

Uloga vitamina u animalnoj reprodukciji

Posavec, Ana-Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:564385>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILISTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

Ana-Marija Posavec

Uloga vitamina u animalnoj reprodukciji

Diplomski rad

Zagreb, 2019.

Diplomski rad je izrađen na Klinici za porodništvo i reprodukciju Veterinarskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu.

Klinika za porodništvo i reprodukciju
Predstojnik: prof. dr. sc. Marko Samardžija

Mentori rada:
prof. dr. sc. Marko Samardžija
dr. sc. Sonja Perkov (Klinička bolnica Merkur)

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. doc. dr. sc. Ivan Folnožić
2. dr. sc. Sonja Perkov
3. prof. dr. sc. Marko Samardžija
4. izv. prof. dr. sc. Nino Maćešić (zamjena)

ZAHVALA

Zahvaljujem mentorima prof. dr. sc. Marku Samardžiji i dr. sc. Sonji Perkov na izboru teme, pomoći i vodstvu prilikom izdrae diplomskog rada.

Hvala roditeljima, prijateljima i kolegama na podršci tijekom studiranja.

Ana-Marija Posavec

SADRŽAJ

1.UVOD	1
2.PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA	3
2.1.Vitamini topivi u mastima	3
2.1.1.Vitamin A	3
Oblici vitamina A	3
Unos, metabolizam i djelovanje u stanci.....	4
Uloga u muškom reproduktivnom sustavu.....	5
Uloga u ženskom reproduktivnom sustavu	6
Uloga u embrionalnom i fetalnom razvoju.....	6
Uloga beta-karotena u reprodukciji	7
2.1.2.Vitamin D	7
Oblici, sinteza i metabolizam vitamina D	7
Mehanizam djelovanja vitamina D.....	8
Uloga vitamina D u ženskom reproduktivnom sustavu	8
Uloga vitamina D u muškom reproduktivnom sustavu.....	9
2.1.3.Vitamin E	10
Oblici vitamina E	10
Mehanizam djelovanja	10
Uloga u muškom reproduktivnom sustavu.....	11
Uloga u ženskom reproduktivnom sustavu	11
2.2.Vitamini topivi u vodi.....	13
2.2.1.Vitamini B kompleksa.....	13
Vitamin B ₆	13
Folna kiselina	13
Vitamin B ₁₂	15
2.2.2.Vitamin C	15
Sinteza vitamina C	16
Djelovanje vitamina C.....	16
Uloga vitamina C u muškom reproduktivnom sustavu	17
Uloga vitamina C u ženskom reproduktivnom sustavu	18
3.ZAKLJUČAK	19
4.SAŽETAK	20
5.SUMMARY	21
6.LITERATURA	22
7.ŽIVOTOPIS	32

1. UVOD

Vitamini su esencijalni mikronutrijenti organskog podrijetla, koji imaju važne uloge u organizmu životinja. Neophodni su za rast, razvoj, održavanje homeostaze pa i preživljavanja jedinke te nastavak vrste (pasmine) koji uključuje i reprodukciju. Podjela vitamina temelji se na njihovoj topivosti u tjelesnim tekućinama. Stoga ih dijelimo na vitamine topive u mastima i vitamine topive u vodi.

Vitamini topivi u mastima se pohranjuju u tjelesnoj masti i otpuštaju kada su potrebni organizmu. Uključuju vitamine A, D, E i K. Vitamin A regulira vid, rast i reprodukciju i utječe na cjelokupno zdravlje životinja. Nadalje, esencijalan je za održavanje zdravlja i integriteta epitelnog tkiva u tijelu (KUMAR i sur., 2010.). Vitamin D regulira metabolizam kalcija i fosfora. Životinje ga sintetiziraju same tijekom izlaganja suncu, jer djelovanjem ultraljubičastih zraka na prekursor vitamina D, 7- dehidrokolesterol u koži prelazi u kolekalciferol, koji se dalje metabolizira u aktivni hidroksiderivat. Vitamin E je glavna antioksidacijska molekula stanične membrane, zbog toga je odgovoran i za normalnu funkciju reproduktivnog sustava. Vitamin K je važan u zgrušavanju krvi, nije ga potrebno unositi hranom, jer ga proizvode bakterije iz probavnog sustava.

Vitamini topivi u vodi uključuju vitamine B kompleksa i vitamin C. Vitamini B kompleksa imaju brojne važne uloge u životinjskom organizmu. Neophodni su za stvaranje energije, metabolizam ugljikohidrata, masti i proteina, prijenos živčanih impulsa, tvorbu krvnih stanica te pravilan rad jetre i probavnog sustava. U skupinu vitamina B kompleksa ubrajamo vitamin B₁ (tiamin), B₂ (riboflavin), B₃ (niacin), B₅ (pantotenska kiselina), B₆ (piridoksin), biotin, folnu kiselinu (B₉), te B₁₂ (cijanokobalamin). Vitamin C (askorbinska kiselina) sudjeluje kao redugens u brojnim biološkim procesima. Najpoznatiji je po svojoj ulozi u sintezi kolagena te se smatra najjačim antioksidansom među vitaminima topivim u vodi. Većina sisavaca, osim primata i zamorčadi ima sposobnost sinteze vitamina C.

Povezanost između vitamina i reprodukcije je odavno prepoznata. Svi vitamini su potrebni za reprodukciju zbog svojih uloga u staničnom metabolizmu, rastu i održavanju. Mnogi od njih su koenzimi ili prostetičke skupine enzima, gdje služe kao davatelji ili primatelji kemijskih skupina iona ili elektrona, pa su potrebni za održavanje aktivnosti mnogih enzima (ŠTRAUS i PETLEVSKI, 2009.).a , neki od njih imaju i specifične uloge u reproduktivnom sustavu. Uloga

ili potreba za vitaminima u reproduktivnom tkivu ili stanici može se promijeniti s fiziološkim stanjem tijekom spolnog ciklusa ili graviditeta (HURLEY i DOANE, 1987.). Cilj ovog diplomskog rada bio je prikazati spoznaje o ulozi vitamina u animalnoj reprodukciji, posebice u farmskih životinja.

2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA

2.1. Vitamini topivi u mastima

2.1.1. Vitamin A

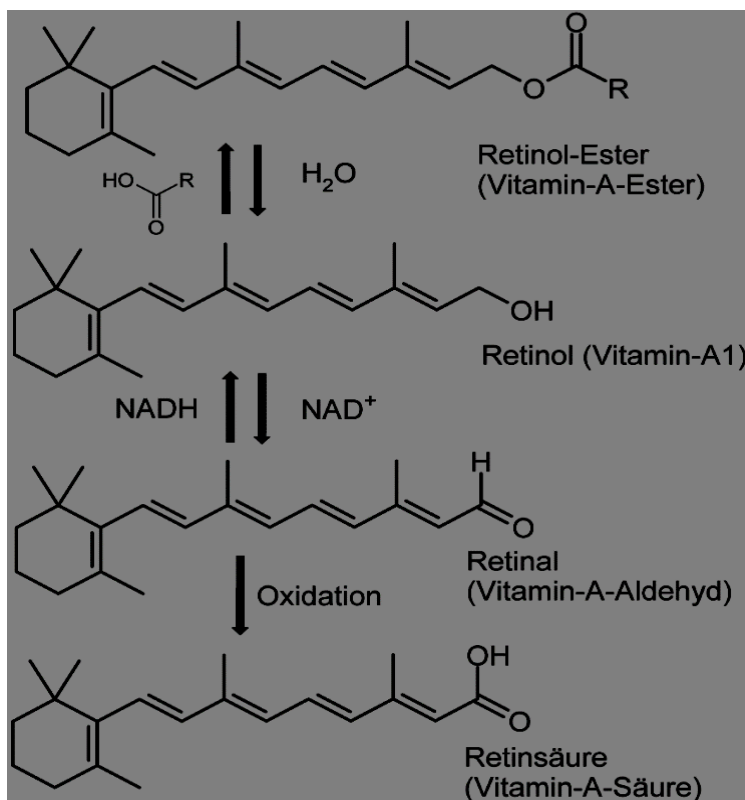
Vitamin A regulira vid, rast, reprodukciju i utječe na zdravlje životinja. Esencijalan je za održavanje zdravlja i integriteta epitelnog tkiva u tijelu. Kao i drugi vitamini, vitamin A nije direktno uključen u reprodukciju, ali ima vrlo važnu ulogu u pravilnom funkcioniranju reproduktivnog sustava (KUMAR i sur., 2010.).

Oblici vitamina A

U užem smislu vitaminom A smatra se retinol ili vitamin A₁, ali postoji više oblika. To je grupa spojeva koji sadrže 20 atoma ugljika, cikloheksanski prsten i pobočni lanac. Spojevi koji se ubrajaju pod vitamin A razlikuju se po skupini vezanoj za pobočni lanac. Kod retinola je to hidroksilna grupa, retinal sadrži aldehidnu grupu, retinoična kiselina karboksilnu kiselinu, a esterna ester (Slika 1) (ROBERTS i sur., 2017.).

Retinol može reverzibilno oksidirati u retinal, koji ima biološku aktivnost kao retinol, ili daljnjom oksidacijom u retinoičnu kiselinu sa kojom djelomično dijeli biološku aktivnost. Glavna forma u kojoj se skladišti vitamin A su retinlni esteri, ponajprije palmitat. U retinoide spadaju retinol, njegovi metaboliti i sintetički analozi sa sličnom strukturom (ROBERTS i sur., 2017.).

U ovu skupinu spojeva koji se ubrajaju pod vitamin A uključeni su i pojedini karotenoidi te su klasificirani kao provitamin A jer razaranjem njegovih veza nastaje retinal, koji potom reducira u retinol (ROBERTS i sur., 2017.).



