

Włóknienie ścian naczyń krwionośnych błony śluzowej macicy krów mlecznych z adenomiozą/endometriozą

Maria Katkiewicz, Maciej Wierchoń

z Katedry Chorób Dużych Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Jak wynika z badań poświęconych występowaniu zmian patologicznych w macicy krów mlecznych eliminowanych z hodowli, najczęstszym powodem tej eliminacji były zaburzenia w rozrodzie i zapalenie gruczołu mlekowego (1). Wykazano ponadto, że bardzo wysoki procent spośród badanych krów było chorych na *adenomyosis/endometriosis* macicy. Występowanie tej choroby zarówno u krów, jak i innych gatunków zwierząt jest znane od dawna (2). Jednak, w porównaniu do wagi tego zagadnienia w patologii narządu rozrodczego kobiet, czego wyrazem są ukazujące się w ostatnich latach tysiące publikacji poświęconych badaniom nad patogenezą tej choroby, nie obserwuje się szczególnie zainteresowania tą chorobą u krów. Pewnym wytłumaczeniem tego zjawiska może być fakt krótkiego okresu użytkowania krów, co jest w dużej mierze podyktowane rachunkiem ekonomicznym. Nie bez znaczenia są też trudności w przyżyciowym rozpoznawaniu tego zespołu chorobowego.

Zespół *adenomyosis/endometriosis* u krów charakteryzuje się patologiczną proliferacją gruczołów podstawowych i zrębu błony śluzowej macicy. Ta proliferacja patologicznej tkanki w głąb ściany macicy ma miejsce wzdłuż naczyń krwionośnych, z powstawaniem licznych ognisk tkanki endometrialnej w błonie mięśniowej macicy. W stanach zaawansowanej

prolifracji ogniska patologicznej tkanki obserwowano również w błonie surowiczej macicy. Jednak należy podkreślić, że obok typowych dla tego zespołu chorobowego zmian patologicznych, proces chorobowy toczy się także w warstwie czynnościowej błony śluzowej macicy krowy (3). Zjawisko to jest zrozumiałe, bowiem zaburzenia hormonalne stanowiące pierwotną przyczynę choroby wywołują także uszkodzenie wrażliwych na działanie tych hormonów komórek warstwy czynnościowej błony śluzowej macicy.

W prezentowanej pracy szczególne zainteresowanie poświęcono występowaniu zmian patologicznych w ścianie naczyń krwionośnych błony śluzowej macicy krów, u których równocześnie stwierdzono obecność zmian chorobowych charakterystycznych dla *adenomyosis/endometriosis*.

Material i metody

Przeprowadzono badanie histopatologiczne wycinków macicy 134 krów rasy mlecznej, będących w różnym wieku, poddanych ubojowi w rzeźni. Wycinki rogów macicy utrwalano w 10% formalinie, zatapiano w parafinie i skrawki mikrotomowe barwiono metodą rutynową hematoksyliną i eozyną. Preparaty były oceniane w mikroskopie świetlnym. Badane krowy podzielono

Fibrosis of the uterine mucosa blood vessels of milk cows with adenomyosis/endometriosis syndrome

Katkiewicz M., Wierchoń M., Department of Large Animals Diseases with Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

This article aims at the presentation of histopathological studies of uterine vessels in cows with adenomyosis/endometriosis syndrome. Histopathological studies were performed to evaluate uterine mucosa blood vessels wall thickness in the milk cows in relation to the progress of pathological process. The uterus specimens used for the routine histopathological study were obtained from the slaughtered animals. The microscopic evaluation revealed the correlation between the development of blood vessels wall thickness and the development of pathological lesions typical for adenomyosis/endometriosis process. Results obtained in this study allow us to conclude that uterine mucosa blood vessels pathology develops simultaneously with the progress of adenomyosis/endometriosis. The significance of the observed blood vessels pathological lesions in the development of milk cows infertility were also discussed.

Keywords: milk cow, uterus, blood vessels pathology, adenomyosis/endometriosis.

na cztery grupy badawcze. Podstawą podziału był stopień zaawansowania *adenomyosis/endometriosis* macicy, który określano zgodnie z uprzednio przyjętym kryterium oceny tych zmian chorobowych (4). Natomiast nasilenie procesu włóknienia ścian naczyń krwionośnych oceniano według 5-stopniowej skali: od „0” do „++++”, który to podział zastosowano także w obliczeniach statystycznych (5). Analizę statystyczną wykonano w programie Statistica 10 (StatSoft Inc).

