



Hormonski nadzor nad razvojem mliječne žlijezde i proizvodnjom mlijeka

Hormonal Regulation of the Development of the Mammary Gland and Milk Synthesis

Nikolić, K.^{1*}, F. Čoklo², A. Golob¹, L. Pađen³, J. Aladrović³

Sažetak

Rast i razvoj mliječne žlijezde počinje u prenatalnom razdoblju. Izrazito brz razvoj mliječne žlijezde možemo uočiti u pubertetu i gravidnosti. Endokrini sustav koordinira razvoj mliječne žlijezde s reproduktivnim sustavom i potrebom potomaka za mlijekom. Razvoj mliječne žlijezde do početka stvaranja mlijeka naziva se mamogeneza. Za mamogenezu iznimno su važni hormon rasta, čimbenik rasta 1 sličan inzulinu, glukokortikoidi, hormoni štitne žlijezde i spolni hormoni. Tijekom gravidnosti za rast i razvoj mliječne žlijezde potrebni su progesteron, estrogen, prolaktin, hormon rasta, placentalni laktogen, inzulin i kortikosteroidi. Početak proizvodnje mlijeka naziva se laktogenezom. Prvi sekret koji alveolarne stanice mliječne žlijezde proizvedu naziva se kolostrumom. Održavanje proizvodnje mlijeka naziva se galaktopoezom, pri čemu su broj sekretornih epitelnih stanica i proizvodnja mlijeka u korelaciji. Laktogenezu primarno kontrolira prolaktin, a otpuštanje mlijeka oksitocin. Prolaktin ima brojne funkcije i luči se iz prednjeg režnja hipofize. Ključan je za ekspresiju gena za sintezu bjelančevina mlijeka. Oksitocin je bitan za kontrakciju mioepitelnih stanica na površini alveola i duž kanalića mliječne žlijezde. Ostali hormoni koji su bitni za laktaciju jesu kortizol, progesteron, hormon rasta i estrogeni. Glavni dio organskih sastojaka mlijeka sintetizira se samo u epitelnim stanicama mliječne žlijezde. Četiri su glavne komponente u mlijeku: bjelančevine, masti, laktoza i minerali. Ako se vime ne prazni do kraja, proizvodnja mlijeka smanjuje se jer alveole i sekretorno tkivo involuiraju.

Abstract

The growth and development of the mammary gland starts before the animal is born, and it is especially fast during puberty and gestation. The endocrine system coordinates the development of the mammary gland with the reproductive system and the metabolic needs of offspring. Before it starts producing milk, the development of the mammary gland is known as mammogenesis. The crucial hormones for mammogenesis are: growth hormones, insulin-like growth factor 1, glucocorticoids, thyroid gland hormones and sex hormones. Progesterone, estrogen, prolactin, growth hormone, placental lactogen, insulin and corticosteroids are of great importance for mammary gland development during pregnancy. Lactogenesis is the beginning of milk production. The first milk that the mammary gland produces is called colostrum. The process of maintaining milk production is called galactopoiesis, and the number of epithelial cells and milk production are in correlation during this process. Lactogenesis is primarily controlled by prolactin, and milk ejection is dependent on oxytocin. Prolactin has many biological functions inside the organism, and is released by the anterior lobe of the pituitary gland. Its main function is the gene expression necessary for milk protein synthesis. Oxytocin is crucial for myoepithelial cell contraction. These cells are found on

¹Kristian Nikolić, dr. med. vet.
²Filip Čoklo, student,
 Veterinarski fakultet
 Sveučilišta u Zagrebu
³doc. dr. sc. Lana Pađen, prof.
 dr. sc. Jasna Aladrović, Zavod
 za fiziologiju i radiobiologiju,
 Veterinarski fakultet
 Sveučilišta u Zagrebu

*e-adresa:
 kristian.nikolic0@gmail.com

Ključne riječi: mliječna
 žlijezda, oksitocin, prolaktin,
 mlijeko laktacija

Key words: mammary gland,
 oxytocin, prolactin, milk,
 lactation

the surface of the alveoli and milk ducts. Other hormones that are important for lactogenesis are: cortisol, progesterone, growth hormone and estrogens. Most of the organic milk compounds are synthesized only in the epithelial cells of the mammary gland. The four main constituents of milk are proteins, fats, lactose and minerals. If the udder is not emptied properly, milk production will drop due to alveoli and secretory tissue involution. After weaning of their young, the mammary gland goes through involution.