Slika 1. Spojevi koji čine vitamin A; (izvor:

https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_A#/media/File:Vitamin-A-Synthese.png)

Unos, metabolizam i djelovanje u stanicima

Domaće životinje, ponajprije preživači, unose vitamin A, u obliku beta karotena koji se nalazi u mnogim biljkama. U tankom crijevu se pretvara u aktivni oblik vitamina A-retinol te se skladišti u jetri, ali i u mišićima i mlijeku (SMITH i SOMADE, 1994.).

Retinol je metabolički aktivan oblik vitamina A, koji se izlučuje iz jetre u krv vezan za protein koji veže retinol (engl. retinol-binding protein, RBP) i kao takav se veže za receptore na ciljnim stanicama, što olakšava njegov ulazak u stanicu. Mjerenjem RBP-a u krvi možemo dobiti uvid u količinu vitamina A u organizmu (CLAGETT-DAME i KNUTSON, 2011.).

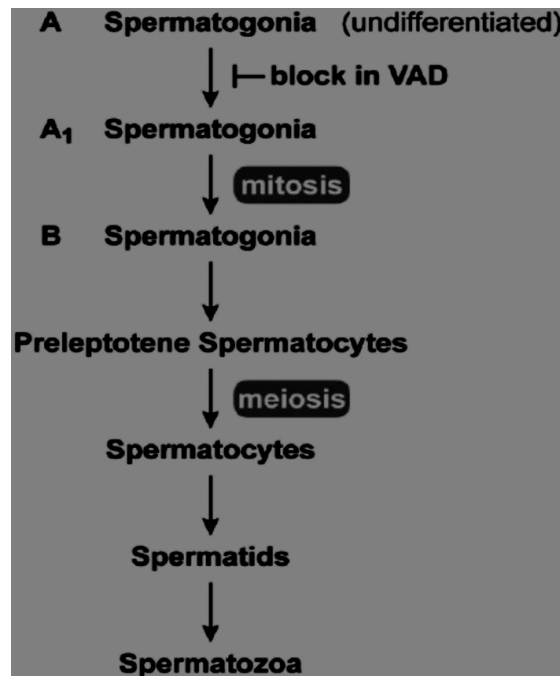
Nakon ulaska u ciljnu stanicu retinol se može esterificirati pomoću lecitin retinol aciltransferaze i skladištiti u tkivu ili oksidirati u retinaldehid (RAL), a potom ireverzibilno u retinoičnu kiselinu pomoću dehidrogenaza (CLAGETT-DAME i KNUTSON, 2011.).

Većina funkcija vitamina A se odvija preko vezanja retinoične kiseline za specifične nuklearne receptore koji reguliraju ekspresiju gena. Rezultat toga je poticanje mitoze i stanične diferencijacije, sintezu RNK, proteina i steroida te njihovu sulfaciju i glikozilaciju (HURLEY i DOANE, 1987., ROBERTS i sur, 2017.).

Uloga u muškom reproduktivnom sustavu

Vitamin A je nužan za reprodukciju u mužjaka. Poznato da nedostatak vitamina A prouzroči zamjenu epitela epididimisa, prostate i seminalnih vezikula sa stratificiranim skvamoznim keratinizirajućim epitelom (WOLBACH i HOWE, 1925., MASON, 1933.).

Vitamin A ima ulogu u dvije ključne funkcije testisa, spermatogenezi i tvorbi hormona. Kod nedostatka vitamina A dolazi do prekida spermatogeneze. Zaustavlja se već u stadiju spermatogonije (A-A1) (Slika 2). Osim toga, retinoična kiselina je potrebna u daljnoj spermatogenezi za ulazak u mejozu (HUANG i HEMBREE, 1979., MITRANOND i sur., 1979., MORALES i GRISWOLD, 1983., UNNI i sur., 1983., VAN PELT i DE ROOIJ, 1990.a,b).



Slika 2. Utjecaj nedostatka vitamina A na spermatogenezu (izvor:

https://www.researchgate.net/figure/Spermatogenesis-in-the-adult-Spermatogenesis-takes-place-in-the-seminiferous-epithelium_fig2_221755976)

Retinoična kiselina ima važnu ulogu u stvaranju steroidnih hormona u testisima. Blokiranje signaliziranja receptora retinoične kiseline u Leydigovim stanicama rezultira povećanom propusnosti krvno-testikularne barijere, smanjenju količine enzima citokroma P450 17a1 za steroidogenezu i u konačnici smanjenoj količini testosterona (JARUEGUI i sur., 2018.). Nedostatak vitamina A prouzroči atrofiju testisa, smanjen libido i seksualno ponašanje (MORROW, 1980.).

Uloga u ženskom reproduktivnom sustavu

Kao i u mužjaka, vitamin A i u ženskom spolnom sustavu ima ulogu u stvaranju steroidnih hormona te održavanju zdravlja i integriteta epitela. Neophodan je i tijekom embrionalnog i fetalnog razvoja ploda (GANGULY i sur., 1980.).

Hipovitaminoza A karakterizirana je kornifikacijom ili keratinizacijom vaginalnog epitela i nemogućnošću koncepcije. Prilikom toga, ženke štakora nastavljaju ovulirati i formirati žuto tijelo, ali su u jajovodu prisutne degenerirane jajne stanice i ne dolazi do pojave blastogeneze. Kod blaže hipovitaminoze A, moguća je koncepcija, ali gravidnost se ne uspije održati do kraja i dolazi do resorpcije ploda (GANGULY i sur., 1980., CLAGETT-DAME i KNUTSON, 2011.).

U mliječnih krava klinički znaci povezani s nedostatkom vitamina A uključuju kasniji početak spolne zrelosti kod mužjaka i ženki, pobačaje, zaostajanje posteljice i metritis, rađanje slabe, slijepe ili nekoordinirane teladi (SCHWEIGERT, 2003., LANYASUNYA i sur., 2005.).

Uloga u embrionalnom i fetalnom razvoju

Vitamin A i njegovi derivati, retinoidi, esencijalni su za embrionalni razvoj. Aktivni retinoidi su važne signalne molekule u regulaciji diferencijacije stanica, proliferaciji i morfogenezi. Vitamin A ima ulogu u razvoju germinalnih stanica. U ženki, germinalne stanice ulaze u mejozu i tijekom embriogeneze, dok se u mužjaka ovaj proces javlja postnatalno. Retinoična kiselina ima važnu ulogu u određivanju kada će primordijalne germinalne stanice (gonociti) ući u mejozu (BOWLES i sur., 2006., KOUBOVA i sur., 2006., BOWLES i sur., 2007., MACLEAN i sur., 2007.).

Vitamin A, posebice u obliku retinoične kiseline, ima vrlo široku ulogu u embrionalnom razvoju. Veliku ulogu ima u razvitku živčanog sustava, uključujući kranijalne i ekstrakranijalne

dijelove. Iznimno je značajan za razvoj oka, ima višestruke uloge u morfogenezi i diferencijaciji očnih struktura. Također, važan je i za razvoj skeleta, srca, mokraćnog i dišnog sustava, dijafragme, gušterače i kukova (CLAGETT-DAME i KNUTSON, 2011.).

Uloga beta-karotena u reprodukciji

Osim samog vitamina A, njegov prekursor beta karoten ima specifičnu ulogu u reprodukciji. Uključen je u formiranje estradiola-17 β u tericijarnim folikulima i progesterona u žutom tijelu, sazrijevanju i funkcionalnom integritetu jajovoda, maternice i placente. Posljedično tome, kod nedostatka beta karotena javlja se smanjeno izlučivanje progesterona P₄, odgođena ovulacija, smanjen intezitet estrusa, visoka incidencija cistične bolesti jajnika, embrionalne smrtnosti i pobačaja (KOLB i SEEHAWAR, 1998., NOAKES i sur., 2001., GAIKWAD i sur., 2007.) Beta karoten može pozitivno utjecati i na sazrijevanje citoplazme oocita pomoću svog antioksidativnog svojstva (RODGERS i sur., 1995.).

2.2.1. Vitamin D

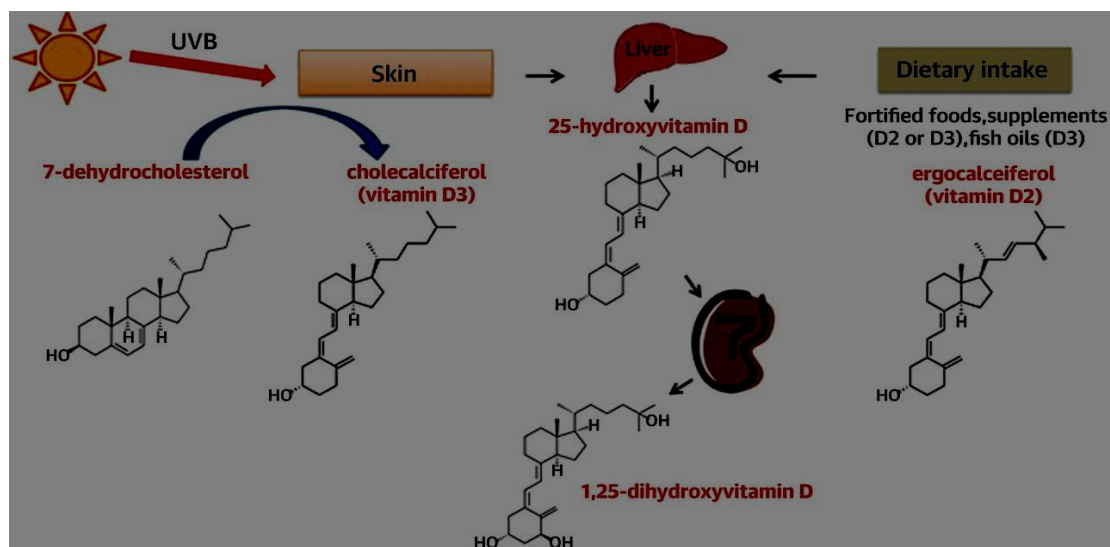
Vitamin D je steroidni hormon, čija je osnovna uloga održavanje zdravlja kostiju. To čini na način da regulira crijevnu apsorpciju, renalnu ekskreciju kalcija i fosfora te formiranje i mineralizaciju kostiju. Međutim, u novije vrijeme se sve više istražuju njegove uloge u reproduktivnom sustavu ljudi i životinja (LUK i sur., 2012.).

