne razlike, kako u poreklu, tako i u biološkoj aktivnosti. Egzogeni estrogeni potiču iz proizvoda životinjskog porekla i imaju nekoliko hiljada puta veću biološku aktivnost u poređenju sa ksenoestrogenima koji potiču iz najrazličitijih izvora, uključujući pojedine biljke, lekove, pesticide, metale, plastiku i kozmetiku, sa kojima ljudi svakodnevno ostvaruju kontakt.

ku aktivnost u odnosu na 17 β -estradiol, što je značajno sa aspekta zdravlja konzumenata mleka (Malekinejad i Reزابakhsh 2015; Snoj i Majdič 2018).

Koncentracije estrogena u mleku krava i faktori koji na njih utiču

Koncentracije estrogena u mleku krava variraju u širokom opsegu i nalaze se pod uticajem brojnih faktora, među kojima se ističu: *reproduktivni status, nivo proizvodnje mleka i hemijski sastav mleka* (Jouan i sar., 2006). Međutim, na osnovu literaturnih podataka, koncentracije dva najčešće ispitivana estrogena u mleku krava, estrona i 17 β -estradiola, mogu se svesti u odgovarajuće okvire, koji iznose 6,2 do 118 pg/ml za estron, odnosno, 1 do 21 pg/ml za 17 β -estradiol (Smith i sar., 1973; Erb i sar., 1977; Malekinejad i sar., 2006; Pape-Zambito i sar., 2007). Ovi okviri se odnose samo na nekonjugovane oblike estrona i 17 β -estradiola, dok je njihova ukupna koncentracija u mleku krava značajno viša, jer predstavlja zbir koncentracija konjugovanog i nekonjugovanog oblika estrona i 17 β -estradiola. Tako, ukupne koncentracije estrona i 17 β -estradiola u mleku krava dostižu vrednosti od 1 266 pg/ml i 51,2 pg/ml (Malekinejad i sar., 2006; Goyon i sar., 2016).

Uticaj reproduktivnog statusa na koncentraciju estrogena u mleku krava

Ukoliko koncentracije estrogena u mleku razmatramo u kontekstu reproduktivnog statusa krava, zanimljivo je izneti da su Malekinejad i sar. (2006) ustanovili da su koncentracije estrona, 17 α -estradiola, 17 β -estradiola i estriola niže u mleku negravidnih krava u poređenju sa gravidnim kravama, u okviru kojih, takođe, postoje razlike u koncentraciji estrogena. Naime, najniže koncentracije estrogena u mleku gravidnih krava se pojavljuju u prvom trimestru i postepeno rastu do kraja graviditeta, kada dosežu do prethodno navedenih, ekstremnih vrednosti od 1 266 pg/ml u slučaju estrona, odnosno 51,2 pg/ml u slučaju 17 β -estradiola (Malekinejad i sar., 2006). Postepeni rast koncentracije estrogena u mleku gravidnih krava, može se pripisati sintezi i lučenju estrogena od strane posteljice (Pape-Zambito i sar., 2008). U prilog tome služe i ranije objavljeni rezultati od strane Erb-a i sar. (1977), koji ukazuju da su ukupne koncentracije estrona, 17 α -estradiola i 17 β -estradiola prilično visoke u sekretu mlečne žlezde 1 – 3 dana pre teljenja i dostižu vrednosti od 1 356 pg/ml, 391 pg/ml i 292 pg/mL. Nakon toga, tokom prve tri nedelje laktacije, ukupne koncentracije sva tri hormona se značajno smanjuju, i do 20 puta (Erb i sar., 1977). Konačno, za razliku od graviditeta i stadijuma graviditeta koji vrše najsnažniji uticaj na nivo estrogena, nije utvrđeno da paritet ima bilo kakav uticaj na koncentraciju estrogena u mleku krava (Goyon i sar., 2016).

Odnos nivoa proizvodnje i koncentracije estrogena u mleku krava

Nađeno je da, pored reproduktivnog statusa, na koncentraciju estrogena u mleku krava utiče i količina proizvedenog mleka. Tako je koncentracija estrogena u mleku krava obrnuto proporcionalna količini proizvedenog mleka, zbog čega je niža proizvodnja praćena višim koncentracijama estrogena u mleku (Pape-Zambito i sar., 2008).

