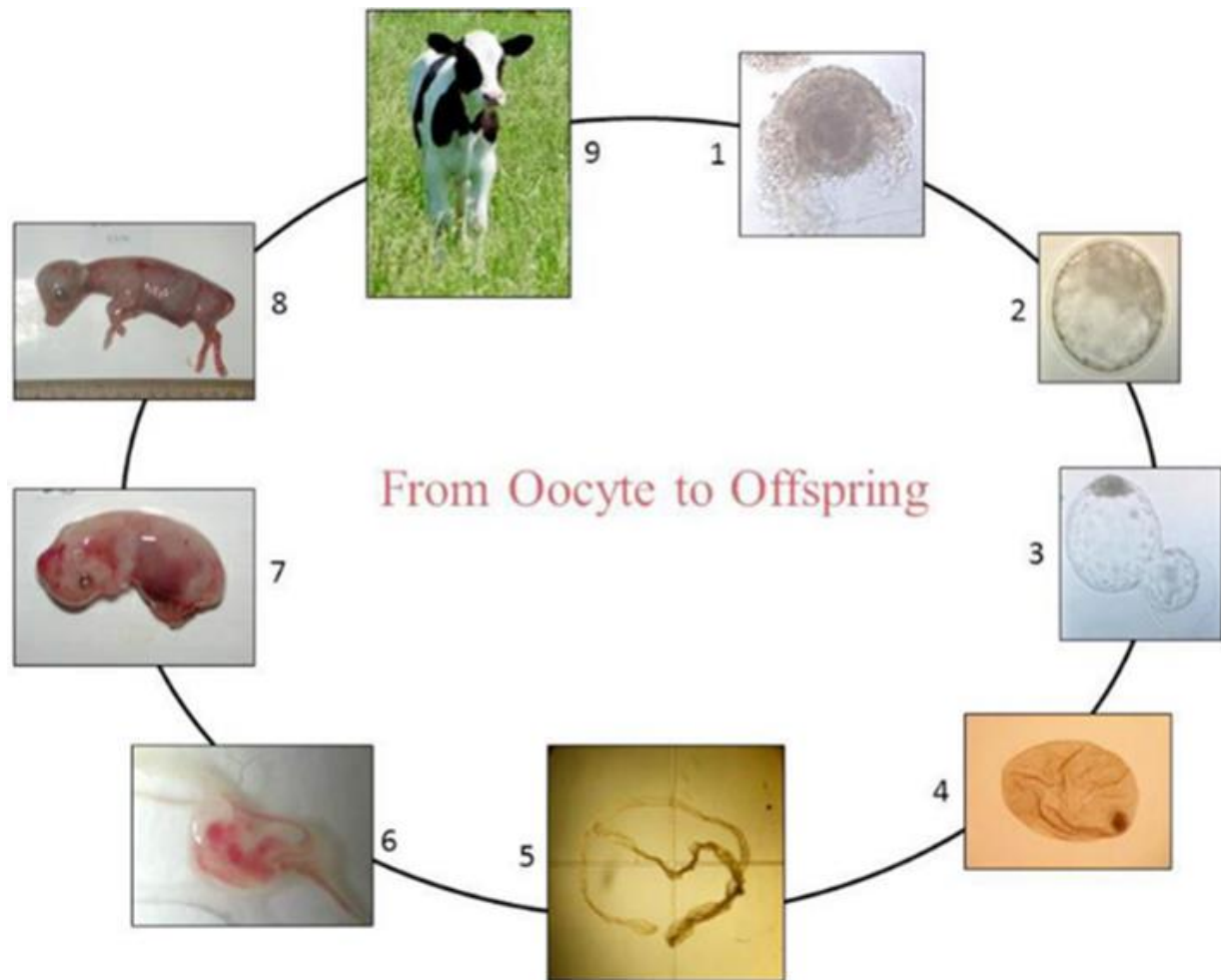


# מהלך הריון נורמלי בפרה



ד"ר שני שיינין

החקלאית

ובית הספר לוטרניריה

# על מה נדבר?

- הקדמה
- חודש ראשון-שני: שלבים הכרחיים טרום הצמדות לרחם
- חודש שני-שלישי: ההצמדות לרחם ותחילת התפתחות השליה
- מושגים: אובדן הריון בשלבי הריון שונים
- טרמסטר שני-שלישי: העובר המתפתח וגדל + השליה ותפקידיה
- ההמלטה: שינויים הורמונאליים

Table 1. Distribution of Pregnancy Failures in Cattle<sup>a</sup>

Timing or Cause	Percentage of Losses
Fertilization failure	
Male factors	10
Ovum transport, etc.	8
Embryonic	57
Lethal genes	5
Rebred by mistake	1
Placentation	
Early	4
Late	12
Fetal	3

<sup>a</sup>From Inskeep and Dailey (2005).

# למה זה חשוב?

- הבנת נקודות הכשל האפשריות בתהליך
- עיקר אובדני ההיריון בטרמסטר 1 (עד 90 יום)
- הסיכון היומי לאובדן הריון פוחת עם התקדמות ההיריון
- כמה % מפרות חלב גבוהות תנובה ממליטות לאחר הזרעה יחידה?
- נתון לשינוי: תנאי הסביבה, גנטיקה וממשק

4.2 מבכירות (משקים עם לפחות 80 מבכירות)

הערת	מקסימום	מינימום	רביעון עליון	רביעון תחתון	חציון	ממוצע	מספר עדרים	משתנה
לא הזרעו עד 150 יום מהמלטה (%)	9.5	0	2.7	0.6	1.6	1.9	142	
יצאו עד 150 יום מהמלטה (%)	25.5	1	12.2	5.2	7.8	9.2	142	
ממוצע ימים עד הזרעה ראשונה	139	76	105	93	99	100	142	
אבדן < 0.5 יח' מצ"ג מהמלטה עד 40-60 יום	87.1	7.7	65.6	37.2	51.4	50.7	103	
חוסר תאנה (%)	73.3	1.2	46.1	28.5	38.3	36.6	141	
שחלות לא פעילות (%)	31.9	31.9	16.45	7.2	12.1	13.0	128	
מתעברות בהזרעה ראשונה (%)	58.1	20.3	49.0	38.4	43.8	43.3	142	

4.3 בוגרות (משקים עם לפחות 100 בוגרות)

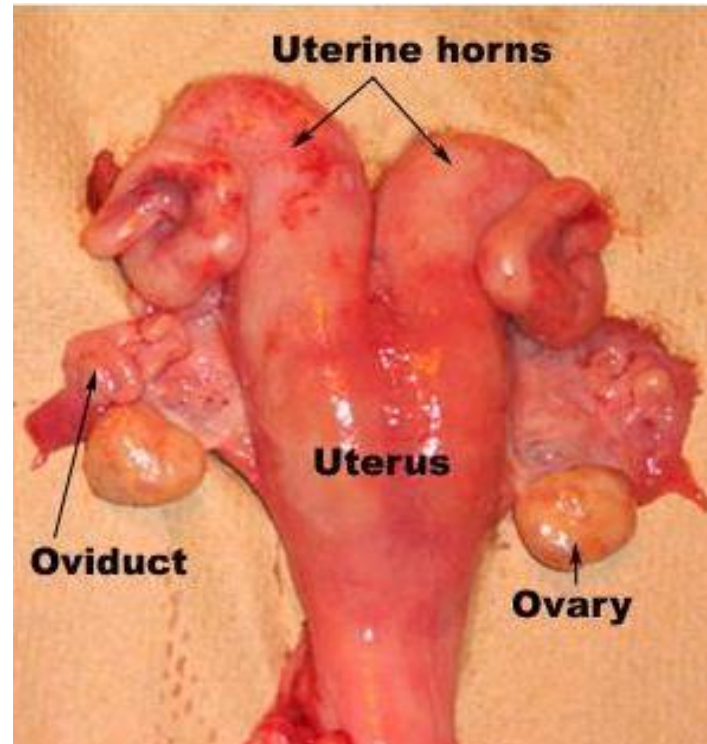
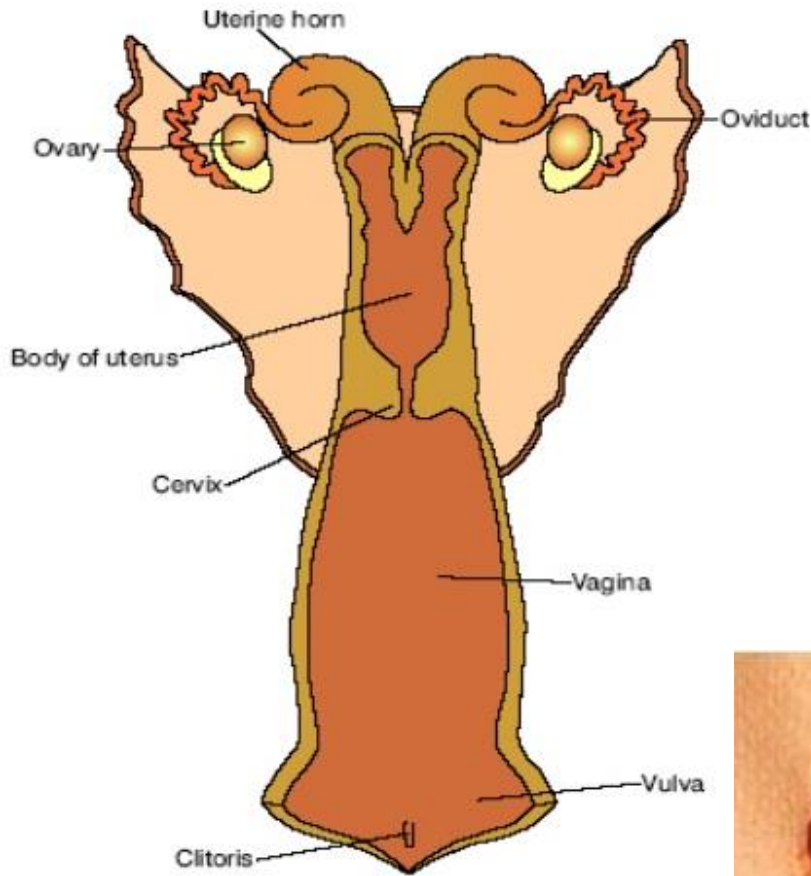
הערת	מקסימום	מינימום	רביעון עליון	רביעון תחתון	חציון	ממוצע	מספר עדרים	משתנה
לא הזרעו עד 150 יום מהמלטה (%)	21.1	0	6.8	1.9	3.7	5.0	169	
יצאו עד 150 יום מהמלטה (%)	31.1	3.7	14.3	9.3	11.4	12.1	169	
ממוצע ימים עד הזרעה ראשונה	127	70	97	83	89	90	169	
אבדן < 0.5 יח' מצ"ג מהמלטה עד 40-60 יום	96.3	28.5	74	58.8	65.7	66.0	94	
חוסר תאנה (%)	77.2	0	50.0	31.0	39.7	40.0	169	
שחלות לא פעילות (%)	39	0.4	15.3	7.2	9.8	11.5	154	
מתעברות בהזרעה ראשונה (%)	55.9	14.6	37.6	28.6	32.9	33.2	169	

6. הפלות (משקים שיתופיים, דוחות שהסתיימו בתאריכים 31/01/2015 – 31/12/2015)

מקסימום	מינימום	רביעון עליון	רביעון תחתון	חציון	ממוצע	מספר משקים	משתנה
							שיעור (rate) ל 10,000 ימי הריון
15.13	2.43	6.77	4.42	5.49	5.74	144	כלל העדר
15.67	0.00	4.87	2.55	3.47	4.05	144	עגלות
20.96	0.00	6.89	3.78	5.20	5.67	144	מבכירות
16.40	0.81	8.44	4.97	6.71	6.78	144	תחלובה 2
15.49	1.77	9.40	5.53	7.43	7.54	144	תחלובה < 2
							סיכון (% מכלל ההריונות)
18.47	3.07	8.61	5.60	7.01	7.32	144	כלל העדר
20.44	0.00	6.16	3.33	4.62	5.17	144	עגלות
24.39	0.00	8.96	5.18	6.59	7.26	144	מבכירות
20.41	1.03	10.85	6.65	8.51	8.68	144	תחלובה 2
18.11	2.38	11.91	7.09	9.25	9.41	144	תחלובה < 2

הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, המלטה

## תפקיד חלקי מערכת המין בעת הריון:



### • שחלות:

- ייצור הורמונים

- השפעה על מע' המין

### • צינור מוביל ביצים:

- סביבה מיטבית להפריה והתפתחות ראשונית

### • רחם:

- סביבה תומכת לעובר טרום הצמדות

- אתר הצמדות לעובר ותרומה אימהית לשליה

- עזרה בהמלטה

### • צוואר הרחם:

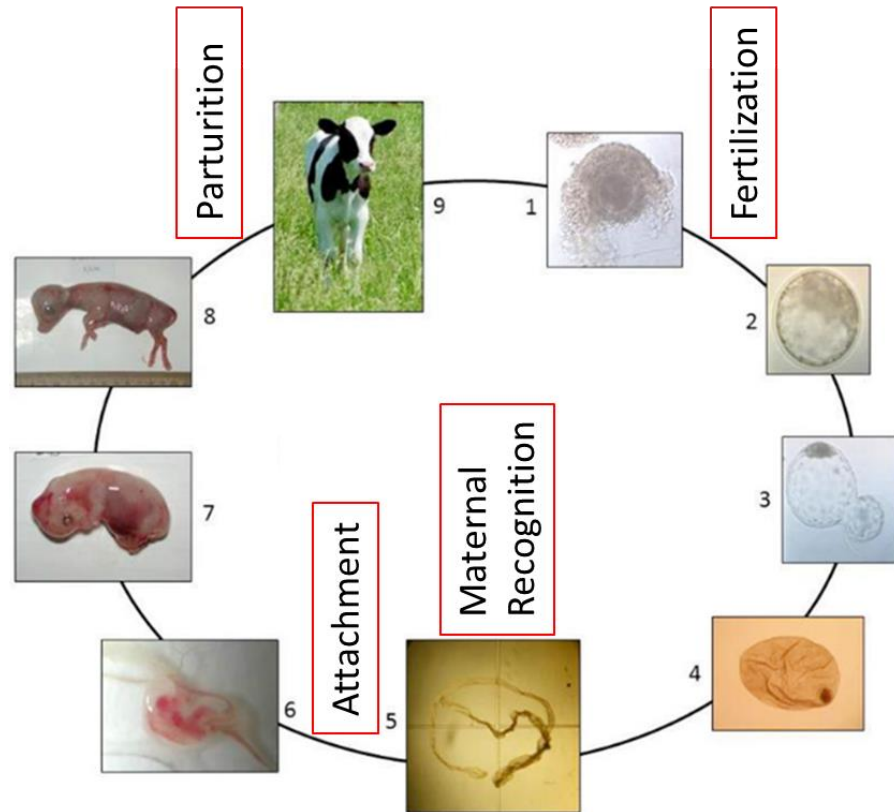
- בידוד העובר (מחסום) בהריון

- סיכוך בעת ייחום והמלטה

### • וגינה:

- סיכוך

# שלבים הכרחיים טרום הצמדות לרחם:



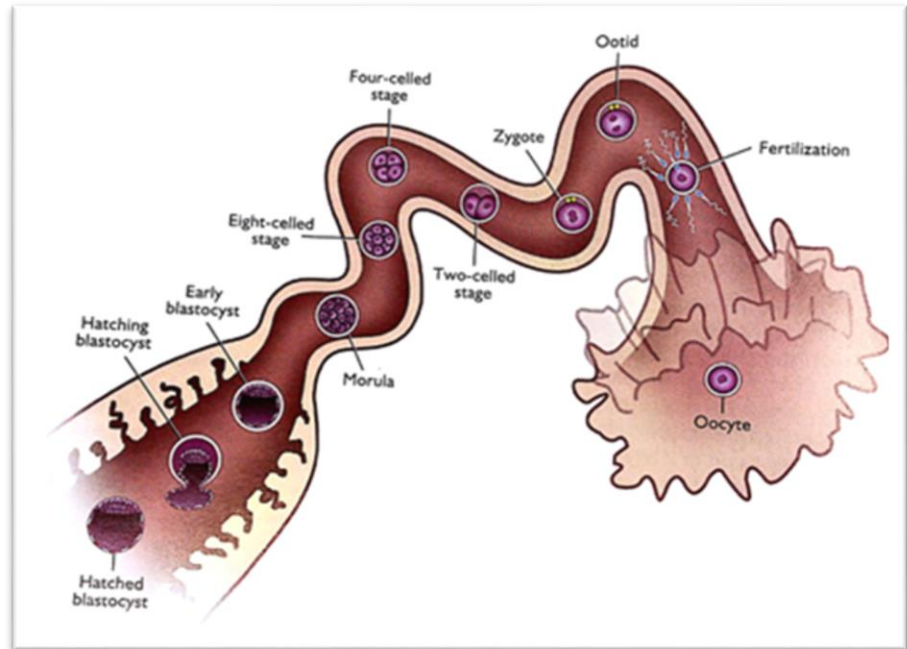
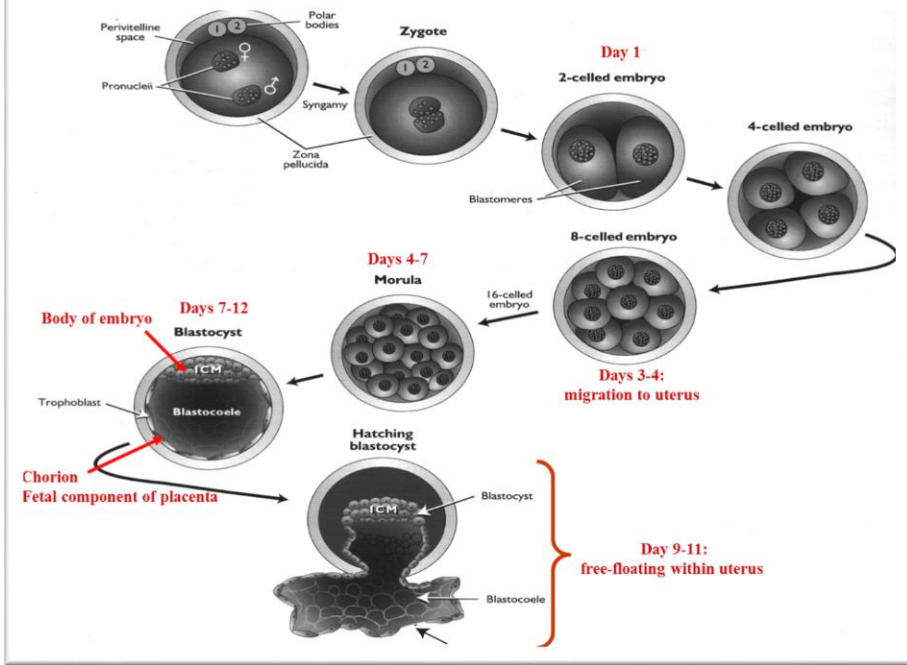
1. התפתחות ראשונית תקינה
2. עובר חופשי ברחם
3. הכרה אימהית
4. היווצרות הממברנות העובריות

**Figure 1.**

From oocyte to offspring. Most embryonic loss occurs in the period leading up to maternal recognition of pregnancy, which in cattle, occurs at around Day 16 after oestrus. 1. Immature cumulus-oocyte-complex; 2. Day 7 blastocyst; 3. Day 8 hatching blastocyst; 4. Day 13 ovoid conceptus; 5. Day 16 elongated conceptus; 6. Day 25; 7. Day 45; 8. Day 75; 9. Newborn.

הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, המלטה

# 1. התפתחות ראשונית של העובר:

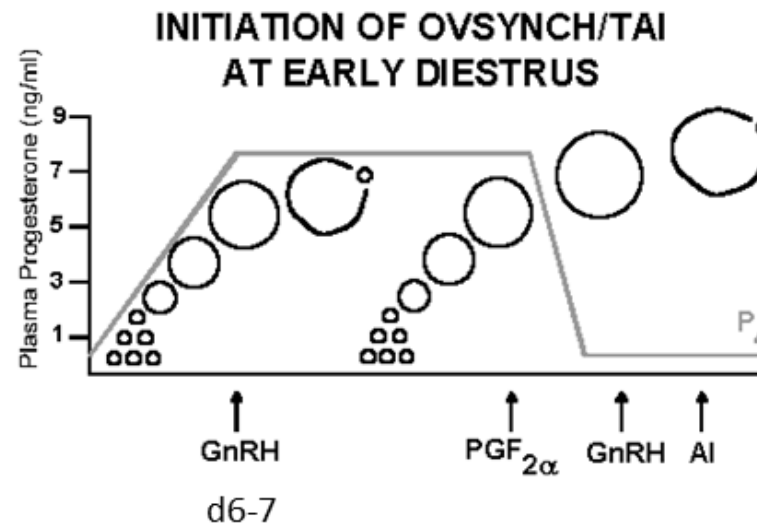


- חלוקת תאים מתוזמנת (cleavage)
- בהתחלה: mRNA וחלבוני האם מהביצית
- מעבר לתרגום הגנום העוברי
- Oviduct: מספק חו' אמינו, תוצרי אנרגיה, ריכוז יונים
- אבנורמליות כרומוזמלית

• 0-7d: 10-50% מההריונות הפוטנציאליים אובדים

• גורמי סיכון בפרות חלב:

- עקת חום (איכות ביצית)
- אובדן מצ"ג לפני הזרעה
- מחלות המלטה וסביבת הרחם

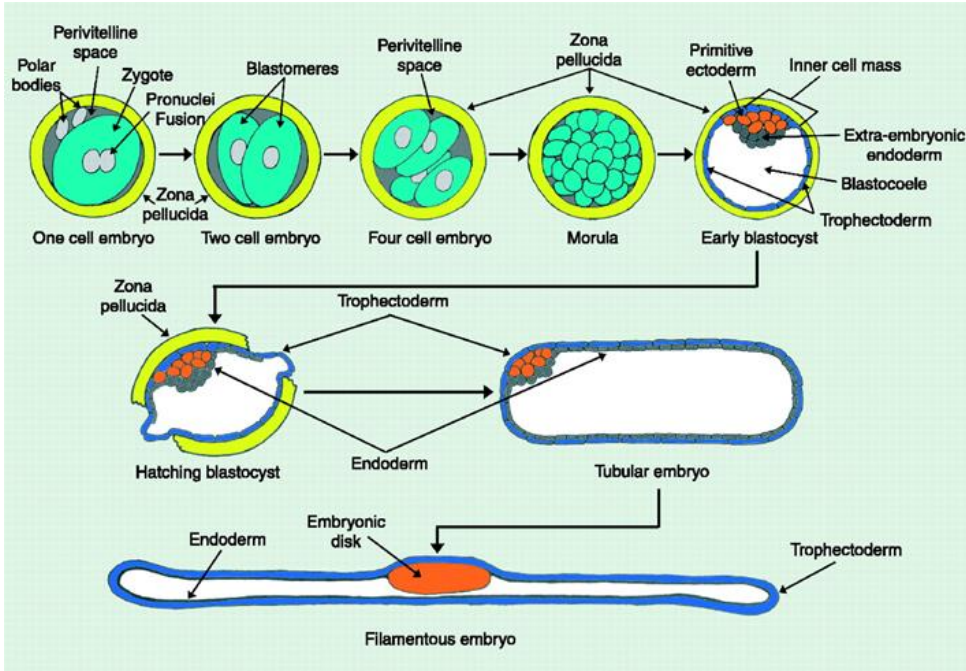


- גודל/גיל הזקיק
- רמת P<sub>4</sub> נמוכה

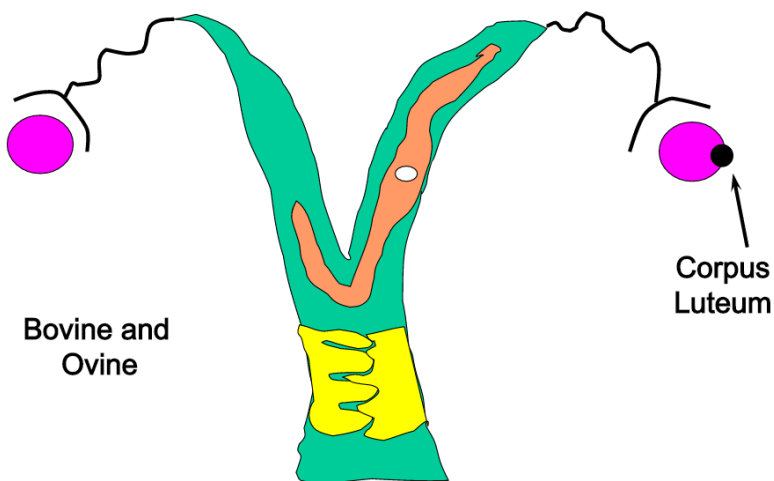
הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, המלטה

## 2. עובר חופשי ברחם:

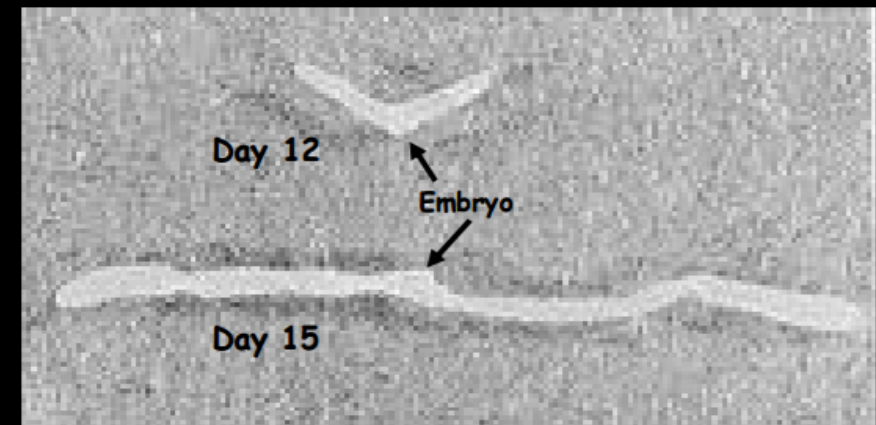
- בקיעת הבלסטוציט
- תחילת התמיינות
- התארכות העובר (פי 200 ב-3 שבועות)