Oblici, sinteza i metabolizam vitamina D

Vitamin D ima mnogo oblika, ali dva glavna oblika nužna za životinjski organizam su D₂ (ergokalciferol) i D₃ (kolekalciferol). Pod utjecajem UV zraka ergokalciferol se stvara u biljkama, kvascima i gljivama. Kolekalciferol primarno se stvara u koži konverzijom 7-dehidrokolesterola, prekursora vitamina D prisutnog u koži, vrlo mala količina se unosi hranom (WAGNER i sur., 2012.).

Kolekalciferol se u krvi transportira uz pomoć proteina koji veže vitamin D (engl. *vitamin D-binding protein, DBP*). Da bi postao biološki aktivan oblik vitamina D mora proći 2 enzimatska puta. U jetri se hidroksilira u biološki neaktivan 25-hidroksi vitamin D, 25-hidroksikolekalciferol (25(OH)D). Potom dolazi u bubrege gdje hidroksilacijom postaje aktivni

oblik, 1,25-dihidroksikolekalciferol ($1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$) (Slika 3). U usporedbi s $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$, koncentracija 25(OH)D je pouzdaniji pokazatelj koncentracije vitamina D u krvi zbog dužeg poluživota, više serumske koncentracije i slabije regulacije parathormona (ADAMS i sur., 1982., HOLICK, 2007., HOLICK, 2009.).



Slika 3. Metabolizam vitamina D; (izvor: <http://www.onlinejacc.org/content/70/1/89>)

Mehanizam djelovanja vitamina D

Biološke uloge vitamina D su posredovane receptorom za vitamin D (VDR) , koji se nalazi u jezgri ciljne stanice i preko njega se odvijaju genomske akcije kalcitriola, koje utječu na transkripciju više od 900 gena. Nalazi se u mnogim tkivima i organima uključujući kosti, paratiroidnu žlijezdu i reproduktivno tkivo, što upućuje na njegovu ulogu u regulaciji mnogobrojnih metaboličkih procesa (MINGHETTI i NORMAN 1988., KINUTA i sur., 2000.)

Uloga vitamina D u ženskom reproduktivnom sustavu

Vitamin D regulira ekspresiju velikog broja gena u reproduktivnom tkivu, stoga ima važnu ulogu u reprodukciji. Receptori za vitamin D se nalaze u jezgrama stanica ženskog reproduktivnog sustava uključujući maternicu, jajovod, jajnike, mliječnu žlijezdu i posteljicu (HALLORAN i DELUCA, 1980., HENRY, 2011.).

Uloge vitamina D u jajnicima

Vitamin D ima važnu ulogu u razvoju folikula. Djeluje tako da potiskuje gene anti-Mullerovog hormona (AMH) i pojačava ekspresiju receptora folikulo-stimulirajući hormon (FSH). Tijekom folikularne faze, kada je najviše FSH receptora na folikulima, vitamin D inhibicijom ekspresije AMH-a, smanjuje njegove represivne učinke na diferencijaciju granuloza stanica, i tako omogućava folikulima da dosegnu konačni razvoj i ovulaciju (RAMEZANI TEHRANI i BEHBOUDI-GANDEVANI, 2017.).

Osim folikulogeneze, vitamin D je bitan za steroidogenezu. Svi spolni hormoni nastaju iz kolesterola uz djelovanje raznih enzima. Vitamin D utječe na ekspresiju i aktivnost nekih od tih enzima, 3 β -hidroksisteroidne dehidrogenaze i na aromatazu, tako da povećava produkciju progesterona, estrogena, estrona i proteina koji veže inzulinu sličan čimbenik rasta IGF-1 (BARRERA i sur., 2007., MEHRI i sur., 2014.).

Vitamin D u gravidnosti, porođaju i laktaciji

Nedostatak vitamina D u prehrani ugrožava plodnost. Smanjena je koncepcija, smanjen je broj mladunčadi sposobne za život u leglu te uzgoj zdrave i normalno razvijene mladunčadi. (LUK i sur., 2012.)

Vitamin D ima važnu ulogu u implataciji embrija. Regulira endometrijalnu ekspresiju homeobox gena HOXA10, transkripcijskog faktora nužnog za majčinsko prepoznavanje gravidnosti (CURTIS HEWITT i sur. 2002., DU i sur., 2005.).

Kod nedostatka vitamina D i postpartalne hipokalcemije u ženki javljaju se promjene u hranjenju mladunčadi, proizvodnji mlijeka i laktaciji, a posljedično smanjena hranidba i manjak mlijeka dovodi do uginuća mladunčadi (BROMMAGE i DELUCA, 1984.).

Uloga vitamina D u muškom reproduktivnom sustavu

Ekspresija vitamin D receptora (VDR) u spermijima i aktivnost Cyp271b, jednog od vitamina D-metabolizirajućih enzima, u testisima te lokalna sinteza 1 α ,25-(OH) $_2$ D unutar Sertolijevih i Leydigovih stanica potvrđuju značajnost vitamina D u muškoj reprodukciji (STUMPF i sur.,

1987., KWIECINSKI i sur., 1989., OSMUNDSEN i sur., 1989.). Značajnost visoke ekspresije VDR i CYP24A1 u spermijima s visokim motilitetom može upućivati da aktivnost spermija zahtjeva metabolizam vitamin D₃. Ova teorija se slaže s nedavnim studijima u humanoj reprodukciji, koje uspoređuju plodne s neplodnim muškarcima. Navedena saznanja predlažu da vitamin D₃ pomaže u spermatogenezi i sazrijevanju spermija. (HANSEN i sur., 2017., YAO i sur., 2018.).

Vitamin D₃ može utjecati na proces spermatogeneze ne samo preko metaboličke regulacije; moguć je i utjecaj na funkciju Leydigovih stanica tako da povećava produkciju testosterona induciranu luteinizirajućim hormonom (HUANG i sur., 2015., KOTSA i sur., 2017.).

2.3.1. Vitamin E

Vitamin E je glavni antioksidans stanične membrane, sprječava oksidacijska oštećenja lipida uklanjajući slobodne radikale, a ima ulogu i u transkripciji gena, imunosti, agregaciji trombocita i u fiziologiji kostiju (ROBERTS i sur., 2017.).

Oblici vitamina E

Vitamin E je nutricionistički naziv za grupu tokoferola (TOCs) i tokotrienola (TCTs) koje sintetiziraju biljke iz homogentizinske kiseline. Te supstance su prisutne u osam različitih homologa: α -tokoferol, β -tokoferol, γ -tokoferol, δ -tokoferol, α -tokotrienol, β -tokotrienol, γ -tokotrienol i δ -tokotrienol (RIMBACH i sur., 2010., ROBERTS i sur., 2017.).

Svih osam oblika vitamina E su alkoholi, a u životinjskom organizmu najvažniji je α -tokoferol. Smatra se da on čini 90 % tokoferola u životinjskim tkivima i pokazuje znatnu biološku aktivnost (BARIĆ RAFAJ i KULEŠ, 2010.).

Mehanizam djelovanja

Glavna uloga vitamina E je sprječavanje djelovanja slobodnih radikala nastalih lipidnom peroksidacijom. To se primarno javlja u polinezasićenim masnim kiselinama fosfolipidnih membrana. Tokoferoli i tokotrienoli inhibiraju lipidnu peroksidaciju tako da uklanjaju lipidne peroksidne radikale prije nego što reagiraju s okolnim bočnim lancima masnih kiselina ili

membranskim proteinima. Nastali tokoferilni ili tokotrienilni radikali mogu reagirati s ostalim peroksilnim radikalima i nastaju tokoferoni, ili se mogu regenerirati tako da prebace elektron na askorbat i formira se askorbilni radikali. Na taj način vitamin E i vitamin C sinergistički djeluju u redukciji lipidne peroksidacije (ROBERTS i sur, 2017.).

Uloga u muškom reproduktivnom sustavu

Vitamin E se smatra glavnim antioksidansom u spermijima, jer sprječava nastanak reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) -a u membrani spermija i ima vrlo pozitivan učinak na njihovu motilnost i sposobnost oplodnje (SURAI i sur., 1998., KHAN i sur., 2011.).

Osim toga, vitamin E je prekursor određenih tromboksana, prostaglandina, leukotriena i imunoglobulina koji potiču spermatogenezu i integritet akrosoma (UMESIOBI, 2012.).

Glutation peroksidaza se također smatra vrlo važnim antioksidansom i njezino djelovanje se sastoji u redukciji lipidne peroksidacije, za njezino djelovanje je nužan vitamin E (RAHMAN i sur., 2014.).

Suplementacija vitamina E u prehrani povećava broj epitelnih stanica, širinu sjemenih kanalića, ali i broj Sertolijevih i Leydigovih stanica. Sertolijeve stanice imaju važnu ulogu u održavanju i transportu androgena u testisima. U pasa s lošom kvalitetom sjemena, dodatak vitamina E u prehrani poboljšava njegovu kakvoću i antioksidativni status. Zbog djelovanja vitamina E na Leydigove stanice, dolazi do porasta testosterona i posljedično tome bolje kakvoće sjemena (KAWAKAMI i sur., 2015.).

Nedostatak vitamina E i selena utječe na različite reproduktivne procese u mužjaka, uključujući razvoj testisa i spermija s posljedičnim padom koncentracije spermija, smanjenjem njihove motilnosti i visokom incidencijom protoplazmatskih kapljica (LIU i sur., 1982.).

