

Periparturient period and the perspectives for future fertility in cows

Mordak R., Department of Clinical and Parasitic Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Life and Environmental Sciences

In the high yielding dairy cattle farm the periparturient period is the troublesome and most important for each calving cow. Deficiencies in the energy sources in the food combined with the physiological changes accompanying periparturient period often result in metabolic disorders: negative energy and protein balance, hypoglycemia, ketosis, fatty liver complex, hypocalcemia, hypophosphatemia and transient but significant discrepancies in vitamins, trace elements and hormones concentration. These metabolic inconsistencies cause metabolic stress leading to temporary immunosuppression. This in turn makes periparturient cows more prone to retained placenta, metritis, mastitis and also more susceptible to infectious diseases. Reproductive disorders may quickly follow. This paper was aimed at the presentation of interactions and associations between health problems in periparturient period and the future fertility in highly productive dairy cows.

Keywords: cows, periparturient period, feeding, immunity, reproduction.

Metaboliczne zagrożenia zdrowotne w okresie okołoporodowym u krów

Już pod koniec ciąży z uwagi na znaczny przyrost płodu i uruchamianie produkcji siary, lawinowo rośnie zapotrzebowanie na energię, białko i związki mineralne (1). Poród oraz początek laktacji u krów jest okresem krytycznym z punktu widzenia możliwości zaopatrzenia w odpowiednią ilość składników pokarmowych oraz ujawniającej się immunosupresji, co znacznie utrudnia utrzymanie na odpowiednim poziomie funkcji życiowych i stanowi liczne zagrożenia zdrowotne dla zwierząt. Czynnikiem osłabiającym funkcje obronne u krów mlecznych jest obecny w tym czasie metaboliczny stres cechujący się wzrostem stężenia kortyzolu we krwi, który powstaje na tle ujemnego bilansu energetycznego i białkowego, rozwoju ketozy, niedoborów związków mineralnych i witamin, a także gry hormonalnej, szczególnie estrogenów i progesteronu (2, 3). W okresie okołoporodowym w organizmie krów ilość witamin A i E zmniejsza się o 38–47% (4). U większości wysoko produkcyjnych krów w sposób naturalny na 1–2 dni przed porodem krowy pobierają mniej paszy treściwej o około 20–30% i taka tendencja zwykle się utrzymuje się przez kilka dni po wycieleniu. Krowy po porodzie nie są w stanie sprostać energetycznie wysokiemu poziomowi wzrastającej produkcji

mlecznej, nawet wtedy gdy mają nieograniczony dostęp do paszy. Ujmując wymieniony problem bardziej szczegółowo, trzeba zauważyć, że ujemny bilans energetyczny występujący w tym czasie u krów wynika z deficytu glukozy powstającego w związku z uruchomieniem silnej jej przemiany w laktozę, a także ze zmniejszonego wchłaniania prekursorów glukozy, głównie kwasu propionowego, co doprowadza do hipoglikemii. Krowy podczas deficytu energetycznego uruchamiają rezerwy własnego tłuszczu do pokrycia brakującej energii. Ale uruchamianie w nadmiarze niezestryfikowane wolne kwasy tłuszczowe najczęściej nie mogą być w całości przetworzone przez wątrobę, ponieważ przekracza to jej wydolność i wtedy część z nich zostaje przetworzona w ciała ketonowe, jak: aceton, kwasy acetoctowy i β -hydroksymasłowy, powodując rozwój ketozy (acetonemii). Istnieje bowiem pewien limit metaboliczny dla wolnych kwasów tłuszczowych, które mogłyby być utleniane w cyklu kwasów trikarboksylowych w wątrobie lub przekazywane z wątroby jako niskocząsteczkowe lipoproteidy. Po przekroczeniu takiego limitu powstają i kumulują się w hepatocytach triglicerydy, doprowadzając do zwyrodnienia tłuszczowego wątroby (ketozy zespół stłuszczonej wątroby) i poważnych zaburzeń funkcji tego narządu (1, 5). Krowy silnie zapasione (zespół tłustej krowy) przy ocenie punktowej za kondycję (body condition scoring – BCS) powyżej 4,0 są bardziej podatne na ketozę porodową.