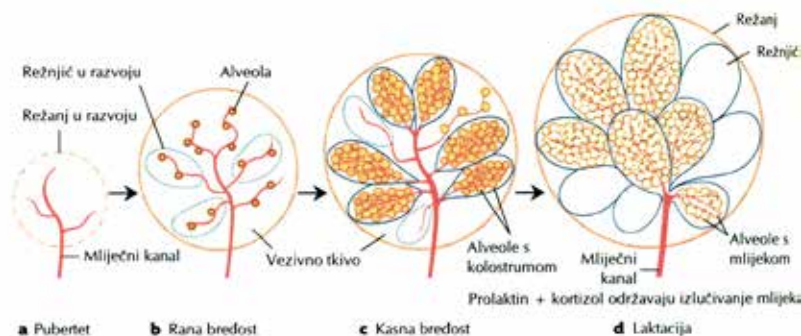
UVOD

Razvoj mladunčadi sisavaca u neonatalnom razdoblju ovisi o mlijeku koje se počinje proizvoditi u mliječnoj žlijezdi krajem gravidnosti. Endokrini sustav koordinira razvoj mliječne žlijezde s reproduktivnim razvojem i potrebom pomlatka za mlijekom. Rast i razvoj mliječne žlijezde počinje u prenatalnom razdoblju. Tijekom puberteta, pod utjecajem cikličnih promjena na jajnicima, mliječna žlijezda raste brže nego drugi dijelovi tijela ženke. U većine domaćih životinja razvoj vimena postaje vidljiv sredinom gravidnosti, a proizvodnja mlijeka počinje krajem gravidnosti i rezultira sekrecijom kolostruma. Hormoni koji reguliraju rast i razvoj mliječne žlijezde, proizvodnju i otpuštanje mlijeka jesu reproduktivni i metabolički hormoni, kao i hormoni mliječne žlijezde (Neville i sur., 2002.). Hormoni koji reguliraju mamogenezu jesu hormon rasta, čimbenik rasta 1 sličan inzulinu (IGF-1), glukokortikoidi, hormoni štitne žlijezde i spolni hormoni. Rast i razvoj mliječne žlijezde tijekom gravidnosti pod utjecajem je progesterona, estrogena, prolaktina, hormona rasta, placentalnog laktogena, inzulina, gastrina, sekretina i kolekistokinina (Svennersten-Sjaunja i Olsson, 2005.). Proizvodnja mlijeka pod utjecajem je prolaktina, hormona rasta i čimbenika rasta, inzulina i kortikosteroida.

RAZVOJ MLIJEČNE ŽLIJEZDE

Razvoj mliječne žlijezde do početka stvaranja mlijeka zove se mamogenezu. Kad laktacija jednom počne, traje sve dok se mliječna žlijezda prazni. Izrazito brz razvoj mliječne žlijezde možemo uočiti u prenatalnom razvoju, pubertetu i gravidnosti. Tijekom embrionalnog života razvoj mliječne žlijezde počinje kao zadebljanje ektoderma, u obliku mliječnih pruga koje se protežu od pazušnog do preponskog područja na ventralnoj tjelesnoj stijenci embrija (Hens i Wysolmerski, 2005.). Nakon njihove pojave kontinuitet nabora biva prekinut određenim brojem mliječnih pupoljaka, ovisno o vrsti životinje, koji rastu i naposljetku oblikuju funkcionalni dio mliječne žlijezde (McGeedy i sur., 2014.). Nakon toga sise započinju razvoj na površini, razvijaju se sisni kanali, u vezivnom se tkivu formiraju masni jastučići u kojima se razvijaju mliječni kanalići, a naposljetku i alveole (Macias i Hinck, 2012.). U mužjaka također možemo uočiti alveole i kratke ekskretorne kanaliće, osim u konja, štakora i miševa u kojih te strukture involuiraju, stoga mužjaci navedenih vrsta nemaju sise (Sjaastad i sur., 2016.).

Za mamogenezu su iznimno važni prolaktin i hormon rasta, bez kojih mamogenezu u potpunosti izostaje (Tucker, 2000.). Tijekom prvoga postnatalnog razvoja mliječna se žlijezda razvija otprilike jednakom brzinom kao i ostali organi.



Slika 1. Prikaz razvoja tkiva mliječne žlijezde (Sjaastad i sur., 2016.).