Wyniki badań histopatologicznych

W wycinkach ściany rogów macicy poszczególnych grup krów oceniano stan ścian naczyń krwionośnych błony śluzowej. Najlepszym miejscem do obiektywnej oceny stanu naczyń krwionośnych była brodawka błony śluzowej. Nasilenie zmian patologicznych w ścianie naczyń krwionośnych tej struktury błony śluzowej ocenianych w obrazie mikroskopowym manifestowało się w postaci zgrubienia ściany naczyń.

W tabeli 1 przedstawiono, w formie sumarycznej, stopień nasilenia zgrubienia ścian naczyń krwionośnych w macicach wszystkich badanych krów (n=134). Uzyskane wartości wskazują, że najwyższy stopień zgrubienia ścian naczyń obserwowano

tylko u 8 zwierząt, co stanowiło 5,97% wszystkich badanych krów.

W tabeli 2 przedstawiono, wyrażony w wartościach względnych, rozkład zmian patologicznych w ścianach naczyń krwionośnych krów wolnych od *adenomyosis/endometriosis* macicy. Wyniki tej analizy wskazują, że tylko u 1 krowy stwierdzono „+++” stopień nasilenia zgrubienia ścian naczyń krwionośnych, a u 5 zwierząt „++”, w grupie 22 badanych krów.

W tabeli 3 przedstawiono wartości względne średniego stopnia nasilenia zgrubienia ścian naczyń krwionośnych błony śluzowej macicy krów (n=112), u których stwierdzono występowanie *adenomyosis/endometriosis*. Z przedstawionych danych wynika, że wyraźnie wzrasta procent krów o wyższym stopniu nasilenia procesu

włóknienia ścian naczyń krwionośnych, w porównaniu z krowami zdrowymi (tab. 2).

Analiza nasilenia zmian patologicznych obserwowanych w ścianach naczyń krwionośnych w zależności od stopnia nasilenia *adenomyosis/endometriosis* (tab. 4) wyraźnie wskazuje na korelację w rozwoju obu procesów. Ryciny 1 i 2 ilustrują znacznego stopnia zgrubienie ścian naczyń krwionośnych brodawki błony śluzowej macicy krowy, spowodowane proliferacją włókien kolagenowych (*fibrosis*). Równocześnie z rozwojem zmian patologicznych w ścianie naczyń krwionośnych obserwuje się włóknienie zrębu błony śluzowej, któremu towarzyszy zanik gruczołów z tworzeniem się skupisk gruczołów określanych mianem „gniazd gruczołowych” (ryc. 3). Rycina 4 ilustruje występowanie typowej dla *adenomyosis/endometriosis* proliferacji patologicznej tkanki endometrialnej w obrębie błony mięśniowej macicy.

Tabela 1. Stopień nasilenia zmian patologicznych w strukturze ścian naczyń krwionośnych macicy wszystkich badanych krów (n=134)

	Stopień nasilenia zmian patologicznych w ścianach naczyń krwionośnych macicy krów (n=134)				
	Brak	+	++	+++	++++
Liczba zwierząt	25	27	39	35	8
Procent zwierząt ze zmianami w grupie	18,66	20,15	20,10	26,12	5,97
Wartość względna średniego stopnia nasilenia zmian patologicznych w ścianach naczyń krwionośnych macicy krów (razem)	1,805				

Tabela 2. Występowanie zmian patologicznych w ścianach naczyń krwionośnych macicy krów bez zmian o charakterze *adenomyosis/endometriosis* (n=22)

	Stopień nasilenia zmian patologicznych w ścianach naczyń krwionośnych macicy krów				
	Brak	+	++	+++	++++
Liczba zwierząt	9	7	5	1	0
Procent zwierząt ze zmianami w grupie	40,91	31,82	22,73	4,54	0
Wartość względna średniego stopnia nasilenia zmian patologicznych w ścianach naczyń krwionośnych macicy krów, u których nie stwierdzono <i>adenomyosis/endometriosis</i> (razem)	0,909				

Tabela 3. Występowanie zmian patologicznych w strukturze naczyń krwionośnych macicy krów chorych na *adenomyosis/endometriosis* (n=112)

	Stopień nasilenia zmian patologicznych w ścianach naczyń krwionośnych macicy krów				
	Brak	+	++	+++	++++
Liczba zwierząt	16	20	34	34	8
Procent zwierząt ze zmianami w grupie	14,28	17,86	30,36	30,36	7,14
Wartość względna średniego nasilenia zmian patologicznych w ścianach naczyń krwionośnych macicy krów, u których stwierdzono <i>adenomyosis/endometriosis</i> (razem)	1,982				