Okres okołoporodowy a perspektywy dalszej płodności u krów

Ryszard Mordak

z Katedry Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu

mlecznej, nawet wtedy gdy mają nieograniczony dostęp do paszy.

Niskie stężenie glukozy we krwi wywołuje zaburzenia czynności układu nerwowego przebiegającymi z upośledzeniem poruszania się zwierząt. Krowy, tracąc apetyt i pełną sprawność ruchową, pogłębiają ujemny bilans energetyczny, białkowy, a także niedobór związków mineralnych (hipokalce mia, hipofosfatemia, hipomagnezemia) i witamin, co potęguje objawy ketozy i powoduje znaczne obniżenie produkcji mlecznej. Szczególnie groźna u krów jest hipokalce mia, która często występuje w okresie okołoporodowym powodując porażenia (gorączkę mleczną – milk fever) oraz zaburzenia sprawności układu immunologicznego (6). Krowy z hipokalce mią wykazują ponadto niższą sekrecję insuliny i syntezę glukozy

oraz niechęć do pobierania pokarmu, przez co tym bardziej są narażone na ujemny bilans energetyczny i ketozę (7).

Podstawowe aspekty immunologiczne i hormonalne a funkcje rozrodcze u krów

W następstwie ujemnego bilansu energetycznego, ketozy, hipoglikemii oraz niedoborów mineralnych i witaminowych dochodzi u krów do silnej reakcji stresowej, która wyrażona jest wzrostem stężenia we krwi jego mediatorów, a szczególnie glikokortykosteroidów i adrenaliny. Aminy katecholowe działając na receptory β -adrenergiczne doprowadzają do hipotonii lub atonii macicy, a wysokie stężenie kortyzolu wpływa hamując na komórki fagocytyczne, w efekcie prowadząc do obniżenia odporności organizmu – immunosupresji (2). Według cytowanych autorów na 1–2 dni przed i po porodzie funkcje neutrofilów i limfocytów ulegają osłabieniu średnio o 20–30%, a w indywidualnych przypadkach nawet o 70–80% i właśnie te przypadki u krów najczęściej są powodem zatrzymania błon płodowych, *mastitis*, *metritis*, *pododermatitis* i innych chorób, w tym także zakaźnych. Występowanie tych przypadków rzutuje na przebieg dalszego okresu porodowego i przyszlą płodność krów (8). Według cytowanych autorów niepłodność u krów wynikająca z zakażeń macicy może być rozpatrywana w kilku płaszczyznach. Zakażenie macicy z jednej strony powoduje upośledzenie funkcji endometrialnych, a z drugiej powoduje zaburzenia cyklu jajnikowego obejmujące tworzenie się torbieli jajnikowych, przedłużenie fazy lutealnej oraz opóźnione pojawienie się pierwszej pełnowartościowej rui, a w efekcie – wydłużenie okresu potrzebnego do powrotu cyklicznej aktywności jajników, a zatem pogorszenie parametrów rozrodu. Potwierdzają to inne badania, w których wykazano, że pęcherzyki jajnikowe słabiej wzrastają i wydzielają mniej estradiolu u zwierząt wykazujących zapalenie macicy (9).