### Uterine Location of Elongating Ruminant Blastocyst



### Bovine Conceptus Development



From Garrett et al. 1988; J. Reprod. Fert. 84:437-44

## 2. עובר חופשי ברחם:

- הישרדות והתפתחות העובר
- תלויה בדו-שיח מורכב בין העובר לאם
- הפרשת פקטורי בקרה מהעובר (ביטוי גנים):

bIFN $\tau$

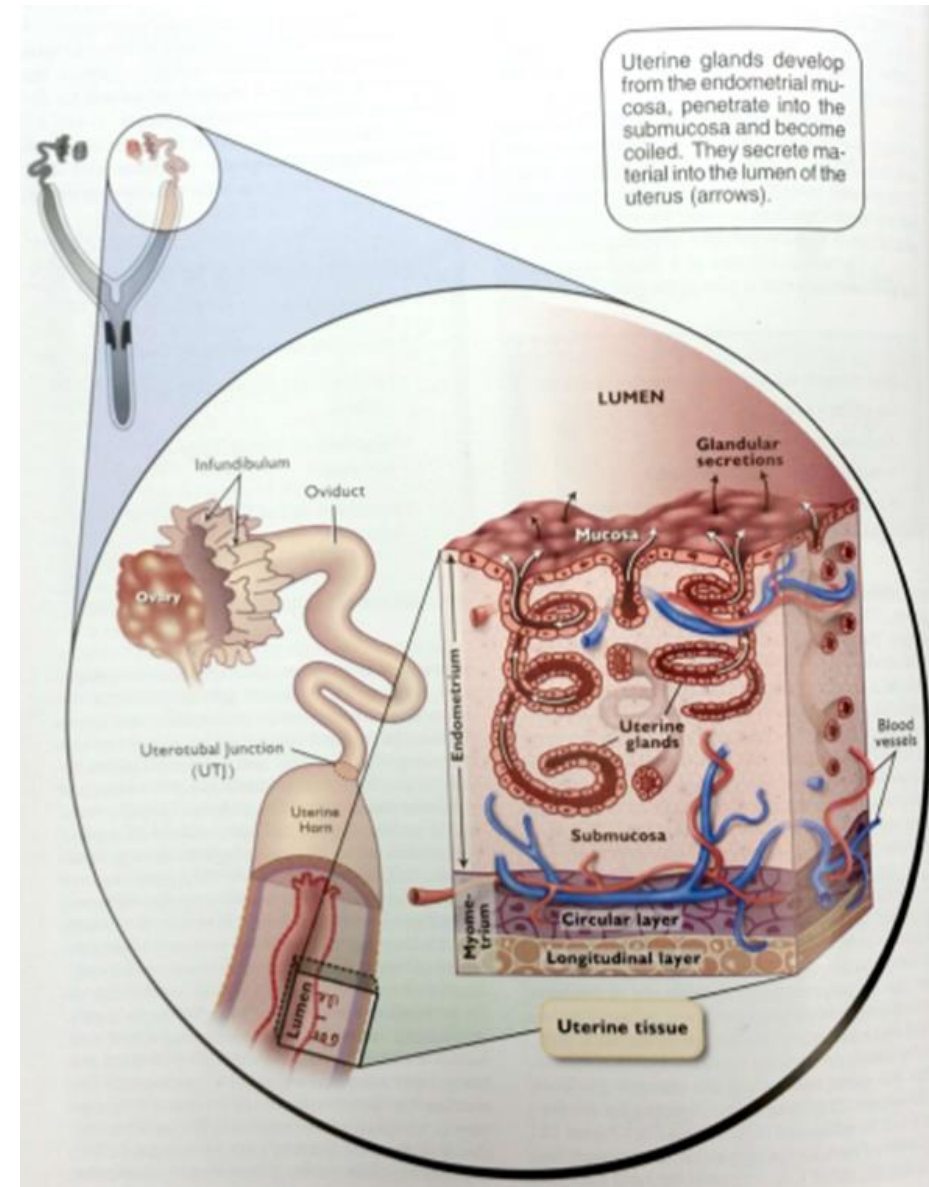
- עירור האנדומטריום ובלוטות הפרשה:

1. הפרשת חו' אמינו, GF לחלל הרחם להזנת העובר

2. מניעת פעילות מע' החיסון האמהית כנגד העובר

- תפקוד תאי האנדומטריום תלוי ברמות P<sub>4</sub>

- 7-28d: אובדן של כ- 20-40% מההריונות





הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, המלטה

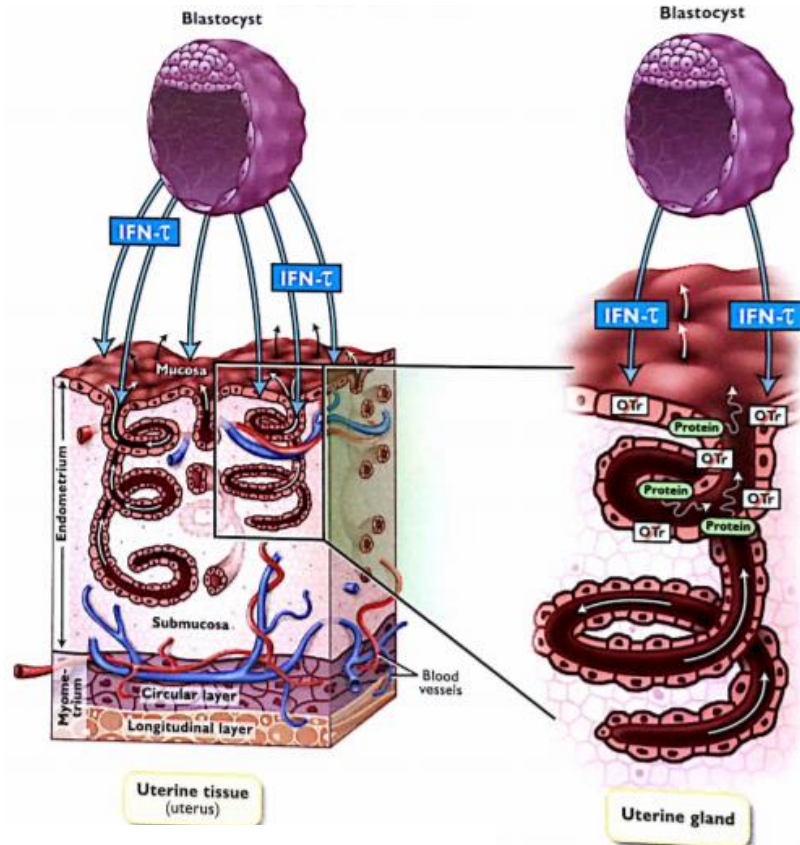
## 3. הכרה אימהית:



מה זה???

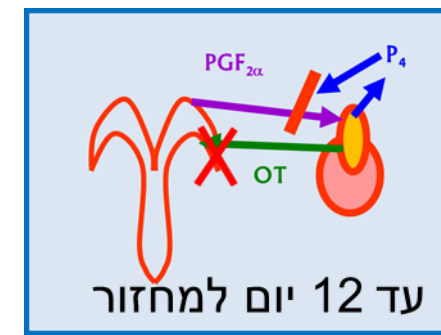
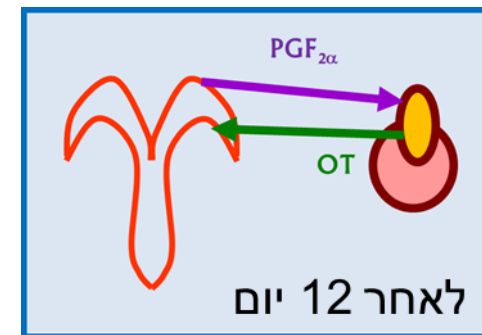
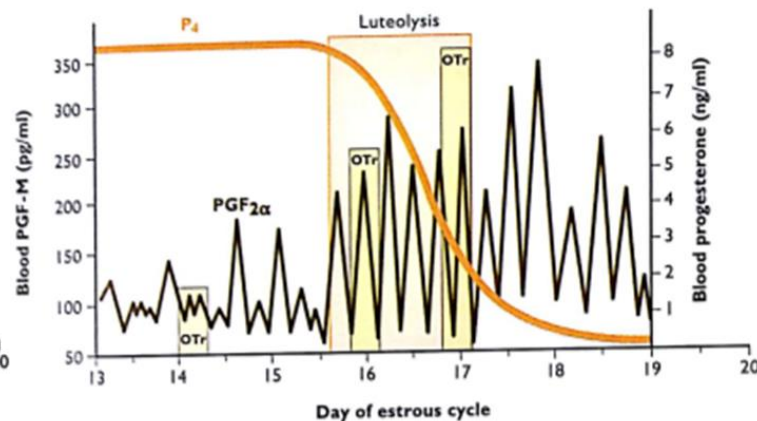
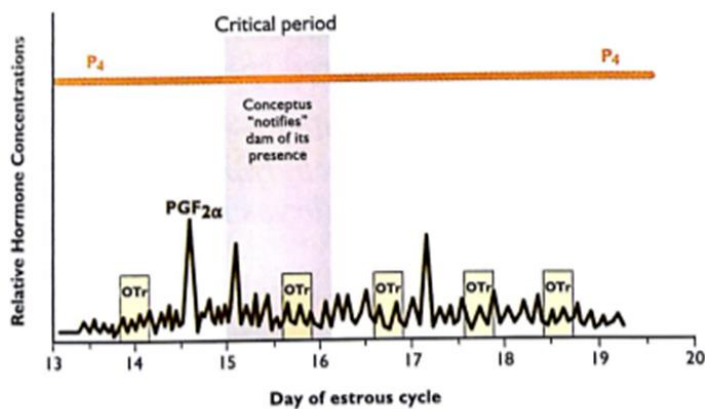
### 3. הכרה אמהית

- מניעת פרוק הגוף הצהוב
- סיגנל ביוכימי מתוזמן מהעובר
- $15-16$  bIFN $\tau$  ימי הריון
- מעכב ייצור רצפטורים לאוקסיטוצין
- "אין" אוקסיטוצין - אין ייצור  $PGF_{2\alpha}$
- רמת  $P_4$  נשמרת גבוהה וקבועה



Conceptus Present

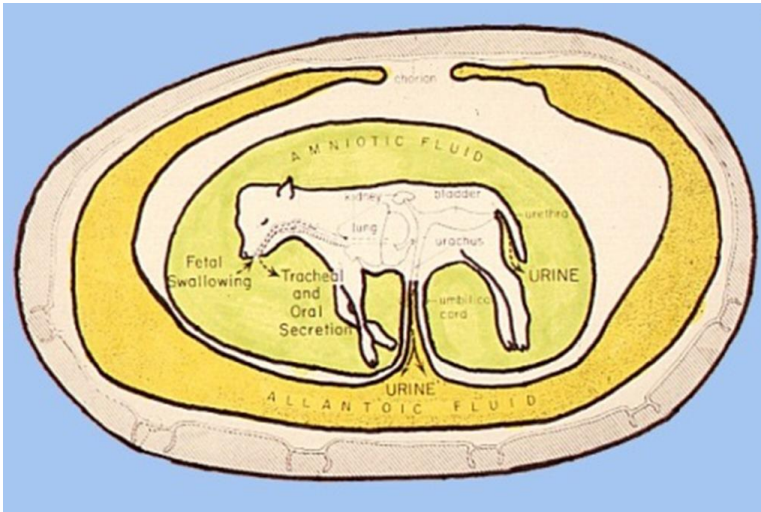
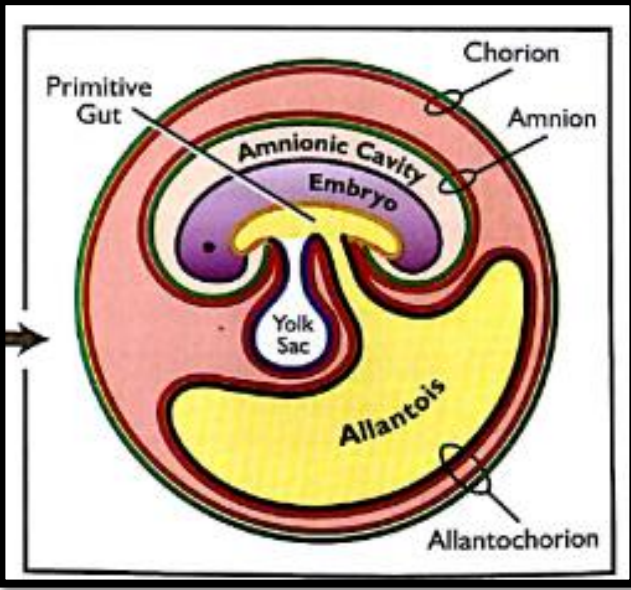
No Conceptus Present



