Stany zapalne macicy u krów mlecznych – rodzaje i etiopatogeneza

PIOTR BRODZKI

Katedra i Klinika Rozrodu Zwierząt, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin

Otrzymano 29.05.2019

Zaakceptowano 01.09.2019

Brodzki P.

Uterine inflammatory conditions in cows: Types and etiopathogenesis

Summary

Uterine inflammatory conditions with associated fertility disorders are still a serious problem in dairy cow breeding, causing significant economic losses for breeders. Losses result from the costs of uterine infection treatment, fertility disorders, low pregnancy rates, reduced production of milk and the culling of the best cows in the herd due to infertility. According to literature data, uterine inflammatory conditions in cows are closely connected with the postpartum period, and reproductive system infections that occur at this time may persist beyond the postpartum period and cause reduced fertility in cows. Pathogenic microbiota are an underlying cause of the development and persistence of uterine inflammatory conditions. The microorganisms with an affinity for the endometrium that are most frequently isolated from the uterus of cows with metritis and endometritis are *Trueperella pyogenes*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum* and *Prevotella melaninogenica*. No infectious agents may be detected in some inflammatory conditions that are related to the dysregulation of intracellular prostaglandin synthesis in uterine endometrial cells. This condition, which is due to infection, may persist for differing periods of time after the elimination of pathogens and may impair the fertility of cows. It is currently believed that the persistence of inflammatory conditions of the uterus depends on the level of anti-infective immunological mechanisms, which not only eliminate pathogens and damaged tissue, but also protect the endometrium thanks to their regulatory properties. Not all defence mechanisms in the uterus have been discovered. Phagocytosis is the first and most important mechanism of defence against pathogens in the uterus of cows, involving specialized phagocytic cells, mainly neutrophils, monocytes and macrophages, which belong to the innate immune mechanisms, as well as migrate from blood at the inflammation site as a specific response. Immune system cells and endometrial epithelial cells, which until recently have been believed to be only a passive barrier to microorganisms, are actively involved in the recognition and initiation of the anti-infective immune response. According to many authors, disorders of the local mechanisms of uterine immunity are a basic cause of metritis and endometritis in dairy cows.

Keywords: metritis, endometritis, etiopathogenesis, dairy cows

Stany zapalne macicy w stadach krów mlecznych, mimo prowadzonych od wielu lat badań naukowych, wprowadzania nowych metod diagnostycznych, a także stosowania różnych sposobów leczenia, stanowią nadal poważny problem gospodarczy na całym świecie. Wysokie straty ekonomiczne spowodowane są niskim wskaźnikiem zacieleń, a nawet koniecznością przedwczesnego brakowania zwierząt ze stada na skutek niepłodności (17, 30, 41, 45). Dostępne publikacje wskazują, że występowanie stanów zapalnych macicy jest ściśle związane z okresem poporodowym, a pojawiające się w tym czasie zakażenia układu rozrodczego mogą przenosić się poza okres poporodowy i być przyczyną obniżonej płodności krów. Macica krowy pod

względem anatomicznym stanowi szczelnie zamknięty narząd, do której w warunkach fizjologicznych dostęp drobnoustrojów jest ograniczony. Zamknięte wargi sromowe, pochwa oraz szyjka macicy z charakterystycznymi poprzecznymi fałdami, to podstawowe struktury anatomiczne stanowiące bardzo istotną barierę dla patogenów. Utrata szczelności w obrębie wymienionych części układu rozrodczego najczęściej wiąże się z zakażeniami macicy. Pełne rozwarście dróg rodnych obserwowane podczas porodu i po jego zakończeniu oraz obecność lochii poporodowych, stwarzają największe narażenie na zakażenie, w obrębie układu rozrodczego nie tylko pod względem łatwości wniknięcia drobnoustrojów do macicy, ale również

bardzo dobrych warunków do ich namnażania się (43, 46). Poporodowa inwolucja macicy u krów trwa dość długo i można ją podzielić na dwa etapy. Pierwszy etap, w którym macica powraca do wielkości sprzed ciąży, trwa do 21.-25. dnia po porodzie i nazywany jest okresem poporodowym. W tym czasie kończy się tzw. kliniczny okres poporodowy. W drugim okresie, który może trwać do sześciu tygodni, a według Sheldon i wsp. (49) nawet do 8 tygodni po porodzie, dochodzi do histologicznego powrotu macicy do stanu z przed ciąży i kończy się całkowitą inwolucją macicy. Dane te są od dawna powszechnie znane i opisane, ale pomimo znacznego postępu i zmian w hodowli wysoko wydajnych krów mlecznych w dalszym ciągu są jak najbardziej aktualne. Proces inwolucji macicy jest uzależniony od wielu czynników i może zostać zaburzony, co jest czynnikiem predysponującym macicę do zakażeń. Atonia lub hipotonia macicy może być spowodowana ciężkim porodem, ciążą bliźniaczą, martwym płodem lub zatrzymaniem łożyska. Może być także efektem zaburzeń ogólnoustrojowych, jak ujemny bilans energetyczny oraz niedobory mineralno-witaminowe (22, 47). Wynikiem pogłębiających się po porodzie niedoborów jest reakcja stresowa z wytworzeniem mediatorów stresu, zwłaszcza kortykosteroidów i adrenaliny. Aminy katecholowe działając na receptory β -adrenergiczne, wywołują atonię lub hipotonię macicy. Nadmiar kortykosteroidów wpływa hamująco na odporność organizmu i ma również zasadniczy wpływ na zatrzymanie łożyska oraz rozwój zakażeń macicy (22, 49). Po zakończeniu okresu poporodowego, od 6. tygodnia po porodzie uznaje się jamę macicy za wolną od czynników zakaźnych. Wprawdzie podczas trwania rui w wyniku otwarcia szyjki macicy dochodzi do przejściowego zasiedlenia macicy drobnoustrojami, jednak zazwyczaj nie rozwija się klinicznie zakażenie, ponieważ czynniki zakaźne są szybko unieszkodliwiane i usuwane przez mechanizmy obronne organizmu.