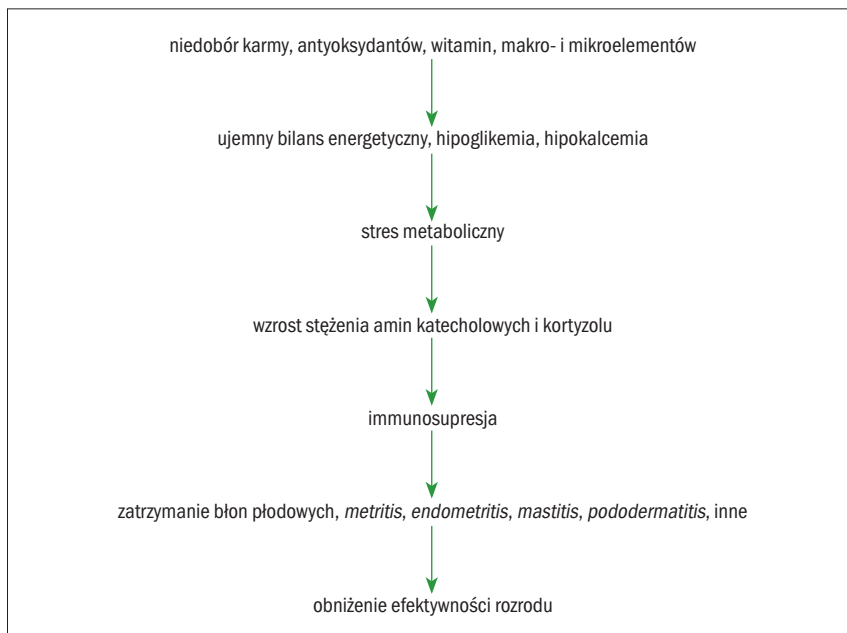
Estrogeny, których stężenie we krwi rośnie w okresie porodu, wpływają na równowagę energetyczną poprzez zwiększanie kumulowania w wątrobie niezestryfikowanych wolnych kwasów tłuszczowych obecnych we krwi, przez co pośrednio działają immunosupresyjnie (2). W późniejszym

okresie poporodowym, kiedy występuje ruja, towarzyszący jej wzrost stężenia estrogenów we krwi stymuluje odpowiedź immunologiczną w przeciwieństwie do fazy lutealnej lub podawania progesteronu, które obniżając odpowiedź immunologiczną predysponują do zakażeń macicy (10). Ponadto zbyt wczesna owulacja po porodzie oraz wejście w fazę lutealną przed uwolnieniem się macicy od zakażenia predysponuje do ropomacicza (*pyometra*). Bez względu na kliniczny obraz zapalenia toczącego się w obrębie macicy u krów najczęściej izolowana florą bakteryjną jest *Escherichia coli* i *Arcanobacterium pyogenes* (11).

Krowy z ujemnym bilansem energetycznym prowadzącym do ketozy wykazują niski poziom insulinopodobnego czynnika wzrostu – IGF-1 (insulin-like growth factor -1). Jajniki, macica oraz zarodek podlegają stymulacji przez hormon wzrostu – GH (growth hormone), insulinę i IGF-1, ponieważ posiadają receptory dla tych hormonów. Przy braku równowagi energetycznej reakcje są nieprawidłowe i przekładają się na zaburzenia w rozrodczości krów (12, 13).

Sprawny układ immunologiczny pozwala na odpowiednie rozpoznawanie antygenów patogenów (bakterii, wirusów, pasożytów), a nie atakowanie własnych tkanek. W przypadku samic antygenowe rozpoznawanie i tolerowanie nasienia oraz płodu w drogach rodnych ma duże znaczenie dla powodzenia rozrodczości (5). Obrona macicy przed zakażeniami związana jest w znacznej mierze z miejscowymi mechanizmami ograniczającymi zasiedlanie błony śluzowej przez czynniki zakaźne i aktywnością fagocytarną neutrofilów. W przebiegu zakażenia dochodzi do pobudzenia miejscowego powstawania chemokin i cytokin, w tym oddziałującej chemotaktycznie na neutrofile interleukiny 8 (IL-8). Z kolei interleukina 6 (IL-6) oraz czynnik martwicy nowotworu – α (tumor necrosis factor- α - TNF- α), oddziałując na wątrobę pobudzają syntezę białek ostrej fazy, będących elementem odporności nieswoistej (8, 14).