הקדמה, **חודש 1-2**, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, המלטה

## 4. היווצרות ממברנות עובריות:

- שלב חיוני לקראת ההצמדות לרחם
- **Yolk sac**: מקור הזנה ראשוני, ספיגת הפרשות האנדומטריום
- **אמניון**: נוזל צמיג, כרית הגנה, סיכוך להמלטה, ריאות ומע' עיכול
- **אלנטואיס**: יוצר את הטבור, אספקת כ"ד, מתחברת לכוריון, מאגר לפסולת העובר
- **כוריון**: ממברנה חיצונית, חיבור ישיר לרחם, מעבר חומרים

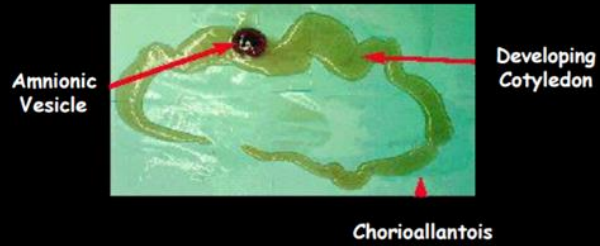


הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, המלטה

# תחילת ההצמדות לרחם:

- אפוזיציה, הצמדות, התחברות
- חיבור ראשוני: 25 יום, חיבור מלא: 40 יום
- שינוי באופן הזנת העובר
- היווצרות שליה קוטילדונית
- החלק העוברי: Fetal cotyledon
- החלק האמהי: Caruncular Chorionic villi
- 28-60 d: אובדן של כ- 12% מההריונות

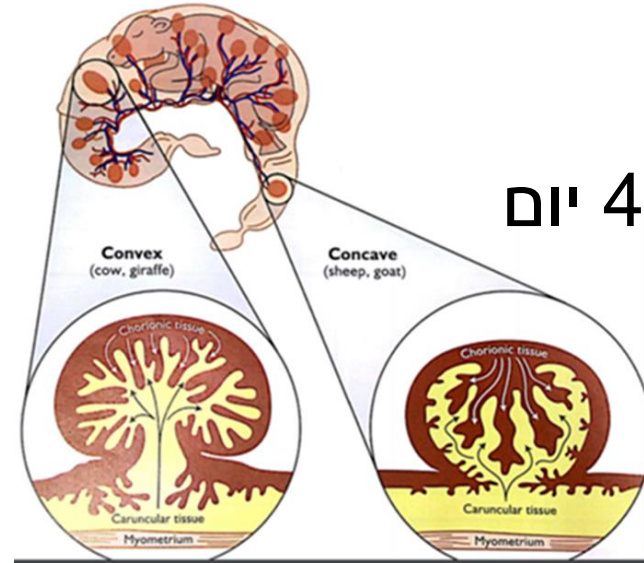
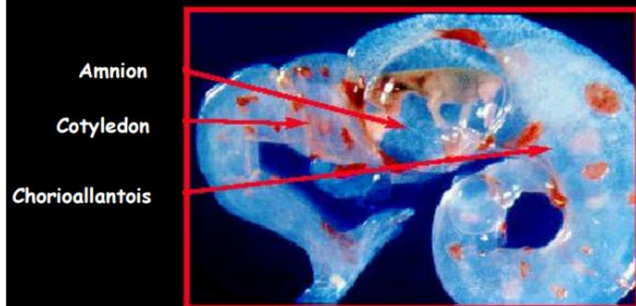
## Day 27 Bovine Placenta



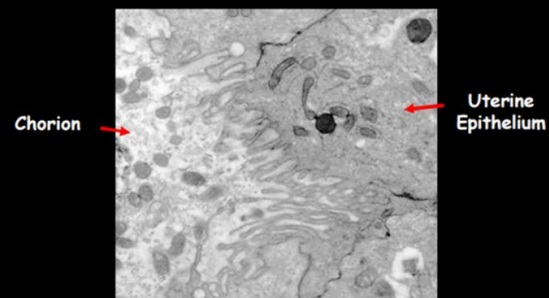
## Day 30 Bovine Placenta



## Day 45 Bovine Placenta



## Microvillus Attachment between Chorion and Uterine Surface Epithelium



הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, המלטה

## לאחר ההצמדות:

60 days



105 days

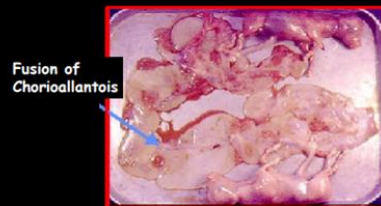
- התרבות והתפתחות הקוטלודונים
- מספקים שטח מגע רחב (130 m<sup>2</sup>)
- גידול במסת המברנות העובריות
- מעבר נוטרייטים מהאם ופסולת מהעובר
- ייצור חלבונים, הורמונים, GF ו בשליה
- המשך גדילת העובר
- 60-90 d: אובדן של כ- 1-3% מההריונות
- גורמי סיכון: תאומים בייחוד באותה קרן רחם

Bovine Day 70 - Twin Pregnancy



Photograph courtesy of Dr. Robert P. Wettemann

Bovine Twins



Photograph courtesy of Dr. Robert P. Wettemann

# מושגים: אובדן הריון

**Embryo**: > 45 יום

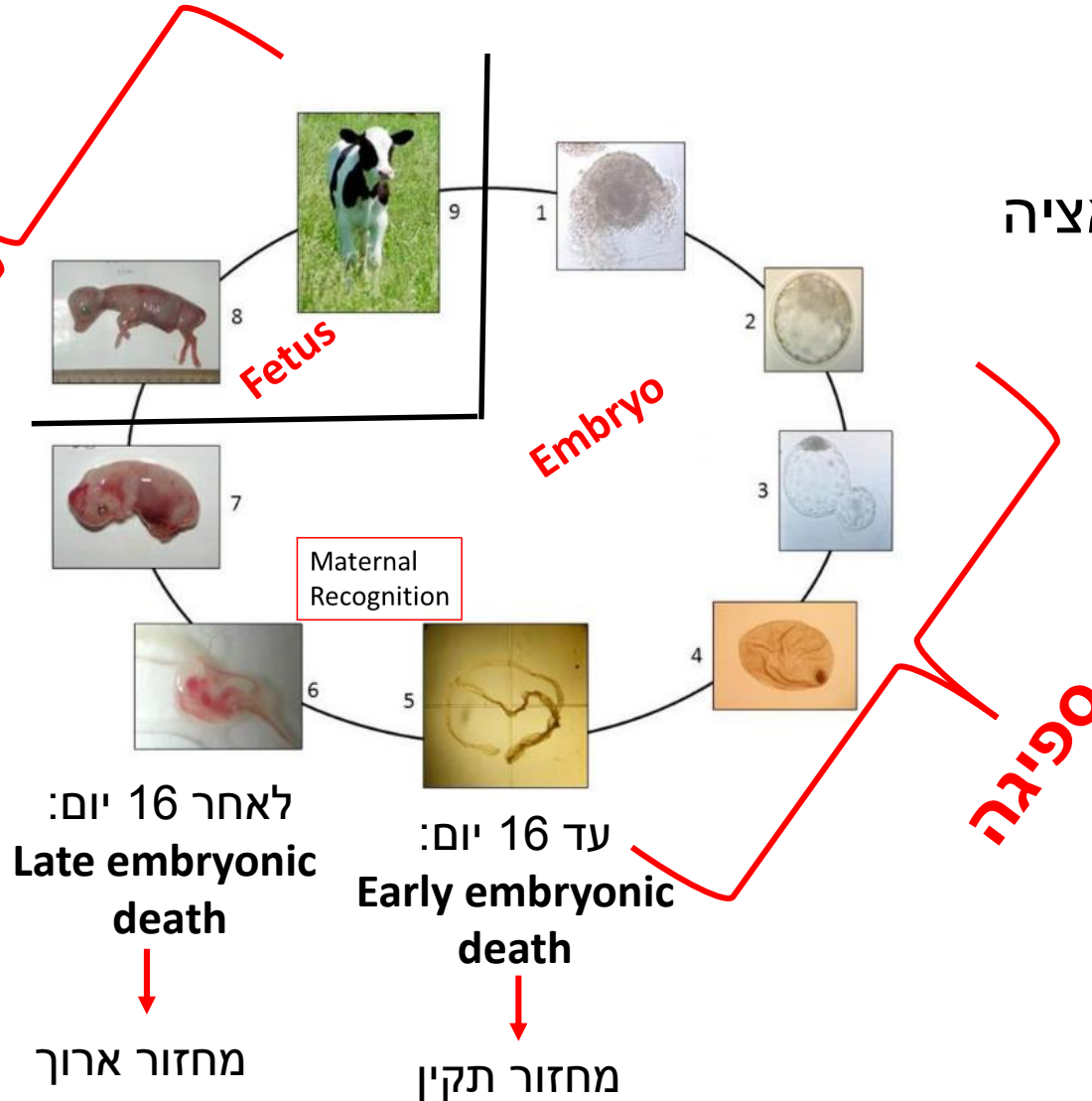
מראה לא ספציפי למין  
לפני השלמת דיפרנציאציה

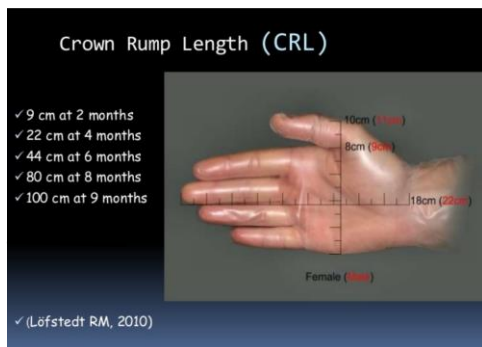
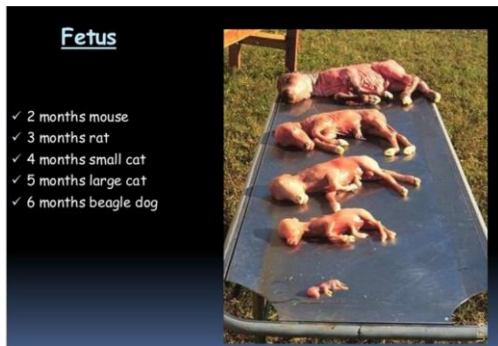
\*דיפרנציאציה:  
יצירת 3 שכבות הגוף (germ layers)  
יצירת שליה  
יצירת איברים

**Fetus**: < 45 יום

מראה ספציפי אופייני למין  
לאחר השלמת דיפרנציאציה

הפלה:  
גלויה/סמויה



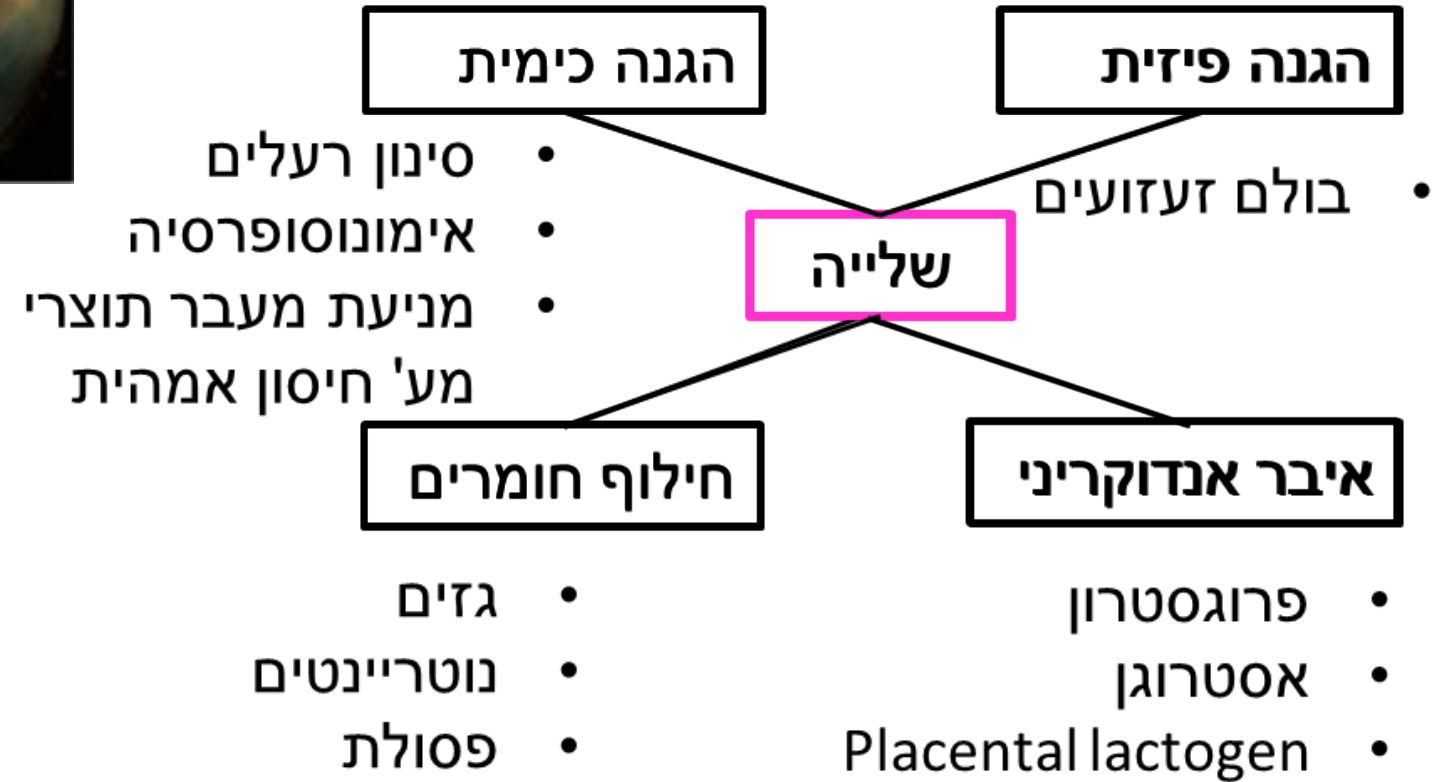
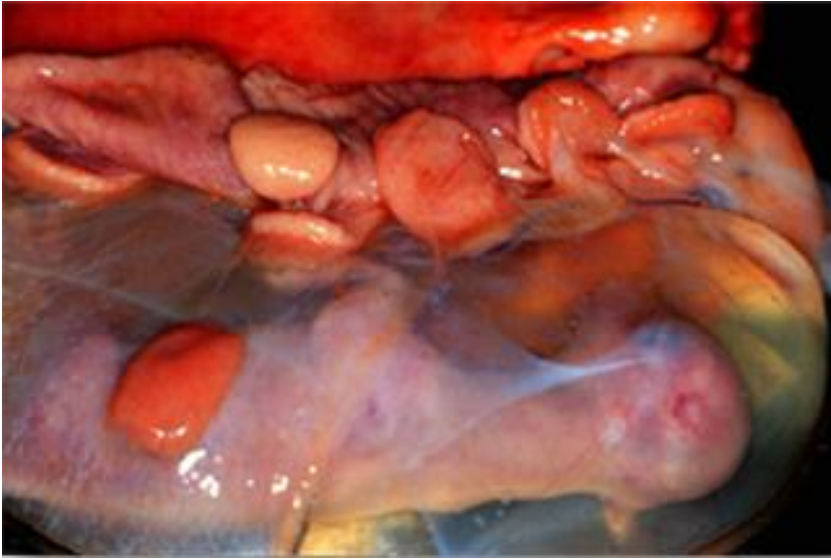


הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, **טרמסטר 2-3**, המלטה

# המשך התפתחות העובר:

שינויים מורפולוגיים	תוספת משקל יומית (gr)	משקל (kg)	מתאים בגודל ל-	אורך העובר (cm)	חודש בהריון	ימי בהריון
ניצני טלף, הסטרנום והחיר סגור		0.01-0.03	עכבר	6-8	2	60
סקרוטום, היווצרות מטריקס העצם, קיבות	10~	0.2-0.4	חולדה	13-17	3	90
טלפיים ברורות, ייצור שיניים, ריסים	25	1-2	חתול קטן	22-32	4	120
אשכים בסקרוטום, התפתחות עטין, עיניים, muzzle	50~	3-4	חתול גדול	30-45	5	150
ייצור עצם משמעותי, שיער באפרכסת, קצה זנב וב-muzzle	200~	5-10	כלב ביגל	40-60	6	180
שיער בקצות הרגליים, מעט על הגב	מעל 300	8-18	כלב	55-75	7	210
שיער קצר עדין מכסה את הגוף, שיניים חותכות טרם בקעו	מעל 200	15-25	כלב גדול	60-85	8	230
כיסוי שיער ארוך ומלא, חותכות בקעו	פחות מ-100	35-50	עגל	70-100	9	+260

# תפקידי השלייה במעלי גירה:

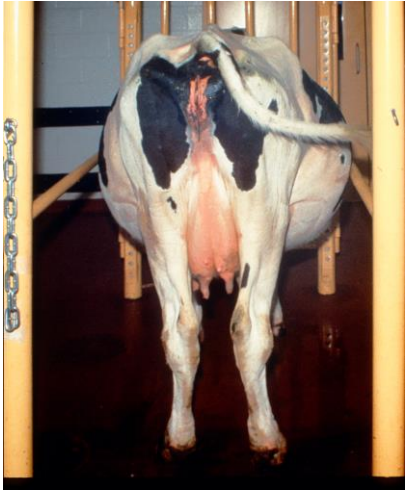
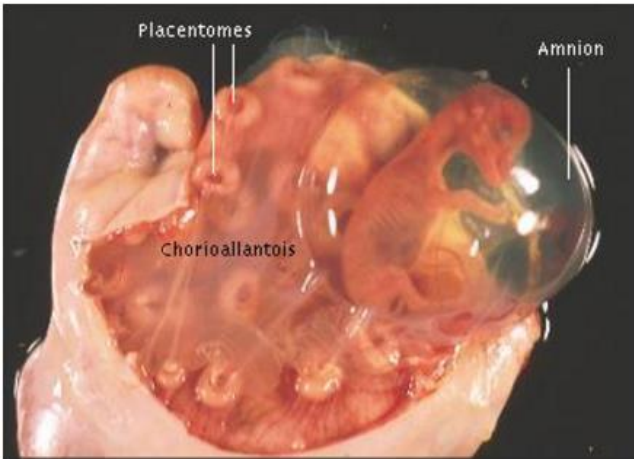




הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, **טרמסטר 2-3**, המלטה

## הגנה פיזית- נוזלי שלייה:

- הצטברות נוזלים בממברנות העובר לאורך ההריון
- באופן נורמלי בהמלטה: L15-20
- קפיצה בכמות הנוזלים בשלבי הריון שונים:
  - ✓ 40-65 יום- נוזל אלנטואי
  - ✓ 3-4 חודשים- נוזל אמניוטי
  - ✓ 6.5-7.5 חודשים- נוזל אלנטואי
- ייצור הנוזל עולה משמעותית בטרמסטר 3
- L 5 בחודש 5, L 20 בסוף חודש 9
- Dropsy conditions
- התגבשות של שיער, מיקוניום, מלחים מהנוזל האמניוטי: Hippomanes



מה זה???

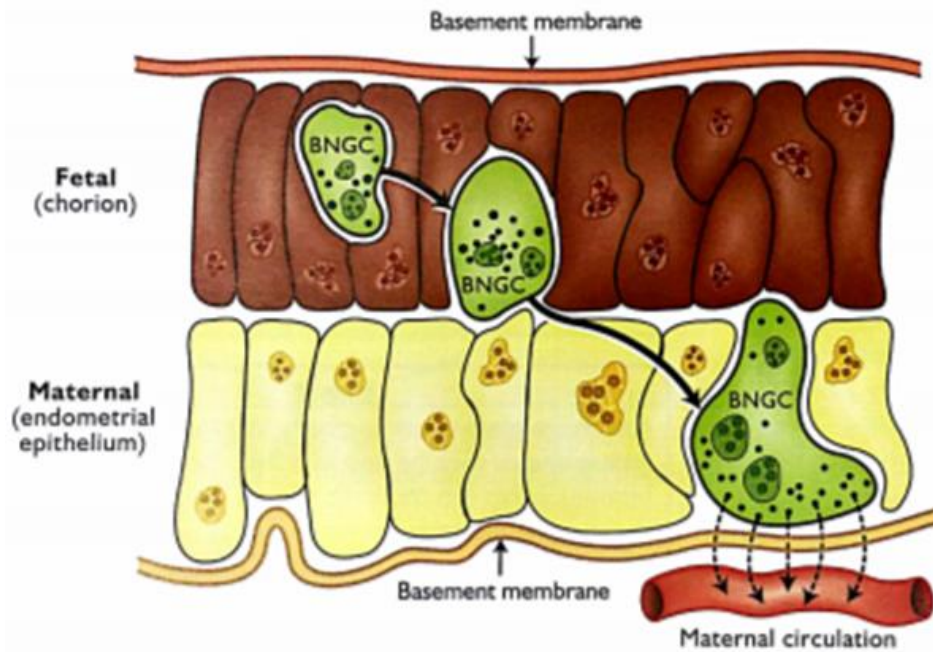


Hydroallantois



הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, המלטה

## השליה במעלי גירה:



- תאים יחודיים : Bi-Nucleated Giant Cells
  - נדידה מהאפיתל הכוריוני לאנדומטריום
1. מעבירים מולקולות מורכבות מהעובר לאם

Pregnancy associated glycoproteins (bPAG1-3) ✓

- מזוהים בדם האם בין יום 15 ועד 35

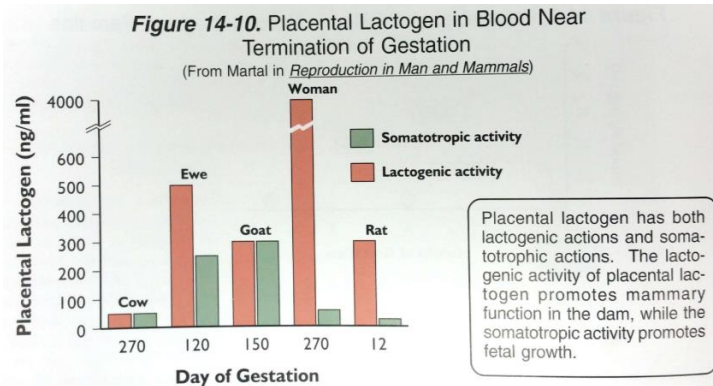
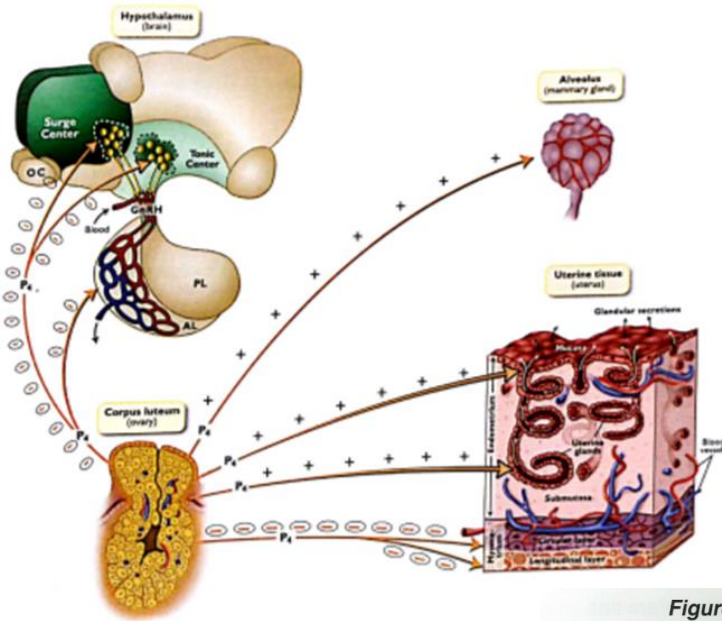
- Se=90% Sp=99.5%

- מאל"ה: ELISA מיום 28 להריון= 12 נ"מ



2. סטרואידוגנזיס:  $P_4$  ו- אסטרוגן

# השליה כאיבר אנדוקריני חשוב בהיריון:



**Table 14-1. Gestational Length and Time of Placental Takeover for Progesterone Production in Various Species**

SPECIES	GESTATION LENGTH	TIME OF PLACENTAL TAKEOVER
Alpaca	11.4 mo	11.4 mo (none)
Bitch	2 mo (65 days)	2 mo (none)
Camel	12.3 mo	12.3 mo (none)
Cow	9 mo	6-8 mo
Ewe	5 mo	50 days
Goat	5 mo	5 mo (none)
Llama	11.3 mo	11.3 mo (none)
Mare	11 mo	70 days
Queen	2 mo (65 days)	2 mo (none)
Rabbit	1 mo	1 mo (none)
Sow	3.8 mo	3.8 mo (none)
Woman	9 mo	60-70 days

- $P_4$
- מניעת כיווץ המיומטריום (progesterone block)

• קיום ושמירת ההיריון

• מקור ההפרשה:

• 1-5 חודשים: CL ✓

• 6-8 חודשים: שלייה+CL ✓

• 9 חודשים: CL ✓

Period of Gestation	Drug (s)
1 – 5 months	Prostaglandin
6 – 8 months	Glucocorticoids +/- PG
9 month	Glucocorticoids / PG

• E: אסטרדיול סיגנל לתחילת המלטה

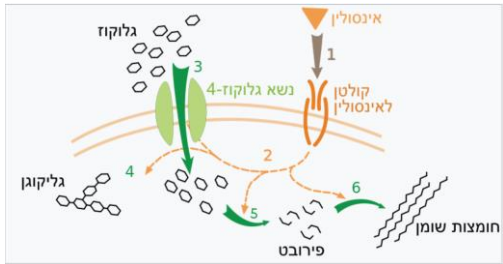
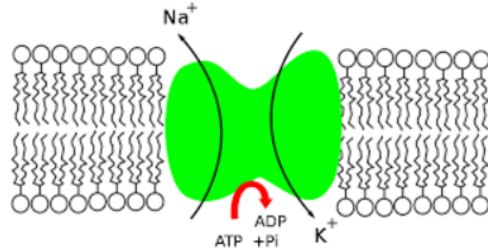
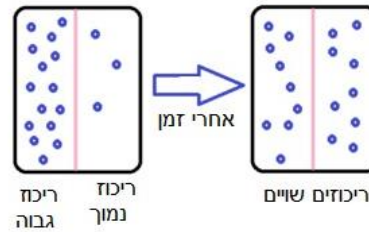
נוכחות ER PR בתאי השלייה- הפרשה פרקרינית

