

SCI CELL

ODBORNÝ MAGAZÍN
WWW.SCICELL.ORG

2024

ISSN 2585-9137
Vydavateľstvo SciCell





Imunita v reprodukčnom systéme hovädzieho dobytku

Publikované 13. novembra 2023

Denis Bažány, Hana Greifová, Tomáš Jambor, Katarína Tokárová, Norbert Lukáč

Slovenská poľnohospodárska univerzita v Nitre, Fakulta biotechnológie a potravinárstva, Ústav biológie, Tr. Andreja Hlinku 2, 94 76 Nitra, Slovenská republika. Email: xbazany@uniag.sk

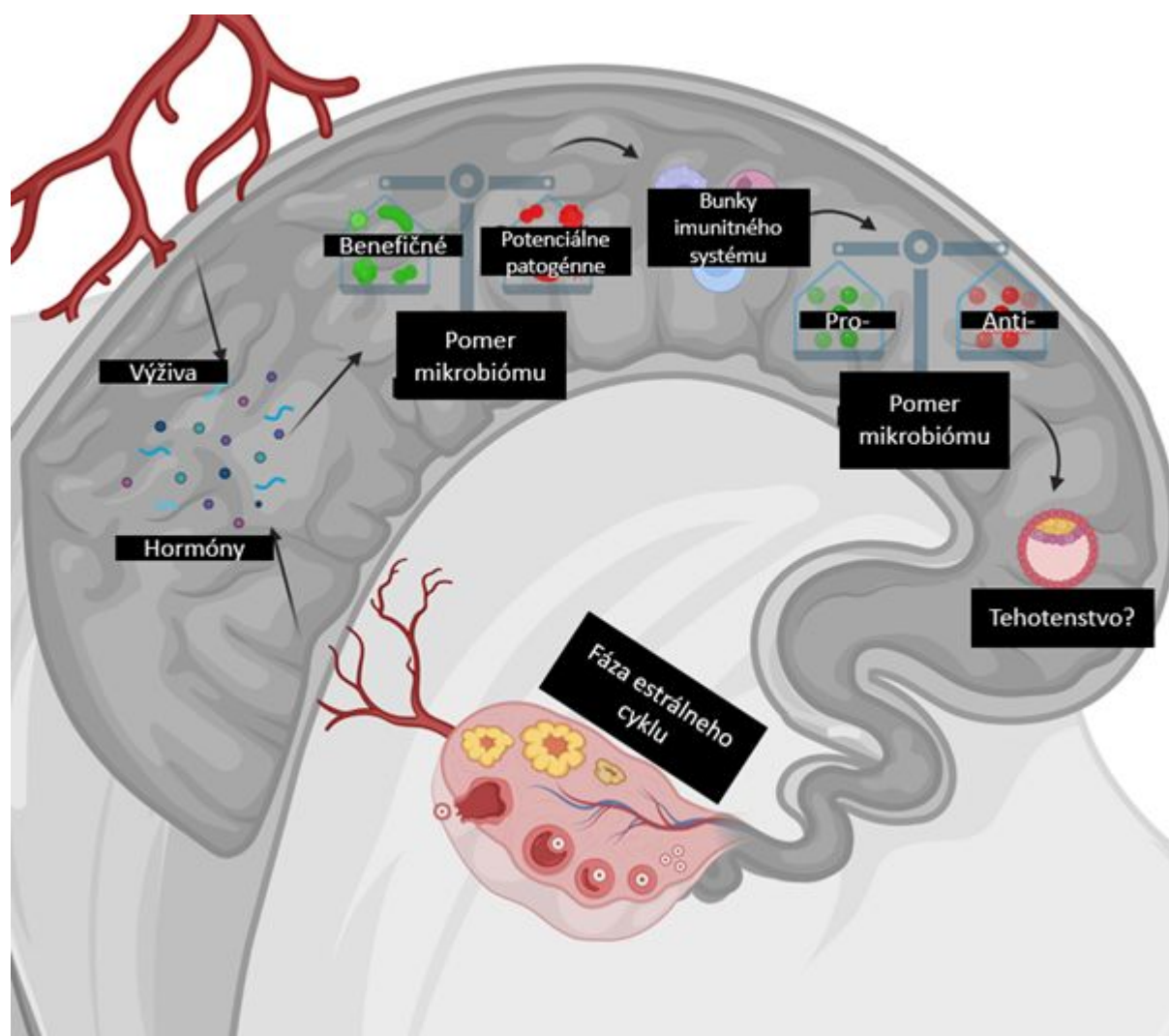
Úvod

Reprodukcia je nevyhnutnou funkciou každého živočíšneho druhu a jej realizácia závisí od komplexu vzájomne súvisiacich nervových, endokrinných, imunitných a behaviorálnych reakcií. Fyziologicky sterilné prostredie v reprodukčnom trakte je udržiavané prítomnosťou účinného obranného systému, ktorý zahŕňa fyzikálne bariéry a bunky imunitného systému. Imunologicky má reprodukčný trakt mnoho spoločných znakov so slizničným imunitným systémom nachádzajúcim sa v tkanivách vystielajúcich gastrointestinálne a dýchacie cesty. Inak tomu nie je ani v reprodukčnom systéme hospodárskych zvierat. Maternica predstavuje z imunologického pohľadu orgán, ktorý musí byť kompetentný pre zastavenie infekcie v jej počiatku. Hoci je imunosupresívne prostredie maternice pre úspešné otelenie výsostne potrebné, môže byť táto tolerancia narušená infekciou v hociktorom štádiu ťarchavosti. Z tohto dôvodu je v prípade infekcie bovinné endometrium schopné regrutovať leukocyty a produkovať cytokíny v rámci reakcie na prítomnosť neželaných mikroorganizmov. Nedostatočné reprodukčné zdravie u hovädzieho dobytku predstavuje v tomto odvetví relevantný ekonomický problém. Mikrobiálne infekcie pohlavného traktu môžu vyústiť do neplodnosti, hlavne z hľadiska narušenia funkcií maternice a vaječnikov. Výrazný pokrok v pochopení imunitných reakcií a mechanizmov rozpoznávania mikrobiálnych patogénov vrodenným imunitným systémom prebiehajúcich v reprodukčnom trakte hovädzieho dobytku prebehol vďaka vedeckej sfére za posledné