Odnos hemijskog sastava i koncentracije estrogena u mleku krava

Podaci iz literature ukazuju da je koncentracija estrogena u mleku krava direktno proporcionalna sadržaju masti u mleku, zbog čega se u mleku sa većim sadržajem mlečne masti mogu očekivati i više koncentracije estrogena (Farlow i sar., 2012; Snój i sar., 2017). Ovu pojavu objašnjavaju lipofilna svojstva estrogena i njihova, dominantna distribucija u masnoj frakciji mleka. Parodi (2012) navodi da se približno 80 % od ukupne koncentracije estrona i 65 % od ukupne koncentracije 17 β -estradiola nalazi u masnoj frakciji mleka. Kao posledica toga, koncentracije estrogena su više u proizvodima od mleka koji se dobijaju koncentrovanjem mlečne masti, poput pavlake i putera, nego u proizvodima iz kojih se mlečna mast uklanja, kao što je to obrano mleko (Parodi, 2012).

Na kraju, interesantno je istaći da režimi toplotne obrade i postupak fermentacije mleka nemaju uticaj na koncentraciju estrona i 17 β -estradiola u mleku krava (Snój i sar., 2018).

Nivo estrogena u krvi i rizik za pojavu malignih oboljenja kod ljudi

U poslednje dve decenije, ispitivanje povezanosti visokog nivoa estrogena u krvi sa rizikom za pojavu hormonski zavisnih tumora u populaciji ljudi, bilo je predmet brojnih studija, čije sprovođenje u praksi nailazi na svojevrsne poteškoće. Naime, ovakva istraživanja zahtevaju prospektivan pristup koji podrazumeva, prvobitno, otkrivanje ljudi sa višim koncentracijama estrogena u krvi i dalje praćenje njihovog zdravstvenog stanja, sve do eventualnog (ranog) postavljanja dijagnoze karcinoma. Ovakav pristup proističe iz činjenice da su pojedini karcinomi endokrinološki aktivni, a to znači da mogu proizvoditi i oslobađati estrogene, koji doprinose ukupnoj koncentraciji estrogena u krvi ljudi, čime je sprovođenje istraživanja nakon postavljanja dijagnoze karcinoma kompromitovano (Parodi, 2012).

Dosadašnje prospektivne studije, sprovedene su od strane kako pojedinačnih istraživačkih grupa (Lukanova i sar., 2004; Eliassen i Hankinson 2008), tako i brojnih zdravstvenih organizacija, kao što Međunarodne agencije za istraživanje karcinoma (engl. *IARC, World Health Organization*) i Kancelarije za epidemiologiju karcinoma (engl. *CEU, University of Oxford*). Rezultati njihovih studija se, najvećim delom, poklapaju i ukazuju da su žene sa višim nivoom cirkulišućih estrogena u postmenopauzi pod dvostruko većim rizikom za razvoj karcinoma dojke, a slični podaci se vezuju i za pojavu karcinoma materice (cerviksa) (Bronowicka-Kłys i sar., 2016). Suprotno tome, nije utvrđena veza između povišenih koncentracija estrogena u krvi žena u pre- i postmenopauzi i pojave karcinoma jajnika. Takođe, nivo estrogena u krvi ne utiče ni na pojavu karcinoma prostate, ali ostaje otvoreno pitanje da li estrogeni, u sadejstvu sa androgenima, ipak mogu ostvariti takav uticaj kod muškaraca (Parodi, 2012).

Uobičajena hipoteza, kojom se opisuje pokretanje karcinogeneze od strane cirkulišućih estrogena, podrazumeva njihovu pasivnu difuziju kroz plazmalemu ciljnih ćelija i vezivanje za specifične estrogen receptore (ER) na jedru, koji se jav-

ljaju u dve forme: ER α i ER β . Vezivanje estrogena za specifične receptore stimuliše transkripciju gena uključenih u proliferaciju ćelija, što je jedan od ključnih momenata u karcinogenezi. Naime, intenzivnom stimulacijom proliferacije ćelija od strane estrogena, stvaraju se uslovi za nastanak grešaka prilikom replikacije DNK koje, ukoliko ne budu ispravljene, mogu biti osnova maligne transformacije ćelije i nastanka karcinoma. Dodatno, postoje podaci da estrogeni mogu stimulisati i proliferaciju ćelija koje su razvile mutacije pod uticajem drugih faktora (Parodi 2012; Bronowicka-Kłys i sar., 2016; Snoj i Majdič, 2018).