Takav se tip rasta naziva izometričnim rastom. U dobi od tri mjeseca do jedne godine starosti vime krave raste 2 – 4 puta brže od ostatka tijela. Kad organ raste brže od ostatka tijela, takav prioritetni rast nazivamo alometričnim rastom. U vrijeme tog rasta možemo uočiti oblikovanje masnog tkiva i ekskretornih kanalića, a u masnom se tkivu razvija i sekretorno tkivo (Sjaastad i sur., 2016.). Kad se ciklična aktivnost jajnika uspostavi, tijekom folikularnog razdoblja estradiol ima povećanu koncentraciju u krvi, pa se pod utjecajem estrogena povećavaju mliječni kanalići i završne alveolarne grane (slika 1). Za razvoj mliječnih kanalića od hormona potrebni su još hormoni rasta i glukokortikoidi (Macias i Hinck, 2012.). Uz njih su za razvoj alveolarnog tkiva potrebni progesteron i prolaktin. Izlučivanje estradiola ograničeno je na folikularnu fazu spolnog ciklusa, dok se progesteron izlučuje u lutealnoj fazi. Iz tog razloga estradiol i progesteron ne mogu međusobno potencirati svoje djelovanje, pa se zato mliječna žlijezda ne razvija dok životinja nije gravidna (Macias i Hinck, 2012.). Rast ekskretornih kanalića i sekretornog tkiva povezan je s masnim tkivom vimena. Ako se ono ukloni ili nedostaje, žlijezda se neće uredno razviti, jer su za razvoj važni lokalni čimbenici rasta iz masnog tkiva. U svih je domaćih životinja razvoj mliječne žlijezde brz tijekom gravidnosti, zbog istodobnog porasta koncentracije estrogena i progesterona u krvi. Prolaktin koji je potreban za potpuni razvoj vimena pojačano se luči tijekom kasne gravidnosti. U nekih vrsta (glodavci, čovjek i preživači) posteljica proizvodi placentalni laktogen, koji je po djelovanju somatotropin. Ovaj se hormon veže za receptore prolaktina i time pojačava rast i diferencijaciju epitelnih stanica vimena, istim mehanizmom kao i prolaktin (Squires, 2003.). U svinje hormon relaksin ima istu funkciju. Koncentracije navedenih hormona veće su u životinja koje nose veći broj plodova nego u životinja koje ih nose manje, kako bi se kapacitet vimena prilagodi broju potomaka koji će se poroditi (Sjaastad i sur., 2016.).

PROMJENE U TKIVU MLIJEČNE ŽLIJEZDE TIJEKOM LAKTACIJE

Alveolarne stanice nastavljaju se razvijati u prvom dijelu laktacije. Proizvodnja mlijeka smanjuje se nakon vrhunca laktacije, ali se laktacija

sama po sebi može nastaviti i do nekoliko godina ako životinja ne ostane gravidna, a mlijeko se prazni iz mliječne žlijezde. Dok laktacija traje, stalno se gube alveolarne stanice koje prolaze apoptozu i odvajaju se od bazalne membrane (Sjaastad i sur., 2016.). Nakon vrhunca laktacije više stanica prolazi apoptozu nego što ih se stvara. Ako životinja zabređa, porast estrogena i progesterona smanji proizvodnju mlijeka, međutim laktacija se nastavlja dokle god se mliječna žlijezda prazni.

HORMONSKA KONTROLA STVARANJA I IZLUČIVANJA MLIJEKA

Laktacijski ciklus može se podijeliti u nekoliko uzastopnih faza: mamogenezu, laktogenezu, galaktopoezu i involuciju, od kojih je svaka pod regulacijom hormona. Važne su tri kategorije hormona. Reproductivni hormoni (estrogen, progesteron, placentalni laktogen, prolaktin i oksitocin) koji djeluju izravno na mliječnu žlijezdu, metabolički hormoni (hormon rasta, kortikosteroidi, hormoni štitaste žlijezde, inzulin) koji imaju brojne funkcije u tijelu i često izravne učinke i na mliječnu žlijezdu, te na kraju lokalno proizvedeni hormoni koji uključuju hormon rasta, prolaktin, peptid sličan paratireoidnom hormonu (PTHrP) i leptin (Svennersten-Sjaunja i Olsson, 2005.).

Početak proizvodnje mlijeka naziva se laktogenezom. Za vrijeme laktogeneze epitelno se tkivo diferencira u aktivne sekretorne stanice, a sam se proces zbiva pred kraj gravidnosti. Prvi sekret koji stanice proizvedu naziva se kolostrumom ili mljezivom i iznimno je važan za rast i razvoj mladunčadi, a njegova se kemijska struktura razlikuje od zrelog mlijeka (Sjaastad i sur., 2016.). U ovom razdoblju u nekih životinja možemo uočiti kako kolostrum spontano izlazi iz sisa.