desaťročia. Tieto mechanizmy vrodenej imunity nie sú dôležité len pre zahrnuté bunky imunitného systému (neutrofile a makrofágy), ale sú evidentné aj v endometriálnych a ovariálnych bunkách. Okrem toho, že mikróby alebo molekuly asociované s patogénom spôsobujú imunitnú odpoveď, spúšťajú taktiež odpoveď zápalovú. Z tohto dôvodu sú v určitom stupni schopné narušiť endokrinnú funkciu v reprodukčnom trakte samíc.

Imunita počas gravidity

Otelenie u hovädzieho dobytku zahŕňa reguláciu imunity maternice, z dôvodu uľahčenia implantácie a prežitia semialogénneho plodu. Klasický názor je, že imunita je počas gravidity potlačená aj keď sa

objavujú dôkazy, že prítomnosť niektorých imunitných a zápalových mechanizmov je kritická pre implementáciu plodu u cicavcov. Ak imunosupresívne mechanizmy spojené s graviditou pretrvávajú v endometriu po pôrode, pravdepodobne by mohli predisponovať ochorenie maternice. Niektoré úlohy imunitného systému maternice počas gravidity môžu byť v rozpore s potrebou koordinovane reagovať na patogénne organizmy v maternici po pôrode. Najviac imunologicky aktívna je subepiteliálna stróma maternice, ktorá obsahuje viac CD4+ T-Lymfocytov, B-Lymfocytov, CD14 makrofágov a žírnych buniek v porovnaní s inými oblasťami endometria a myometria. Žirné bunky majú prominentnú senzorkickú a efektorovú funkciu počas bakteriálnych infekcií u cicavcov, ale ich úloha v reakcii na vnútromaternicovú bakteriálnu kontamináciu u hovädzieho dobytku nie je jasná. Špecializované NK bunky sú v maternici dôležitým faktorom pre normálnu graviditu, ale tieto bunky nie sú na konci gestácie bežné a v endometriu hovädzieho dobytku sú zriedkavé. Z pohľadu gravidity je veľmi dôležitá rovnováha viacerých faktorov. Ide najmä o správnu a vyváženú výživu, hormonálny profil a adekvátny pomer a intenzita imunologických reakcií (obrázok č.1).



Obrázok č.1 Dôležitosť správneho pomeru nutričných a imunitných procesov v dosiahnutí úspešnej gravidity (Ault-Seay et al. 2023).