Rodzaje stanów zapalnych macicy

Ogólnie zapalenie macicy można podzielić na dwa zasadnicze rodzaje w zależności od tego, jakiej warstwy macicy dotyczy stan zapalny. *Metritis* – stan zapalny obejmuje całą grubość ściany macicy, czyli błonę śluzową (*endometritis*), mięśniową (*miometriitis*) łącznie z błoną surowiczą (*perimetritis*) oraz częścią więzadła szerokiego przyległego do ściany macicy, co określane jest jako *parametritis*. W wymienionych warstwach w badaniu histopatologicznym widoczne są oznaki stanu zapalnego, obrzęk oraz nacieczenie tkanek leukocytami, a także częściowe zwyrodnienie mięśniówki macicy. *Endometritis* jest procesem zapalnym ograniczonym jedynie do błony śluzowej macicy (47).

W związku z istniejącymi różnymi interpretacjami i podziałami stanów zapalnych macicy (31), Sheldon

i wsp. (47, 45), usystematyzowali dotychczasowe poglądy i stworzyli jasny i przejrzysty podział stanów zapalnych macicy. Według tego podziału wyróżnia się obecnie: poporodowe zapalenia macicy (*metritis puerperalis*), kliniczne *metritis* (*metritis clinica*), kliniczne *endometritis* (*endometritis clinica*), podkliniczne *endometritis* (*endometritis subclinica*) oraz ropomacicze (*pyometra*).

Poporodowe zapalenie macicy (*metritis puerperalis*). *Metritis puerperalis* jest procesem zapalnym, którym określa się stan zapalny macicy występujący do 21. dnia po porodzie i objawiający się nadmiernie powiększoną macicą oraz obecnością krwisto brunatnego, wodnistego wypływu z dróg rodnych, o przykrym zapachu. Poza wymienionymi objawami występują również objawy ogólnoustrojowe jako reakcja na ostre zakażenie bakteryjne, tj. spadek produkcji mleka, osłabiony lub brak apetytu, apatia i oświecenie oraz inne objawy toksemii, a także wzrost ciepłoty ciała powyżej $39,5^{\circ}\text{C}$. *Metritis puerperalis* diagnozowane jest u krów z opóźnioną inwolucją macicy, związaną z zatrzymaniem łożyska, ciężkim porodem, ciążą bliźniaczą lub martwym płodem. Zazwyczaj występuje pod koniec pierwszego tygodnia do 10. dnia po porodzie, w późniejszym czasie, tj. około 21. dnia występuje znacznie rzadziej.

Kliniczne zapalenie macicy (*metritis clinica*). Klinicznym zapaleniem macicy określa się stan objawiający się zapaleniem macicy objawiające się powiększeniem macicy z ropnym wypływem z dróg rodnych, bez objawów ogólnoustrojowych, występujący do 21. dnia po porodzie.

W późniejszych publikacjach (13, 27, 44), ze względu na różnice w nasileniu objawów klinicznych u krów podczas występowania poporodowego zapalenia macicy, autorzy podzielili *metritis* zgodnie z pojawiającymi się objawami na stopnie: *metritis* 1. stopnia – powiększenie macicy, ropny wypływ z dróg rodnych, bez objawów ogólnych choroby, *metritis* 2. stopnia – powiększenie macicy, ropny wypływ z dróg rodnych, z objawami klinicznymi umiarkowanie nasilonymi (wzrost ciepłoty $> 39,5^{\circ}\text{C}$, zmniejszenie produkcji mlecznej, posmutnienie), *metritis* 3. stopnia – powiększenie macicy, ropny lub brunatny wypływ z dróg rodnych, z silnymi klinicznymi objawami toksemii (brak apetytu i pragnienia, osłabienie, odwodnienie, a nawet zaleganie). Według Sheldon i wsp. (45, 47), 3. stopień zapalenia macicy określane jest jako *metritis puerperalis*.