Tabela 4. Porównanie rozwoju zmian patologicznych w ścianach naczyń krwionośnych macicy krów ze stopniem nasilenia *adenomyosis/endometriosis* (n=134)

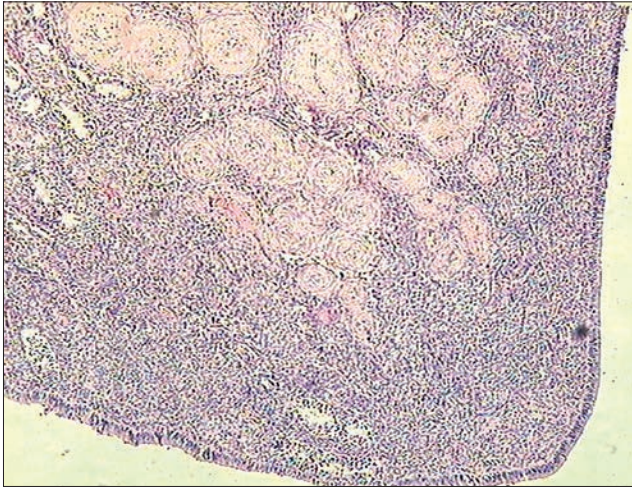
Grupa zwierząt	Krowy zdrowe (n=22)	Krowy chore (n=112)	Grupa zwierząt		
			Krowy z I st. (n=34)	Krowy z II st. (n=47)	Krowy z III st. (n=20)
Wartość względna średniego stopnia nasilenia zmian patologicznych w ścianach naczyń krwionośnych macicy	0,91	1,98	1,47	1,98	2,47

Omówienie wyników badań

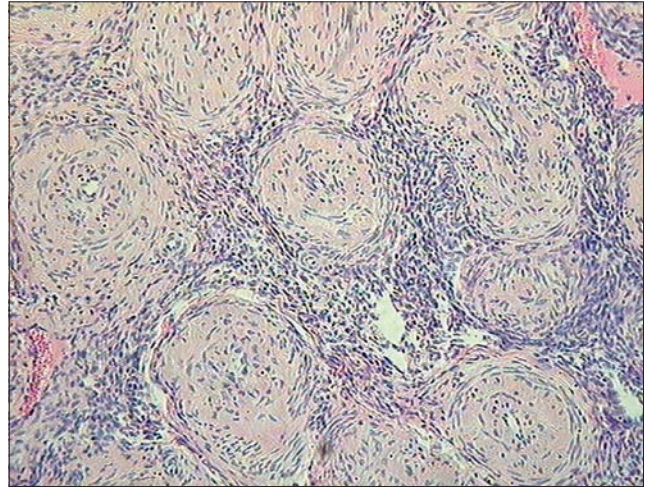
Proces włóknienia ścian naczyń krwionośnych błony śluzowej macicy jest bez wątpienia związany z upośledzeniem jej ukrwienia. Szczególne znaczenie dla przebiegu prawidłowej ciąży u krowy ma m.in. rozwój łożyska. Obecność w brodawkach błony śluzowej macicy zmian w ścianie naczyń krwionośnych może mieć zasadniczy wpływ na czynność komórek macicy związanej z procesem decidualizacji i rozwojem łożyska. W związku z tym można przypuszczać, że obserwowane u badanych krów zmiany w naczyniach krwionośnych stanowią jeden z istotnych elementów decydujących o występowaniu zaburzeń w płodności.

Włóknienie ścian naczyń krwionośnych błony śluzowej, któremu towarzyszy także włóknienie zrębu (3), należy wiązać z obecnością pierwotnych zaburzeń hormonalnych występujących w zespole *adenomyosis/endometriosis* u krowy. Uzyskane informacje wnoszą nowe dane do patogenyzy zaburzeń w płodności krów chorych na *adenomyosis/endometriosis*.

