

Wielonarządowy zespół chorobowy u krów mlecznych, a niejawne klinicznie zaburzenia w stężeniach hormonów płciowych

Maria Katkiewicz

Wpływ estrogenów na regulację procesów metabolicznych zachodzących w komórkach tkanki nabłonkowej jest znany od dziesięcioleci. Zanim – wraz z rozwojem biochemii komórek – poznano bliżej mechanizm tego oddziaływania na przebieg metabolizmu w komórkach nabłonkowych, już od pierwszej połowy ubiegłego wieku podstawą oceny uszkodzenia tych procesów były zaburzenia w obrazie budowy komórek widoczne w wymazach pochwowych w przebiegu cyklu jajnikowego. Podstawową cechą pozwalającą na rozpoznanie występowania

zaburzeń w cyklu jajnikowym były nieprawidłowości w procesie keratynizacji komórek nabłonka pochwy, które w dużej mierze są wynikiem podwyższonego stężenia estrogenów. Dzisiaj wiadomo, że ten patologiczny efekt oddziaływania na komórki nabłonka pochwy jest spowodowany hamowaniem przez estrogeny fizjologicznego procesu apoptozy, który występuje w określonej fazie cyklu jajnikowego. Zjawisko to, do obecnej chwili, stanowi bardzo czuły wskaźnik występowania zaburzeń hormonalnych u samicy.

Multiple organ dysfunction syndrome in milking cows with clinically silent ovarian hormones imbalance

Katkiewicz M.

This article aimed at reviewing different types of pathologies identified in ovaries, udder and uterus of slaughtered milking cows. Microscopic examination of uterus horns revealed the lesions typical for adenomyosis/endometriosis. Simultaneously, in ovaries of those cows, various pathological changes were observed, among them the most significant in rete ovarii cells structure, the neoplastic foci with cellular metaplasia characteristic for adenoma of rete ovarii, adenocarcinoma of rete ovarii, granulosa cells tumor and PEComa. In the mammary gland, various pathological changes were found, including foci of mastitis purulenta. Presented results may suggest that lesions found in examined organs may reflect the disease syndrome in milking cows with the primary, latent clinically hormonal imbalance.

Keywords: milking cows, adenomyosis/endometriosis, ovaries, udder.

U zwierząt, z wyjątkiem gatunków towarzyszących człowiekowi, rozpoznanie zaburzeń w stężeniach hormonów płciowych z zastosowaniem kosztownych metod badania laboratoryjnego, a także nie zawsze łatwych do interpretacji ze względu na duży rozrzut osobniczy uzyskanych wartości – w praktyce są trudne do wykonania. Stąd też przypuszczalnie wynika skąpa wiedza o częstotliwości występowania tego typu zaburzeń hormonalnych u krów, a także skutku chorobotwórczej stymulacji komórek wrażliwych na to działanie, czyli posiadających swoiste receptory dla danego hormonu. Stopień uszkodzenia narządów zbudowanych z komórek ekspozowanych na patologiczną stymulację hormonalną jest głównie wynikiem czasu trwania oddziaływania tych bodźców na organizm zwierzęcia.

Wskazaniem do podniesienia tego problemu są wyniki własnych wieloletnich badań przeglądowych stanu zdrowia jajników, macicy i gruczołu mlekowego krów, które były eliminowane z hodowli z powodu zaburzeń w płodności i zapalenia gruczołu mlekowego. Choroby wymienionych narządów, które są w takim stopniu zaawansowania, że pozwalają na wykonanie rozpoznania w badaniu klinicznym, stanowią wskazanie do eliminacji krowy z hodowli. Jednak prawdziwe przyczyny pojawienia się zaburzeń chorobowych w wymienionych narządach pozostają ukryte, gdyż prawidłowe rozpoznanie wymaga wykonania badania mikroskopowego ich struktury komórkowej. W wyniku wieloletnich obserwacji mikroskopowych macic, jajników i gruczołów mlekowych krów poddanych ubojowi w rzeźni zostaną przedstawione typy zmian patologicznych stwierdzone w tej populacji zwierząt.

W macicy badanych krów, w około 99% przypadków występowało uszkodzenie struktury komórkowej charakterystyczne (patognomoniczne) dla adenomiozy/endometriozy. Choroba ta, nierzadko także występująca u kobiet, stanowi wynik bliżej nieokreślonych zaburzeń hormonalnych. Z całą pewnością jednak w tej endokrynopatii ma miejsce podwyższone stężenie estrogenów, czego wyrazem jest między

innymi patologiczna proliferacja komórek gruczołów podstawowych macicy (1, 2). Stwierdzenie obecności charakterystycznych zmian patologicznych widocznych w strukturze macicy jest więc jednoznaczne z obecnością u krowy ukrytych zaburzeń w równowadze hormonów płciowych. Jak w środowisku tych zaburzeń hormonalnych zachowują się komórki innych narządów, których funkcja, a za tym i metabolizm, są regulowane przez hormony płciowe za pośrednictwem swoistych receptorów? Problem ten zostanie poruszony w niniejszym opracowaniu.