Uloga u ženskom reproduktivnom sustavu

U ženskom reproduktivnom sustavu, ROS pogoršavaju funkciju stanica i posljedično tome ometaju intracelularnu homeostazu, te dovode do oštećenja stanica. Visoke koncentracije ROS-a negativno utječu na oplodnju oocita i mogu prouzročiti inhibiciju implantacije embrija. Neke studije ukazuju na to da ROS prouzroče nepravilnosti u razvoju embrija zbog oštećenja stanica

i DNK te apoptoze. Placenta zbog visokog metabolizma i jake mitohondrijalne aktivnosti može biti glavni izvor ROS-a (WALSH i WANG, 1993., DENNERY, 2004., MYATT i CUI, 2004., SHARMA i AGARWAL, 2004., GUERIN i sur., 2018.).

Suplementacija vitamina E snižava incidenciju mastitisa i zaostajanja posteljice u mliječnih krava tijekom tranzicijskog perioda (YASOTHAI, 2014.). Taj period počinje 3 tjedna prije i završava 3 tjedna nakon teljenja, u njemu dolazi do znatnog smanjenja imunskog odgovora. Slabija je funkcija neutrofila što pogoduje razvoju infekcija, ponajprije mastitisa. Tijekom normalnog staničnog metabolizma, antioksidansi neutraliziraju ROS i time je izbjegnuto oštećenje stanične membrane i DNK. Vitamin E uvelike poboljšava funkciju stanica imunskog sustava, poput polimorfonuklearnih stanica. Suplementacija vitamina E povećava inkorporaciju tokoferola u stanične membrane, što dovodi do uklanjanja ROS-a i borbu protiv patogena. Pojačana funkcija neutrofila smatra se jednim od ključnih mehanizama uključenih u odvajanje fetomaternalnog tkiva. To ukazuje na povezanost između smanjenje koncentracije tokoferola i povećanog rizika od zaostajanja fetalnih membrana (GUNNINK, 1984., HEUWIESER i GRUNERT, 1987., MACHLIN i BENDICH, 1987., HOGAN i sur., 1992., MILLER i BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA 1993., WEISS i sur., 1997., KIMURA i sur., 2002.).

Koncentracije vitamina E u ženki tijekom cijelog graviditeta pozitivno utječu na rast ploda. Vitamin E je nužan za zaštitu od oksidativnog stresa kod novorođenčadi te za razvoj imunskog sustava. Dodatak vitamina E u prehrani smanjuje morbiditet od govedih respiratornih bolesti u sisajuće teladi (DUFF i GALYEAN, 2007.).

U ovaca injekcije vitamina E i selena, dane prije parenja, uvelike povećavaju incidenciju estrusnog odgovora, stopu fekundacije i težinu janjadi (KOYUNCU i YERLIKAYA, 2007.)

Suplementacija vitamina E u krmača ima pozitivan učinak na težinu prasadi u leglu i njihovo preživljavanje. Ustanovljen je povećan titar protutijela za *Escherichiu coli*. Znatno je smanjena pojava proljeva uprasadi na sisi te njihov mortalitet tijekom laktacije (UMESOIBI, 2009.).

2.2. Vitamini topivi u vodi

2.2.1. Vitamini B kompleksa

Vitamin B₆

Piridoksin, piridoksamin i piridoksal su tri prirodna oblika vitamina B₆. Oni se pretvaraju u aktivan oblik piridoksal fosfat, koji je potreban za sintezu, katabolizam i interkonverziju brojnih aminokiselina (ROBERTS i sur., 2017.).

Uloga vitamin B₆ u reprodukciji

Deficijencija piridoksina u štakora rezultirala je gubitkom estrusnog ciklusa i embrionalnom resorpcijom. Hipofize piridoksin-deficijentnih štakora imaju povišenu razinu gonadotropina u usporedbi s normalnim hipofizama te subnormalni razvoj folikula i atrofiju intersticija jajnika, što upućuje da je smanjeno otpuštanje gonadotropina ili reducirano njegovo vezanje u jajniku (NELSON i EVANS, 1951., NELSON i sur., 1951., WOOTEN i sur., 1955.)

Piridoksin ima ključnu ulogu u nekoliko staničnih procesa i sposobnost inhibicije aktivnosti katepsina B. Suplementacija piridoksina u medij sa sazrijevajućim goveđim oocitama, znatno je smanjila aktivnost katepsina B u stanicama kulumusa i oocita. Inhibicija katepsina tijekom *in vitro* dozrijevanja (engl. *In vitro* maturation, IVM) i uzgoja (engl. *In vitro* culture, IVC) poboljšava razvoj i kvalitetu goveđih oocita i embrija. Štoviše, piridoksin je povećao stopu blastocista i izlijevanja iz blastocista. Prisutnost piridoksina je poboljšala kakvoću embrija povećavajući broj stanica, kao i smanjujući mRNK ekspresiju katepsina i stopu apoptoze. Ovi rezultati upućuju da je piridoksin potencijalna pomoć u poboljšanju razvoja goveđih oocita i posljedično embrija (ABOELAIN i sur., 2016.).

Folna kiselina

Folna kiselina, poznata kao folat ili vitamin B₉, djeluje kao nosač jedne karbonske grupe u mnogim metaboličkim reakcijama. Neophodna je u interkonverziji aminokiselina, poput

homocisteina u metionin i za biosintezu purinskih i pirimidinskih baza, dijelova DNK (ROBERTS i sur., 2017.).

Uloga folne kiseline u reprodukciji

Folna kiselina djeluje na nekoliko endokrinoloških i metaboličkih aspekata endometrija tijekom ranog graviditeta povezanih s takozvanim „feto-materalnim razgovorom“, ključnim procesom u majčinskom prepoznavanju graviditeta i uspjehu gestacije. Tijekom tog procesa, embrij i endometrijske stanice su u interakciji u svrhu stvaranja uvjeta u maternici s tipičnim citokinima, steroidnim hormonima i faktorima rasta te drugim metabolitima poput prostaglandina, ponajprije prostagladina E_2 (PG_{E_2}). Svi ti metoboliti su potrebni u regulaciji stanične diferencijacije, sazrijevanju i modulaciji imunskog uterinog okoliša u svrhu prilagodbe razvoju embrija i supresiji majčinskog odbijanja koncepcije (ROBERTSON i sur., 1994.).

U ranoj gestaciji svinja, PG_{E_2} je ključan za permeabilnost krvnih žila, integritet žutog tijela, razvoj placente i primitak embrija. Tijekom nidacije, razina PG_{E_2} u maternici znatno poraste. Točan mehanizam njegovog djelovanja na rast i razvoj embrija nije poznat u svinja. Smatra se da u miševa ima uključnu ulogu u uspostavljanju gestacije reducirajući citotoksičnu aktivnost stanica prirodnih ubojica (engl. *natural killers*, *NK*) i limfokin-aktivirajućih ubilačkih stanica. Suplementacija vitamina B_9 povećava koncentraciju PG_{E_2} 12. do 15. dana gestacije u maternici, a kasnije (25. dan gestacije) u alantoisnoj tekućini (KENNEDY 1977., KRAELING i sur., 1985., MATHEWS i SEARLE 1987., KEYS i KING 1988., GEISERT i sur., 1990., MATTE i sur., 1996., DUQUETTE i sur., 1997., GIGUERE i sur., 2000., GUAY i sur., 2004.).

Transformirajući faktor rasta ($TGF-\beta_2$) je vezan za procese remodelacije tkiva, regulacije stvaranja faktora rasta, ekspresiju molekula na staničnoj površini, stvaranje ekscelularnog matriksa i angiogenezu. Dodatak vitamina B_9 u prehrani povećao je koncentraciju $TGF-\beta_2$ u krmača u vrijeme nidacije (15. dan). paralelno s tim, došlo je do pada endometrijalne ekspresije interleukina-2 ($IL-2$), citokina koji ima štetno djelovanje na reprodukciju. U miševa nakon implantacije potiče apoptozu u stanicama trofoblasta, pobačaj i resorpciju embrija. U svinja, povećava citotoksičnu aktivnost endometrijskih *NK*-ubilačnih stanica *in vitro* (LALA i sur., 1990., YU i sur., 1994., SHIRASHI i sur., 1996., OULLETTE i sur., 1997., 1999., GODKIN i DORE, 1998., GUAY i sur., 2004.).

Ukratko, na razini endometrija folna kiseline djeluje na zaštitu zametka protiv majčinskog odbijanja (smanjena IL-2 ekspresija i povećana PGE₂ produkcija) i stimulira promotore rasta i razvoja zametka, poput TGF-β₂ (MATTE i sur., 2006.).

Vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ ili cijanokobalamin ima metaboličku ulogu usko povezanu s folatom i homocisteinom. Važan je za sintezu i metilaciju DNK, i ima ulogu u proizvodnji energije u stanice. Pretpostavlja se da B₁₂ ima učinak na placentaciju i fetalni rast (ROGNE i sur., 2017.).

Uloga vitamina B₁₂ u reproduktivnom sustavu

Vitamin B₁₂ sudjeluje u konverziji metionina iz intermedijarnog produkta, homocisteina. Nedostatak vitamina B₉ ili B₁₂ može indicirati lokalnu ili sistemsku akumulaciju homocisteina, jakog pro-oksidansa koji oštećuje razvoj embrija (MATTE i sur., 2006.).

