

ZASTOSOWANIE LEKÓW HORMONALNYCH W ROZRODZIE KRÓW

16

Wojciech Barański

*Katedra Rozrodu Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie*

PROWADZENIE ROZRODU U BYDŁA SKUPIA SIĘ PRZEDE WSZYSTKIM NA DOPROWADZENIU DO CIAŻY ZAKOŃCZONEJ PORODEM ŻYWEGO PŁODU, NATOMIAST OCZEKIWANIE ZABLOKOWANIA FUNKCJI ROZRODCZYCH, BĘDĄCE CZĘSTO OCZEKIWANIEM ZE STRONY WŁAŚCICIELI ZWIERZĄT TOWARZYSZĄCYCH, JEST RZADKOŚCIĄ U HODOWCÓW KRÓW. JAKAKOLWIEK INGERENCJA TERAPEUTYCZNA ZWIĄZANA Z FUNKCJAMI ROZRODCZYMI MUSI BAZOWAĆ NA FIZJOLOGII ROZRODU ZWIERZĄT I MUSI UWZGLĘDNIAC SPECYFIKĘ GATUNKOWĄ ROZRODU ORAZ UŻYTKOWANIE ZWIERZĄT. W PRZYPADKU BYDŁA MLECZNEGO BARDZO ISTOTNYM CZYNNIKIEM WARUNKUJĄCYM PRAWIDŁOWY PRZEBIEG PROCESÓW ROZRODCZYCH JEST ZBILANSOWANIE ŻYWIENIA Z ZAPOTRZEBOWANIEM PRODUKCYJNYM KRÓW POD WZGLĘDEM NIEDOBORÓW ENERGETYCZNYCH, BIAŁKOWYCH I MINERALNYCH.



SHUTTERSTOCK

Cykl rujowy (jajnikowy) to okres pomiędzy dwoma następującymi po sobie owulacjami i składa się z dwóch faz, czyli dłuższej – lutealnej i krótszej – pęcherzykowej. W fazie pęcherzykowej główną strukturą jajnika jest pęcherzyk dominujący produkujący estrogeny (głównie 17- β estradiol), natomiast fazę lutealną charakteryzuje obecność ciała żółtego, którego główna aktywność endokrynną to synteza progesteronu. Cykl jajnikowy jest także opisywany jako okres pomiędzy dwoma rujami, ale w przypadkach braku rui lub słabo wyrażonych objawów trudno ocenić czas jego trwania. Podstawa regulacji hormonalnej cyklu obejmuje prawidłowe działanie osi podwzgórze – przysadka – jajnik w połączeniu z macicą. Czynniki łączącymi poszczególne narządy są hormony produkowane przez opisane struktury, które poprzez dodatnie i ujemne sprzężenia zwrotne wpływają i regulują swoją aktywność. Podwzgórze produkując gonadoliberynę (GnRH) wpływa na syntezę i wydzielanie hormonów z przysadki mózgowej, czyli hormonu folikulotropowego (FSH) oraz hormonu luteotropowego (LH), które docierając do jajników wpływają na rozwój pęcherzyków jajnikowych i tworzenie się ciała żółtego w zależności od dnia cyklu lub obecności zarodka/płodów w macicy. Dlatego biorąc pod uwagę cel biologiczny rozrodu, dodatkowo na funkcjonowanie opisanej osi wpływa obecność lub brak zarodka w macicy. W sytuacji, gdy zwierzę nie jest w ciąży, *endometrium* wydziela do układu krwionośnego i limfatycznego prostaglandynę F_{α} której rola polega na likwidacji ciała żółtego, natomiast w przypadku obecności zarodka w macicy ta aktywność musi zostać zablokowana, dzięki czemu ciąża zostanie utrzymana.

Zastosowanie prostaglandyny $F_{2\alpha}$

W medycynie weterynaryjnej stosujemy zarówno preparaty zawierające naturalną prostaglandynę, jak i jej analogi. Przedstawicielem pierwszej grupy jest dinoprost, natomiast wśród analogów należy wymienić kloprostenol, luprostiol, alfaprost i fenprostalen, przy czym obecnie dostępnym i najczęściej stosowanym jest kloprostenol. W przypadku tego związku występują dwa enancjomery (D- i L-forma), przy czym tylko forma D łączy się z receptorami w ciałku żółtym i *myometrium* (13). Dlatego w gotowych preparatach występuje tylko ona, ewentualnie

mieszana oba enancjomery. Analogi charakteryzują się wzmożeniem działania luteolitycznego, ograniczonym występowaniem objawów ubocznych oraz ograniczeniem podawanej dawki.