Kliniczne zapalenie błony śluzowej macicy (*endometritis clinica*). Kliniczne *endometritis* charakteryzuje się obecnością ropnego wypływu z dróg rodnych (zawartość ropy w wypływie powyżej 50%) występującym po 21. dniu po porodzie, bądź śluzowo-ropnego wypływu (50% ropy, 50% śluzu) po 26. dniu po porodzie oraz powiększeniem rozmiarów szyjki macicy $> 7,5$ cm, bez występowania ogólnoustrojowych objawów klinicznych (28, 29, 47).

Podkliniczne zapalenie błony śluzowej macicy (*endometritis subclinica*). Podkliniczne *endometritis* charakteryzuje się brakiem wypływów, stan zapalny błony śluzowej macicy manifestuje się jedynie w postaci podwyższonej liczby leukocytów w jamie macicy, stwierdzanej w badaniu cytologicznym (7, 14, 47). U krów bez widocznych objawów *endometritis* rozpoznanie podklinicznej postaci zapalenia błony śluzowej macicy opiera się na podstawie wyliczenia odsetka neutrofilów w rozmazie cytologicznym wykonanym przy użyciu wypłuczyn z macicy lub za pomocą szczoteczki domacicznej. Według Sheldon i wsp. (47) liczba neutrofilów w badaniu cytologicznym zmienia się zależnie od czasu wykonania badania po porodzie. Stan zapalny określany jako *endometritis subclinica* występuje, gdy pomiędzy 21.-33. dniem po porodzie w badaniu cytologicznym macicy stwierdza się powyżej 18% neutrofilów ($> 18\%$), a w dniach 34.-47. po porodzie powyżej 10% neutrofilów ($> 10\%$) (24, 25, 47), a w dniach 40.-60. po porodzie liczba neutrofilów nie powinna przekraczać 5% (21).

Ropomacicze (*pyometra*). Ropomacicze charakteryzuje się gromadzeniem się ropnej lub ropno-śluzowej wydzieliny w jamie macicy, w wyniku, czego dochodzi do powiększenia rozmiarów macicy. Charakterystyczną cechą tej choroby jest obecność współistniejącego, aktywnego ciała żółtego na jajniku, a także zamknięta szyjka macicy (45, 47). W wydzielinie ropnej wewnątrz macicy obserwuje się wzrost liczby bakterii chorobotwórczych, które są przyczyną stanu zapalnego macicy (38). Ciało żółte utrzymuje się na jajniku przez dłuższy okres niż w normalnym cyklu rujowym, produkowany przez nie progesteron utrzymuje zamkniętą szyjkę macicy, co nie pozwala na ewakuację wydzieliny zapalnej, osłabia lokalne mechanizmy odpornościowe utrudniając eliminację patogenów z macicy (7, 14, 47). Ponieważ szyjka macicy nie zawsze jest zamknięta przy ropomaciczu, mogą występować ropne wypływy z dróg rodnych, które przyspieszają rozpoznanie istniejących zmian w macicy. Wczesne wystąpienie owulacji i wytworzenie się aktywnego ciała żółtego po porodzie predysponuje do powstawania ropomacicza (7, 38). Utrzymywanie się ciała żółtego o wiele dłużej niż w czasie fazy lutealnej cyklu przypuszczalnie związane jest z osłabioną produkcją prostaglandyny PGF₂α przez macicę objętą procesem zapalnym.

Patogeneza powstawania stanów zapalnych macicy

Podczas ciąży macica krowy podobnie jak u samic innych gatunków zwierząt nie zawiera drobnoustrojów patogennych, natomiast we wczesnym okresie poporodowym, zasiedlana jest wieloma rodzajami bakterii również chorobotwórczych. Rozwój klinicznej formy zapalenia macicy zależy głównie od patogenności bakterii oraz od sprawności mechanizmów odpornościowych macicy. Uznaje się, że po porodzie w macicy krów znajdują się te same patogeny niezależnie od

pojawienia się lub braku zmian chorobowych macicy w okresie późniejszym. Pomimo że drobnoustroje wywołują i podtrzymują stan zapalny macicy, istotne wydaje się pytanie, dlaczego u niektórych krów występują kliniczne objawy *metritis* lub *endometritis* i nie udaje się im wyeliminować patogenów z macicy, a u innych krów objawy nie występują, ponieważ bakterie są eliminowane (19).

Najczęściej izolowanymi bakteriami z macicy zdrowych krów są *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* oraz *Bacillus spp.*, które można wykryć w pierwszych 10 dniach laktacji. W tym samym czasie u krów z objawami *metritis* izoluje się *Trueperella pyogenes*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum* oraz *Prevotella melaninogenica* (4-6, 14, 20). Obecność koagulazoujemnych gronkowców i α -hemolitycznych paciorkowców zmniejsza ryzyko występowania stanów zapalnych macicy (54). Używając standardowych metod izolacji kultur bakteryjnych u krów z *metritis* wykazano, że *T. pyogenes* izolowana jest z 33-83% krów, *E. coli* od 67-85% krów, a bakterie beztlenowe, jak *F. necrophorum* i *Bacteroides spp.*, od 29-67% krów (6, 8, 14, 31). Uważa się, że *E. coli* jest najwcześniej po porodzie pojawiającą się patogenną bakterią i pełni rolę promotora dla zakażeń *T. pyogenes* w późniejszym okresie po porodzie (4, 14, 20). Uważa się również, że cztery najczęściej występujące patogeny *T. pyogenes*, *E. coli*, *F. necrophorum* i *P. melaninogenica* mogą działać synergistycznie w wywoływaniu *endometritis* (6, 20, 42). *E. coli* zwiększa wrażliwość endometrium macicy na *T. pyogenes*, która z kolei współdziała z bakteriami beztlenowymi *F. necrophorum* i *P. melaninogenica*. Często wymienione bakterie spotyka się razem w zakażonej macicy, co według części autorów nasila proces chorobowy (4, 20, 53).