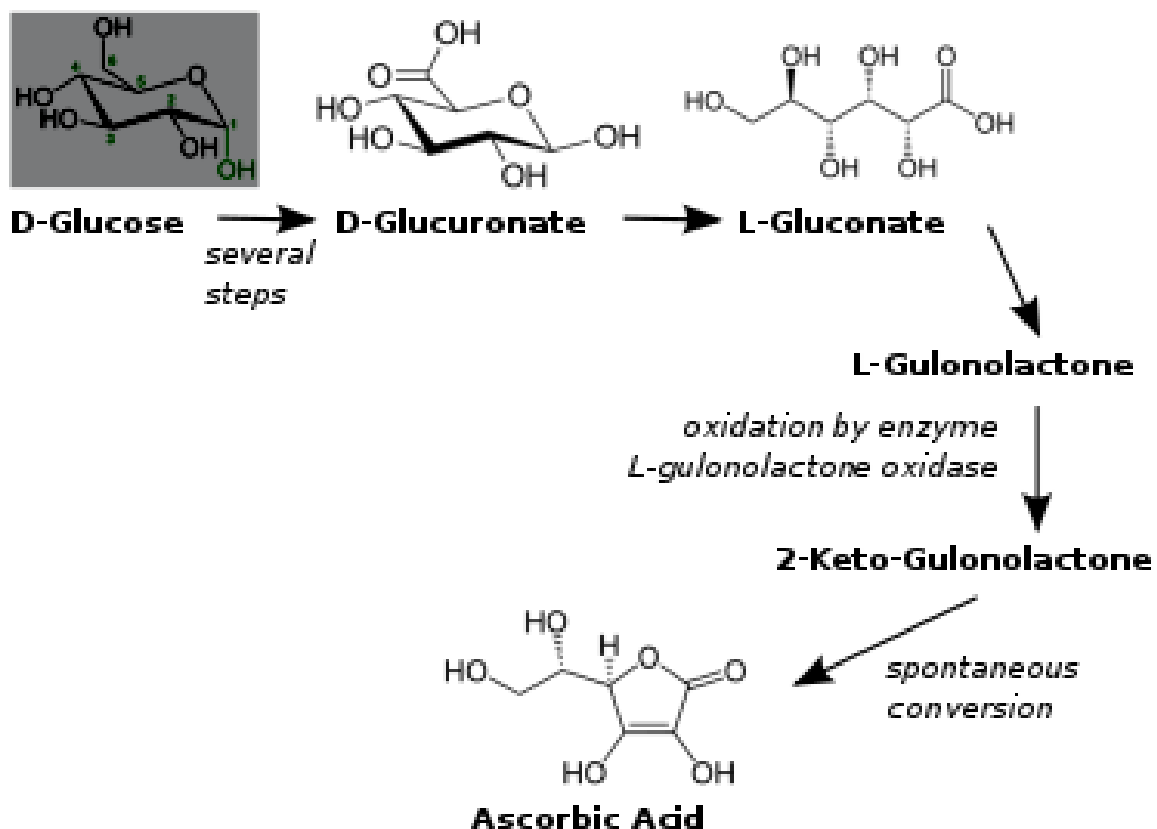
Potrebe za vitaminom B₁₂ za reproduktivnu funkciju čini se vrlo visokima, zbog njegovog masivnog prelaska u maternicu tijekom rane trudnoće. Ukupna količina B₁₂ u rogovima maternice 15. dana gestacije kod svinja je između 180 i 300 % od ukupne koncentracije tog vitamina u plazmi. nije poznat način prijenosa B₁₂ u uterus, međutim jedan od poznatih B₁₂ prijenosnika, transkobalamin I je identificiran iz tkiva endometrija krmače (MATTE i GIRARD, 1996., GUAY i sur., 2002.).

2.2.2. Vitamin C

Vitamin C (askorbinska kiselina) je ubikvitaran i esencijalan u vodi topiv donor elektrona u prirodi. Biološka uloga vitamina C je povezana s njegovim reduciranim oblikom, askorbatom (LYKKESFELDT, 2014.).

Sinteza vitamina C

Biljke i većina životinja posjeduju sposobnost sinteze vitamina C iz D-glukoze preko laktona D-glukuronske kiseline i L-gulonske kiseline (Slika 4) (ROBERTS i sur., 2017.). Kao rezultat genske mutacije, primati, zamorci i šišimši nemaju jedan od jetrenih enzima i zbog toga ne mogu sintetizirati vitamin C. (GROLLMAN i sur., 1957., NISHIKIMI i YAGI, 1991.). Navedeni sisavci, uključujući i ljude ne posjeduju L-gulonolakton oksidazu, enzim koji katalizira pretvorbu 2-keto-L-gulonolaktone iz glukoze, koja potom spontano pretvara u L-askorbinsku kiselinu (ROBERTS i sur., 2017.).



Slika 4. Sinteza vitamina C (izvor: https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_C)

Djelovanje vitamina C

Askorbinska kiselina smatra se jednim od najučinkovitijih u vodi topivih antioksidansa u tjelesnim tekućinama. Ima sposobnost vezanja važnih reaktivnih kisikovih spojeva i reaktivnih dušikovih spojeva. Askorbat i askorbilni radikali imaju nizak redukcijski potencijal i reagiraju s

mного drugih biološki važnih radikala. Askorbilni radikal je relativno stabilan zbog stabilnosti neuparenog elektrona. Askorbat obnavlja druge antioksidativne molekule poput α -tokoferola, glutationa, urata i β -karotena. Na taj način, vitamin C štiti od oksidativnog oštećenja biološke makromolekule, uključujući DNK, lipide i proteine (ROBERTS i sur., 2017.).

Vitamin C ima ulogu u stvaranju kolagena. Potreban je za aktivaciju prolil-hidroksilaze, enzima koji potiče proces hidroksilacije kod stvaranja hidroksiprolina, sastavnog dijela kolagena. (GUYTON i HALL, 2012.).

Visoka koncentracija askorbata u endokrinom tkivu potvrđuje njegovu važnost u sintezi hormona. Sinteza oksitocina i vazopresina u neurohipofizi uključuju post-translacijsku amidaciju koja je ovisna o askorbatu, slično je i sa sintezom neurotransmitora u drugim područjima mozga. Kaletokolamini zahtjevaju askorbat za svoju sintezu i zaštitu od oksidacije. Izgleda da je i steroidogeneza ovisna o askorbatu, prvenstveno tijekom hidroksilacije (ROSTON, 1962., LEVINE i MORITA, 1985., TSUJI i sur., 1989., EIPPER i MAINS, 1991., GORALCZYK i sur., 1992., LONG i sur., 1992., GRIINEWALD, 1993.).

Vitamin C jak je reducens i na tom svojstvu se temelje njegove tri uloge u reprodukciji. Potreban je za stvaranje kolagena, u biosintezi steroidnih i peptidnih hormona, i za zaštitu biomolekula od oksidacije (SEBRELL i HARRIS, 1967.).

Uloga vitamina C u muškom reproduktivnom sustavu

Askorbinska kiselina utječe na građu i funkciju testisa. Važna je za strukturu tubula, zbog stvaranja i održavanja slojeva kolagena tipa IV i I, koji čini velik dio kompleksne bazalne lamine, ali direktan eksperimentalan dokaz za to nedostaje. S endokrinološkog stajališta, askorbat stimulira sekreciju oksitocinu sličnog peptida u Leydigovim stanicama zamorčića vjerojatno zbog svoje uloge u peptidnoj amidaciji (KUKUCKA i MISRA, 1992., LUCK, 1994.).

Niska razina ili nedostatak askorbata povezuje se s niskim brojem spermija, povećanim brojem patoloških oblika spermija, smanjenom motilnošću i aglutinacijom. U nekim studijama, dodatak vitamina C u prehrani je rezultirao poboljšanjem kakvoće sperme. Pozitivan učinak askorbata na spermije može bit povezan s destrukcijom slobodnih radikala, podrijetlom od

staničnog metabolizma ili onečišćenja iz okoliša, koji prouzroče oksidativno oštećenje DNK (WILSON, 1954., HARRIS i sur., 1979., DAWSON i sur., 1990.).

Uloga vitamina C u ženskom reproduktivnom sustavu

Askorbinska kiselina je jako rasprostranjena u životinjskom tkivu, najviše koncentracije su nađene u hipofizi, nadbubrežnoj žlijezdi i gonadama. Askorbinska kiselina se akumulira u stanica granulose, teke interne, lutealnim stanicama i oocitama. Povezana je s procesima folikularnog i lutealnog razvoja. Tijekom folikulogeneze, askorbinska kiselina može biti uključena u procese biosinteze kolagena, steroidogeneze i apoptoze (BISKIND i GLICK, 1936., DEANE, 1952., THOMAS i sur., 2001.). Sinteza kolagena nužna je za rast folikula, ali i njegov popravak nakon ovulacije te za razvoj žutog tijela. Također je potrebna za sekreciju kolagena i proteoglikana u folikularnu tekućinu (HIMENO i sur., 1984., LUCK i ZHAO, 1993.).

Smatra se da je folikularna atrezija inicirana neadekvatnom zaštitom sazrijevajućih granulosa stanica od štetnog djelovanja ROS-a. Oksidansi potiču apoptozu u kultiviranim granulosa stanicama, a dodatak folikulostimulirajućeg hormona ili antioksidansa poput askorbinske kiseline inhibira tu radnju. Dodatno uz atreziju folikula, deficijencija askorbinske kiseline uzrokuje prerani nastavak mejoze i destrukcija oocita (KRAMER i sur., 1933., TILLY i TILLY, 1995.).

3. ZAKLJUČAK

Reprodukcija farmskih životinja uvelike ovisi o njihovoj prehrani. Česta je prisutna pothranjenost, ponajprije s obzirom na unos mikronutrijenata. Svi vitamini su potrebni za odvijanje normalne reprodukcije, i to zbog specifičnih uloga u staničnom metabolizmu, rastu i održavanju homeostaze organizma. Dodavanje dostatnih količina vitamina A i E u hranu može poboljšati imunostatus mliječnih krava u peripartalnom razdoblju pa se stoga smanjuje incidencija mastitisa i zaostajanja posteljice pri porođaju, što može rezultirati poboljšanjem stope graviditeta i reproduktivne učinkovitosti. Svi vitamini su potrebni za reprodukciju zbog specifičnih uloga u staničnom metabolizmu, rastu i održavanju. Suplementacija dovoljnih količina vitamina A i E može poboljšati imunostatus u peripartalnom razdoblju krava tako da smanjuje incidenciju mastitisa i zaostajanja posteljice, što može rezultirati poboljšanjem stope graviditeta.