W przypadku bydła prostaglandyna $F_{2\alpha}$ znajduje zastosowanie w takich przypadkach jak: wywołanie rui, terapia torbieli jajnikowych, wywołanie poronienia, indukcja porodu, wzmożenie skurczów macicy w celu poprawy jej involucji, terapia *endometritis* oraz ropomacicza.

Jeżeli założeniem prowadzenia rozrodu jest uzyskanie ciąży, to oczywiście jest, że należy doprowadzić do sytuacji, gdy na jajniku występuje pęcherzyk dominujący, w którym znajduje się zdolna do zapłodnienia komórka jajowa. Ponieważ dłuższa część cyklu rujowego to faza dominacji ciała żółtego, w związku z tym najprostszym sposobem wywołania rui jest podanie egzogennej prostaglandyny $F_{2\alpha}$, przy czym postępowanie to będzie skuteczne tylko w momencie obecności wrażliwego na ten hormon ciała żółtego. W początkowym okresie fazy lutealnej (do 5. dnia po owulacji) ciałko żółte dopiero się tworzy i nie jest wrażliwe na działanie opisywanych leków, dopiero od 5-6 dnia cyklu jego podanie wywoła luteolizę, prowadząc do spadku poziomu progesteronu, co w efekcie doprowadzi do wzrostu pęcherzyka dominującego z pierwszej lub drugiej fali. Niewrażliwość „młodego” ciała żółtego jest spowodowana prawdopodobnie poprzez zaburzenie metabolizmu komórkowego na poziomie genów lub enzymów, ponieważ receptory dla $PGF_{2\alpha}$ są obecne od początku jego powstania. Ma to przełożenie praktyczne, ponieważ zbyt wczesne podanie prostaglandyny nie doprowadzi do luteolizy, zaś podawanie jej przy występującym 5-6-dniowym ciałku żółtym może wymagać dwóch dawek w odstępach 12-24h. Indukcja rui przy pomocy tych leków jest możliwa zarówno u krów cyklicznie przejawiających objawy rujowe, ale może zostać także wykorzystana u krów wykazujących tzw. ciche ruje. Charakteryzują się one brakiem występowania zewnętrznych objawów rujowych, przy fizjologicznie przebiegających zmianach w obrębie jajników i macicy. Podanie u takich krów prostaglandyny spowoduje wystąpienie luteolizy, ale nie gwarantuje pojawienia się zewnętrznych objawów rujowych, dlatego w tym przypadku należy rozważyć bardziej rozbudowane metody synchronizacji z indukcją owulacji. Schematy podawania prostaglandyny $F_{2\alpha}$ zakładają pojedynczą dawkę i inseminację w wi-

docznej rui lub dwukrotne podanie w odstępach 10-14-dniowych, szczególnie przy braku pełnoobjawowej rui po pierwszej iniekcji. Wcześniejsze zalecenia proponujące inseminację w ciemno w przypadku braku objawów, obecnie należy uznać za błąd, gdyż znajomość fizjologii oraz istniejące różne programy synchronizacji rui z wywołaniem owulacji dają lekarzowi weterynarii dużo większe możliwości skutecznego unasieniania. Opisując stosowanie prostaglandyn należy się odnieść do kwestii dotyczącej skuteczności prostaglandyny naturalnej i analogów. Badania prowadzone przez Stevenson i Phatak (14) porównywały skuteczność działania kloprostenolu i dinoprostu wskazując, że luteolizę zaobserwowano średnio u 86,6% krów po analogu i u 91,3% po naturalnej prostaglandynie, a różnice były istotne statystycznie. Uwagę zwraca duży odsetek zwierząt, u których nie stwierdzono reakcji na podane leki, pomimo obecności aktywnego hormonalnie ciała żółtego i podaniu prostaglandyny w 12. lub 14. dniu cyklu. Natomiast kontrola płodności po ich zastosowaniu nie wykazała istotnych różnic pomiędzy lekami, ale stwierdzono duże różnice pomiędzy stadami, co wskazywało na większy wpływ innych czynników niż rodzaj leku. Z kolei Pursley i wsp. (12) badali skuteczność wykrywania rui po podaniu kloprostenolu i dinoprostu stwierdzając istotne różnice na korzyść analogu tylko u pierwiastek (42,4% vs. 34,0%). Analiza skuteczności zapłodnień w tych badaniach wykazała lepsze wyniki po kloprostenolu w porównaniu do dinoprostu (38,3% vs. 34,4%). Analizując efekty po zastosowaniu różnych preparatów autorzy stwierdzili wyższą skuteczność podawania normalnej dawki dwukrotnie w odstępach 12 godzinnych niż jednokrotnej większej dawki.