Według najnowszych danych, zgodnie z badaniami genetycznymi gatunków bakterii izolowanych z *metritis* i *endometritis*, największą populacją były bakterie z rodzaju *Fusobacteria* stanowiły 58-77% izolatów, wśród nich *F. necrophorum* i *F. necrophorum funduliforme* oraz *Bacteroides* 9-16% izolatów, wśród nich *Porphyromonas* i *Bacteroides spp.* Interesujący wydaje się fakt, że w gatunku *Bacteroides* nie potwierdzono obecności *P. melaninogenica*, a w gatunku *Arcanobacteria* nie potwierdzono *T. pyogenes*, a nawet w gatunku *Proteobacteria* nie potwierdzono obecności *E. coli*. (18).

E. coli i *T. pyogenes* ze względu na to, że są najczęstszą przyczyną zapaleń macicy są też najlepiej zbadane. Ostatnio stwierdzono, że *E. coli*, która powoduje stany zapalne macicy, różni się od znanej chorobotwórczej jelitowej formy *E. coli* (48). Tę postać *E. coli* nazwano patogenną dla endometrium lub EnPEC (Endometrial Pathogenic Escherichia Coli). Wykazano, że EnPEC wykazuje szczególne powinowactwo (zdolności do przylegania i inwazji) w stosunku do komórek endometrium, a także stymuluje większą produkcję prosta-

glandyny PGE₂ oraz interleukiny 8 głównej chemokiny neutrofilii, w porównaniu do szczepu jelitowego (48). W innych badaniach, ocenione zostały czynniki zjadliwości *E. coli* mogącej wywoływać *metritis* i *endometritis*: obecność genu kodującego adhezyny fimbrialne (fimbriae components – fimH), hemolizyna A lub α (hemolysin A – hlyA), cytotoksyna (cytolethal distending toxin – cdt), gen kodujący syntezę osłonki polisacharydowej (group polysaccharide capsule synthesis gene II – kpsMII), gen kodujący zdolność inwazji śródbłonna naczyń włosowatych mózgu (invasion of brain endothelium – ibeA) i obecność genu dla termostabilnej toksyny suksynylotransferazy argininy (arginine succinyltransferase – astA). Najbardziej rozpowszechnionym i znaczącym czynnikiem okazało się występowanie genu fimH (4). Autorzy powyższych badań doszli do wniosku, że *E. coli* posiadająca fimH i co najmniej jeden z pozostałych wymienionych czynników, jest chorobotwórcza dla krów mlecznych.

Najczęściej wykrywanym drobnoustrojem wywołującym uszkodzenia *endometrium* jest *T. pyogenes* (6). Wszystkie szczepy tej bakterii wyizolowane z macicy wykazywały ekspresję genu wirulencji pło, który koduje wytwarzanie cholesterolo-zależnej cytotoksyny o nazwie, „pyolysin”. Jej toksyczność polega na zdolności łączenia się z cholesterolem zawartym w błonie komórkowej, gdzie gromadząc się, tworzy pory (miejsca pozbawione cholesterolu) w wyniku czego błona komórkowa staje się niewydolna (przepuszczalna) i dochodzi do osmotycznej śmierci komórki (23, 50). W warunkach *in vitro* zostało potwierdzone, że właśnie w taki sposób pyolysyna zabija komórki *endometrium*, przypuszcza się także, że podobnie toksyna ta, może niszczyć komórki fagocytyczne w macicy (34, 35). Ważne w etiopatogenezie zakażeń bakteryjnych macicy jest również fakt współdziałania *T. pyogenes* z *F. necrophorum* oraz *Prevotella spp.*, co zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia stanów zapalnych macicy oraz nasila objawy chorobowe (39, 42). Ustalono nawet, że *T. pyogenes* wytwarza substancję zwaną czynnikiem wzrostu dla *F. necrophorum*. Wymienione bakterie beztlenowe mają zdolności do wytwarzania substancji osłabiających mechanizmy lokalnej odporności macicy, *F. necrophorum* wytwarza leukotoksynę a *P. melaninogenicus* substancję hamującą fagocytozę, przez co ułatwiają rozwój zakażeń a drobnoustroje mogą długo utrzymywać się w macicy (35, 46).