Zápalový proces

Zápal reprodukčného traktu hovädzieho dobytku nastáva, keď príde k porušeniu fyzických a funkčných bariér, čo má za následok kontamináciu a špecifickú infekciu. Kontaminácia maternice po

otelení je bežná a najzdravšie jedince sú schopné vyčistiť maternicu od baktérií v prvých 2-3 týždňoch po otelení. Špecifické pohlavné infekcie majú tendenciu byť viac prispôsobené hostiteľovi a spôsobujú zápal nižšieho stupňa. Nešpecifická bakteriálna kontaminácia endometria vo všeobecnosti vyvoláva prílev neutrofilov do kompaktnej vrstvy a lúmenu maternice. Neutrofilly uľahčene fagocytujú baktérie pomocou opsonínov v maternicovej tekutine. Žírne bunky a eozinofily môžu prispievať aj k zápalovej reakcii, ktorá môže poškodiť povrchový epitel a uvoľniť vazoaktívne látky, ktoré umožňujú únik sérových protilátok do sekrétov maternice. Zápal je duálny proces, ktorý je želaný v mnohých krokoch reprodukčného procesu. Je však škodlivý pre reprodukciu, ak je jeho intenzita zvýšená alebo sa stane pretrvávajúcim (chronický zápal). Optimalizácia úspešnosti inseminácie v tomto prípade nezávisí od potlačenia zápalovej reakcie, ale od jej regulácie. Krava musí byť v tomto bode schopná vyvinúť a zvládnuť intenzívne zápalové epizódy, a čo je ťažšie, ich rýchlo kontrolovať a zastaviť, čo je značne metabolicky komplikované *post partum*. Lepšiu reguláciu zápalu je možné dosiahnuť vhodným diétnym postupom a riadením počas prechodného obdobia so zameraním na energetickú rovnováhu, rozdielom medzi aniónmi a kationmi v strave a zásobami antioxidantov. Elegantnou stratégiou je skôr použitie imunomodulátorov ako protizápalových liekov, ako sú napríklad analógy faktora stimulujúceho kolónie granulocytov hovädzieho dobytku. Sľubný je aj genetický výber samíc s vysokými regulačnými kompetenciami imunitného systému.

Endokrinný systém ako imunomodulátor reprodukčného traktu

Endokrinný systém je jedným z najdôležitejších faktorov v reprodukčnom trakte zvierat. Produkcia B a T lymfocytov a ich počet sa menia v závislosti od štádia estrálneho cyklu. Navyše je schopnosť transportovať imunoglobulínu A (IgA) do lúmenu maternice výrazne ovplyvnená hormonálnym prostredím. Zvieratá vo folikulárnej fáze upregulujú expresiu sekrečnej zložky pre polymérny Ig receptor, ktorý je zodpovedný za transport IgA na luminárny povrch epitelu maternice. Okrem zvyšovania hladín protilátok v lúmene maternice, fyziologické dávky estrogénu zvyšujú schopnosť epiteliálnych buniek maternice prezentovať antigén T lymfocytom. Prezentácia antigénu je vo všeobecnosti obmedzená na hlavnú triedu histokompatibility (MHC) II a je taktiež hormonálne regulovaná. V normálnej bovinnej maternici sa expresia MHC II mení v priebehu cyklu, so zvýšenou expresiou tesne pred rujou. Výskyt špecifických protilátok – imunoglobulínov A, M a G bol v sekrétoch maternice dostatočne opísaný. Pohlavné ústrojenstvo kráv je charakteristické cyklickými výkyvmi v zložkách imunity. Imunitná kompetencia maternice je ovplyvnená steroidnými hormónmi, najmä estradiolom, čo zvyšuje sekrečnú zložku imunoglobulínu A a taktiež má za následok zvýšenie obsahu imunoglobulínu G v sekrétoch maternice. Tieto procesy sú taktiež sprevádzané zvýšenou aktivitou antigén prezentujúcich buniek. Endokrinné funkcie okrem toho ovplyvňujú taktiež zmeny populácií podpovrchových cytotoxických a pomocných T buniek a zmeny v expresii hlavného histokompatibilného antigénu na povrchu buniek.