W leczeniu torbieli jajnikowych wykorzystywane są różne substancje aktywne pojedynczo lub połączone w schematy w zależności od typu cysty oraz momentu podjęcia leczenia. W przypadku występowania torbieli lutealnych charakteryzujących się dużą ilością tkanki lutealnej (w obrazie ultrasonograficznym widoczna ściana struktury o grubości powyżej 3 mm) skuteczną metodą ich likwidacji jest podanie prostaglandyny. Efektem podania leku powinien być zanik tej tkanki, z następującym spadkiem poziomu progesteronu i odblokowaniem wzrostu pęcherzyków kolejnej fali. Badania pokazują, że metoda przy jednorazowym podaniu nie zawsze jest skuteczna i w części przypadków wymaga poda-



ARCHIWUM AUTORA

Indukcja porodu przy pomocy prostaglandyny F₂alfa zwiększa częstotliwość zatrzymania błon płodowych.

nia powtórnego. Do leczenia torbieli pęcherzykowych wykorzystywane są z reguły leki zawierające hCG lub GnRH, które mają na celu wywołanie owulacji innego pęcherzyka lub luteinizację ściany obecnej cysty do struktury wrażliwej na prostaglandynę. Podanie PGF_{2α} w tych przypadkach sprowadza się do jego podania w okresie późniejszym (minimum 7 dni od pierwszej iniekcji), aby doprowadzić do luteolizy nowopowstałego ciała żółtego i rozpoczęcia nowej fali pęcherzykowej. Z kolei w badaniach Lopez-Gatius (9) porównywano skuteczność leczenia przy zastosowaniu protokołu OvSynch lub łączonym podaniu GnRH razem z PGF_{2α} w momencie diagnozy i powtórnym podaniem w tej grupie prostaglandyny po 14 dniach. Najlepsze wyniki (odsetek powrotu do rui i liczba cięż) uzyskano w grupach z jednoczesnym podaniem obu leków. Wytłumaczenie tego zjawiska obecnie jest dwójakie. Po pierwsze stwierdzono, że PGF_{2α} wzmacnia wrażliwość przysadki na GnRH prowadząc prawdopodobnie do większego wylewu LH skutkującego owulacją lub przyspieszoną luteinizacją. Druga teoria sugeruje prozapalne działanie egzogennej prostaglandyny przyspieszające owulację poprzez wzmożenie zmian zapalnych w ścianie pęcherzyka prowadzących do jego pęknięcia. Z kolei Hanzen i wsp. (5) wykazali dosyć dużą skuteczność (28 % odsetek cięż) po zastosowaniu preparatów gestagenowych w terapii opisywane-

go schorzenia i ten schemat także zakłada stosowanie PGF_{2α}. W tym protokole podanie ma jednak miejsce na 24 godziny przed usunięciem wkładki, tak aby zgrał się w czasie spadek poziomu progesteronu po wyciągnięciu wkładki i luteoliza ewentualnie obecnej tkanki lutealnej. Brak podania prostaglandyny w tym momencie może prowadzić do zmniejszonego wylewu LH (nadal będzie obecny endogenny progesteron produkowany przez ciało żółte), co doprowadzi do mniejszej skuteczności leczenia.

Kolejnym zastosowaniem preparatów zawierających prostaglandynę F_{2α} jest wywołanie poronienia lub porodu. W obu przypadkach podstawą podania jest mechanizm utrzymania ciąży, który u bydła polega na produkcji progesteronu przez całą ciężę przez ciało żółte i dodatkową produkcją przez łożysko w okresie 180.-240. dnia ciąży. Należy zaznaczyć, że podanie PGF_{2α} w czasie obecności dwóch źródeł gestagenów nie będzie skutkowało natychmiastowym przerwaniem ciąży, ponieważ doprowadzi wyłącznie do luteolizy ciała żółtego bez wpływu na funkcjonowanie łożyska, dlatego wywołanie poronienia powinno być wykonane w jak najwcześniejszym okresie ciąży. Oczywiście opisany przypadek nie dotyczy sytuacji, gdy płód jest martwy, gdyż w takim przypadku łożysko jest nieaktywne, więc istnieje tylko jedno źródło progesteronu. Decyzja o wywołaniu porodu musi być poprzedzona sprawdzeniem, czy krowa

jest do niego przygotowana (m.in. badanie potwierdzające obecność ciąży, kontrola momentu inseminacji, badanie wymienia), a podanie prostaglandyny wywoła efekt bez względu na żywotność cielęcia i wydalenie płodu wystąpi w przeciągu 72 godzin. Niestety negatywnym następstwem farmakologicznej indukcji porodu jest podwyższona częstotliwość zatrzymania błon płodowych.