Poza wymienionymi bakteriami powinowactwo do komórek *endometrium* wykazano dotąd tylko dla jednego wirusa – bovine herpesvirus typ 4 (BoHV-4), który może czynnie uczestniczyć w patogenezie stanów zapalnych macicy (9-12). Donofrio i wsp. (11) zaobserwowali, że BoHV-4, wykazuje tropizm do komórek nabłonka *endometrium* macicy, szybko je infekuje, namnaża się w nich, a następnie zabija. BoHV-4, zwykle wyodrębnia się równocześnie z bakteriami, które wywołują stany zapalne macicy, ale zostało też wyka-

zane, że może on samodzielnie pobudzać odpowiedź immunologiczną przez stymulowanie wytwarzania interleukiny-8 przez komórki błony śluzowej macicy (15, 36). W innej pracy autorzy przedstawili dane, dotyczące replikacji wirusa, która była stymulowana przez *E. coli* lub jej LPS oraz przez prostaglandynę PGE₂, co wskazuje na synergizm między infekcją *E. coli* i replikacją BoHV-4 (10). Ponadto replikacja wirusa została reaktywowana w bezobjawowo zakażonych makrofagach, które izolowano z komórek *endometrium* macicy i hodowano w warunkach *in vitro* (11). Sheldon i wsp. (45) sugerują, że poporodowe infekcje macicy wywołane przez *E. coli* pobudzają wytwarzanie PGE przez *endometrium* macicy, a ta wspólnie z LPS pobudza replikację wirusa BoHV-4, który niszczy komórki błony śluzowej, powoduje dalsze jej uszkodzenia i nasila proces zapalny.

Uznaje się, że sprawna odporność przeciwważna macicy ma podstawowe znaczenie zarówno w eliminacji czynnika zakaźnego, jak również w hamowaniu zapalnych zmian destrukcyjnych macicy. Pierwszym i najważniejszym mechanizmem obrony przed patogenami w macicy krów jest fagocytoza, w której główny udział biorą wyspecjalizowane komórki fagocytarne, głównie polimorfonuklearne (PMN) neutrofile, monocyty oraz makrofagi należące do mechanizmów wrodzonych, ale również napływające z krwi do miejsca zapalenia, jako odpowiedź swoista. Zadaniem tych komórek jest nie tylko pochłanianie patogenów i ich wewnątrzkomórkowe zabijanie, ale również likwidacja obumarłych części tkanek, co jest szczególnie istotne w macicy w okresie poporodowym. Proces fagocytozy w macicy jest również wspomagany przez białka układu dopełniacza oraz przeciwciała. Chociaż obecność wszystkich surowiczych białek dopełniacza w wydzielinie macicy u krów nie została udokumentowana, to fizjologiczne krwawienie z brodawek macicznych przy oddzieleniu łożyska po porodzie może dostarczać komórkowych i surowiczych komponentów dopełniacza do światła macicy (26). Obecnie uważa się, że wszystkie wymienione komórki łącznie z komórkami nabłonka *endometrium* posiadają wyspecjalizowaną grupę receptorów odporności nieswoistej, określanych jako receptory rozpoznające wzorce (pattern recognition receptors PRRs). Rozpoznano i opisano kilka grup tych receptorów a klasycznym i najlepiej poznanym w macicy przykładem są receptory Toll podobne (Toll-like receptors TLR) (3, 51, 55). Obecność receptorów TLR jest uwarunkowana genetycznie, a w chwili obecnej u krów znanych i opisanych jest 10 receptorów tego typu, od TLR1 do TLR10, z których każdy może rozpoznawać inną składową komórki patogenu (3, 51, 52). Dzięki wspomnianym receptorom możliwe jest rozpoznanie stałych składowych drobnoustrojów znanych jako PAMPs (pathogen associated molecular patterns) (33). Po rozpoznaniu patogenu przez receptory, uaktywnione komórki odporności nieswoistej uwalniają cytokiny prozapalne, chemokiny i defensyny,