Macica – zmiany w strukturze komórkowej typowe dla adenomiozy/endometriozy

Uszkodzenie prawidłowej struktury macicy, stanowiące wynik zaburzeń w równowadze hormonalnej, jest widoczne wyłącznie w badaniu mikroskopowym ściany narządu (2) lub w wyniku badania bioptatu błony śluzowej macicy (3). Ta ostatnio wymieniona metoda, którą można wykonać przyżyciowo w trakcie badania klinicznego krowy – pozwala bardzo precyzyjnie określić stan zdrowia narządu, z dalszym rokowaniem odnośnie do skuteczności leczenia i zdolności do rozrodu. Natomiast cechą patognomoniczną dla adenomiozy/endometriozy jest widziana w wycinku całej ściany narządu proliferacja gruczołów podstawowych błony śluzowej. W związku z tym, że to badanie można wykonać po uboju krowy, należy zwrócić uwagę, że ocena stanu zdrowia macicy na podstawie badania wycinka błony śluzowej jest bardziej skomplikowana i wymaga pewnego doświadczenia ze strony patologa. W badanym materiale uzyskanym metodą biopsji pobiera się tylko część powierzchowną błony śluzowej macicy i na podstawie obrazu jej struktury mikroskopowej należy wnioskować o stanie zdrowia narządu. Ponieważ zmiany chorobowe występujące w syndromie adenomiozy/endometriozy dotyczą także uszkodzenia komórek zrębu i naczyń krwionośnych błony śluzowej macicy, wobec tego występują równolegle z wyżej wspomnianą proliferacją gruczołów podstawowych (4). W związku z tym mogą być dostrzeżone w bioptacie, w którym ocenia się część funkcjonalną błony śluzowej. Szczegółowy opis tych zmian patologicznych jest w przygotowaniu do publikacji.

Jajniki – zmiany w strukturze komórkowej towarzyszące adenomiozie/endometriozie

W rozwoju embrionalnym jajników wyróżnia się 2 linie komórek: komórki germinatywne, czyli macierzyste dla oocytów oraz wywodzącą się z śródnercza (mesonephros) pozostałą część struktury gonady. Ten podział jest ważny dla zrozumienia zróżnicowania funkcjonalnego występującego w komórkach dojrzałej gonady. Oocyt, aby nastąpiło jego zróżnicowanie z osiągnięciem dojrzałości do owulacji, wymaga interakcji z komórkami pozostałej części jajnika. Uszkodzenie funkcji komórek stanowiących środowisko dla oocytów zawsze będzie powodem uszkodzenia i obumierania komórki jajowej. Dla klinicysty proces ten jest czytelny w postaci zaburzeń w rozwoju pęcherzyków jajnikowych, a następnie w procesie luteinizacji.

Jednak należy zauważyć, że pierwotna przyczyna powstawania tych zmian chorobowych może mieć miejsce w uszkodzeniu mechanizmów regulujących interakcje między komórkami budującymi całą gonadę. W tym bardzo uproszczonym opisie zjawisk mających miejsce w przebiegu prawidłowego procesu oogenezy i folikulogenezy należy dostrzec to, co jest niemożliwe do rozpoznania w badaniu klinicznym krwi, która wykazuje objawy zaburzeń w cyklu jajnikowym oraz niepłodność.