Wywołanie luteolizy przez prostaglandynę F_{2α} jest także wykorzystywane w terapii ropomacicza, w trakcie którego obecna jest wewnątrz jamy macicy ropna zawartość, ale z powodu produkcji progesteronu przez aktywne ciało żółte szyjka macicy jest zamknięta. To powoduje akumulację wydzieliny wewnątrz narządu przy jednoczesnym braku wypływu z dróg rodnych, ponieważ prostaglandyna F_{2α} produkowana w endometrium nie wydostaje się poza macicę. Egzogenne podanie powoduje zanik *corpus luteum* w ciągu trzech dni, w następstwie czego dochodzi do otwarcia szyjki macicy i ewakuacji zawartości będącej częścią terapii.

W przypadku terapii zapalenia błony śluzowej macicy wyniki obecnych badań są jednoznacznie negatywne, jeżeli chodzi o skuteczność podania prostaglandyny. Pierwsze prace sprzed wielu lat (15) donosiły o poprawie skuteczności pierwszej inseminacji, jednak badania prowadzone w latach późniejszych na większej liczbie zwierząt z wykorzystaniem kontroli pozytywnej i negatywnej wykazały brak skuteczności leczenia *endometritis clinica* (7, 8, 10). Podobnie w badaniach nad leczeniem podklinicznego *endometritis* nie wykazano poprawy wskaźników rozrodczych w porównaniu do grup kontrolnych. Mechanizm działania zakłada bezpośrednie działanie na receptory w mięśniówce macicy stymulując ją do skurczów lub działanie pośrednie poprzez doprowadzenie do luteolizy obecnego ciała żółtego i wywołanie rui, co miało doprowadzić do oczyszczenia jamy macicy przy jednoczesnym napływie neutrofilów do światła macicy.

Stosowanie GnRH i analogów

Szeroko stosowane w prowadzeniu rozrodu u bydła są preparaty zawierające naturalne GnRH lub jej analogi, które poprzez pobudzenie osi podwzgórze – przysadka powodują sekrecję hormonów tropowych stymulując wzrost pęcherzyków lub ich owulację. W grupie tych hormonów możemy wyróżnić między innymi naturalną buserelinę, syntetyczną gonadorelinę o budowie identycznej

do naturalnej oraz analog, w którym podmieniono glicynę na fenyloalaninę – depherelin. W przypadku także tych leków dawka nie jest przeliczana na masę ciała i gdy wprowadzano je do użytku weterynaryjnego skuteczne działanie obserwowano zarówno przy zalecanych niższych, jak i wyższych dawkach. Obecnie w związku ze znacznie wyższą wydajnością krów mlecznych obserwuje się często lepsze efekty przy stosowaniu wyższych dozwolonych dawek. Zależność powyższa nie dotyczy depherelinu, przy którym zauważono, że wyższe dawki często powodują słabsze działanie lub blokują cykl. Podobne działanie blokujące zauważono przy stosowaniu u bydła implantów zawierających deslorelin (długodziałający analog GnRH używany u koni), w związku z czym nie są one zalecane u tego gatunku. Efektem działania GnRH jest wylew FSH oraz LH niezbędnego, aby doszło do owulacji. Z tego powodu preparaty te mają szerokie zastosowanie w różnych protokołach synchronizacji rui i indukcji owulacji oraz w terapii torbiele jajnikowych opisanej wcześniej. Jeden z pierwszych schematów synchronizacji rui (Select-Synch) zakładał podanie GnRH w celu indukcji owulacji (do 28 h po podaniu), której następstwem było powstanie ciała żółtego, następnie jego likwidacja poprzez podanie $PGF_{2\alpha}$ i oczekiwanie na pełnoobjawową ruję wykorzystywaną do inseminacji lub inseminację „w ciemno” 48-72 h po podaniu prostaglandyny. Jego rozwinięciem był protokół Co-Synch zakładający ponowne podanie GnRH w trakcie inseminacji, jednak oba schematy bazowały na naturalnych procesach prowadzących do wystąpienia pełnoobjawowej rui i owulacji pęcherzyka dominującego. Przełomem były badania Pursley i wsp. (11) prowadzące do koncepcji, aby całkowicie sterować cyklem krowy poprzez dodatkową indukcję owulacji dzięki czemu możliwe jest optymalne zsynchronizowanie uwolnienia komórki jajowej z czasem inseminacji. Protokół ten znany jako OvSynch zakłada pierwsze podanie GnRH w dniu „zerowym”, aby indukować owulację obecnego pęcherzyka, 7 dni później podajemy $PGF_{2\alpha}$ i 56 h później ponownie podane jest GnRH, a po 16-24 h następuje inseminacja. Należy zwrócić uwagę, że stosując tego typu protokoły nie oczekujemy widocznej rui w momencie inseminacji, a jedynie obecności pęcherzyka jajnikowego, który może ulec owulacji. Bardzo częste stosowanie tego protokołu powodowało, że coraz więcej było wiadomo o czynnikach wpły-