Záver

Integrácia vrodenej imunity a zápalu v reprodukčnom systéme samíc sa pravdepodobne vyvinula v priebehu tisícročí. Zdá sa, že vo fyziológii reprodukcie hovädzieho dobytku dochádza k prijatiu zápalových mediátorov, zatiaľ čo vrodená imunita zostáva dôležitá pre udržanie tkanivovej homeostázy a obranu proti patogénom. U dojníc potreba kontrolovať popôrodné infekcie pohlavného traktu zdôrazňuje dôležitosť pochopenia mechanizmov, ktoré sú základom integrácie vrodenej imunity, zápalu a reprodukčnej fyziológie. Okrem toho sú tieto interakcie modulované stresom, prostredím a metabolizmom, ktoré sa pravdepodobne stanú dôležitejšími so stúpajúcou potrebou nakrmiť rozširujúcu sa ľudskú populáciu. Integrovaný prístup k pochopeniu interakcií medzi vrodenu imunitou, zápalom a reprodukciou bude dôležitý pre vývoj stratégií na udržanie zdravia a dobrých životných podmienok zvierat ako aj z pohľadu čelenia nástupu klimatickej krízy.

Podakovanie

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Tvorba nukleových stád dojníc s požiadavkou na vysoký zdravotný status cestou využitia genomickej selekcie, inovatívnych biotechnologických metód a optimálneho manažmentu chovu, NUKLEUS 313011V387, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Použitá literatúra

AULT-SEAY, Taylor B., Sarah E. MOOREY, Daniel J. MATHEW, F. Neal SCHRICK, Ky G. POHLER, Kyle J. MCLEAN a Phillip R. MYER, 2023. Importance of the female reproductive tract microbiome and its relationship with the uterine environment for health and productivity in cattle: A review. *Frontiers in Animal Science* [online]. 2023, roč. 4 [cit. 13.11.2023]. ISSN 2673-6225. Dostupné na: <https://doi.org/10.3389/fanim.2023.1111636>

COBB, S. P a E. D WATSON, 1995. Immunohistochemical study of immune cells in the bovine endometrium at different stages of the oestrous cycle. *Research in Veterinary Science* [online]. 1995, roč. 59, č. 3, s. 238-241. ISSN 0034-5288. Dostupné na: [https://10.1016/0034-5288\(95\)90010-1](https://10.1016/0034-5288(95)90010-1)

CORBEIL, Lynette B. a Robert H. BONDURANT, 2001. Immunity to Bovine Reproductive Infections. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* [online]. 2001, roč. 17, č. 3, s. 567-583. ISSN 0749-0720. Dostupné na: [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30007-4](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30007-4)

FÖLDI, J., M. KULCSÁR, A. PÉCSI, B. HUYGHE, C. DE SA, J. a. C. M. LOHUIS, P. COX a Gy HUSZENICZA, 2006. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Animal Reproduction Science* [online]. 2006, roč. 96, č. 3-4, s. 265-281. ISSN 0378-4320. Dostupné na: <https://10.1016/j.anireprosci.2006.08.006>

HANSEN, P.j., 2000. Immunology of Reproduction. V: *Reproduction in Farm Animals* [online]. B.m.: John Wiley & Sons, Ltd, s. 341-353 [cit. 9.10.2023]. ISBN 978-1-119-26530-6. Dostupné na: <https://10.1111/j.1600-0897.2010.00900.x>

HERATH, Shan, Deborah P. FISCHER, Dirk WERLING, Erin J. WILLIAMS, Sonia T. LILLY, Hilary DOBSON, Clare E. BRYANT a I. Martin SHELDON, 2006. Expression and Function of Toll-Like Receptor 4 in the Endometrial Cells of the Uterus. *Endocrinology* [online]. 2006, roč. 147, č. 1, s. 562-570. ISSN 0013-7227. Dostupné na: <https://10.1210/en.2005-1113>

KÜTHER, Katja, Laurent AUDIGÉ, Petra KUBE a M. WELLE, 1998. Bovine mast cells: distribution, density, heterogeneity, and influence of fixation techniques. *Cell and Tissue Research* [online]. 1998, roč. 293, č. 1, s. 111-119. ISSN 1432-0878. Dostupné na: <https://10.1007/s004410051103>

LEBLANC, S, 2012. Interactions of Metabolism, Inflammation, and Reproductive Tract Health in the Postpartum Period in Dairy Cattle. *Reproduction in Domestic Animals* [online]. 2012, roč. 47, č. s5, s. 18-30. ISSN 1439-0531. Dostupné na: <https://10.1111/j.1439-0531.2012.02109.x>