Galaktopoeza, odnosno održavanje proizvodnje mlijeka u korelaciji je sa zadovoljavajućim pražnjenjem vimena. Laktogenezu primarno kontrolira prolaktin, dok otpuštanje mlijeka potiče oksitocin.

Kad mliječna žlijezda nije prazna, pritisak u njoj na stanice uzrokuje da sise narastu i omekšaju, a epitelne stanice involuiraju 1 – 2 dana nakon posljednjeg pražnjenja zbog smanjenja lučenja prolaktina, hormona rasta i IGF-1. Manjak prolaktina primarni je signal koji uzrokuje apoptozu epitelnih stanica (Accorsi i sur., 2002.).

HORMONI VAŽNI ZA LAKTACIJU

Prolaktin se izlučuje iz stanica laktotrofa prednjeg režnja hipofize kao i iz populacije stanica koje luče i prolaktin i hormon rasta (somatomamotrofi). Cirkulira organizmom u mnogim izoformama. Važnost prolaktina tijekom laktogeneze veže se za strukturne promjene mliječne žlijezde i za ekspresiju bjelančevina mlijeka. Područja istraživanja koja se intenziviraju usredotočena su na učinke prolaktina na mozak, a time i na laktaciju. Ti učinci uključuju indukciju majčina ponašanja, stimulaciju unosa hrane, pojačavanje sekrecije oksitocina, stimulaciju neurogeneze, suzbijanje reakcije na stres i inhibiciju osi hipotalamus – hipofiza – jajnici. Koncentracija prolaktina u plazmi drastično se povećava pred kraj gravidnosti, u krava čak 5 – 10 puta u razdoblju oko porođaja. Dok je životinja još bređa, progesteron, kojeg tada ima mnogo, inhibira transkripciju gena za receptore prolaktina i time koči njegovo djelovanje (Sjaastad i sur., 2016.). Tijekom porođaja koncentracija progesterona naglo pada, a time nestaje i inhibicijski učinak na receptore prolaktina. Tada dolazi do povećane transkripcije gena za proizvodnju mliječnih proteina.

Oksitocin je nonapeptidni hormon koji se sintetizira u velikim neuronima, smještenim u paraventricularnim i supraoptičkim te nekoliko pomoćnih hipotalamičkih jezgara. Stimulacija oksitocinskih receptora dovodi do kontrakcija mioepitelne stanice koje su lokalizirane na površini alveola i duž kanalića mliječne žlijezde. Kad se mioepitelne stanice kontrahiraju, povećava se intraalveolarni tlak, dok kontrakcija mioepitelne stanice duž kanalića rezultira skraćivanjem i širenjem kanala, smanjujući otpor prolasku mlijeka (Crowley i sur., 1992.). Otpuštanje mlijeka vrlo je osjetljiv refleks koji može biti inhibiran tijekom stresnih ili neugodnih situacija (Bruckmaier i Blum, 1998.).

Kortizol ima opći učinak na metabolizam u životinja u laktaciji, ali je potreban i za održavanje sekretorne aktivnosti stanica epitela. Tijekom peripartalnog razdoblja koncentracija kortizola u krvi je visoka. Kortizol je važan za rast zrnatog endoplazmatskog retikula i Golgijeva aparata, što je iznimno važno za djelotvornost prolaktina na početak laktacije. Oba hormona, progesteron i kortizol, vežu se za iste unu-

tarstanične receptore. Pri porođaju se učinak kortizola na epitelne stanice mliječne žlijezde povećava jer se smanjuje koncentracija progesterona (Sjaastad i sur., 2016.).