których zadaniem jest pomoc w zwalczaniu zakażenia, chemotaksja aktywnych komórek odpornościowych (neutrofile, makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki tuczne) oraz aktywacja swoistej odpowiedzi immunologicznej. Ponadto pobudzenie receptorów TLR na powierzchni makrofagów prowadzi do wzmożonej syntezy cytokin prozapalnych takich jak interleukiny 1, 6, 8 oraz TNF- α , ale również zwiększa ich zdolności fagocytarne oraz powoduje wzrost wytwarzania reaktywnych form tlenu i syntezę tlenku azotu (3, 45, 51, 52). W patogenezie stanów zapalnych macicy u krów należy również brać pod uwagę występowanie zapalenia bez wykrycia drobnoustrojów. W dostępnej literaturze można odnaleźć prace opisujące podwyższoną liczbę neutrofilii świadczącą o stanie zapalnym, która nie była poparta obecnością bakterii w badaniu bakteriologicznym (1, 32). Nie wiadomo, jaka może być przyczyna powstawania i utrzymywania się stanu zapalnego bez potwierdzenia obecności patogenów. Jedynie Sheldon i wsp. (45) sugerują, że stan taki może utrzymywać się różnie długo po wyeliminowaniu patogenów z macicy, w wyniku rozregulowania wydzielania prostaglandyn. Badania przeprowadzone przez Gabler i wsp. (16) potwierdzają tę teorię i jednocześnie zwracają uwagę, że ilość produkowanej wewnątrzkomórkowo PGE w komórkach *endometrium* jest mniejsza u krów z *endometritis* niż u krów zdrowych. Autorzy ci uważają, że zaburzenie wydzielania PGE lub niedobór cyclooksygenazy (COX) w stanach zapalnych macicy może być nawet przyczyną wczesnej zamieralności zarodków. Według autorów poza interferonem tau obecność PGE₂ jest również warunkiem niezbędnym do rozwoju zapłodnionej komórki jajowej u krów, poprzez ochronę rozwijającego się ciała żółtego. Dlatego też stosunek PGE₂ do PGF₂ α podczas późnej fazy lutealnej, uznaje się za bardziej istotny niż ich bezwzględne stężenia (37, 40). Ustalenia te prowadzą do hipotezy, że zaobserwowany niższy poziom PGE₂ wydzielanej lokalnie w macicy może zakłócić embrionalny prostaglandynowy szlak sygnałowy. Teoria ta wymaga dodatkowych badań, jednak pozwala wyjaśniać dlaczego krowy z subkliniczną postacią *endometritis* wykazują zaburzenia zdolności rozrodczej.

Stany zapalne macicy w dalszym ciągu stanowią poważny problem w hodowli krów mlecznych na świecie. Niezależnie od okresu laktacji pojawienie się chorób macicy przynosi wysokie straty ekonomiczne. Koszty ponoszone w wyniku stanu zapalnego macicy u jednej krowy obliczono na 292 euro rocznie. Straty na terenie Unii Europejskiej liczone są na 1,4 biliona euro i 650 milionów dolarów w Stanach Zjednoczonych w ciągu jednego roku (2, 45). Obliczone straty wynikają z leczenia stanów zapalnych macicy i związanych z nimi zaburzeń płodności, obniżonej produkcji mleka, a także brakowania zwierząt ze stada w wyniku niepłodności (2, 45). Patogeneza zapaleń macicy u krów ma najczęściej początek w okresie poporodowym,

który jest szczególnie niebezpieczny, ponieważ stwarza możliwość zakażeń macicy patogenami i dogodne warunki do ich rozwoju, w połączeniu z osłabioną miejscową odpornością macicy, a często i całego organizmu, prowadzi do powstania stanów zapalnych macicy. Zakażenia poporodowe mogą utrzymywać się bardzo długo po porodzie w postaci *endometritis* i są przyczyną zaburzeń płodności. Najbardziej niekorzystne pod tym względem jest bezobjawowe *endometritis subclinica*, które nie daje objawów zewnętrznych i rozpoznawane jest najczęściej po kilku nieskutecznych inseminacjach. Z przedstawionych danych piśmiennictwa wynika, że powstające stany zapalne macicy są wynikiem połączenia zakażeń drobnoustrojami patogennymi mającymi powinowactwo do komórek *endometrium* oraz osłabienia miejscowych mechanizmów odporności przeciwwakaźnej.