W indukcji odpowiedzi immunologicznej na czynniki zakaźne obecne na błonach śluzowych odgrywają rolę receptory Toll-podobne (Toll-like receptors – TLR). Szczególne znaczenie ma receptor TLR4, który uczestniczy w rozpoznawaniu drobnoustrojów już we wrotach zakażenia. Aktywowane tą drogą komórki nabłonka błony śluzowej macicy rozpoczynają wydzielanie chemokin i innych cytokin oraz defensyn, które uczestniczą w przyciągnięciu do miejsca inwazji komórek układu odpornościowego i niszczeniu mikroorganizmów. Receptor Toll-podobny 4 na błonie komórkowej makrofagów może wiązać się z lipopolisacharydem ściany komórkowej (LPS) *Escherichia coli* i tą drogą



Ryc. 1. Mechanizm powstawania niektórych zaburzeń zdrowotnych krów w okresie okołoporodowym oraz ich skutków dla rozrodczości

może dochodzić do zapoczątkowania odpowiedzi immunologicznej (15). Hodowle komórek endometrialnych krów wykazują obecność TLR4 oraz innych koreceptorów, w tym CD14 oraz MD2 koniecznych do połączenia z LPS, co potwierdza obecność mechanizmu, w którym komórki nabłonka macicy posiadają zdolność rozpoznawania patogenów oraz zapoczątkowana miejscowej odpowiedzi immunologicznej (16). W badaniach tych wykazano również, że lipopolisacharyd bakteryjny pobudza komórki *endometrium* do syntezy prostaglandyn. Zarówno estradiol, jak progesteron mogą modulować reakcję komórek nabłonkowych macicy. Chorobotwórcze bakterie w macicy oraz ich metabolity uwalniane w przebiegu zakażenia obniżają efektywność rozrodczości poprzez zaburzenie funkcji wydzielniczych podwzgórza i przysadki w zakresie obniżenia sekrecji GnRH i LH oraz w obrębie jajnika w zakresie zahamowania wzrostu pęcherzyków jajnikowych i sekrecji estradiolu.

Wielu autorów podkreśla ogromne znaczenie żywienia dla odporności lub nawet wyodrębniła dział immunologii żywieniowej stanowiący podstawę prewencji i terapii wielu chorób u ludzi i zwierząt (1, 5, 17). Racjonalne żywienie w zakresie ilości i jakości dostarczanej paszy dostosowane do potrzeb fizjologicznych zwierząt jest bardzo ważne z punktu widzenia homeostazy wyrażonej sprawnością poszczególnych układów ciała, w tym pokarmowego, immunologicznego, rozrodczego, oraz możliwości uzyskiwania satysfakcjonującego poziomu wydajności mlecznej (18, 19, 20, 21). Odpowiednia dieta jest dobrze tolerowana przez organizm. Układ odpornościowy błon śluzowych jest odpowiedzialny

zarówno za rozwój tolerancji immunologicznej wobec antygenów pokarmowych, jak odpowiedź immunologiczną przeciwko antygenom chorobotwórczym czynnikom zakaźnych (22). Odpowiedź ta może mieć charakter miejscowy i przejawiać się wytwarzaniem przeciwciał sekrecyjnych obecnych w śluzie pokrywającej błony śluzowe lub prowadzić do ogólnej odpowiedzi immunologicznej organizmu. Pobudzenie układu limfatycznego przewodu pokarmowego przekłada się częściowo na odporność ogólnoustrojową i na występowanie efektorowych komórek plazmatycznych w błonach śluzowych różnych narządów ciała w ramach wspólnego układu odpornościowego błon śluzowych (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT) obejmującej śluzówki różnych narządów nie tylko przewodu pokarmowego, ale i dróg oddechowych, układu moczowo-płciowego i gruczołu mlekowego (23). Pozytywny efekt immunologiczny paszy może być uzyskiwany także dzięki dodawaniu probiotyków lub prebiotyków, negatywny zaś w przypadku podawania pasz zepsutych czy skażonych mykotoksynami (24, 25, 26).