4. SAŽETAK

Vitamini su neophodni za stanični metabolizam, rast i održavanje homeostaze, a time i opstanka jedinke, ali i za zadovoljavanje drugog temeljnog nagona u životinja, a to je opstanak vrste (pasmine), koji se realizira reprodukcijom farmskih životinja. Naime, neki od vitamina imaju specifične uloge u njihovom reproduktivnom sustavu. Primjerice, vitamin A ima ulogu u steroidogenezi te je neophodan za održavanje integriteta i fiziološke funkcije epitela u spolnom sustavu. U mužjaka bitan je i za normalno odvijanje spermatogeneze. Vitamin D je povezan sa steroidogenezom, a u ženki ima ulogu i u folikulogenezi. Njegov deficit može izazvati posljedice tijekom graviditeta, porođaja i laktacije. Vitamin E je vrlo važan antioksidans u reproduktivnom sustavu i zbog toga njegov deficit može imati brojne i znatne nepovoljne posljedice. Vitamin C ima ulogu u stvaranju kolagena, biosintezi hormona, a djeluje i kao antioksidans. Folna kiselina i cijanokobalamin (vitamin B₁₂) bitni su za održavanje ranog graviditeta.

Ključne riječi: reprodukcija, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin C, vitamini B kompleksa, farmske životinje.

The role of vitamins in animal reproduction

5. SUMMARY

The vitamins are essential for cell metabolism, growth and maintenance of homeostasis, and by these for survival of an individual, but also for satisfaction of the second basic instinct in animals, the survival of species (breeds) which is realized through reproduction of farm animals. Namely, some of them have specific roles in their reproductive system. Hence, vitamin A has a role in steroidogenesis, and it is also essential for maintenance of integrity and physiological function of epithelium in the reproductive system. In males, it is important for normal functioning of the spermatogenesis as well. Vitamin D is associated with steroidogenesis, and in females it plays a role in folliculogenesis. Vitamin E is a very important antioxidant in the reproductive system and therefore its deficiency may have numerous and significant detrimental consequences. Vitamin C has a role in collagen production, hormone biosynthesis, and it acts as an antioxidant. Folic acid and cyanocobalamin (vitamin B₁₂) are essential for maintaining of the early gravidity.

Key words: reproduction, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin C, vitamins of B complex, farm animals

6. LITERATURA

- ABOELNAIN, M., A. Z. BALBOULA, M. KAWAHARA, A. EL-MONEM MONTASER, S. M. ZAABEL, S. W. KIM, M. NAGANO, M. TAKAHASHI (2017): Pyridoxine supplementation during oocyte maturation improves the development and quality of bovine preimplantation embryos. *Theriogenology* 91, 127-133.
- ADAMS, J. S., T. L. CLEMENS, J. A. PARRISH, M. F. HOLICK, M. (1982): Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N. Engl. J. Med.* 306, 722–725.
- BARIĆ RAFAJ, R., J. KULEŠ (2010): Vitamini. In: *Seminari iz biokemije Za studente Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*. Pp. 28-36.
- BARRERA, D, E. VILA, G. HERNJÁNDEZ, A. HALHALI, B. N. BIRUETE, F.LARREA (2007): Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *J. Steroid. Bioche.* 103, 529-532.
- BISKIND, G. R., D. GLICK (1936): *Studies in Histochemistry. V. The vitamin C concentration of the corpus luteum with reference to the stage of the estrous cycle and pregnancy.* *J. Biol. Chem.* 113, 27-34.
- BOWLES, J., D. KNIGHT, C. SMITH, D. WILHELM, J. RICHMAN, S. MAMIYA, K. YASHIRO, K. CHAWENGSAKSOPHAK, M. J. WILSON, J. ROSSANT, H. HAMADA, P. KOOPMAN (2006): Retinoid signaling determines germ cell fate in mice. *Science* 312, 596-600.
- BOWLES, J., P. KOOPMAN (2007): Retinoic acid, meiosis and germ cell fate in mammals. *Development.* 134, 3401–3411.
- BROMMAGE, R., H. F. DELUCA (1984): Vitamin D-deficient rats produce reduced quantities of a nutritionally adequate milk. *Am. J. Physiol.* 246, 221-226.
- CLAGETT-DAME, M., D. KNUTSON (2011): Vitamin A in Reproduction and Development. *Nutrients.* 3, 385-428.
- CURTIS HEWITT S., E. H. GOULDING, E. M. EDDY, K. S. KORACH (2002): Studies using the estrogen receptor alpha knockout uterus demonstrate that implantation but not decidualization-associated signaling is estrogen dependent. *Biol. Reprod.* 67, 1268-1277.
- DAWSON, E. B., W. A. HARRIS, L. C. POWELL (1990): Relationship between ascorbic acid and male fertility. *World. Rev. Nutr. Diet.* 62, 1-26.

DEANE, H. W. (1952): Histochemical observation on the ovary and oviduct of the albino rat during the estrous cycle. *Am. J. Anat.* 91, 363-413.

DENNERY, P. A. (2004): Role of redox in fetal development and neonatal diseases. *Antioxid. Redox Signal* 6, 147-153.

DU, H., G. S. DAFTARY, S. I. LALWANI, H. S. TAYLOR (2005): Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)₂D₃ in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Mol. Endocrinol.* 19, 2222-2233.

DUFF, G. C., M. L. GALYEAN (2007): Board-invited review: recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. *J. Anim. Sci.* 85, 823-840.

DUQUETTE, J., J. J. MATTE, C. FARMER, C. L. GIRARD, J. P. LAFOREST (1997): Pre- and post-mating dietary supplements of folic acid and uterine secretory in gilts. *Can. J. Anim. Sci.* 77, 415-420.

EIPPER, B. A., R. E. MAINS (1991): The role of ascorbate in the biosynthesis of neuroendocrine peptides. *Am. J. Clin. Nutr.* 54, 1153-1156.

GAIKWAD, S. M., A. G. SAWALE, R. L. DHOBLE (2007): Nutritional Aspects of Reproduction in Cattle-A review. *Intas Polivet* 8, 429-431.

GANGULY, J., M. R. S. RAO, S. K. MURTHY, K. SARADA (1980.): Systemic mode of action of vitamin A. *Vitam. Horm.* 38, 1.

GEISERT, R. D., M. T. ZAVY, R. J. MAFFAT, R. M. BLAIR, T. YELLIN (1990): Embryonic steroids and the establishment of pregnancy in pigs. *J. Reprod. Fertil.* 40, 293-305.

GIGUERE, A., C. L. GIRARD, R. LAMBERT, J. P. LAFOREST, J. J. MATTE (2000): Reproductive performance and uterine prostaglandin secretion in gilts conditioned with dead semen and receiving dietary supplements of folic acid. *Can. J. Anim. Sci.* 80, 467-472.

GODKIN, J. D., J. J. DORÉ (1998): Transforming growth factor beta and the endometrium. *J. Reprod. Fertil.* 3, 1-6.

GORALCZYK, R., U. K. MOSER, U. MATTER, H. WEISER (1992): Regulation of steroid hormone metabolism requires L-ascorbic acid. *Ann. NY Acad. Sci.* 669, 349-351.

GRIINEWALD, R. A. (1993): Ascorbic acid and the brain. *Brain. Res. Rev.* 78, 123-133.

GROLLMAN, A. P., A. L. LEHNINGER (1957): Enzymic synthesis of L-ascorbic acid in different animal species. *Arch. Biochem. Biophys.* 69, 458-467.

GUAY, F., J. J. MATTE, C. L. GIRARD, M. F. PALIN, A. GIGUERE, J. P. LAFOREST (2002): Effect of folic acid and vitamin B12 supplements on folate and homocysteine metabolism in pigs during early pregnancy in pigs. *J. Anim. Sci.* 80, 63-72.

GUAY, F., J. J. MATTE, C. L. GIRARD, M. F. PALIN, A. GIGUERE, J. P. LAFOREST (2004): Effects of folic acid plus glycine supplement on uterine prostaglandin and endometrial granulocytemacrophage colony-stimulating factor expressing during early pregnancy in pigs. *Theriogenology* 61, 485-498.

GUERIN, P., S. EL MOUATASSIM, Y. MENEZO (2001): Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Hum. Reprod.* 7, 175–189.

GUNNINK, J. W. (1984): Influence of dilution on the chemotactic properties of cotyledon suspensions. *Vet. Q.* 6, 57-59.

GUYTON, A.C., J. E. HALL (2012): Ravnoteža u prehrani; regulacija unosa hrane; pretilost i gladovanje; vitamini i minerali. In: *Medicinska fiziologija*. 12th edit. (KUKOLJA TARADI, S., I. ANDREIS). Medicinska naklada. Pp. 843-856.

HALLORAN, B. P., H. F. DELUCA (1980): Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *J. Nutr.* 110, 1573-1580.

HANSEN, L. B., A. REHFELD, R. DE NEERGAARD, J. E. NIELSEN, L. H. IVERSEN, I. M. BOISEN, L. J. MORTENSEN, B. LANSKE, K. ALMSTRUP, E. CARLSEN, A. H. BERG, N. JORGENSEN, A. N. ANDERSEN, A. JUUL, M. B. JENSEN (2017): Selection of high-quality spermatozoa may be promoted by activated vitamin D in the woman. *J. Clin. Endocr. Metab.* 102, 950-961.

HARRIS, W. A., T. E. HARDEN, E. B. DAWSON (1979): Apparent effects of ascorbic acid medication on semen metal levels. *Fertil. Steril.* 32, 455-459.

HENRY, H. L. (2011): Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 25, 531–541.

HEUWIESER, W., E. GRUNERT (1987): Significance of chemotactic activity for placental expulsion in cattle. *Theriogenology* 27, 907-912.