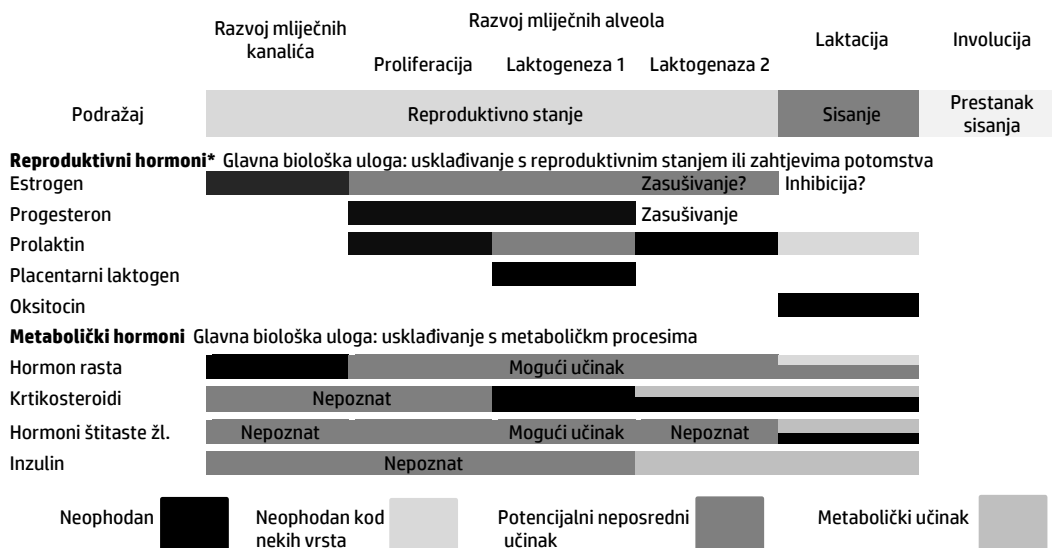
Uloga progesterona važna je jer stimulira razvoj vimena tijekom bređosti, a također je i glavni čimbenik održavanja bređosti i laktogeneze (Sjaastad i sur., 2016.). Progesteron je esencijalan za alveolarnu proliferaciju i laktogenezu tijekom gravidnosti, a smanjenje koncentracije potiče otpuštanje mlijeka nakon porođaja (Neville i sur., 2002.). Progesteron je važan za proliferativnu fazu alveolarne morfogeneze kao i inhibiciju sekrecije mlijeka tijekom laktogeneze u gravidnosti. U svih vrsta osim u ljudi koncentracija progesterona povećava se tijekom rane gravidnosti te se naglo smanjuje nakon porođaja.

Hormon rasta nužan je za promjene u tkivu mliječne žlijezde iz proliferativnih u laktacijske te je dominantan tijekom galaktogeneze u preživaca (Flint i Knight, 1997.), dok se u glodavaca i ljudi razlikuje. Koncentracija IGF-1 smanjuje se kao i broj njegovih receptora nakon porođaja, dok IGF-2 i receptori za IGF-2 ostaju uglavnom nepromijenjeni. Uloga kortizola u sintezi mlijeka nije utvrđena (Knight, 2001.).

Čimbenici rasta IGF skupine nisu jedini lokalni čimbenici rasta odgovorni za promjene u mliječnoj žlijezdi. Ostali, važni čimbenici rasta su: citokini, epidermalni čimbenik rasta (EGF) i transformirajući čimbenik rasta β (TGF - β). Epidermalni čimbenici rasta (EGF) ustanovljeni su u tkivu mliječne žlijezde krava i ovaca, a većina je istraživanja njihove funkcije provedena na glodavcima (Forsyth, 1996.).

Uloga estrogena nakon morfogeneze kanalića mliječne žlijezde nije u potpunosti jasna, ali se smatra da je odgovoran za indukciju receptora progesterona u luminalnim epitelnim stanicama (Hovey i sur., 2002.). Estrogeni pojačavaju izlučivanje prolaktina iz hipofize i stvaranje prolaktinskih receptora u mliječnoj žlijezdi kako bi se potaknula diferencijacija epitelne stanice i početak proizvodnje mlijeka (Sjaastad i sur., 2016.). Jedna je od funkcija estrogena djelovanje na mioepitelne stanice, pa je tako poznato da estrogeni mijenjaju morfologiju mioepitelne stanice tijekom odbića (Jin i sur., 2000.).

Slika 2. Hormoni bitni za razvoj mliječne žlijezde (Neville i sur., 2002.).



*Hormoni LH i FSH nisu uključeni u tablicu jer ne djeluju neposredno na mliječnu žlijezdu.