• Placental lactogen: במיוחד בצאן

✓ סטימולציה של בלוטת העטין באם (לקטוגני)

✓ עידוד צמיחת העובר בדומה ל GH

# חלוף חומרים דרך השלייה:

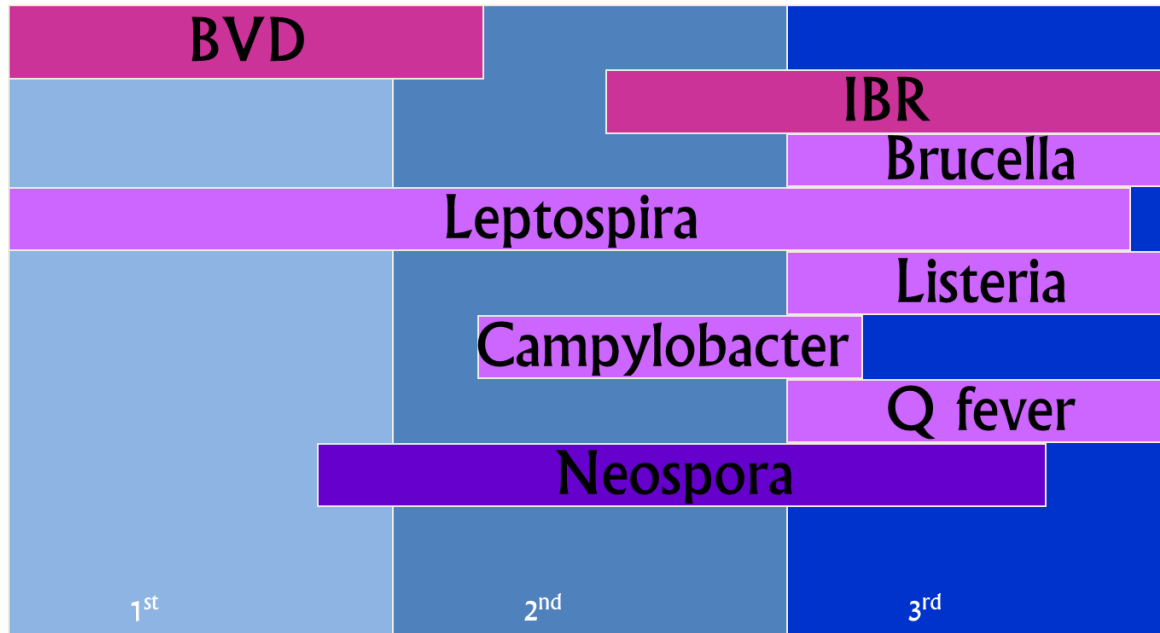


- גזים ומים- בדיפוזיה
- מינרלים: נתרן, אשלגן, סידן- במשאבות
- גלוקוז, חומצות אמינו: חלבונים נשאים
- הורמונים קטנים: סטרואידים, קטכולאמינים
- ויטמינים מסיסי מים: B, K

➤ לא עוברים: חלבוני האם כולל נוגדנים, ליפידים, הורמונים גדולים ומורכבים

➤ חבל שעוברים:

רעלים, תרופות, מיקרואורגניזמים: וירוסים, חיידקים, טפילים, פטריות



## מעבר פתוגנים דרך השלייה:

- הרס תאי השליה ו/או עובר
- סיכון מוגבר להתיישבות בכוריון העוברי כי:
  - ✓ בידוד העובר ממערכת החיסון האמהית

✓ ריכוז חמצן נמוך

✓ תגובה אימונית דלה

• נזק לתאי השלייה:

✓ ברוצלה: פלצנטיטיס מהתרבות בתאי הכוריואלנטואיס

✓ אספרגילוס: פלצנטיטיס כרוני, נמק והרס הויליי הקוטולידונרי

• נזק לתאי העובר:

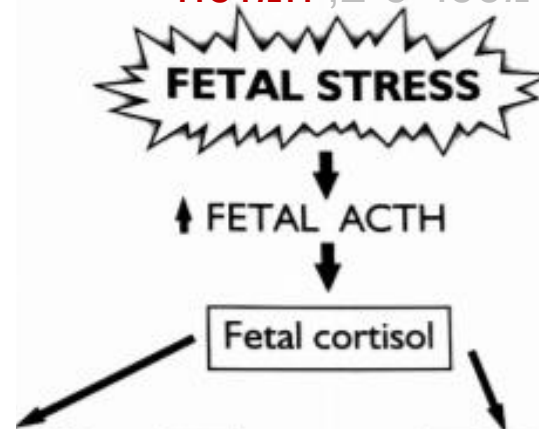
✓ BVDV: ציטופטי

• נזק לתאי העובר והשליה:

✓ נאוספורה: קוטילידונים נמקיים, חדירה לרקמות העובר והתרבות הטכיוזואיטים תוך הרס תאי

• מוות עוברי: הפלה/מומיפיקציה/מצרציה

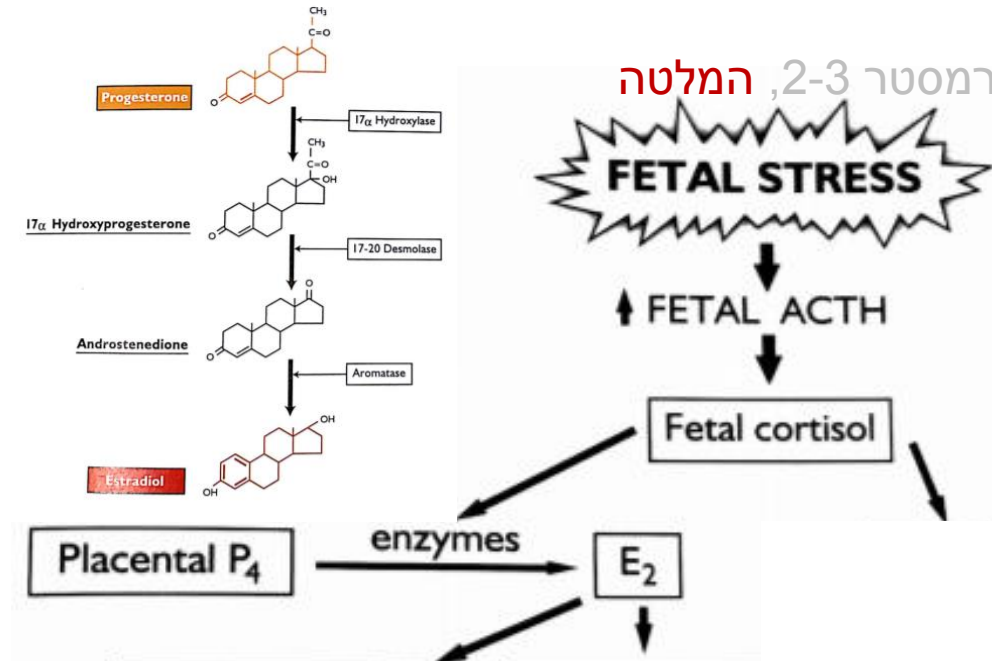
הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, **המלטה**



# המלטה:

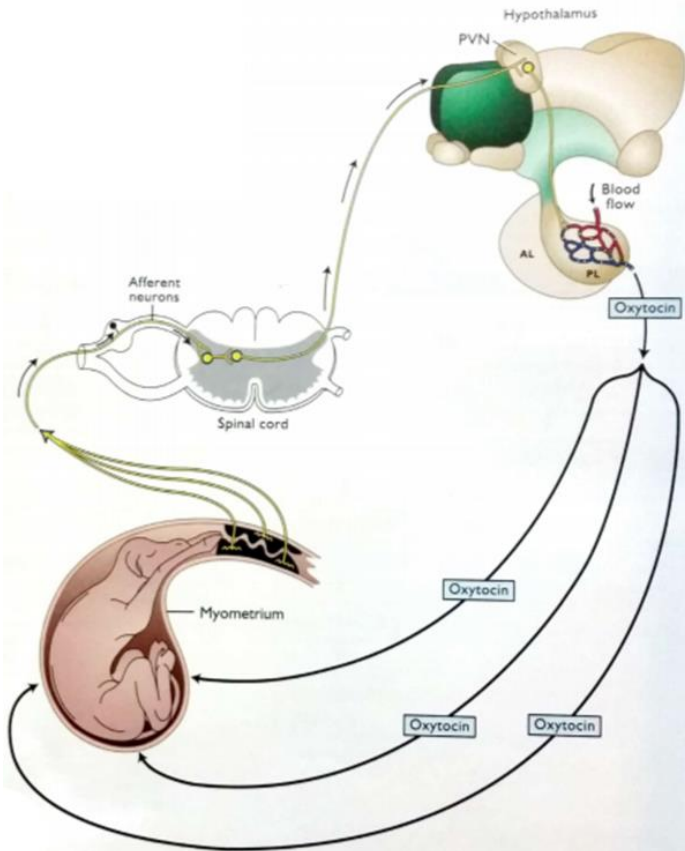
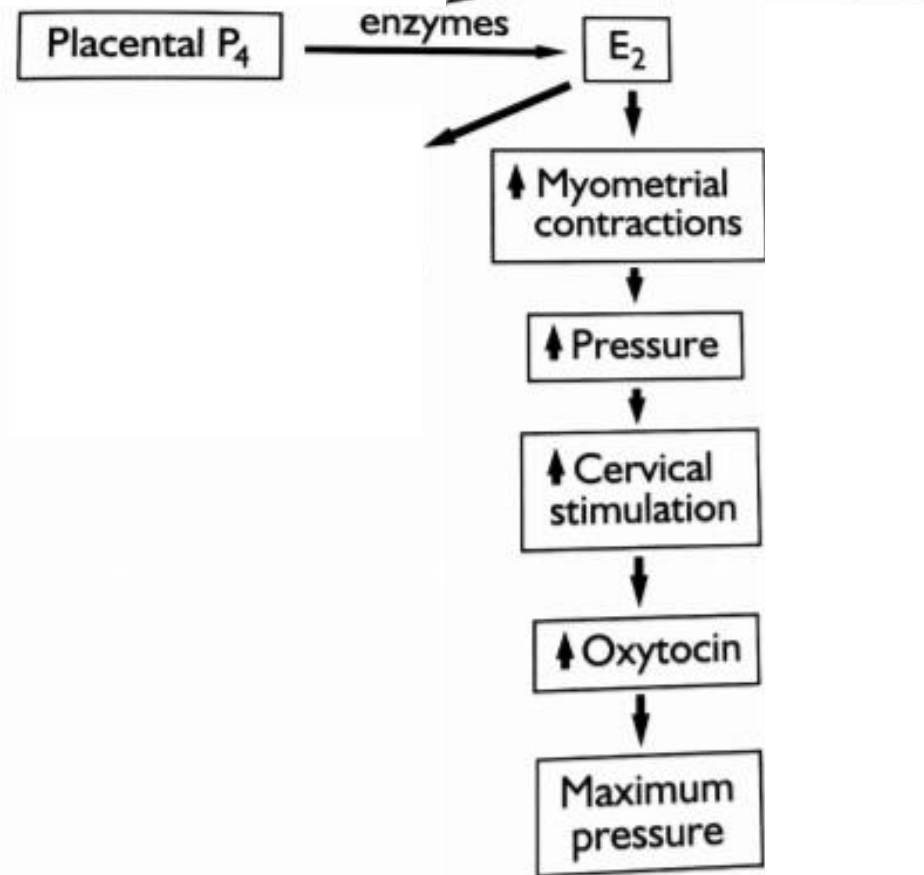
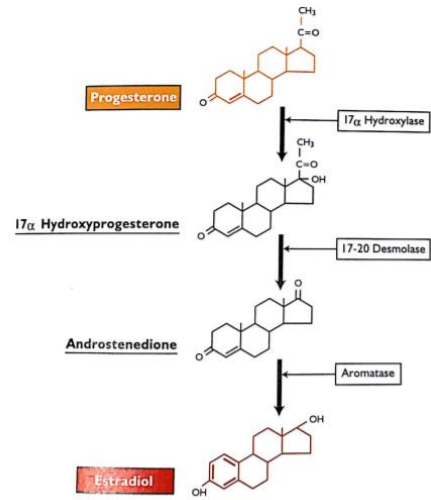
הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, המלטה