MARSHALL, Jean S a Dunia M JAWDAT, 2004. Mast cells in innate immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [online]. 2004, roč. 114, č. 1, s. 21-27. ISSN 0091-6749. Dostupné na: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.045>

MOR, Gil, 2008. Inflammation and Pregnancy. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2008, roč. 1127, č. 1, s. 121-128. ISSN 1749-6632. Dostupné na: <https://doi.org/10.1196/annals.1434.006>

O'NEILL, Luke A. J., 2008. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. *Immunological Reviews* [online]. 2008, roč. 226, č. 1, s. 10-18. ISSN 1600-065X. Dostupné na: doi: <https://10.1111/j.1600-065X.2008.00701.x>

PASCOTTINI, Osvaldo Bogado a Stephen J. LEBLANC, 2020. Modulation of immune function in the

bovine uterus peripartum. *Theriogenology* [online]. 2020, roč. 150, Proceedings of 19th International Congress on Animal Reproduction (ICAR), s. 193–200. ISSN 0093-691X. Dostupné na: <https://10.1016/j.theriogenology.2020.01.042>

ROSBOTTOM, Anne, Helen GIBNEY, Peter KAISER, Catherine HARTLEY, Robert F. SMITH, Rebecca ROBINSON, Anja KIPAR a Diana J. L. WILLIAMS, 2011. Up regulation of the maternal immune response in the placenta of cattle naturally infected with *Neospora caninum*. *PloS One* [online]. 2011, roč. 6, č. 1, s. e15799. ISSN 1932-6203. Dostupné na: <https://10.1371/journal.pone.0015799>

RUIZ, R., L. O. TEDESCHI a A. SEPÚLVEDA, 2017. Investigation of the effect of pegbovigrastim on some periparturient immune disorders and performance in Mexican dairy herds. *Journal of Dairy Science* [online]. 2017, roč. 100, č. 4, s. 3305–3317. ISSN 0022-0302. Dostupné na: <https://10.3168/jds.2016-12003>

SHELDON, I. Martin, James G. CRONIN, Gareth D. HEALEY, Christoph GABLER, Wolfgang HEUWIESER, Dominik STREYL, John J. BROMFIELD, Akio MIYAMOTO, Chrys FERGANI a Hilary DOBSON, 2014. Innate immunity and inflammation of the bovine female reproductive tract in health and disease. *Reproduction* [online]. 2014, roč. 148, č. 3, s. R41–R51. ISSN 1741-7899, 1470-1626. Dostupné na: <https://10.1530/REP-14-0163>

SHELDON, I. Martin, Gregory S. LEWIS, Stephen LEBLANC a Robert O. GILBERT, 2006. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* [online]. 2006, roč. 65, č. 8, s. 1516–1530. ISSN 0093-691X. Dostupné na: <https://10.1016/j.theriogenology.2005.08.021>

SHELDON, I, D NOAKES, Andrew RYCROFT, Dirk PFEIFFER a H DOBSON, 2002. Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction (Cambridge, England)* [online]. 2002, roč. 123, s. 837–45. Dostupné na: <https://doi.org/10.1530/rep.0.1230837>

SILVEIRA, Pedro Augusto Silva, W. R. BUTLER, S. E. LACOUNT, T. R. OVERTON, Carlos Castilho BARROS a Augusto SCHNEIDER, 2019. Polymorphisms in the anti-oxidant paraoxonase-1 (PON1) gene associated with fertility of postpartum dairy cows. *Theriogenology* [online]. 2019, roč. 125, s. 302–309. ISSN 1879-3231. Dostupné na: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.11.024>

THAXTON, Jessica E., Roberto ROMERO a Surendra SHARMA, 2009. TLR9 activation coupled to IL-10 deficiency induces adverse pregnancy outcomes. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* [online]. 2009, roč. 183, č. 2, s. 1144–1154. ISSN 1550-6606. Dostupné na: <https://10.4049/jimmunol.0900788>

WIRA, Charles R., John V. FAHEY, Marta RODRIGUEZ-GARCIA, Zheng SHEN a Mickey V. PATEL, 2014. Regulation of Mucosal Immunity in the Female Reproductive Tract: The Role of Sex Hormones in Immune Protection Against Sexually Transmitted Pathogens. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)* [online]. 2014, roč. 72, č. 2, s. 236–258. ISSN 1046-7408. Dostupné na: <https://10.1111/aji.12252>