ODRŽAVANJE PROIZVODNJE MLIJEKA

Galaktopoeza je održavanje laktacije nakon njezina uspostavljanja. Galaktopoetski hormoni, čimbenici rasta (humoralni i lokalni) te redovito uklanjanje mlijeka esencijalni su za regulaciju i održavanje laktacije (Capuco i Akers, 2011.). Inhibicija izlučivanja ključnih galaktopoetskih hormona inhibirat će proizvodnju mlijeka. Prolaktin se oslobađa u vrijeme uklanjanja mlijeka u preživača i nepreživača te ostaje ključan sistemski modulator izlučivanja mlijeka tijekom laktacije (slika 2). Nakon početka laktacije kontinuirano izlučivanje mlijeka regulira koncentracija hormona u krvi i lokalno stanje u alveolama. Ako se životinje ne mužu, laktacija će prestati unatoč hormonalnoj aktivnosti. Mužnja na laktaciju utječe tako što potiče izlučivanje prolaktina i oksitocina iz hipofize. Prolaktin stimulira porast metabolizma stanica epitela mliječne žlijezde, stoga epitelne stanice nastavljaju proizvoditi mlijeko dokle god traje sisanje i/ili mužnja.

Stvaranje mlijeka pod neizravnim je kontrolom drugih hormona. Pritom su inzulin i hormon rasta važni za metabolizam i pravilnu opskrbu vimena supstratima za sintezu sastojaka mlijeka. Kortizol i trijodtironin održavaju sekretornu aktivnost epitelnih stanica. U svinja, pasa i mačaka laktacija inhibira izlučivanje hormona koji oslobađa gonadotropine iz hipotalamusa pa

su prisutne niske koncentracije folikulostimulacijskog i luteinizacijskog hormona kao i progesterona i estrogena. U čovjeka i mužnih krava spolni se ciklus uspostavlja unatoč laktaciji (Sjaastad i sur., 2016.).

Lokalni uvjeti u mliječnoj žlijezdi također utječu na regulaciju lučenja mlijeka u mnogih vrsta. Nakupljanje mlijeka u alveolama povećava intramamarni tlak i koncentraciju bjelanjčevine mlijeka nazvane povratnim inhibitorom laktacije (engl. *feedback Inhibitor of lactation*, FIL). Ovu bjelanjčevinu stvaraju sekrecijske stanice mliječne žlijezde inhibirajući na taj način sintezu mlijeka. Akumulacija FIL-a u alveolama koje proizvode mlijeko rezultira povratnom inhibicijom sinteze i sekrecije mlijeka. Otpuštanje mlijeka putem sisanja ili mužnje uzrokuje uklanjanje FIL-a i tako smanjuje njegov inhibicijski učinak te povećava izlučivanje mlijeka (Sjaastad i sur., 2016.).

Nakon svakog pražnjenja vimena događa se sljedeće: stimulira se otpuštanje prolaktina, FIL se uklanja iz alveola i snizuje se intramamarni hidrostatski tlak. Prvih nekoliko sati nakon mužnje mliječna je žlijezda pod utjecajem sustavnih čimbenika laktacije i tad je proizvodnja mlijeka na svom vrhuncu. Što je žlijezda punija, lokalni čimbenici preuzimaju glavnu ulogu smanjujući izlučivanje mlijeka. Ako se potpuno prestane s pražnjenjem mliječne žlijezde, laktacija će postupno prestati (Sjaastad i sur., 2016.).