Biologiczna weryfikacja stosowanych protokołów leczenia zaburzeń w rozrodzie jest uzyskanie żywego cielęcia.

wających na skuteczność OvSynchu dlatego był on wielokrotnie modyfikowany, prowadząc do powstania całej gamy protokołów z określonym czasem indukcji owulacji, takich jak Pre-Synch, Double OvSynch czy G6G. Jednym z czynników wpływającym na skuteczność opisanego protokołu jest rozwój pierwszego pęcherzyka w środowisku z podwyższonym poziomem progesteronu (zalecane jednocześnie obecne ciało żółte). Dlatego w przypadku obecności na jajnikach wyłącznie pęcherzyków lepsze wyniki uzyskuje się stosując Double Ovsynch, czyli dwukrotnie następujący po sobie Ovsynch w odstępie tygodniowym. Pierwszy cykl ma prowadzić do utworzenia ciała żółtego, a drugi cykl ma być wykorzystany do inseminacji w ustalonym terminie. Preparaty GnRH mają także zastosowanie w przypadkach podejrzenia opóźnionej owulacji u krów i najczęściej stosowane są w momencie inseminacji. Biorąc jednak pod uwagę czas, który może upłynąć (do 28 h od podania) do momentu pęknięcia pęcherzyka, może się zdarzyć, że będzie to za późno, ze względu na przeżywalność plemników w drogach rodnych. Z punk-

tu widzenia fizjologii optymalnym momentem podania GnRH jest około 6h przed planowaną inseminacją.

Opisując zastosowanie leków tej grupy należy wspomnieć o możliwości wykorzystania w terapii anestrus typu I (wcześniej opisywanej jako afunkcji jajników). Jednak w tym przypadku skuteczne działanie (pojawienie się rui lub obecność ciała żółtego) widoczne jest przy kilkukrotnym podawaniu (5 dni co 24 h) niskich dawek GnRH (4 μ g/zwierzę) (1), a nie jednokrotne w zalecanej dawce. Krowy leczone wg powyższego schematu w porównaniu do krów nieleczonych miały średnio o 33 dni krótszy okres od porodu do rui, o prawie 8 % wyższą skuteczność pierwszej inseminacji oraz niższy o około 10 % odsetek utraty ciąży.

Ostatnim wskazaniem do stosowania GnRH jest jego podawanie w celu podwyższenia poziomu progesteronu we wczesnym okresie ciąży. To zastosowanie dotyczy przypadków, gdy podejrzewana jest niewydolność ciała żółtego (zbyt niska lub zbyt wolno narastająca produkcja progesteronu) w efekcie czego nie dochodzi do zablokowania luteolizy i pomimo obecnej ciąży dochodzi do wystąpienia

ROZRÓD POD PEŁNĄ KONTROLĄ

NOWOŚĆ

> VeteCorH

(gonadotropina kosmówkowa)

Indukcja owulacji i silne działanie luteotropowe

> Veteglan

(d-kłoprostenol)

Precyzyjne działanie z minimalnym ryzykiem skutków ubocznych

> Veterelin

(buserelina)

Wysoka aktywność przy niskiej dawce

> Pluset

(Hormon folikulotropowy (FSHp) + Hormon luteinizujący (LHp))

Skuteczne wywołanie superowulacji



Optymalne wykorzystanie czasu



Synchronizacja rui pod doskonałą kontrolą



Wysoka skuteczność inseminacji i wysoka gwarancja zacięć



Zminimalizowane ryzyko skutków ubocznych



Możliwość dostosowania do każdego programu synchronizacji



Szczegółowa informacja o produkcie jest dostępna w dziale „Informacje o lekach”.

CALIER POLSKA Sp. z o.o., ul. Magazynowa 5, 66-446 Deszczno, tel. +48 95 721 45 21.
Informacja o produktach na stronie www.calier.com.pl

Kontakt z przedstawicielem: lek. wet. Piotr Zieliński, tel. +48 608 451 395, pzielinski@calier.com.pl

kolejnej rui. Jednak badania wskazują, że lepsze wyniki przy tym wskazaniu uzyskuje się poprzez zastosowanie gonadotropiny kosmówkowej, dlatego ten aspekt jest szerzej opisany w podrozdziale dotyczącym hCG.

Zastosowanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej

Kolejnym hormonem wykorzystywanym w rozrodzie bydła jest ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG), która ma zastosowanie w indukcji owulacji, terapii torbieli jajnikowych, wczesnym podtrzymaniu ciąży oraz synchronizacji rui. Wykazuje ona nieco silniejsze działanie luteo- niż folikulotropowe, charakteryzuje się także dłuższym okresem półtrwania w organizmie, co może powodować jego mniejszą przydatność w przypadku powtarzających się procedur (kilkukrotna iniekcja w czasie synchronizacji czy resynchronizacja) w związku z dłuższym wpływem na jajniki i podwzgórze. Istnieje także możliwość pojawienia się przeciwciał skierowanych przeciwko temu hormonowi, co jednak u krów jest aspektem, który może zostać pominięty. Z praktycznego punktu widzenia należy wspomnieć, że dostępny do tej pory preparat zawierający hCG jest w formie liofilizatu, co w warunkach pracy terenowej w pewnym stopniu utrudnia jego stosowanie. W badaniach sprawdzano także efekt podania różnych dawek, a zakres ich stosowania był bardzo duży (od 1000 do 10 000 IU), przy czym najczęściej stosowane są dawki w zakresie (1000-3000 IU). Część prac wskazuje na poprawę wskaźników rozrodczych przy stosowaniu wyższych dawek, szczególnie w przypadku krów żyjących w warunkach stresu cieplnego (4).

Zastosowanie opisywanego leku do terapii torbieli jajnikowych we wstępnych badaniach wydawało się dawać lepsze efekty działania LH-podobnemu, jednak późniejsze prace na większej liczbie zwierząt nie potwierdziły tej hipotezy w związku z czym można uznać, że hCG i GnRH mogą być stosowane zamiennie.

Prowadzone badania nad zastosowaniem hCG zamiennie z GnRH w protokołach z indukowaną owulacją wskazują, że istotne jest, która dawka GnRH jest podmieniona. Badania Keskin i wsp. (6) wskazują, że podanie hCG w pierwszej dawce schematu Ovsynch wywołało owulację u podobnego odsetka jak GnRH, ale pęcherzyki wykorzystywane przy inseminacji miały mniejszą średnicę i skuteczność zacielenia była o 11 % niższa. Podobne wyniki u bydła mięsnego uży-

skali Burns i wsp. (2). Natomiast Garcia-Isperto i wsp. (4) wykazali, że zastosowanie hCG jako drugiej dawki w wyższej dawce (3000 IU) w warunkach stresu cieplnego istotnie poprawiło skuteczność zacielenia z wykorzystaniem protokołu OvSynch. Różnica w stosunku do niższej dawki hCG (1000 IU) i GnRH wynosiła 17-18 %. Ponieważ jednocześnie u krów otrzymujących wyższą dawkę zaobserwowano wyższe stężenie progesteronu 6-10 dni po inseminacji i większą powierzchnię ciałek żółtych autorzy sugerują, że ten mechanizm jest odpowiedzialny za uzyskany wyższy odsetek ciąży.

Opisane powyżej działania powoduje, że hCG jest wykorzystywane u krów z podejrzeniem niewydolności ciała żółtego, efektem czego jest niższe stężenie progesteronu we wczesnym okresie ciąży (5-10 dzień po inseminacji). Prawdopodobne mechanizmy działania to silniejsze działanie luteotropowe samego hormonu, które może podnosić aktywność endokrynną nowopowstającego ciała żółtego (podanie 3. dnia po SU) lub indukcja owulacji kolejnego pęcherzyka z pierwszej fali i powstanie dodatkowego ciała żółtego jako drugiego źródła progesteronu (podanie 5. dnia po SU). Biorąc pod uwagę, że wyższy poziom progesteronu we wczesnym okresie zarodkowym jest istotny dla rozwoju zarodka i utrzymania ciąży wydaje się, że późniejsze podawanie tych leków (11-12 dzień po SU) w celu indukcji owulacji pęcherzyka drugiej fali jest spóźnione i małoefektywne. Podanie hCG 3. dnia powoduje, że już 5.-7. dnia poziom progesteronu jest wyższy (3), co zwiększa przeżywalność zarodków być może poprzez działanie specyficznego białka ciążowego B (PSPB), którego poziom jest wyższy u krów z wyższym stężeniem progesteronu. Z kolei podanie w 5. dniu prowadzi do owulacji nowego pęcherzyka i badania Garcia-Isperto i wsp. (4) wskazują, że wyższe dawki hCG powodują powstanie cięższego ciała żółtego i osiągnięcie wyższego poziomu progesteronu. Poza tym wyższy poziom progesteronu od 5. dnia inseminacji sprzyja rozwojowi zarodka pozwalając mu na prawidłową produkcję interferonu tau, który produkowany 12.-13. dnia ciąży jest zarodkowym sygnałem blokującym luteolizę ciała żółtego pozwalając na utrzymanie ciąży.