Uticaj estrogena mleka krava na zdravlje ljudi

Razvoj industrije mleka u proteklih stotinu godina ne beleži samo povećanje mlečnosti, nego i postepeno produžavanje perioda u kome se gravidne krave mužu, a sve zbog rastućih potreba tržišta za mlekom i proizvodima od mleka (Snoj i Majdič 2018). Kako je napredovanje graviditeta kod krava praćeno sve obimnijom proizvodnjom estrogena od strane posteljice (Malekinejad i sar., 2006), postoje procene da je upravo produženi period muže, zabeležen u proteklih sto godina, odgovoran za veći nivo estrogena u mleku krava i češću pojavu hormonski zavisnih tumora kod ljudi (Parodi, 2012). Međutim, postavlja se pitanje da li su ovakve procene realne jer ne uzimaju u obzir činjenicu da je u proteklih stotinu godina, takođe, zabeleženo i povećanje mlečnosti koja je, prema Pape-Zambito i sar. (2008), u obrnutoj srazmeri sa koncentracijom estrogena u mleku. Bez obzira na moguće nedostatke pomenute procene, potrebno je otvoriti i razraditi pitanje uticaja visokih koncentracija estrogena u mleku gravidnih krava na zdravlje ljudi koji konzumiraju mleko o kome će, u daljem tekstu, biti diskutovano sa različitim aspektata.

Poznato je da se na farmama visokomlečnih krava, istovremeno sa kravama u poslednjem trimestru graviditeta, na muži nalaze i krave koje su u ranijim fazama graviditeta ili nisu uopšte gravidne i koje imaju značajno niže koncentracije estrogena u mleku (Malekinejad i sar., 2006). Pri tome, do konzumenata ne dolazi mleko sa jedne farme, već mleko sa većeg broja farmi koje se u mlekarama objedinjeno obrađuje i nakon toga, pakuje u odgovarajuće ambalaže u kojima dospjeva na tržište. Zbog toga se može pretpostaviti da bi, sa aspekta zdravlja ljudi, značajnije bilo odrediti koncentraciju estrogena u kravljem mleku koje se nalazi na tržištu i dostupno je potrošačima. U tom pogledu, rezultati Farlow i sar. (2012) su ohrabrujući, jer su koncentracije nekonjugovanog oblika estrona i 17 β -estradiola, koje su oni izmerili u punomasnom kravljem mleku, iznosile 14,45 pg/ml i 5,84 pg/ml. Ove vrednosti su između 4 i 8 puta manje od onih koje su Malekinejad i sar. (2006) dobili za koncentraciju estrona i 17 β -estradiola u mleku krava u trećem trimestru graviditeta.

Sa druge strane, pitanje je i kakav bi efekat na zdravlje ljudi ostvarila eventualna konzumacija mleka poreklom od krava u trećem trimestru graviditeta, u kome se očekuju najviše koncentracije estrogena. U tom kontekstu, značajni su rezultati koje su Grgurevic i sar. (2016) dobili na BALB/c miševima kao eksperimentalnom modelu. Oni ukazuju da mleko dobijeno od krava u trećem trimestru graviditeta sa

koncentracijama nekonjugovanog estrona i 17β -estradiola od 97 pg/ml i 65 pg/ml, ne utiče na nivo ova dva hormona i testosterona u krvi, kao ni na težinu materičnih rogova, testisa i semenih kesica miševa. Štaviše, efekti na pomenute parametre izostali su i prilikom napajanja miševa mlekom kome su dodate stotinu puta veće koncentracije estrona i 17β -estradiola. Izostanak efekta, u oba slučaja, objašnjava niska biološka raspoloživost estrona i 17β -estradiola, koja se kreće između 2 i 5 % (Parodi 2012). Ovo znači da se od ukupne količine estrogena, unetih oralnim putem, svega 2 do 5 % nađe u sistemskoj cirkulaciji u izvornom obliku, što je nedovoljno da bi oni postigli značajan efekat na nivo hormona u krvi i reproduktivne organe miševa (Grgurevic i sar., 2016).