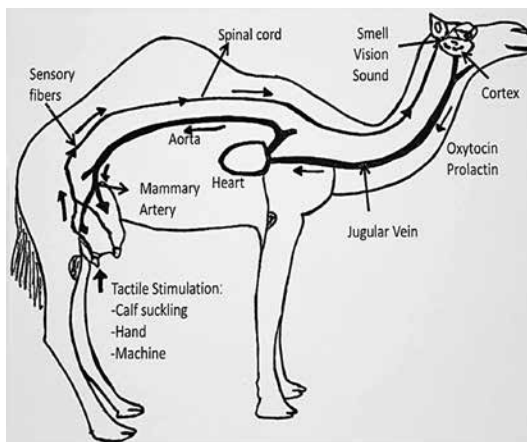
OTPUŠTANJE MLIJEKA IZ ML. ŽLIJEZDE

Kad se mioepitelne stanice koje okružuju alveole kontrahiraju, alveole se prazne. Ako ne dođe do kontrakcije, većina će mlijeka zaostati u njima, u goveda oko 80 %. Koze imaju veće žljezdane cisterne, stoga u njih zaostaje manje mlijeka u alveolama (oko 30 %). Refleks naviranja mlijeka uzrokuje kontrakciju mioepitelne stanice, a pojavljuje se pri mužnji i sisanju (Bruckmaier, 2005.). Refleks naviranja mlijeka neuroendokrini je refleks kojim započinje pražnjenje mliječne žlijezde (slika 3). Taktilni podražaji nastali prilikom mužnje ili sisanja dolaze do hipotalamusa i potiču proizvodnju oksitocina, koji se zatim otpušta u krv i dolazi do mliječne žlijezde. Oksitocin ima nekoliko učinaka na vime. Njegovim se djelovanjem povećava tlak u lumenu alveola, smanjuje otpor u malim ekskretornim kanalićima, smanjuje otpor u sisnom kanalu i opušta glatkomišićni sfinkter na vrhu sise (Bruckmaier, 2005.). Za prijenos signala kod refleksa naviranja mlijeka potrebno je 40 – 50 sekundi od stimulacije do pojave maksimalnog tlaka ekskretornog sustava. Oksitocin se brzo razgrađuje, stoga otpuštanje mioepitelne stanice nastaje 5 – 8 minuta nakon početka stimulacije. U svrhu pravilna pražnjenja vimena, krava bi trebala bit pomužena unutar nekoliko minuta nakon stimulacije.

Mliječna žlijezda u krmača nema cisterne i dok se ne pokrene refleks naviranja mlijeka, ono ostaje u alveolama. Otpuštanje oksitocina traje oko pola minute te za vrijeme naviranja mlijeka krmača glasno rokće i time privlači pozornost mladih. Stimulacija odabrane sise od strane prasadi povećava proizvodnju mlijeka te sise (Fraser, 1980.).

Uz taktilne podražaje sisa i vimena vizualna stimulacija pogledom na mladunčad, zvukovi i mirisi također potiču naviranje mlijeka. Ras-tezanje osjetnih stanica rodnice otpušta oksitocin na isti način kao i stimulacija sisa i vimena. U prošlosti se stimulacijom rodnice poticalo otpuštanje mlijeka u krava koje su imale poteškoća (Sjaastad i sur., 2016.).

Aktivacija simpatikusa inhibira refleks naviranja mlijeka na taj način što smanjuje sekreciju oksitocina, inhibira osjetljivost mioepitelne stanice na utjecaj oksitocina, uzrokuje kontrakciju sfinktera na vrhu sise i smanjuje protok krvi kroz vime. Važna je pravilna muzna praksa, koja stres smanjuje na minimum (Bruckmaier, 2005.).



Slika 3. Prikaz refleksa istjecanja mlijeka u deve (Kaskous, 2018.).

METABOLIZAM TIJEKOM LAKTACIJE

Tijekom bređosti i laktacije dolazi do promjena u metabolizmu u mnogim tkivima putem različitih homeoretskih mehanizama (De Koster i Opsomer, 2013.). Homeorezu definiramo kao regulirane ili koordinirane promjene u metabolizmu tjelesnih tkiva nužne za potporu nekom fiziološkom stanju (Bauman i Currie, 1980.). Organizmu tijekom bređosti i laktacije postane prioritet preuzimanje glukoze i aminokiselina iz plazme za proizvodnju energije, razvoj ploda i proizvodnju mlijeka (De Koster i Opsomer, 2013.). Nutrijenti se dobivaju iz masnog i mišićnog tkiva. Homeoreza je regulirana hormonima i omogućuje produljeno preusmjerivanje tjelesnih resursa, mijenja odgovor stanica na homeostatske signale te utječe na mnoga tkiva (Sjaastad i sur., 2016.).

Primjer homeoreze jest smanjenje sinteze lipida i povećana lipoliza u masnom tkivu kad je proizvodnja mlijeka visoka. Unos glukoze u vime naglo raste, a iskorištavanje u drugim tkivima opada (De Koster i Opsomer, 2013.). Velik dio aminokiselina krvi troši se na sintezu bjelančevina mlijeka. Homeoretski mehanizmi rezultat su rezistencije na inzulin (De Koster i Opsomer, 2013.).

ZAKLJUČAK

Razvoj mliječne žlijezde i proizvodnja mlijeka pod utjecajem su reproduktivnih hormona koji djeluju izravno na mliječnu žlijezdu (estrogen, progesteron, placentalni laktogen, prolaktin i oksitocin), metaboličkih hormona koji imaju brojne funkcije u tijelu te imaju izravne učinke i na mliječnu žlijezdu (hormon rasta, kortikosteroidi, hormoni štitne žlijezde, inzulin) i lokalno

proizvedenih hormona (hormon rasta, prolaktin, peptid sličan paratireoidnom hormonu i leptin). Početak sinteze mlijeka pod utjecajem je prije svega prolaktina, oksitocina te kortizola, progesterona, hormona rasta i estrogena, dok je održavanje proizvodnje mlijeka regulirano prolaktinom, hormonom rasta, kortikosteroidima, hormonima štitne žlijezde i inzulinom.