# המלטה:



הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, **המלטה**

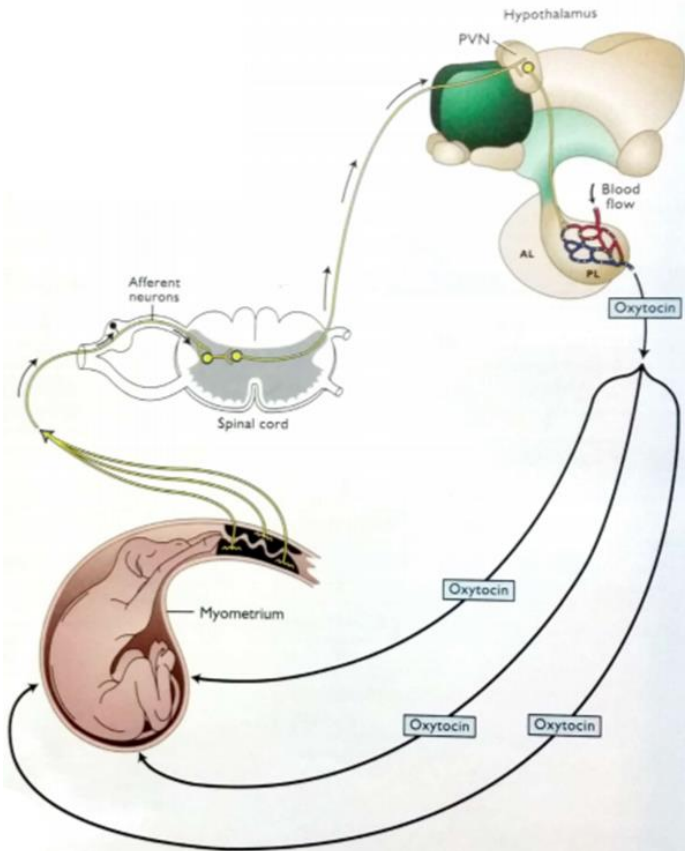
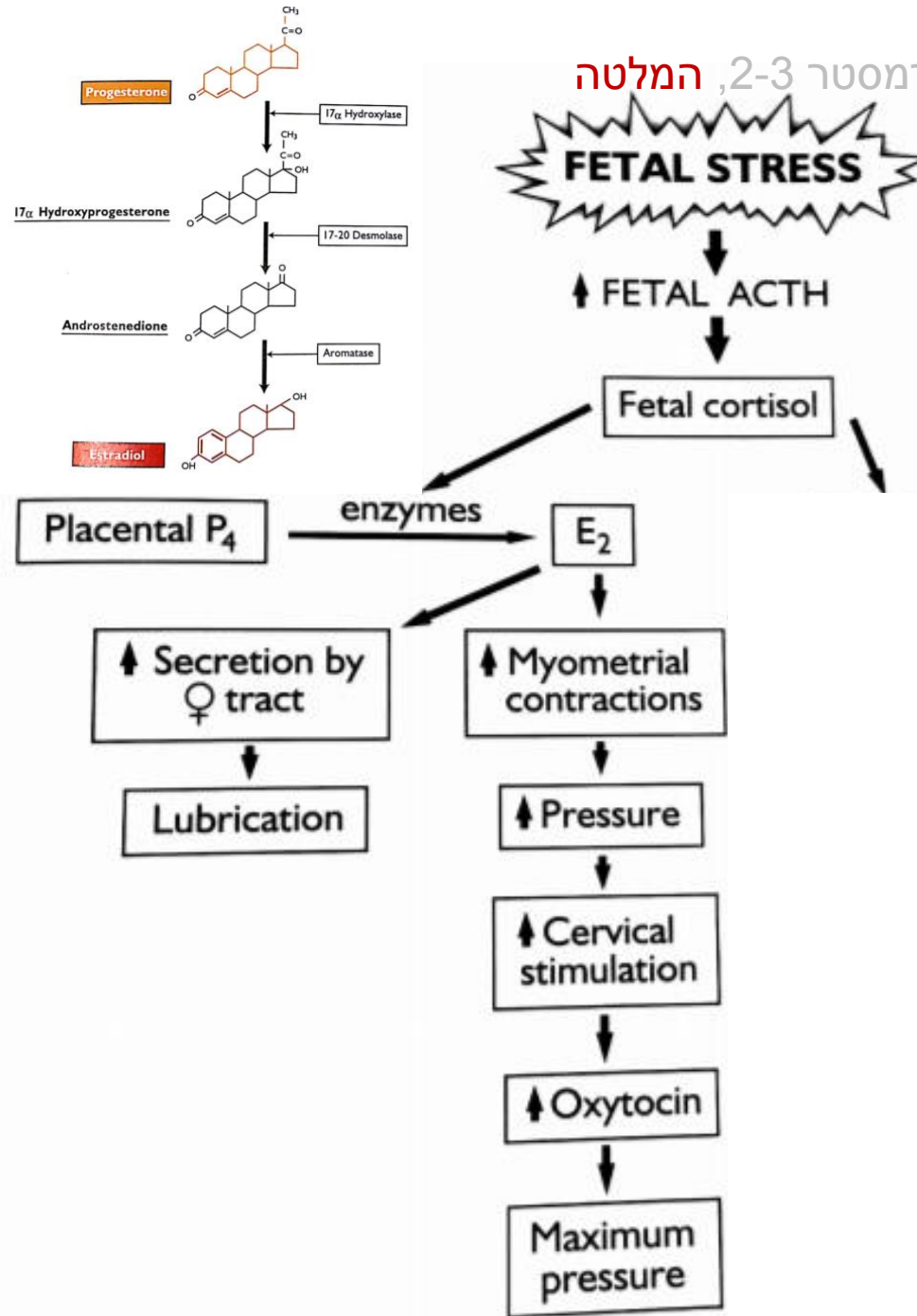
# המלטה:





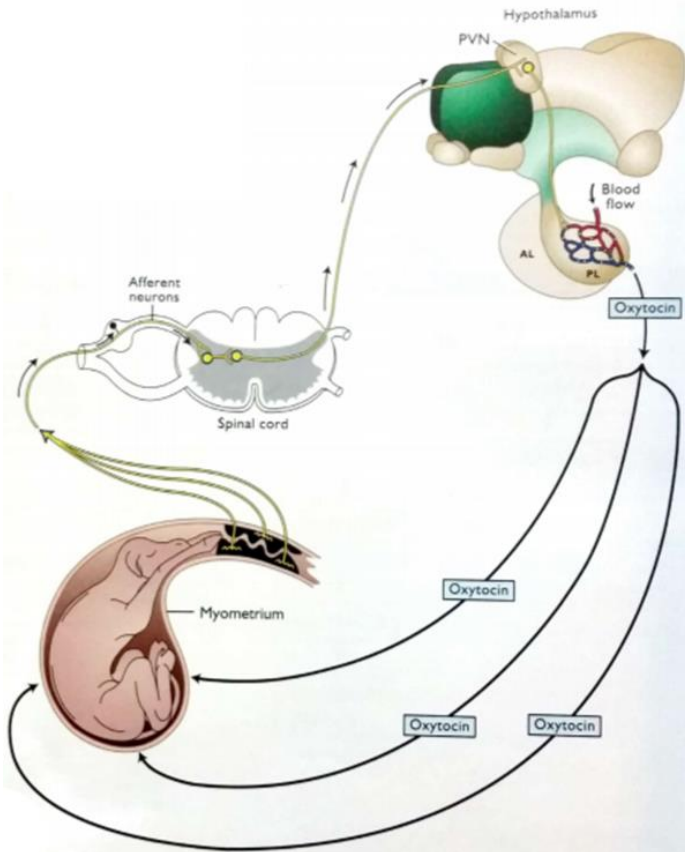
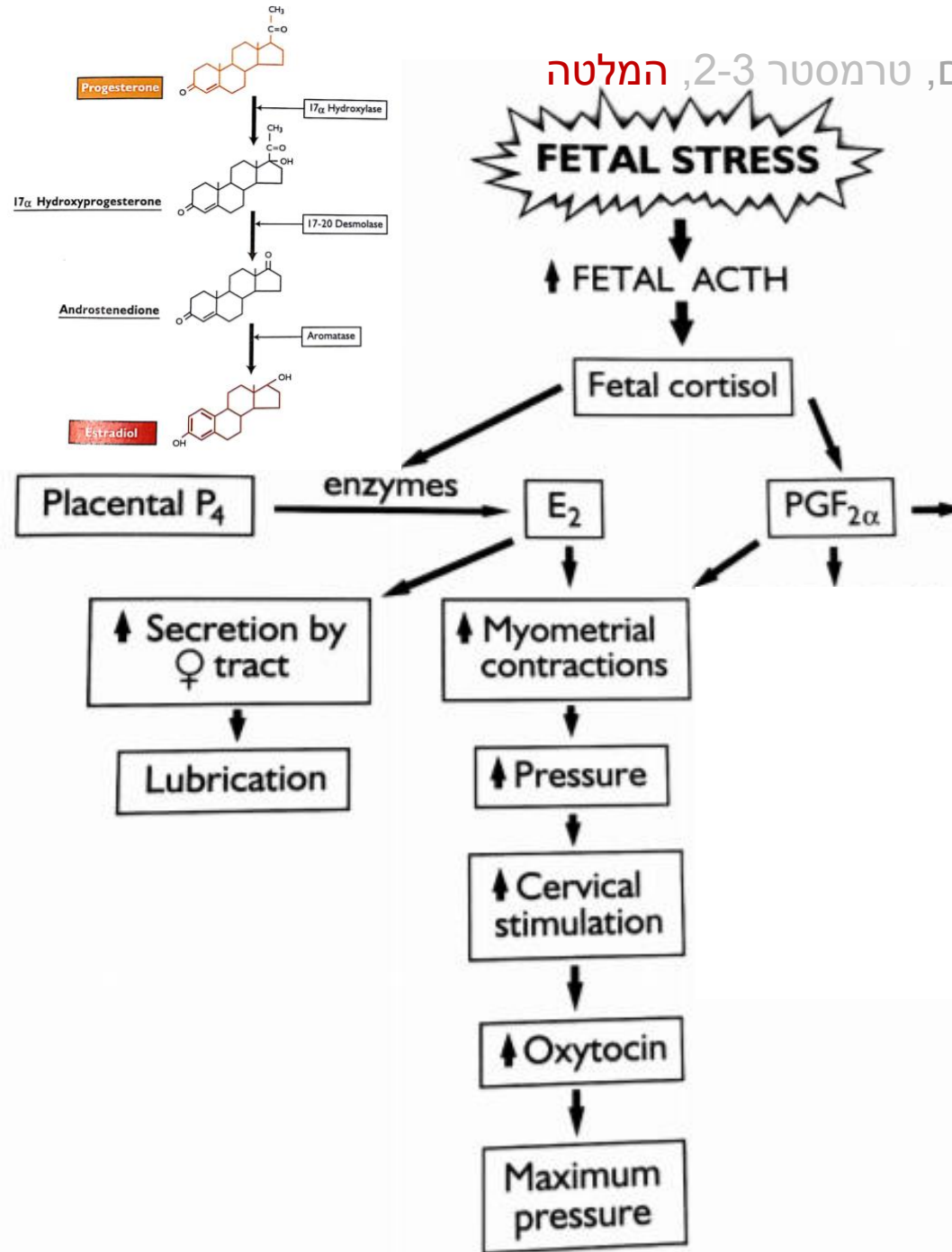
הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, **המלטה**