Zastosowanie eCG

Kolejnym lekiem wykorzystywanym w rozrodzie bydła do indukcji owulacji

jest końska gonadotropina kosmówkowa (eCG). Z punktu widzenia działania endokrynologicznego wykazuje ona silniejsze działanie podobne do FSH niż LH, niemniej jednak jest wykorzystywana do indukcji owulacji najczęściej przy jednoczesnym stosowaniu dopochwowych wkładek progesteronowych. W momencie usunięcia wkładki progesteronowej należy podać eCG i inseminacja powinna nastąpić 56 h później, przy czym czasowe okienko inseminacji mieści się w zakresie 48-56 h.

Zastosowanie progesteronu

Progesteron jest kolejnym hormonem szeroko stosowanym w prowadzeniu rozrodu u bydła, wykorzystywanym w leczeniu lub synchronizacji rui. Wskazaniami klinicznymi jest terapia torbieli jajnikowych obu typów, anestrus pierwszego i drugiego typu, podtrzymanie wczesnej ciąży przy podejrzeniu niewydolności ciała żółtego oraz synchronizacja rui. W Polsce dostępne są tylko wkładki dopochwowe nasączone różną ilością progesteronu (od 1,38 do 1,55 g), podczas gdy na innych rynkach dostępne są także postacie iniekcyjne. Fizjologiczne podstawy jego stosowania polegają na wywołaniu sztucznej fazy lutealnej, gdyż w ciągu kilkunastu godzin po założeniu stężenie progesteronu we krwi osiąga poziom około 5 ng/ml. Utrzymujące się przez minimum 5 dni takie stężenie powoduje blokadę wydzielania LH i GnRH. Do odblokowania zwiększonego wydzielania GnRH z następującym wylewem FSH i LH konieczny jest nagły spadek poziomu progesteronu, który uzyskujemy poprzez mechaniczne wyjęcie wkładki (brak egzogennej źródła progesteronu) oraz podanie prostaglandyny $F_{2\alpha}$ na 24 h przed jej wyjęciem w celu likwidacji ewentualnie obecnego ciała żółtego. W takim przypadku po 2-3 dniach powinna wystąpić pełnoobjawowa ruja, która może być wykorzystana do unasieniania. Standardowo długość utrzymywania wkładki to 7-9 dni, przy czym obecnie są opracowane także protokoły zakładające tylko 5-dniowe używanie wkładki. Badania pokazują, że ich skuteczność jest porównywalna do 7-dniowych, dając lepsze efekty w przypadku stresu cieplnego oraz ograniczając liczbę ciąż bliźniaczych w porównaniu do 9-dniowego utrzymywania wkładki. W takiej sytuacji konieczne jest jednak dwukrotne podanie prostaglandyny (5. i 6. dzień), aby mieć pewność wywołania luteolizy. W celu indukcji owu-

lacji, aby wykonać inseminację o określonym czasie można rozbudować powyższy schemat o iniekcję eCG lub GnRH w momencie wyjęcia wkładki i inseminację bez wykrywania objawów rujowych 56 h później. Wkładki progesteronowe mogą być wykorzystywane także razem z innymi schematami (np. Ovsynch) i w takim przypadku wkładkę zakładamy razem z pierwszą iniekcją GnRH, na 24 h przed usunięciem wkładki podajemy prostaglandynę, 48 h po wyjęciu podajemy drugą dawkę GnRH i inseminujemy około 20 h później.

U krów z podejrzeniem śmierci zarodkowej z powodu niewydolności ciątka żółtego można wspomagać jego działanie poprzez założenie wkładki pamiętającej o dwóch ograniczeniach. Po pierwsze preparaty dostępne w kraju nie mają rejestracji na takie zastosowanie (dlatego w ulotkach istnieje wpis „nie stosować u zwierząt w ciąży”). Po drugie część badań prowadzonych u krów wskazuje, że zbyt wczesne zastosowanie wkładki (od 3 dni po SU) lub w zbyt wysokiej dawce, może prowadzić do regresji ciątka żółtego. Rozwiązaniem proponowanym przez autorów jest jednoczesne podanie 3. dnia wkładki progesteronowej i 3000IU hCG w celu pobudzenia i utrzymania aktywności lutealnej.