Jakie są przyczyny uszkodzenia funkcji komórek gonady, stanowiących mikrośrodowisko dla pęcherzyków jajnikowych? Są zapewne liczne, a także mało znane. We własnych badaniach wykazano występowanie związku między obecnością różnego typu zmian patologicznych w jajnikach krów z udokumentowaną adenomiozą/endometriozą macicy. Pozwala to zaliczyć gonady do narządów objętych chorobą w tym zespole chorobowym, a zarazem określić czynnik chorobotwórczy, to jest zaburzenia w równowadze hormonalnej. Do najczęściej stwierdzanych zmian patologicznych należy zaliczyć uszkodzenie struktury komórkowej sieci jajnika. Ten typ zmian patologicznych, wobec ustalonej roli sieci jajnika w przebiegu prawidłowego procesu oogenezy i folikulogenezy (5), pozwala zrozumieć patomechanizm pojawienia się cech uszkodzenia tego procesu w jajnikach krów chorych na adenomiozę/endometriozę. Zmiany chorobowe w strukturze sieci jajników, widoczne wyłącznie na poziomie obrazu mikroskopowego gonady, zostały szczegółowo opisane w innych pracach (6,7). Na podstawie wykonanych obserwacji można przypuszczać, że innego typu zmiany patologiczne pojawiające się w zrębie, które mogą także stanowić wyraz uszkodzenia przebiegu procesu oogenezy i folikulogenezy, to ogniska ziarniszczaka. Ziarniszczak u badanych krów występował w formie mikroogniskowej, a więc niemożliwej do stwierdzenia w badaniu klinicznym jajników krwi. Ponadto na szczególne podkreślenie zasługuje często stwierdzane występowanie w jajnikach krów chorych na adenomiozę/endometriozę ognisk PEComa. Ten nieznan dotychczas typ guza był u badanych krów obserwowany w postaci mikroskopowej wielkości ognisk. Rozwój tego nowotworu, jak i występowanie, jest całkowicie nieznan u zwierząt. Został po raz pierwszy stwierdzony w jajnikach krów mlecznych chorych na adenomiozę/endometriozę.

Gruzoł mlekowy – zmiany w strukturze komórkowej towarzyszące adenomiozie/endometriozie

Uszkodzenie komórek gruczołowych i zrębu gruczołu mlekowego krów chorych na adenomiozę zostało przedstawione w uprzednio opublikowanych pracach (8). Fakt ten pozwala na zaliczenie gruczołu mlekowego krwi do narządu, w którym także rozwijają się zmiany chorobowe wynikające z zaburzeń hormonalnych, a za tym nieprawidłowej stymulacji hormonalnej wrażliwych komórek. Jak zwykle, pierwsza faza uszkodzenia komórek narządu manifestuje się w postaci zaburzeń funkcjonalnych, które w pewnym stopniu można dostrzec w badaniu klinicznym.

W badanych gruczołach było to zaleganie mleka (9), przy równoczesnej obecności zmian patologicznych widocznych w badaniu mikroskopowym tkanki gruczołowej. Te zmiany chorobowe stanowiły uzasadnienie obserwowanych w gruczole patomorfologicznych cech zaburzeń czynnościowych. Z drugiej strony, uszkodzona struktura komórkowa gruczołu i zaleganie mleka predysponuje do namnażania się bakterii występujących w środowisku życia krwi. Zakażenia te, mające charakter wstępujący, drogą przewodu strzykowego, prowadzą do rozwoju *mastitis purulenta*. Jest to kolejna jednostka chorobowa, której etiopatogenezę można wiązać z obecnością u krwi zespołu chorobowego adenomiozy/endometriozy.

Nabłonek wielowarstwowy płaski rogowaciejący – zaburzenia metabolizmu towarzyszące adenomiozie/endometriozie

Jak wspomniano na wstępie, pierwsze obserwacje dotyczące roli estrogenów w regulacji metabolizmu komórki wykazano w badaniach wymazów cytologicznych nabłonka pochwy. W dzisiejszej dobie postęp w poznaniu komórkowych procesów biochemicznych pozwala na bliższe określenie charakteru mechanizmu uszkodzenia metabolizmu komórki nabłonka polegającego na hamowaniu procesu apoptozy. Zjawisko to występuje we wrażliwych komórkach nabłonka wielowarstwowego płaskiego rogowaciejącego. Apoptoza, czyli zaprogramowana, fizjologiczna śmierć komórki stanowi wyraz zachowania równowagi komórkowej w danej tkance, co równocześnie oznacza gwarancję stanu zdrowia i jej prawidłowej struktury i funkcji. Wiadomo, że w opisywanym zespole chorobowym ma miejsce podwyższone stężenie estrogenów u kobiet, a także u krów mlecznych (1). Ten fakt, mimo braku szczegółowych badań na ten temat, nakazuje zwrócić uwagę na możliwość występowania także w tym zespole uszkodzenia komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego rogowaciejącego. Jakże to może mieć aplikacje kliniczne? W pierwszym rzędzie wydaje się, że konieczne jest zwrócenie uwagi na możliwość obecności związku między adenomiozą/endometriożą krwi mlecznej a występowaniem zaburzeń w procesie keratynizacji nabłonka skóry w okolicy otworu strzykowego zewnętrznego, a także z chorobami racic. W obu tych jednostkach chorobowych ich etiopatogeneza nie jest do końca wyjaśniona. Wobec braku szczegółowych badań nad tym ważnym problemem chorobowym występującym w hodowli bydła przedstawiony mechanizm uszkodzenia komórek nabłonka wielowarstwowego skóry ma wyłącznie charakter hipotetyczny. Rozważanie to stanowi wynik wprowadzenia pewnej analogii w działaniu chorobotwórczym estrogenów na komórki nabłonkowe. Przedstawiona hipotetyczna sugestia wymaga jednak potwierdzenia wynikami dalszych badań.