Schematyczny mechanizm powstawania niektórych problemów zdrowotnych u krów w okresie okołoporodowym obejmującymi wzajemne podstawowe powiązania pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi a osłabieniem układu immunologicznego prowadzące do rozwoju chorób zakaźnych oraz w konsekwencji do zaburzeń rozrodczości zostały przedstawione według własnej koncepcji na rycinie 1.

Wzajemne zależności przedstawionych problemów zdrowotnych u krów tłumaczą równoczesny wzrost występowania

niektórych przypadków zachorowań o charakterze niezakaźnym, metabolicznym oraz przypadków zachorowań o charakterze zakaźnym w okresie okołoporodowym u krów i są uznawane za podstawowy element profilaktyki i terapii wielu chorób w fermach bydła mlecznego (3, 27, 28, 29, 30). Brak kompetencji i błędy w tym zakresie w skrajnych przypadkach mogą powodować nie tylko przejściową utratę zdrowia, produktywności, płodności, ale także zagrożenie życia zwierzęcia. Drogi rodne krów są narażone na zakażenia zarówno w czasie krycia naturalnego, zabiegów inseminacyjnych, podczas ciąży, jak też po porodzie. Często występujące u krów po porodzie stany zapalne macicy są przyczyną wielu komplikacji i prowadzą do niepłodności. Korelacje pomiędzy jakością żywienia, stanem odporności, występowaniem niektórych zaburzeń, jak zatrzymanie błon płodowych i zakażenia dróg rodnych, a występowaniem niepłodności u krów powinny być brane pod uwagę w praktyce przy opracowywaniu metod profilaktycznych w fermach bydła (20, 31, 32).