Piśmiennictwo

1. Barański W., Podhalicz-Dzięgielewska M., Zduńczyk S., Janowski T.: The diagnosis and prevalence of subclinical endometritis in cows evaluated by different cytologic thresholds. *Theriogenology* 2012, 78, 1939-1947.
2. Benzaquen M. E., Risco C. A., Archbald L. F., Melendez P., Thatcher M. J., Thatcher W. W.: Rectal temperature, calving-related factors, and the incidence of puerperal metritis in postpartum dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2007, 90, 2804-2814.
3. Beutler B. A.: TLRs and innate immunity. *Blood* 2009, 113, 1399-1407.
4. Bicalho R. C., Machado V. S., Bicalho M. L., Gilbert R. O., Teixeira A. G., Caixeta L. S., Pereira R. V.: Molecular and epidemiological characterization of bovine intrauterine *Escherichia Coli*. *J. Dairy Sci.* 2010, 93, 5818-5830.
5. Bondurant R. H.: Inflammation in the bovine female reproductive tract. *J. Dairy Sci.* 1999, 82, 101-110.
6. Bonnett B. N., Martin S. W., Gannon V. P., Miller R. B., Etherington W. G.: Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows, III: bacteriological analysis and correlations with histological findings. *Can. J. Vet. Res.* 1991, 55, 168-173.
7. Chapwanya A.: Uterine disease in dairy cows: classification, diagnosis and key roles for veterinarians. *Ir. Vet. J.* 2008, 61, 183-185.
8. Dohmen M. J. W., Lohuis J. A. C. M., Huszenicza G., Nagy P., Gacs M.: The relationship between bacteriological and clinical findings in cows with subclinical/chronic endometritis. *Theriogenology* 1995, 43, 1379-1388.
9. Donofrio G., Capocéfalo A., Franceschi V., Price S., Cavarani S., Sheldon I. M.: The chemokine IL8 is up-regulated in bovine endometrial stromal cells by the BoHV-4 IE2 gene product, ORF50/Rta: A step ahead toward a mechanism for BoHV-4 induced endometritis. *Biol. Reprod.* 2010, 83, 919-928.
10. Donofrio G., Franceschi V., Capocéfalo A., Cavarani S., Sheldon I. M.: Isolation and characterization of bovine herpesvirus 4 (BoHV-4) from a cow affected by post-partum metritis and cloning of the genome as a bacterial artificial chromosome. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2009, 19, 83.
11. Donofrio G., Herath S., Sartori C., Cavarani S., Flammini C. F., Sheldon I. M.: Bovine herpesvirus 4 is tropic for bovine endometrial cells and modulates endocrine function. *Reproduction* 2007, 134, 183-197.
12. Donofrio G., Ravanetti L., Cavarani S., Herath S., Capocéfalo A., Sheldon I. M.: Bacterial infection of endometrial stromal cells influences bovine herpesvirus 4 immediate early gene activation: A new insight into bacterial and viral interaction for uterine disease. *Reproduction* 2008, 136, 361-366.
13. Dubuc J., Duffield T. F., Leslie K. E., Walton J. S., LeBlanc S. J.: Definitions and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2010, 93, 5225-5233.
14. Földi J., Kulcsár M., Pécsia A., Huyghe B., de Sa C., Lohuis J. A., Cox P., Huszenicza G.: Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 2006, 96, 265-281.
15. Frazier K., Pence M., Mauel M. J., Liggett A., Hines II M. E., Sangster L., Lehmkuhl H. D., Miller D., Styer E., West J., Baldwin C. A.: Endometritis in postparturient cattle associated with bovine herpesvirus-4 infection: 15 cases. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2001, 13, 502-508.
16. Gabler C., Drillich M., Fischer C., Holder C., Heuwieser W., Einspanier R.: Endometrial expression of selected transcripts involved in prostaglandin synthesis in cows with endometritis. *Theriogenology* 2009, 71, 993-1004.