Osim iz rezultata Grgurevic i sar. (2016), dokazi da unos estrogena putem kravljeg mleka ne predstavlja rizik za zdravlje ljudi dolaze i od Američke agencije za hranu i lekove (2016). Prema izveštajima ove organizacije, egzogeni estrogeni ne izazivaju fiziološke efekte u organizmu ljudi ukoliko njihov svakodnevni unos ne prelazi 1 % količine dnevno proizvedenih endogenih estrogena. S obzirom da devojčice u prepubertalnoj dobi proizvode najmanju količinu estrogena, odlučeno je da se 1 % računa u odnosu na količinu estrogena koju one dnevno proizvedu, a to je 54 000 ng. Jedan procenat ove vrednosti iznosi 540 ng ili 540 000 pg, što je količina estrogena koju je gotovo nemoguće uneti putem mleka krava. Na ovo upućuju rezultati dosadašnjih studija (Malekinejad i sar., 2006; Pape-Zambito i sar., 2008; Farlow i sar., 2012) koji ukazuju da su koncentracije dva, sa aspekta zdravlja ljudi najznačajnija estrogena nedovoljne da bi se dostigao prag od 1 %, odnosno 540 000 pg endogene proizvodnje estrogena.

ZAKLJUČAK

Na osnovu trenutno raspoloživih literaturnih podataka, ne postoje ubedljivi dokazi da unos estrogena putem mleka krava može predstavljati rizik za zdravlje ljudi. Međutim, ukoliko se unosu estrogena putem mleka krava, doda i unos estrogena putem ostalih namirnica životinjskog porekla, kao i unos ksenoestrogena, moglo bi se otvoriti pitanje da li ovakav, kumulativni uticaj estrogena predstavlja rizik za zdravlje ljudi.

Zahvalnica

Ovaj rad je finansiran sredstvima Ministarstva za naučnotehnološki razvoj, visoko obrazovanje i informaciono društvo Republike Srpske (broj projekta: 19.032/961-71/19).

LITERATURA

1. Bronowicka-Klys DE, Lianeri M, Jagodziński PP, 2016, The role and impact of estrogens and xenoestrogen on the development of cervical cancer, *Biomed Pharmacother*, 84, 1945-53.
2. Eliassen AH, Hankinson SE, 2008, Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: prospective studies, *Adv Exp Med Biol*, 630, 148-65.
3. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Cancer Epidemiology Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford (<https://www.ceu.ox.ac.uk/research/endogenous-hormones-and-breast-cancer>).

12. naučni simpozijum "Reprodukcija domaćih životinja"