Članak je napisan prema diplomskom radu Kristiana Nikolića pod naslovom *Hormonski nadzor nad razvojem mliječne žlijezde i proizvodnjom mlijeka*.

LITERATURA

- ACCORSI, P. A., B. PACIONO, C. PEZZI, M. FORNI, D. J. FLINT, E. SEREN (2002): Role of prolactin, growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mammary gland involution in the dairy cow. *J. Dairy Sci.* 85, 507-513.
- BAUMAN, D. E., W. B. CURRIE (1980): Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *J. Dairy Sci.* 9, 1514-1529.
- BRUCKMAIER, R. M., J. W. BLUM (1998): Oxytocin release and milk removal in ruminants. *J. Dairy Sci.* 81, 939-949.
- BRUCKMAIER, R. M. (2005): Normal and disturbed milk ejection in dairy cows. *Domest. Animal Endocrinol.* 29, 268-273.
- CAPUCO, A. V., AKERS, R. M. (2011): Lactation Galactopoiesis, Effects of Hormones and Growth Factors. U: *Encyclopedia of Dairy Sciences*, 2nd ed. (Fuquay, J. W., P. F. Fox, P. L. H. McSweeney, ur.). Elsevier. New York. str. 26-31.
- CROWLEY, W. R., W. E. ARMSTRONG (1992): Neurochemical regulation of oxytocin secretion during lactation. *Endocr. Rev.* 13, 33-65.
- DE KOSTER, J. D., G. OPSOMER (2013): Insulin resistance in dairy cows. *Vet. Clin. Food Anim.* 2, 299-322.
- FLINT, D. J., C. H. KNIGHT (1997): Interactions of prolactin and growth hormone (GH) in the regulation of mammary gland function and epithelial cell survival. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 2, 41-48.
- FORSYTH, I. A. (1996): The insulin-like growth factor and epidermal growth factor families in mammary cell growth in ruminants: action and interaction with hormones. *J. Dairy Sci.* 79, 1085-1096.
- FRASER, D. (1980): A review of the behavioural mechanism of milk ejection of the domestic pig. *Appl. Animal Ethol.* 6, 247-255.
- HENS, J. R., J. J. WYSOLMERSKI (2005): Key stages of mammary gland development: Molecular mechanisms involved in the formation of the embryonic mammary gland. *Breast Cancer Res.* 7, 220-224.
- HOVEY, R. C., J. TROTT, B. K. VONDERHAAR (2002): Establishing a framework for the functional mammary gland: From endocrinology to morphology. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 7, 17-38.
- JIN, H. S., S. UMEMORA, T. IWASAKA, R. Y. OSAMURA (2000): Alterations of myoepithelial cells in the rat mammary gland during pregnancy, lactation and involution, and after estradiol treatment. *Patholol. International* 50, 384-391.
- KASKOUS, S. (2018): Physiology of lactation and machine milking in dromedary she-camel. *Emir. J. Food Agric.* 30, 295-303.
- KNIGHT, C. H. (2001): Overview of prolactin's role in farm animal lactation. *Livest. Prod. Sci.* 70, 87-93.
- MACIAS, H., L. HINCK (2012): Mammary gland development. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 1, 533-557.
- MCGEADY, T. A., P. J. QUINN, E. S. FITZ PATRICK, M. T. RYAN (2014): Veterinarska embriologija, Naklada Slap. Zagreb. str. 263-267.
- NEVILLE, M. C., T. B. MCFADDEN, I. FORSYTH (2002): Hormonal Regulation of Mammary Differentiation and Milk Secretion. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 1, 49-66.
- SJAASTAD, Ø. V., O. SAND, K. HOVE (2016): Physiology of domestic animals, Scandinavian Veterinary Press. Oslo. str. 735-760.
- SQUIRES, E. J. (2003): Applied animal endocrinology, CABI Publishing. Oxford, Cambridge. str. 124-135.
- SVENNERSTEN-SJAUNJA, K., K. OLSSON (2005): Endocrinology of milk production. *Domest. Anim. Endocrinol.* 29, 241-258.
- TUCKER, H. A. (2000): Hormones, mammary growth, and lactation: a 41-year perspective. *J. Dairy Sci.* 83, 874-884.