17. Galvão K. N.: Postpartum uterine diseases in dairy cows. *Anim. Reprod.* 2012, 9, 290-296.
18. Galvão K. N., Frajblat M., Brittin S. B., Butler W. R., Guard C. L., Gilbert R. O.: Effect of prostaglandin F2 alpha on subclinical endometritis and fertility in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2009, 92, 4906-4913.
19. Gautam G., Nako T., Koike K., Long S. T., Yusuf M., Ranasinghe R. M., Hayashi A.: Spontaneous recovery or persistence of postpartum endometritis and risk factors for its persistence in Holstein cows. *Theriogenology* 2010, 152, 411-416.
20. Gilbert R. O., Santos L. R., Galvão K. N., Brittin S. B., Roman H. B.: The relationship between postpartum uterine bacterial infection and subclinical endometritis. *J. Dairy Sci.* 2007, 90, 469.
21. Gilbert R. O., Shin Sang T., Guard C. L., Hollis E. N., Frajblat M.: Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology* 2005, 64, 1879-1888.
22. Goff J. P.: Immune suppression around the time of calving and the impact of metabolic disease. *Hungarian Vet. J.* 2008, 130, 39-41.
23. Jost B. H., Billington S. J.: Arcanobacterium pyogenes: molecular pathogenesis of an animal opportunist. *Antonie Leeuwenhoek.* 2005, 88, 87-102.
24. Kasimanickam R., Duffield T. F., Foster R. A., Gartley C. J., Leslie K. E., Walton J. S., Johnson W. H.: A comparison of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. *Can. Vet. J.* 2005, 46, 255-259.
25. Kasimanickam R., Duffield T. F., Foster R. A., Gartley C. J., Leslie K. E., Walton J. S., Johnson W. H.: Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology* 2004, 62, 9-23.
26. Kuther K., Audige L., Kube P., Welle M.: Bovine mast cells: distribution, density, heterogeneity, and influence of fixation techniques. *Cell. Tissue. Res.* 1998, 293, 111-119.
27. LeBlanc S. J.: Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: A review. *Vet. J.* 2008, 176, 102-114.
28. LeBlanc 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.
29. LeBlanc S. J., Duffield T. F., Leslie K. E., Bateman K. G., Keefe G. P., Walton J. S., Johnson W. H.: The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2002, 85, 2237-2249.
30. Lee J. I., Kim I. H.: Pregnancy loss in dairy cows: the contributing factors, the effects on reproductive performance and the economic impact. *J. Vet. Sci.* 2007, 8, 283-288.
31. Mateus L., Lopes da Costa L., Bernardo F., Robalo Silva J.: Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. *Reprod. Dom. Anim.* 2002, 37, 31-35.
32. McDougall S., Hussein H., Aberdeen D., Buckle K., Roche J., Burke C., Mitchell M., Meier S.: Relationships between cytology, bacteriology and vaginal discharge scores and reproductive performance in dairy cattle. *Theriogenology* 2011, 76, 229-240.
33. Medzhitov R., Jeneway C. A. Jr.: Decoding the patterns of self and non-self by innate immune system. *Science* 2002, 926, 298-300.
34. Miller A. N. A.: The effect of Arcanobacterium pyogenes in the bovine uterus. University of London, London 2009, PhD Thesis.
35. Miller A. N., Williams E. J., Sibley K., Herath S., Lane E. A., Fishwick J., Nash D. M., Rycroft A. N., Dobson H., Bryant C. E., Sheldon I. M.: The effects of Arcanobacterium pyogenes on endometrial function in vitro, and on uterine and ovarian function in vivo. *Theriogenology* 2007, 68, 972-980.
36. Monge A., Elvira L., Gonzalez J. V., Astiz S., Wellenberg G. J.: Bovine herpesvirus 4-associated postpartum metritis in a Spanish dairy herd. *Res. Vet. Sci.* 2006, 80, 120-125.
37. Murakami S., Miyamoto Y., Skarzynski D. J., Okuda K.: Effects of tumor necrosis factor-alpha on secretion of prostaglandins E2 and F2alpha in bovine endometrium throughout the estrous cycle. *Theriogenology* 2001, 55, 1667-1678.
38. Noakes D. E., Wallace L. M., Smith G. R.: Pyometra in a Friesian heifer: bacteriological and endometrial changes. *Vet. Rec.* 1990, 126, 509.
39. Olson J. D., Ball L., Mortimer R. G., Farin P. W., Adney W. S., Huffman E. M.: Aspects of bacteriology and endocrinology of cows with pyometra and retained fetal membranes. *Am. J. Vet. Res.* 1984, 45, 2251-2255.
40. Parent J., Chapdelaine P., Sirois J., Fortier M. A.: Expression of microsomal prostaglandin synthase in bovine endometrium: coexpression with cyclooxygenase type 2 and regulation by interferon-tau. *Endocrinology* 2002, 143, 2936-2943.
41. Potter T. J., Guitian J., Fishwick O. J. G., Sheldon M.: Risk factors for clinical endometritis in postpartum dairy cattle. *Theriogenology* 2010, 74, 127-134.
42. Ruder C. A., Sasser R. G., Williams R. J., Ely J. K., Bull R. C., Butler J. E.: Uterine infections in the postpartum cow, II: possible synergistic effect of Fusobacterium necrophorum and Corynebacterium pyogenes. *Theriogenology* 1981, 15, 573-580.
43. Sheldon I. M.: The postpartum uterus. *Vet. Clin. Food. Anim.* 2004, 20, 569-591.
44. Sheldon I. M., Cronin J. G., Bromfield J. J.: Tolerance and Innate Immunity Shape the Development of Postpartum Uterine Disease and the Impact of Endometritis in Dairy Cattle. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2019, 7, 361-384.
45. Sheldon I. M., Cronin J., Goetze L., Donofrio G., Schuberth H. J.: Defining postpartum uterine disease and the mechanism of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Bio. Reprod.* 2009, 81, 1025.
46. Sheldon I. M., Dobson H.: Postpartum uterine health in cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 2004, 82, 295-306.
47. Sheldon I. M., Lewis G. S., LeBlanc S., Gilbert R. O.: Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 2006, 65, 1516-1530.
48. Sheldon I. M., Rycroft A. N., Dogan B., Craven M., Bromfield J. J., Chandler A., Roberts M. H., Price S. B., Gilbert R. O., Simpson K. W.: Specific Strains of Escherichia Coli Are Pathogenic for the Endometrium of Cattle and Cause Pelvic Inflammatory Disease in Cattle and Mice. *PLoS One* 2010, 5, e9192.
49. Sheldon I. M., Williams E. J., Miller A. N. A., Nash D. M., Herath S.: Uterine diseases in cattle after parturition. *Vet. J.* 2008, 176, 115-121.
50. Silva E., Gaivao M., Leitao S., Jost B. H., Carneiro C., Vilela C. L., Lopes da Costa L., Mateus L.: Genomic characterization of Arcanobacterium pyogenes isolates recovered from the uterus of dairy cows with normal puerperium or clinical metritis. *Vet. Microbiol.* 2008, 132, 111-118.
51. Takeuchi O., Akira S.: Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010, 140, 805-820.
52. Turner M. L., Healer G. D., Sheldon I. M.: Immunity and inflammation in the uterus. *Reprod. Dom. Anim.* 2012, 47, 402-409.
53. Williams E. J., Fischer D. P., Noakes D. E., England G. C., Rycroft A., Dobson H., Sheldon I. M.: The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology* 2007, 68, 549-559.
54. Williams E. J., Fischer D. P., Pfeiffer D. U., England G. C., Noakes D. E., Dobson H., Sheldon I. M.: Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology* 2005, 63, 102-117.
55. Veerdonk van de F. L., Kullberg B. J., van der Meer J. W., Gow N. A., Netea M. G.: Host-microbe interactions: innate pattern recognition of fungal pathogens. *Curr. Opin. Microbiol.* 2008, 11, 305-312.

Adres autora: dr hab. Piotr Brodzki prof. UP, ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin; e-mail: wetdoc@interia.pl