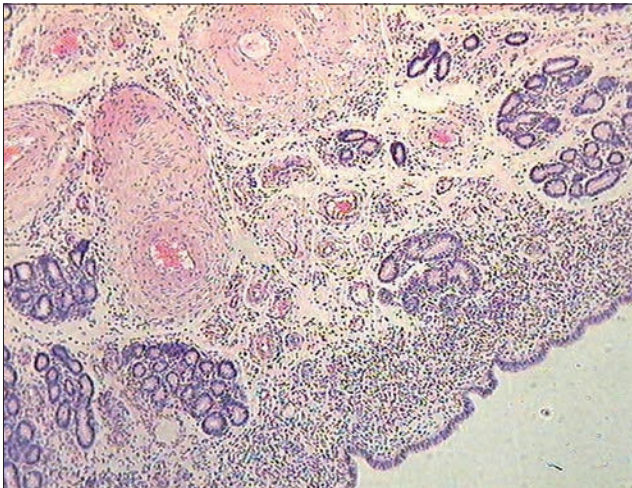
Brodawka błony śluzowej krowy jest charakterystyczną strukturą dla tego gatunku. Brodawka ta uwypuklona do światła macicy nie ma w zrębie gruczołów macicznych i jest strukturą bogato unaczynioną. Jest to związane z koniecznością dowozu z krwią substancji odżywczych do łożyska. W brodawce ma miejsce decidualizacja błony śluzowej macicy i jej progresywny rozrost postępujący wraz z czasem trwania ciąży. Fakt pierwotnego uszkodzenia ścian naczyń krwionośnych w brodawce stanowi ważny argument, który dowodzi o upośledzeniu podstawowej funkcji tej struktury w przypadku ciąży u krowy równocześnie chorej na *adenomyosis/endometriosis*.



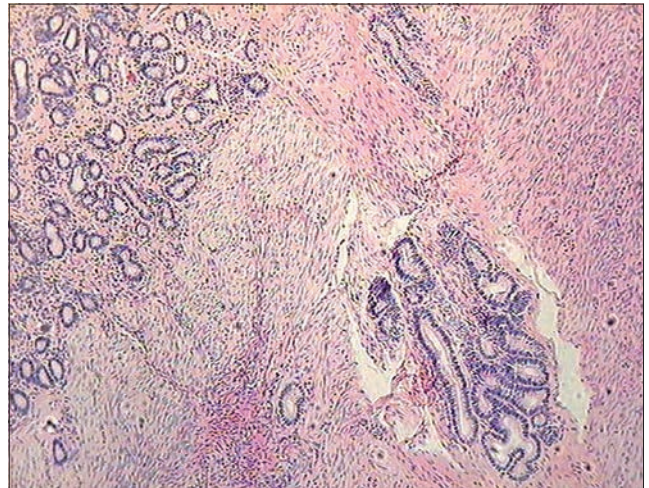
Ryc. 1. Brodawka błony śluzowej macicy krowy chorej na *adenomyosis/endometriosis*, widoczne znacznego stopnia zgrubienie ścian naczyń krwionośnych. HE × 10



Ryc. 2. Duże powiększenie zmian patologicznych widocznych w ścianach naczyń krwionośnych brodawki błony śluzowej macicy krowy, opisane na ryc. 1



Ryc. 3. Błona śluzowa macicy krowy chorej na *adenomyosis/endometriosis*. Widoczne dużego stopnia zgrubienie ścian naczyń krwionośnych, włóknienie zrębu z zanikiem gruczołów i powstawaniem skupisk określanych mianem „gniazdo gruczołowych”. HE × 10



Ryc. 4. Macica krowy, widoczne w obrębie błony mięśniowej gniazdo patologicznej tkanki endometrium, charakterystyczne dla zespołu *adenomyosis/endometriosis*. HE × 10

Ponadto wiadomo, że w omawianym zespole chorobowym, o czym nie można zapominać, są stwierdzane innego typu zmiany patologiczne w macicy i jajnikach krowy, które w zależności od fazy choroby, a zatem stopnia uszkodzenia wymienionych narządów, mogą manifestować się klinicznymi objawami zaburzeń w rozrodzie. Należy zauważyć, że dotychczas brak jest właściwych metod pozwalających na wczesne rozpoznawanie *adenomyosis/endometriosis*. W ostatnio przeprowadzonych badaniach własnych (6) wykazano obecność istotnej korelacji w rozwoju zapalenia gruczołu mlekowego z zespołem *adenomyosis/endometriosis*. Jest to bardzo ważna informacja, biorąc pod uwagę powszechnie stosowane metody leczenia *mastitis*, podyktowane przyjętą etiopatogenezą tej choroby.

Włóknienie (*fibrosis*) jest procesem patologicznym występującym w różnych tkankach i narządach. Jest zmianą

nieodwracalną, o często nie do końca poznanim podłożu patogenetycznym, np. stwardnienie rozsiane u ludzi. Istnieje grupa badaczy zajmująca się stwardnieniem naczyń krwionośnych u ludzi, którzy wielką wagę przypisują specyficznej aktywacji komórek tłuszczowych (7). Podobne wyniki obserwacji uzyskano w macicy krowy (8).