4. Farlow DW, Xu X, Veenstra TD, 2012, Comparison of estrone and 17 β -estradiol levels in commercial goat and cow milk, *J Dairy Sci*, 95, 1699-708.
5. Gadd JB, Tremblay LA, Northcott GL, 2010, Steroid estrogens, conjugated estrogens and estrogenic activity in farm dairy shed effluents. *Environ Pollut*, 158, 730-6.
6. Ginther OJ, Nuti L, Wentworth BC, Tyler WJ, 1974, Progesterone concentration in milk and blood during pregnancy in cows, *P Soc Exp Biol Med*, 146, 354-7.
7. Goyon A, Cai JZ, Kraehenbuehl K, Hartmann C, Shao B, Mottier P, 2016, Determination of steroid hormones in bovine milk by LC-MS/MS and their levels in Swiss Holstein cow milk, *Food Additives Contaminants*, 33, 804-16.
8. Grgurevic N, Koracin J, Majdic G, Snoj T, 2016, Effect of dietary estrogens from bovine milk on blood hormone levels and reproductive organs in mice, *J Dairy Sci*, 99, 6005-13.
9. Heap RB, Holdsworth RJ, Gadsby JE, Laing JA, Walters DE, 1976, Pregnancy diagnosis in the cow from milk progesterone concentration, *Brit Vet J*, 132, 5, 445-64.
10. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ (https://www.batut.org.rs/index.php?category_id=109).
11. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (<https://epic.iarc.fr/>).
12. Jouan PN, Pouliot Y, Gauthier SF, Laforest JP, 2006, Hormones in bovine milk and milk products: A survey, *Int Dairy J*, 16, 1408-14.
13. Koldovský O, 1995, Hormones in milk, *Vitam Horm*, 50, 77-149.
14. Lukanova A, Lundin E, Michel A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, 2004, Circulating levels of sex hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women, *Internat J Cancer*, 108, 425-32.
15. Malekinejad H, Scherpenisse P, Bergwerff AA, 2006, Naturally occurring estrogens in processed milk and in raw milk (from gestated cows), *J Agric Food Chem*, 54, 9785-91.
16. Malekinejad H, Rezagahsh A, 2015, Hormones in dairy foods and their impact on public health—a narrative review article, *Iran J Public Health*, 44, 742-58.
17. Marangoni F, Pellegrino L, Verduci E, Ghiselli A, Bernabei R et al., 2019, Cow's milk consumption and health: a health professional's guide, *J Am Coll Nut*, 38, 197-208.
18. Monk EL, Erb RE, Mollett TA, 1975, Relationships between immunoreactive estrone and estradiol in milk, blood, and urine of dairy cows, *J Dairy Sci*, 58, 34-40.
19. Nedić S, Pantelić M, Vranješ-Đurić S, Nedić D, Jovanović Lj et al., 2017, Cortisol concentration in hair, blood and milk in Holstein and Busha cows, *Slov Vet Res*, 54, 4, 163-172.
20. Pape-Zambito DA, Magliaro AL, Kensinger RS, 2007, Concentrations of 17 β -estradiol in Holstein whole milk, *J Dairy Sci*, 90, 7, 3308-13.
21. Pape-Zambito DA, Magliaro AL, Kensinger R, 2008, 17 β -estradiol and estrone concentrations in plasma and milk during bovine pregnancy, *J Dairy Sci*, 91, 127-35.
22. Parodi PW, 2012, Impact of cows' milk estrogen on cancer risk, *Int Dairy J*, 22, 3-14.
23. Smith VG, Edgerton LA, Hafs HD, Convey EM, 1973, Bovine serum estrogens, progestins and glucocorticoids during late pregnancy, parturition and early lactation, *J Anim Sci*, 36, 391-6.
24. Snoj T, Majdić G, Kobal S, Žužek M, Čebulj-Kadunc N, 2017, Estrone, 17 β -estradiol and progesterone concentrations in processed milk with different fat content, *Veterinarski glasnik*, 71, 35-43.
25. Snoj T, Majdić G, 2018, Mechanisms in Endocrinology: Estrogens in consumer milk: is there a risk to human reproductive health?, *Eur J Endocrinol*, 179, 275-86.
26. Trifković J, Jovanović Lj, Bošnjaković D, Savić Đ, Stefanović S, Krajišnik T, Sladojević Ž, Kirovski D, 2021, Summer season related heat stress affects the mineral composition of Holstein dam's colostrum and neonatal calves' mineral status and hematological profile, *Biol Trace Elem Res*, <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02834-8>
27. Trifković J, Jovanović Lj, Đurić M, Stevanović-Đorđević S, Milanović S, Lazarević M, Sladojević Ž, Kirovski D, 2018, Influence of seasonal variations during late gestation on Holstein cow's colostrum and postnatal adaptive capability of their calves, *Int J Biometeorol*, 62, 6, 1097-1108.
28. US DHHS-FDA (Department of Health and Human Services-Food and Drug Administration). 2016. Guidance for industry. General principles for evaluating the human food safety of new animal drugs used in food-producing animals. Accessed Sep. 6, 2017 (<https://www.fda.gov/media/70028/download>).
29. Wolford ST, Argoudelis CJ, 1979, Measurement of estrogens in cow's milk, human milk, and dairy products, *J Dairy Sci*, 62, 9, 1458-63.

Elixir feed aditives
Krka farma
VSI Pančevo
Semex PK BB
Genetix International
Toplek
VSI Niš
Veterinarska stanica Đuravet
Primavet
Veterinarska ambulanta Ljuta žirafa

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

636.082(082)
636.09:618.19(082)

НАУЧНИ СИМПОЗИЈУМ РЕПРОДУКЦИЈА
ДОМАЋИХ ЖИВОТИЊА (12 ; 2021 ; ДИВЧИБАРЕ)

Zbornik predavanja / 12. Naučni simpozijum Reprodukcijska domaćih životinja, Divčibare, 07-10. oktobar 2021. ; [organizatori Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu ... [et al.]]; [odgovorni urednik Miodrag Lazarević]. - Beograd : Fakultet veterinarske medicine, Centar za izdavačku delatnost i promet učila, 2021 (Beograd : Naučna KMD). - 208 str. : ilustr. ; 24 cm

Radovi na srp. i engl. jeziku. - Tiraž 450. - Bibliografija uz većinu radova. - Summaries. - Registar.

ISBN 978-86-80446-43-1

а) Домаће животиње -- Размножавање --
Зборници

COBISS.SR-ID 47209737