Podsumowanie

W niniejszej pracy przedstawiono występowanie nowego, bliżej nieznanego zespołu chorobowego, który u krów mlecznych manifestuje się klinicznie w postaci

różnych jednostek chorobowych, a pierwotnie są to bezobjawowe zaburzenia hormonalne. Nie oznacza to równocześnie, że zaburzenia w równowadze hormonów płciowych, które w tym przypadku stanowią główną przyczynę występowania tych chorób, są jedyną przyczyną w etiopatogenezie uszkodzenia komórek macicy, jajników, gruczołu mlekowego i nabłonka wielowarstwowego płaskiego rogowaciejącego. Jednak w wyżej opisanych chorobach tych narządów przyjęcie roli zaburzeń w równowadze hormonalnej jako czynnika chorobotwórczego jest uzasadnione. Jest bowiem powszechnie znany mechanizm procesów ich działania na metabolizm komórek wspomnianych narządów.

Stan zdrowia komórki, warunkujący równocześnie zachowanie prawidłowych czynności, jest regulowany przez swoiste sygnały odbierane za pośrednictwem odpowiednich receptorów. W omawianych narządach kluczową rolę odrywają hormony płciowe. Dowodem na to, co jest od dawna znane, wyrazem fizjologicznej regulacji zachowania się komórek w omawianych narządach są zmiany spowodowane zróżnicowaniem w stężeniu estrogenów i progesteronu w danej fazie cyklu jajnikowego. W stanach patologicznych, kiedy dochodzi do zaburzenia równowagi w zakresie tych hormonów – wrażliwe komórki reagują w postaci pojawienia się w ich strukturze i funkcji różnego typu zmian patologicznych. W narządzie rozwijają się procesy chorobowe, które w zależności od stopnia ich zaawansowania manifestują się w formie objawów klinicznych.

Celem przedstawienia niniejszego opracowania, które oparte jest o wyniki wieloletnich badań

mikroskopowych opisywanych narządów – jest zwrócenie uwagi lekarzy klinicystów na:

- bliższe poznanie etiopatogenezy chorób omawianych narządów;
- skuteczność leczenia objawowego niektórych jednostek chorobowych;
- koszty wynikające z stosowania nieskutecznego leczenia objawowego, przy równoczesnym braku możliwości rozpoznania istotnej przyczyny choroby przy stosowaniu rutynowych metod badania klinicznego.

Piśmiennictwo

1. Wierzczoń M.: *Adenomyosis macicy krów a struktura jajników oraz stężenie estradiolu, progesteronu i inhibiny w surowicy krwi obwodowej*. Rozprawa doktorska. Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, Warszawa 2013.
2. Katkiewicz M.: Katkiewicz M., Wierzczoń M., Boryczko Z.: *Adenomyosis krów – ukryta przyczyna niepłodności?* *Med Weter.* 2005, 61, 1378–1381.
3. Katkiewicz M., Wierzczoń M.: *Wartość biopsji w rozpoznawaniu chorób macicy krów*. *Weterynaria w Terenie* 2010, 4, 48–51.
4. Katkiewicz M.: *Włóknienie błony śluzowej macicy – przyczynek do patogenezy*. *Życie Wet.* 2017, 92, 369–370.
5. Wenzel J.G., Odent'hal S.: *The mammalian rete ovarii: a literature review*. *Cornell Vet* 1985, 75, 411–425.
6. Katkiewicz M., Witkowski M.: *Zmiany histopatologiczne w sieci jajników u krów z adenomiozą macicy i przewlekłym zapaleniem gruczołu mlekowego*. *Życie Wet.* 2014, 89, 2014–2019.
7. Katkiewicz M.: *Sieć jajnika a prawidłowa czynność gonady ssaków*. *Magazyn Wet.* 2018, 19, 73–76.
8. Katkiewicz M.: *Nowe poglądy na etiopatogenezę mastitis krów mlecznych chorych na endometriozę*. *Weterynaria w Terenie* 2016, 2, 60–65.
9. Katkiewicz M.: *Zaleganie mleka resztkowego a rozwój mastitis u krów mlecznych*. *Życie Wet.* 2016, 91, 567–568.