HIMENO, N., N. KAWAMURA, H. OKAMURA, T. MORI, M. FUKOMOTO, O. MIDORIKAWA (1984): Collagen synthetic activity in rabbit ovary during ovulation and its blockage by indomethacin. *Acta. Obstet. Gynaecol. Jpn.* 36, 1930-1934.

HOGAN, J. S., W. P. WEISS, D. A. TODHUNTER, K. L. SMITH, P. S. SCHOENBERGER (1992): Bovine neutrophil responses to parenteral vitamin E. *J. Dairy Sci.* 75, 399–405.

HOLICK, M. F. (2007): Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357, 266–281.

HOLICK, M. F. (2009): Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 19, 73-78.

HUANG, H. F., W. C. HEMBREE (1979): Spermatogenic response to vitamin A in vitamin A deficient rats. *Biol. Reprod.* 21, 891-904.

HUANG, Y., H. JIN, J. W. CHEN, X. L. JIANG, P. F. LI, Y. S. REN, W. Z. LIU, J. B. YAO, J. K. FOLGER, G. W. SMITH (2015): Effect of vitamin D on basal and luteinizing hormone (LH) induced testosterone production and mitochondrial dehydrogenase activity in cultured Leydig cells from immature and mature rams. *Anim. Reprod. Sci.* 158, 109-114.

HURLEY, W. L., R. M. DOANE (1987): Recent Development in the Roles of Vitamins and Mineral in Reproduction. *J. Dairy Sci.* 72, 784-804.

JAUREGUI, E. J., D. MITCHELL, T. TOPPING, C. A. HOGARTH, M. D. GRISWOLD (2018): Retinoic acid receptor signaling is necessary in steroidogenic cells for normal spermatogenesis and epididymal function. *Development* 145, 1-13.

KAWAKAMI, E., K. MASANORI, H. TATSUYA, K. TAKEHARU (2015): Therapeutic effects of vitamin E supplementation in 4 dogs with poor semen quality and low superoxide dismutase activity in seminal plasma. *J. Vet. Med. Sci.* 77, 1711-1714.

KENNEDY, T. G. (1977): Evidence for a Role for Prostaglandins in the Initiation of Blastocyst Implantation in the Rat. *Biol. Reprod.* 16, 286-291.

KEYS, J. L., G. J. KING (1988): Morphological evidence for increased uterine vascular permeability at the time of embryonic attachment in the pig. *Biol. Reprod.* 39, 473-487.

KHAN, R. U., Z. NIKOUSEFAT, M. JAVDANI, V. TUFARELLI, V. LAUDADIO (2011): Zinc induced moulting: Production and physiology. *World. Poult. Sci. J.* 67, 497-505.

KIMURA, K., T. T. REINHARDT, M. E. KEHRLI, T. A. REINHARDT (2002): Decreased neutrophil function as a cause of retained placenta in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 85, 544-550.

KINUTA, K., H. TANAKA, T. MORIWAKE, K. AYA, S. KATO, Y. SEINO (2000): Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads 1. *Endocrinol.* 141, 1317-1324.

KOLB, E., J. SEEHAWAR (1998): The development of the immune system and vitamin levels in the bovine fetus and neonate: a review including the effect of vitamins on the immune system. *Tierarztl. Umschau.* 53, 732-730. (In German).

KOTSA, K., A. BATOS, X. TSEKMEKIDOU, K. KALESIS, S. KARRAS, P. TSAKLIS, K. KAZAKOS, P. ZEBEKAKIS (2017): Association of testosterone and vitamin D levels with metabolic indices in elderly individuals with impaired fasting glucose. *Diabetes* 66, 532.

KOUBOVA, J., D. B. MENKE, Q. ZHOU, B. CAPEL, M. D. GRISWOLD, D. C. PAGE (2006): Retinoic acid regulates sex-specific timing of meiotic initiation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 2474–2479.

KOYUNCU, M., H. YERLIKAYA (2007): Effects of selenium-vitamin E injections of ewes on reproduction and growth of their lams. *J. Anim. Sci.* 37, 233-236.

KRAELING, R., G. B. RAMPACEK, N. A. FIORELLO (1985): Inhibition of pregnancy with indomethacin in mature gilts and prepuberal gilts induced to ovulate. *Biol. Reprod.* 32, 105-110.

KRAMER, M. M., M. T. HARMAN, A. K. BRILL (1933): Disturbances of reproduction and ovarian changes in the guinea-pig in relation to vitamin C deficiency. *Am. J. Physiol.* 106, 611-622.

KUKUCKA, M. A., H. P. MISRA (1992): HPLC determination of an oxytocin-like peptide produced by isolated guinea pig Leydig cells: stimulation by ascorbate. *Arch. Androl.* 29, 185-190.

KUMAR, S., A. K. PANDEY, M. MUTHA RAO, W. A. A. RAZZAQUE (2010): Role of β carotene / vitamin A in animal reproduction. *Vet. World* 3, 236-237.

KUPPERMAN, H. S., J. A. EPSTEIN (1958): Endocrine therapy of sterility. *Am. Pract. Dig. Treat.* 9, 547.

KWIECINSKI, G. G., G. I. PETRIE, H. F. DELUCA (1989): Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *J. Nutr.* 119, 741-744.

LALA, P. K., J. M. SCODRAS, C. H. GRAHAM, J. J. LYSIAK, R. S. PARHAR (1990): Activation of maternal killer cells in the pregnant uterus with chronic indomethacin therapy, IL-2 therapy, or a combination therapy is associated with embryonic demise. *Cell. Immunol.* 127, 368-381.

LANYASUNYA, T. P., H. H. MUSA, Z. P. YANG, D. M. MEKKI, E. A. MUKISIRA (2005): Effects of Poor Nutrition on Reproduction of Dairy Stock on Smallholder Farms in the Tropics. *Pak. J. Nutr.* 4, 117-122.

LEE, T. H., M. Y. WU, M. J. CHEN, K. H. CHAO, H. N. HO, Y. S. YANG (2004): Nitric oxide is associated with poor embryo quality and pregnancy outcome in in vitro fertilization cycles. *Fertil. Steril.* 82, 126-131.

LEVINE, M., K. MORITA (1985): Ascorbic acid in endocrine systems. *Vitam. Horm.* 42, 1-64.

LIU, C. H., Y. CHEN, M. CHEN, J. ZHANG, Z. ZHANG, M. HUANG, Y. HUANG, Q. SU, Z.H. LU, R. LU, X.LU, D. FENG, P. L. ZHENG (1982): Preliminary study on influence of selenium to the developments of genital organs and spermatogenesis of infancy boars. *Acta Vet. Zootech. Sin.* 13, 73-77.

LONG, K. P., R. MARCUSEN, K. MIYASHITA, C. S. TSAO (1992): Urinary excretion of calcium, dopamine, norepinephrine, and epinephrine in young women following ascorbic acid digestion. *Nutr. Res.* 12, 1051-1063.

LUCK, M. R. (1994): The gonadal extra-cellular matrix. *Oxf. Rev. Rep. Biol.* 16, 33-85.

LUCK, M. R., Y. ZHAO (1993): Identification and measurement of collagen in the bovine corpus luteum and its relationship with ascorbic acid and tissue development. *J. Reprod. Fertil.* 99, 647-652.

LUK, J., S. TORREALDAY, G. NEAL PERRY, L. PAD (2012): Relevance of vitamin D in reproduction. *Hum. Reprod.* 27, 3015-3027.

LYKKESFELDT, J., A. J. MICHELS, B. FREI (2014): Vitamin C. *Adv. Nutr.* 5, 16-18.

MACHLIN, L. J., A. BENDICH (1987): Free radical tissue damage: Protective role of antioxidant nutrients. *Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 1, 441-445.

MACLEAN, G., H. LI, D. METZGER, P. CHAMBON, M. PETKOVICH (2007): Apoptotic extinction of germ cells in testes of Cyp26b1 knockout mice. *Endocrinology* 148, 4560-4567.

MASON, K. E. (1933): Differences in testis injury and repair after vitamin A-deficiency, vitamin E-deficiency, and inanition. *Am. J. Anat.* 52, 153-239.

MATTE, J. J., C. L. GIRARD (1996): Changes of serum and blood volumes during gestation and lactation in multiparous sows. *Can. J. Anim. Sci.* 76, 263-266.

MATTE, J. J., F.GUAY, C. L. GIRARD (2006): Folic acid and vitamin B12 in reproducing sows: New concepts. *Can. J. Anim. Sci.* 82, 197-205.

MATTHEWS, C. J., R. F. SEARLE (1987): The role of prostaglandins in the immunosuppressive effects of supernatants from adherent cells of murine decidual tissue. *J. Reprod. Immunol.* 12, 109-124.

MERHI, Z., A. DOSWELL, K. KREBS, M. CIPOLLA (2014): Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 99, 1137-1145.

MILLER, J.K., E. BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA (1993): Oxidative stress, antioxidants, and animal function. *J. Dairy. Sci.* 76, 2812-2823.

MINGHETTI, P. P., A. W. NORMAN (1988): 1,25 (OH) 2-vitamin D3 receptors: gene regulation and genetic circuitry. *The FASEB Journal* 2, 3043-3053.

MITRANOND, V., P. SOBHON, P. TOSUKHOWONG, W. CHINDADUANGRAT (1979): Cytological changes in the testes of vitamin-A-deficient rats. I. Quantitation of germinal cells in the seminiferous tubules. *Acta Anat. (Basel)* 103, 159-168.

MORALES, C., M. D. GRISWOLD (1987): Retinol-induced stage synchronization in seminiferous tubules of the rat. *Endocrinology* 121, 432-434.

MORROW, D.A. (1980.): The Role of Nutrition in Dairy Cattle Production. In *Current Therapy in Theriogenology*. 1st ed. (Morrow, D. A.). WB Saunders Co. Pp. 449.

MYATT, L., X. CUI (2004): Oxidative stress in the placenta. *Histochem. Cell Biol.* 122, 369–438.