Włóknienie ścian naczyń krwionośnych błony śluzowej macicy krowy ma miejsce w środowisku pierwotnie występujących zaburzeń hormonalnych, czego dowodem jest obecność charakterystycznych zmian patologicznych w macicy. Wierchoń (1) wykazał, że zespół *adenomyosis/endometriosis* u krów rozwija się w warunkach podwyższonego stężenia 17-beta estradiolu i alfa-inhibiny. 17-beta estradiol jest silnie działającym estrogenem. Jednak wyniki opublikowanych ostatnio badań różnych autorów wskazują na hamujące działanie estrogenów na proces włóknienia w przypadku takich chorób ludzi, jak np. zwłóknienie

torbielowate (9, 10). Obserwowane w niniejszej pracy włóknienie ścian naczyń krwionośnych macicy krowy ma bez wątpienia miejsce w środowisku podwyższonego stężenia estrogenów. Jedynym, możliwym do przedstawienia, hipotetycznym wytłumaczeniem nasilonego włóknienia zarówno zrębu, jak i ścian naczyń krwionośnych błony śluzowej macicy krów chorych na *endometriosis* jest aktywacja komórek tłuszczowych w tym narządzie, które wydzielają czynniki promujące włóknienie (11). Nie można jednak wykluczyć istnienia innych, nieznanych czynników stymulujących proces włóknienia w błonie śluzowej macicy, lecz poszukiwanie tych czynników wymaga prowadzenia dalszych badań nad etiopatogenezą tego zespołu chorobowego.

W podsumowaniu uzyskanych wyników można wyciągnąć pewne ogólne wnioski, które mogą być przydatne do prowadzenia badań nad wczesnym rozpoznawaniem zaburzeń hormonalnych u krów, bowiem

skutki tych zaburzeń, w miarę upływu czasu, prowadzą do poważnego, nieodwracalnego uszkodzenia narządów rozrodczych i gruczołu mlekowego (6).

Uzyskane wyniki pozwalają na stwierdzenie, że stopień włóknienia ścian naczyń krwionośnych brodawki błony śluzowej macicy jest markerem stanu zdrowia całego narządu. Wniosek ten wynika z występowania korelacji między rozwojem zmian patologicznych charakterystycznych dla *adenomyosis/endometriosis* a stopniem nasilenia zmian chorobowych w naczyniach krwionośnych błony śluzowej macicy.

Piśmiennictwo

1. Wierzchoń M.: *Adenomyosis macicy krów a struktura jajników oraz stężenie estradiolu, progesteronu i inhibiny w surowicy krwi obwodowej*. Praca doktorska, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, Warszawa 2013.
2. Jones T.C., Hunt R.D., King N.W.: Genital system. W: *Veterinary Pathology*. 6th Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore 1997.
3. Katkiewicz M., Wierzchoń M., Boryczko Z.: Zapalenie błony śluzowej macicy krów chorych na endometriozę. *Życie Wet.* 2011, **86**, 614–617.
4. Katkiewicz M., Wierzchoń M., Boryczko Z.: Adenomyosis macicy krów – ukryta przyczyna niepłodności. *Med. Weter.* 2005, **61** 1378–1381.
5. Petrie A., Watson P.: *Statistics for Veterinary and Animal Science*. 2nd ed., Blackwell Publishing Ltd., Oxford 2006.
6. Katkiewicz M., Witkowski M.: Zmiany histopatologiczne w strukturze sieci jajników u krów z adenomiozą macicy i przewlekłym zapaleniem gruczołu mlekowego. *Życie Wet.* 2014, **89**, 1014–1019.
7. Theoharides T.C., Cochrane C.D.: Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J. Neuroimmunol.* 2004, **146**, 1–12.
8. Katkiewicz M.: Proliferacja komórek tucznych w chorobach macicy krowy. *Życie Wet.* 2012, **86**, 510–513.
9. Coakley R.D.: 17-beta-estradiol inhibits Ca²⁺ dependent homeostasis of airway surface liquid volume in human cystic fibrosis airway epithelia. *J. Clin. Invest.* 2008, **118**, 4025–4035.
10. Saint-Criq V., Harvey B.J.: Estrogen and cystic fibrosis gender gap. *Steroids* 2014, **81**, 4–8.
11. Kempuraj D., Papadopoulou N., Stanford E.J.: Increased numbers of activated mast cells in endometriosis lesions positive for corticotropin-releasing hormone and urocortin. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004, **52**, 267–275.

Prof. dr hab. Maria Katkiewicz,
e-mail: m.katkiewicz@gmail.com