Piśmiennictwo

- Goff J.P., Horst R.L.: Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. Physiology and management. *J. Dairy Sci.* 1997, **80**, 1260-1268.
- Goff J.P.: Immune suppression around the time of calving and the impact of metabolic disease. *Hungarian Vet. J.* 2008, **130**, supplement I WBC, 39-41.
- Kendall N.R., Bone P.: Fertility and trace elements – an underestimated problem. *Cattle Pract.* 2006, **14**, 17–22.
- Goff J.P., Stabel J.R.: Decreased plasma retinol, alfa-tokoferol and zinc concentration during periparturient period: effect of milk fever. *J. Dairy Sci.* 1990, **73**, 3195.
- Goff J.P.: Major advances in our understanding of nutritional influence on bovine health. *J. Dairy Sci.* 2006, **89**, 1292-1301.
- Gray C.P., St George, T.D., Jonsson N.N.: Milk fever in dairy cattle: a novel hypothesis for an immune mediated etiology. *Cattle Pract.* 2007, **15**, 277-282.
- Goff J.P.: The etiology and prevention of milk fever and subclinical hypocalcemia. *Proc. 13th Internat. Conf. Production Diseases in Farm Animals.* Leipzig 2007, 247-258.
- Sheldon I.M., Williams E.J., Herath S.: Infection, immunity and reproduction. *Cattle Pract.* 2007, **15**, 43-45.
- Sheldon I.M., Noakes D.E., Rycroft A.N., Pfeiffer D.U., Dobson H.: Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Vet. Rec.* 2002, **123**, 837-845.
- Lewis G.S.: Steroidal regulation of uterine immune defenses. *Animal Reproduction Science* 2004, **82-83**, 281-294.
- Williams E.J., Fischer D.P., England G.C.W., Dobson H., Pfeiffer D.U., Sheldon I.M.: Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the inflammatory response to endometritis in cattle. *Theriogenology* 2005, **63**, 102-117.
- Lucy M. Mechanisms linking growth hormone, insulin and reproduction: Lessons from postpartum dairy cow. *Cattle Pract.* 2006, **14**, 23-27
- Butler W.R.: Nutrition, negative energy balance and fertility in the postpartum dairy cow. *Cattle Pract.* 2005, **13**, 13–18.
- Sheldon I.M., Noakes D.E., Rycroft A.N., Dobson H.: Acute phase protein response to postpartum uterine bacterial contamination in cattle. *Vet. Rec.* 2001, **148**, 172-175.
- Butler W.R.: Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. *Nature* 2004, **430**, 257-263
- Herath S., Fischer DP., Werling D., Williams E.J., Lilly S.T., Dobson H., Bryant C.E., Sheldon I.M.: Expression and function of Toll-like receptor 4 in the endometrial cells of the uterus. *Endocrinology* 2006, **147**, 562-570.
- Grove-White D.: Rumen healthcare in the dairy cow. *In Practice* 2004, **26**, 88-95.
- Garnsworthy P.C.: Nutrition and fertility in dairy cows. *Cattle Pract.* 2006, **14**, 13-15.
- Garnsworthy P.C.: How does nutrition interact with fertility in dairy cows. *Cattle Pract.* 2007, **16**, 20-23
- Whitaker D.A., Macrae A.I., Burrough E.: Nutrition, fertility and dairy herd productivity. *Cattle Pract.* 2005, **13**, 27–32.
- Butler W.P.: Nutritional interactions with reproductive performance in dairy cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 2000, **60-61**, 449-457.
- Brandtzaeg P.: Development of the intestinal immune system and colic disease. *Scand. J. Nutr.* 1996, **40**, 50-56.
- Kalinowska-Gacek E., Gieryńska M.: Błony śluzowe – stan gotowości immunologicznej. Część I. *Życie Wet.* **84**, 17-21.
- Fink-Gremmels J.: Mycotoxins threat to herd health. *Dairy Farmer* 2005, **7**, 18-19.
- January J., P. A.: New look at yeast cultures as probiotics for ruminants. *Feed Mix* 2001, **9**, 17-19.
- Mordak R., Zachwieja A., Preś J., Dobicki A., Jakus W.: Wpływ dodatku drożdży piwnych w diecie na stan zdrowia krów w aspekcie obserwacji klinicznych. *Materiały Międzynarodowej Konferencji Naukowej: Problemy w rozrodzie i hodowli bydła mięsnego.* Polanica Zdrój 27-28.06.2008, s.128–131.
- Bodarski R., Kinal S., Krzywicki J., Preś, Twardoń J., Mordak R.: DCAB- a new element of evaluation of dairy cows rations, with particular forages estimation. *Materiały XXXVI Sesji Naukowej Komisji Żywności Zwierząt KNZ PAN – Żywnienie zwierząt w aspekcie aktualnych problemów środowiskowych, ekonomicznych i prozdrowotnych,* Poznań 25–27. 06. 2007, s. 125.
- Preś J., Kwiatkowski T., Marcinkowski K., Sekula B.: Wpływ dokarmiania energetycznego krów w okresie okołoporodowym na ich stan zdrowotny i produktywność. *Medycyna Wet.* 1987, **10**, 611-617.
- Kinal S., Bodarski R., Preś J., Twardoń J., Mordak R.: Żywnienie jako ważny czynnik stanu racic u wysoko wydajnych krów rasy hf. *Medycyna Wet.* 2008, **64**, 753-758.
- Vagnoni D. B., Oetzel G. R.: Effects of dietary cation-anion difference on the acid-base status of dry cows. *J. Dairy Sci.* 1998, **81**, 1643-1652.
- Husband J.: Nutrition and fertility – a practitioner's view. *Cattle Pract.* 2005, **13**, 23-26.
- Zaaijer D.: Feeding for healthy dry cow by monitoring, cow signals. *Cattle Pract.* 2005, **13**, 69-75.