NELSON, M. M., H. M. EVANS (1951): Effect of pyridoxine deficiency on reproduction in rat. *J. Nutr.* 43, 281.

NELSON, M. M., W. R. LYONS, H. M. EVANS (1951): Maintenance of pregnancy in pyridoxine-deficient rats when injected with estrone and progesterone. *Endocrinol.* 48, 726.

NISHIKIMI, M., K. YAGI (1991): Molecular basis for the deficiency in humans of gulonolactone oxidase, a key enzyme for ascorbic acid biosynthesis. *Am. J. Clin. Nutr.* 54, 1203-1208.

NOAKES D., T. PARKINSON, G. ENGLAND, G. ARTHUR (2001): Subfertility. In: *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 8th edit. (NOAKES D., T. PARKINSON, G. ENGLAND) W.B. Saunders Company Ltd. Pp. 457-458.

OSMUNDSEN, B. C., H. F. HUANG. M. B. ANDERSON, S. CHRISTAKOS, M. R. WALTERS (1989): Multiple sites of action of the vitamin D endocrine system: FSH stimulation of testis 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors. *J. Steroid. Biochem.* 34, 339-343.

OULLETTE, M. J., C. M. DUBOIS, D. BERGERON, R. ROY, R. LAMBERT (1997): TGF β 2 in rabbit blastocoelic fluid regulates CD4 membrane expression: possible role in the success of gestation. *Am. J. Reprod. Immunol.* 41, 183-191.

OULLETTE, M. J., S. ST-JACQUES, R. LAMBERT (1999): CD8 membrane expression is down-regulated by transforming growth factor (TGF)-beta 1, TGF-beta 2, and prostaglandin E2. *Am. J. Reprod. Immunol.* 41, 183-191.

RAHMAN, H. U., M. S. QURESHI, R. U. KHAN (2014): Influence of dietary zinc on semen traits and seminal plasma antioxidant enzymes and trace minerals of Beetal bucks. *Reprod. Domest. Anim.* 49, 1004-1007.

RAMEZANI TEHRANI, F., S. BEHBOUDI-GANDEVANI (2017): Vitamin D in Human Reproduction. In: *A Critical Evaluation of Vitamin D - Basic Overview*. 1st edit. (Joghi Thatha Gowder, S.). IntechOpen. Pp. 247-295.

RIMBACH, G., M. JENNIFER, H. PATRICIA, K. L. JOHN (2010): Gene-Regulatory Activity of α -Tocopherol. *Molecules* 15, 1746-1761.

ROBERTS, N. B., A. TAYLOR, R. SODI (2017): Vitamins and Trace Elements. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic*. 6th edit. (Rifai, N., A. R. Horvath, C. T. Wittwer). Elsevier. Pp. 645-681.

ROBERTSON, S. A., R. F. SEAMARK, L. J. GUILBERT, T. G. WEGMANN (1994): The role of cytokines in gestation. *Crit. Rev. Immunol.* 14, 239-292.

RODGERS, R. J., T. C. LAVRANOS, H. F. RODGERS, F. M. YOUNG, C. A. VELLA (1995): The Physiology of the ovary: maturation of ovarian granulosa cells and a novel role for antioxidants in the corpus luteum. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 53, 241-246.

ROGNE, T., M. J. TIELEMANS, M. FOONG-FONG CHONG, C. S. YAJNIK, G. V. KRISHNAVENI, L. POSTON, V. JADDOE, E. STEEGERS, S. JOSHI, Y. S. CHONG, K. M. GODFREY, F. YAP, R. YAHYAOU, T. THOMAS, G. HAY, M. HOGVEEN, A. DEMIR, P. SARAVANAN, E. SKOVLUND, M. P. MARTINUSSEN, G. W. JACOBSEN, O. FRANCO, M. B. BRACKEN, K. R. RISNES (2017): Maternal vitamin B12 in pregnancy and risk of preterm birth and low birth weight: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 185, 212-223.

ROSTON, S. (1962): Ascorbic acid, oxygen and disappearance of adrenochrome and noradrenochrome. *Nature.* 194, 1079-1080.

- SCHWEIGERT, F. J. (2003): Research Note: Changes in the Concentration of beta-carotene, alpha-tocopherol and retinol in the bovine corpus luteum during the ovarian cycle. *Arch. Tieremahr* 57, 307-310
- SEBRELL, W. H., R. S. HARRIS (1967): *The Vitamins, Chemistry, Physiology, Pathology and Methods*. New York: Academic Press 1, 305-320
- SHARMA, R. K., A. AGARWAL (2004): Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. *Reprod. Med. Biol.* 3, 177-199.
- SMITH, O. B., B. SOMADE (1994): Interactions between nutrition and reproduction in farm animals. In: *International Foundation for Science (IFS) Proceedings of a Regional Seminar on Animal Reproduction*, January 17-21, 1994, Niamey, Niger.
- STUMPF, W. E., M. SAR, K. CHEN, J. MORIN, H. F. DELUCA (1987): Sertoli cells in the testis and epithelium of the ductuli efferentes are targets for $3H$ 1,25 (OH) $_2$ vitamin D $_3$. An autoradiographic study. *Cell. Tissue. Res.* 247, 453-455.
- SURAI, P., I. KOSTJUK, G. WISHART (1998): Effect of vitamin E and selenium supplementation of cockerel diets on glutathione peroxidase activity and lipid peroxidation susceptibility in sperm, testes, and liver. *Biol. Trace. Elem. Res.* 64, 119.
- ŠTRAUS, B., R. PETLEVSKI (2009): Vitamini. In: Štrausova medicinska biokemija. 1st edit. (ČVORIŠĆEC D., I. ČEPELAK) Medicinska naklada. Pp. 366-388
- THOMAS, F. H., R. LEASK, V. SRŠEN, S. C. RILEY, N. SPEARS, E. E. TELFER (2001): Effect of ascorbic acid on health and morphology of bovine preantral follicles during long-term culture. *Reprod.* 122, 487-495.
- TILLY, J. L. K. I. TILLY (1995): Inhibitors of oxidative stress mimic the ability of follicle-stimulating hormone to suppress apoptosis in cultured rat ovarian follicles. *Endocrinol.* 136, 242-252.
- TSUJI, M., Y. ITO, N. TERADA, H. MORI (1989): Ovarian aromatase activity in scorbutic mutant rats unable to synthesize ascorbic acid. *Acta. Endocrinol. (Copenh)* 121, 595- 602.
- UMESIABI, D. O. (2009): Vitamin E Supplementation to Sows and Effects on Fertility Rate and Subsequent Body Development of their Weanling Piglets. *JARTS* 110, 155-168.
- UMESIABI, D. O. (2012): Effect of vitamin E supplementation on the libido and reproductive capacity of Large White boars. *J. Anim. Sci.* 42, 5.

UNNI, E., M. R. RAO, J. GANGULY (1983): Histological & ultrastructural studies on the effect of vitamin A depletion & subsequent repletion with vitamin A on germ cells & Sertoli cells in rat testis. *Indian J. Exp. Biol.* 21, 180-192.

VAN PELT, A. M., D. G. DE ROOIJ (1990a): Synchronization of the seminiferous epithelium after vitamin A replacement in vitamin A-deficient mice. *Biol. Reprod.* 43, 363-367.

VAN PELT, A. M., D. G. DE ROOIJ (1990b): The origin of the synchronization of the seminiferous epithelium in vitamin A-deficient rats after vitamin A replacement. *Biol. Reprod.* 42, 677-682.

WAGNER, C. L., S. N. TAYLOR, A. DAWODU, D. D. JOHNSON, B. W. HOLLIS (2012): Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients.* 4, 208–230.

WALSH, S. W., Y. WANG (1993): Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169, 1462-1466.

WEISS, W. P., J. S. HOGAN, D. A. TODHUNTER, K. L. SMITH (1997): Effect of vitamin E supplementation in diets with a low concentration of selenium on mammary gland health of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 80, 1728–1737.

WILSON, L. (1954): Sperm agglutinations in human serum and blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 85, 652-655.

WOLBACH, S. B., P. R. HOWE (1925): Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin. *J. Exp. Med.* 42, 753-777.

WOOTEN, E., M. M. NELSON, M. E. SIMPSON, H. M. EVANS (1955): Effect of pyridoxine deficiency on the gonadotrophic content of the anterior pituitary in the rat. *Endocrinol.* 56, 59.

YAO, X., M. A. EI-SAMAHY, H. YANG, X. FENG, F. LI, F. MENG, H. NIE, F. WANG (2018): Age-associated expression of vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes in the male reproductive tract and sperm of Hu sheep, *Anim. Reprod. Sci.* 190, 27-38.

YASOTHAI, R. (2014): Importance of vitamins on reproduction in dairy cattle. *Int. J. Sci. Environ. Technol.* 3, 2105-2108.

YU, Z., B. A. CROY, G. J. KING (1994): Lysis of porcine trophoblast cells by endometrial natural killer-like effector cells in vitro does not require interleukin-2. *Biol. Reprod.* 51, 1279-1284.

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15. kolovoza 1994. godine u Zagrebu. Odrasla sam i živim u Stubičkim Toplicama. Osnovnu školu završila sam u Donjoj Stubici. Daljnje školovanje nastavila sam u Srednjoj školi Oroslavje, smjer opća gimnazija. Sudjelovala sam u raznim aktivnostima tijekom srednjoškolskog obrazovanja, vezanim uz prirodne znanosti, radi čega sam i 2013. godine upisala Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno sam sudjelovala na 21st International Veterinary Medicine Students Scientific Research Congress u Istanbulu 2019. sa znanstvenim radom na temu „Usporedba nalaza eritrocita i leukocita dobivenih urinskom test trakicom i mikroskopskim pregledom sedimenta urina pasa s različitim dijagnozama“. Stručno kliničku praksu odradila sam u Veterinarskoj ambulanti i ljekarni Oroslavje 2019. godine.