Ostatnią grupą leków, o których należy wspomnieć, są preparaty zawierające estrogeny, jednak od 2006 roku wszystkie one są zabronione do stosowania u zwierząt gospodarskich w krajach Unii Europejskiej. W krajach, w których są dozwolone, wykorzystywane są w różnych protokołach synchronizacji, poprawiając występowanie objawów rujowych oraz zwiększając odsetek krów cielnych. ●



Prowadzenie rozrodu w dużych wysokowydajnych stadach wymaga stosowania różnych leków hormonalnych.

Piśmiennictwo

1. Barański W., Nowicki A., Znuńczyk Z., Polak Z.: Effect of repeated low doses of GnRH analogue (buserelin) on fertility performance of dairy cows with anovulation type I. „Polish Journal of Veterinary Sciences”, 2023, 26, 223-229.
2. Burns M. G., Buttery B. S., Dobbins C. A., Martel C. A., Olson K. C., Lamb G. C., Stevenson J. S.: Evaluation of human chorionic gonadotropin as a replacement for gonadotropin-releasing hormone in ovulation-synchronization protocols before fixed timed artificial insemination in beef cattle. „J Anim Sci”, 2008, 86, 2539-2548.
3. de Souza E. D., Silva L. O., Vieira L. M., Sayeg M. D., Mingoti R. D., Abreu L. A., Baruselli P. S.: Effect of treatment with long-acting injectable progesterone and/or hCG three days after TAI on circulating progesterone profile, luteal dynamics and fertility of high-producing dairy cows. „Theriogenology”, 2026, 253, 117796.
4. Garcia-Isperto I., De Rensis F., Casas X., Caballero F., Mur-Novales R., Lopez-Gatius F.: Compared to dinoprost tromethamine, cloprostenol sodium increased rates of estrus detection, conception and pregnancy in lactating dairy cows on a large commercial dairy. „Theriogenology”, 2018, 107, 175-179.
5. Hanzen Ch., Bascon F., Theron L., López-Gatius F.: Ovarian cysts in bovine. III Therapeutic aspects. „Ann Med Vet”, 2008, 152 (2), 103-115.
6. Keskin A., Yilmazbas-Mecitoglu G., Gumen A., Karakaya E., Darici R., Okut H.: Effect of hCG vs. GnRH at the beginning of the Ovsynch on first ovulation and conception rates in cyclic lactating dairy cows. „Theriogenology”, 2010, 74, 602-607.
7. Le Blanc S. J., Duffield T. F., Leslie K. E., Bateman K. G., Keefe G. P., Walton J. S., Johnson W. H.: Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. „J Dairy Sci”, 2002, 85, 2223-2236.
8. Lima F. S., Bisinotto R. S., Ribeiro E. S., Greco L. F., Ayres H., Favoreto M. G., Carvalho M. R., Galvao K. N., Santos J. E. P.: Effects of 1 or 2 treatments with prostaglandin F2α on subclinical endometritis and fertility in lactating dairy cows inseminated by timed artificial insemination. „J Dairy Sci”, 2013, 96, 6480-6488.
9. Lopez-Gatius F., Lopez-Bejar M.: Reproductive performance of dairy cows with ovarian cysts after different GnRH and cloprostenol treatments. „Theriogenology”, 2002, 58, 1337-1348.
10. McDougall S., de Boer M., Compton C., LeBlanc S. J.: Clinical trial of treatment programs for purulent vaginal discharge in lactating dairy cattle in New Zealand. „Theriogenology”, 2013, 79, 1139-1145.
11. Pursley J. R., Martins J. P. N., Wright C., Stewart N. D.: Compared to dinoprost tromethamine, cloprostenol sodium increased rates of estrus detection, conception and pregnancy in lactating dairy cows on a large commercial dairy. „Theriogenology”, 2012, 78, 823-829.
12. Pursley J. R., Mee M. O., Wiltbank M. C.: Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF2α and GnRH. „Theriogenology”, 1995, 44, 915-923.
13. Re G., Badino P., Novelli A., Vallisneri A., Girardi C.: Specific binding of dl-cloprostenol and d-cloprostenol to PGF2 alpha receptors in bovine corpus luteum and myometrial cell membranes. „J Vet Pharmacol Ther.”, 2008, 17, 455-458.
14. Stevenson J. S., Phatak A. P.: Rates of luteolysis and pregnancy in dairy cows after treatment with cloprostenol or dinoprost. „Theriogenology”, 2010, 73, 1127-1138.
15. Young I. M., Anderson D. B., Plenderleith R. W.: Increased conception rate in dairy cows after early post partum administration of prostaglandin F2 alpha. „Vet. Rec.”, 1984, 115, 429-431.