# המלטה:



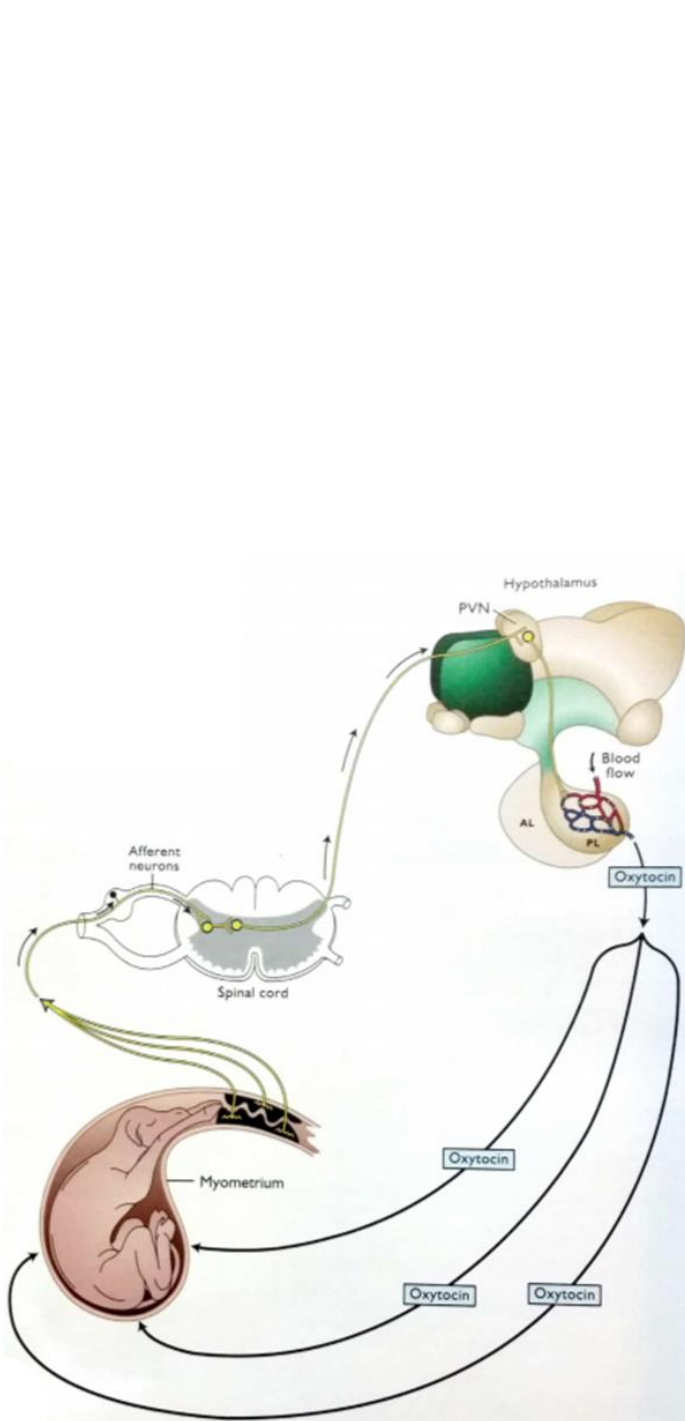
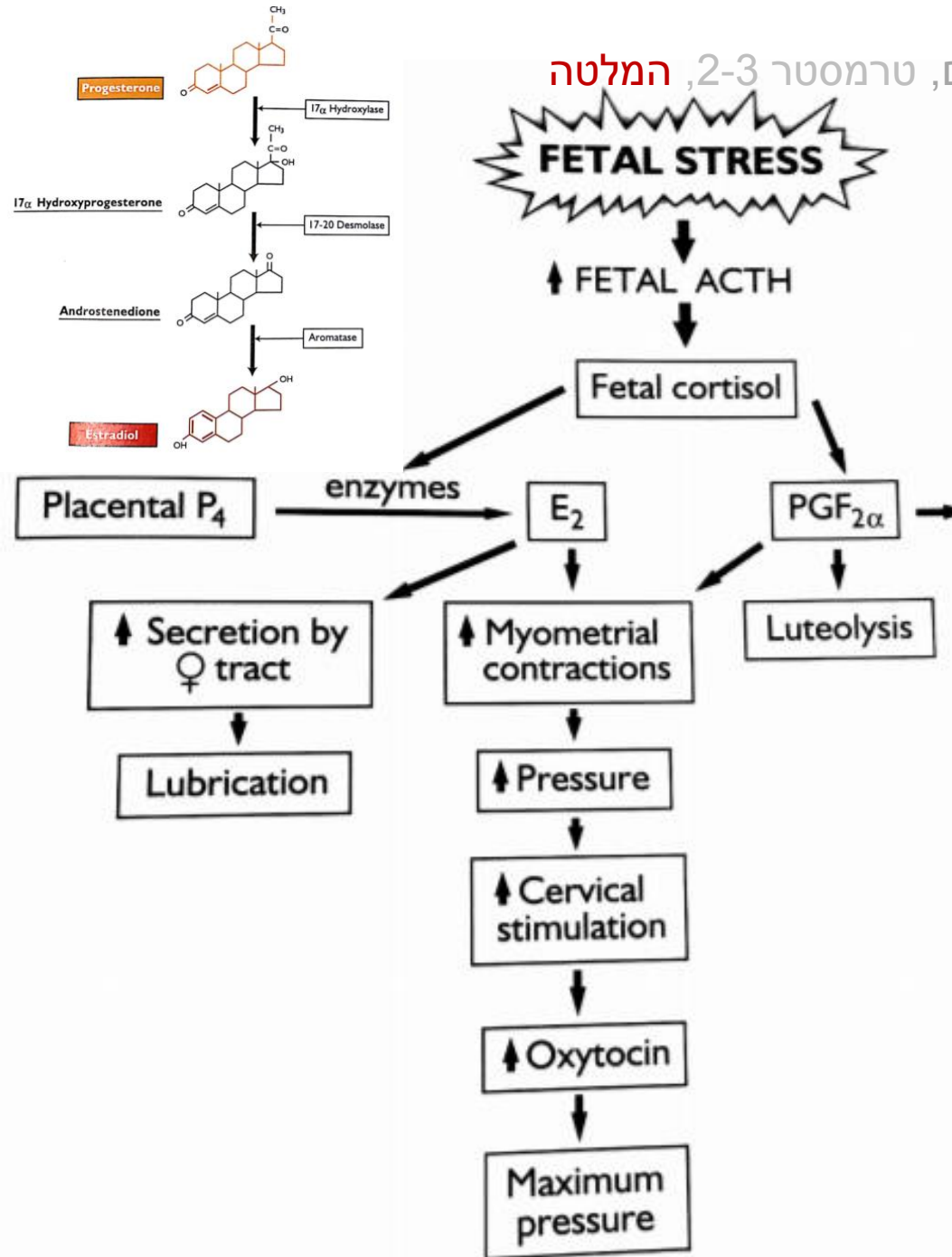
הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, **המלטה**

# המלטה:



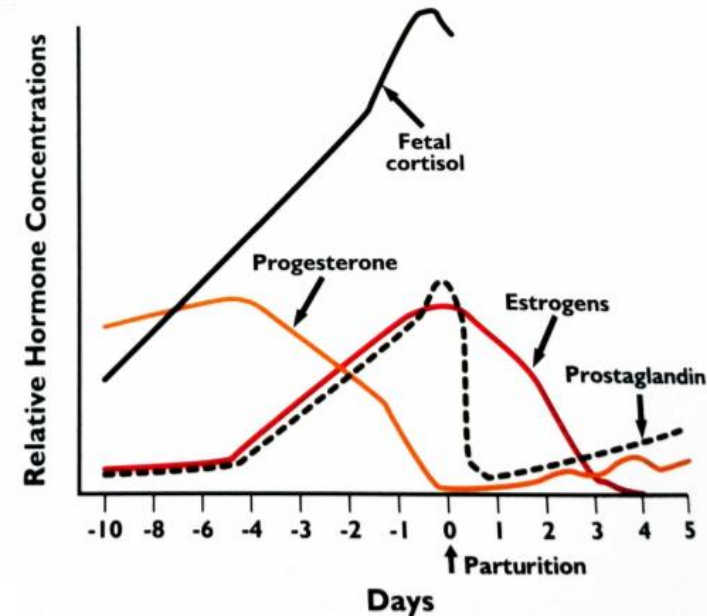
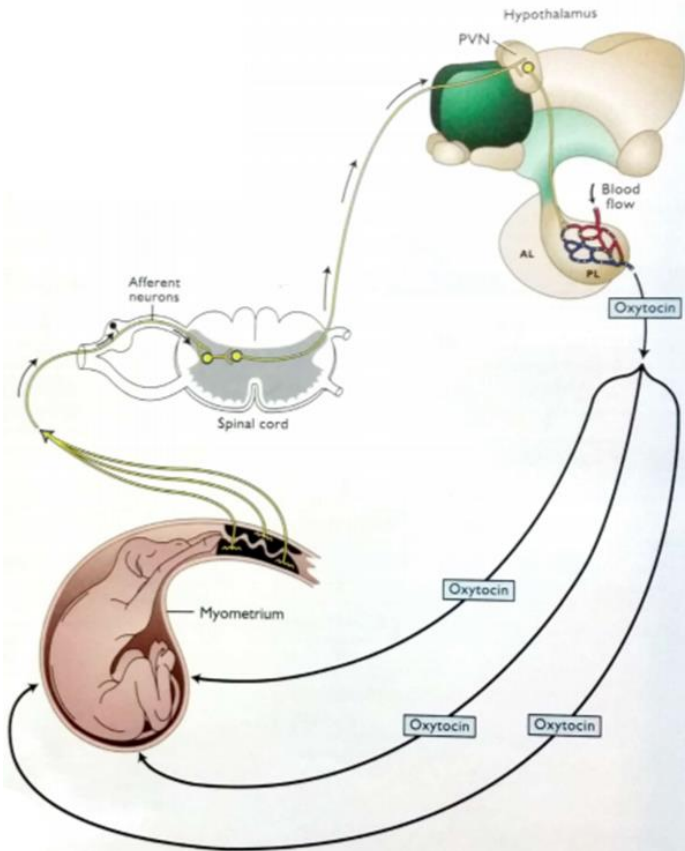
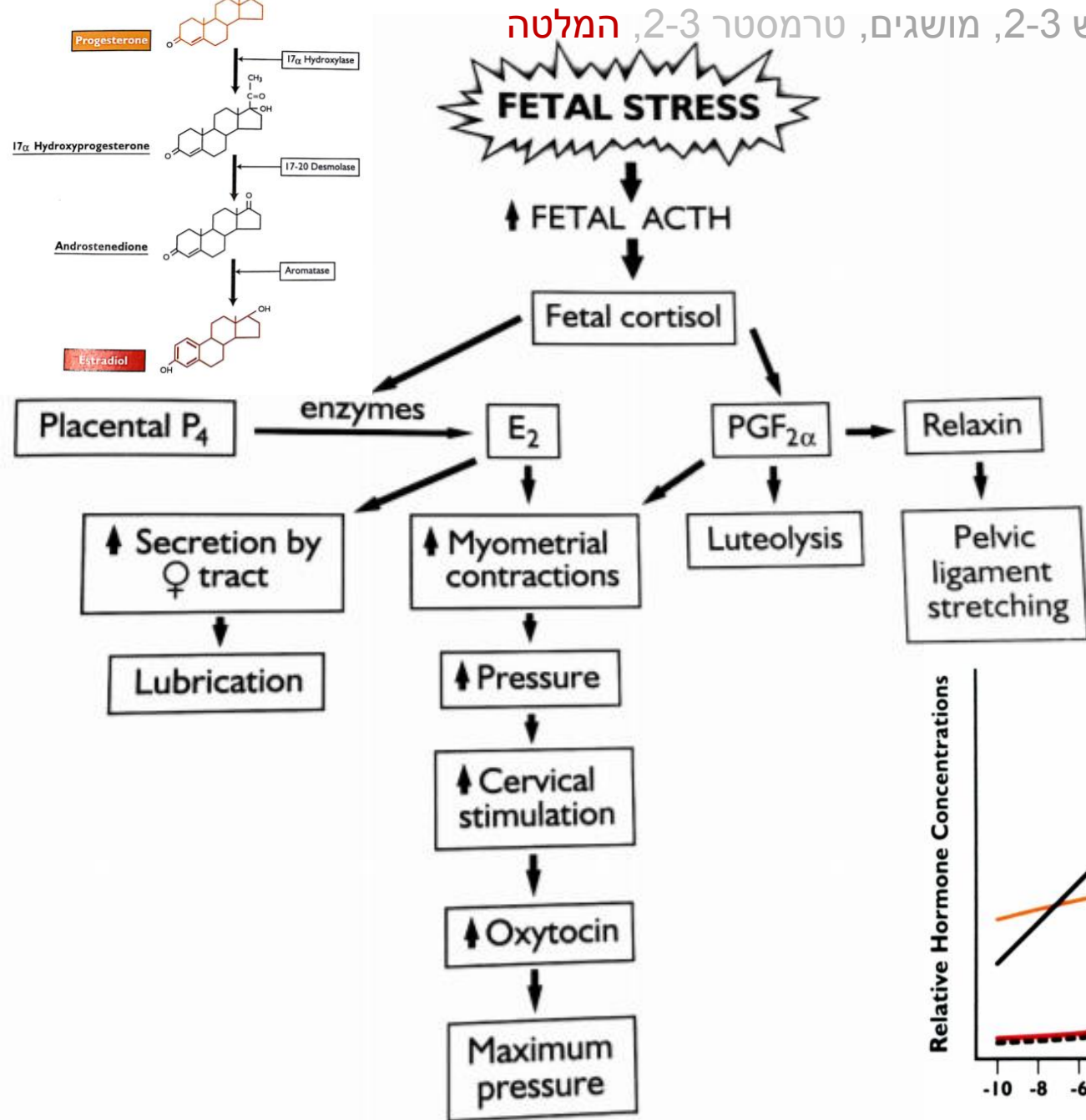
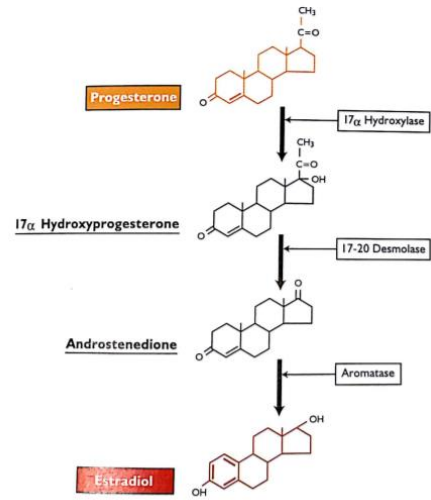
הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, **המלטה**

# המלטה:



הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, **המלטה**

# המלטה:



הקדמה, חודש 1-2, חודש 2-3, מושגים, טרמסטר 2-3, המלטה, סוף סוף סוף

# תודה על ההקשבה

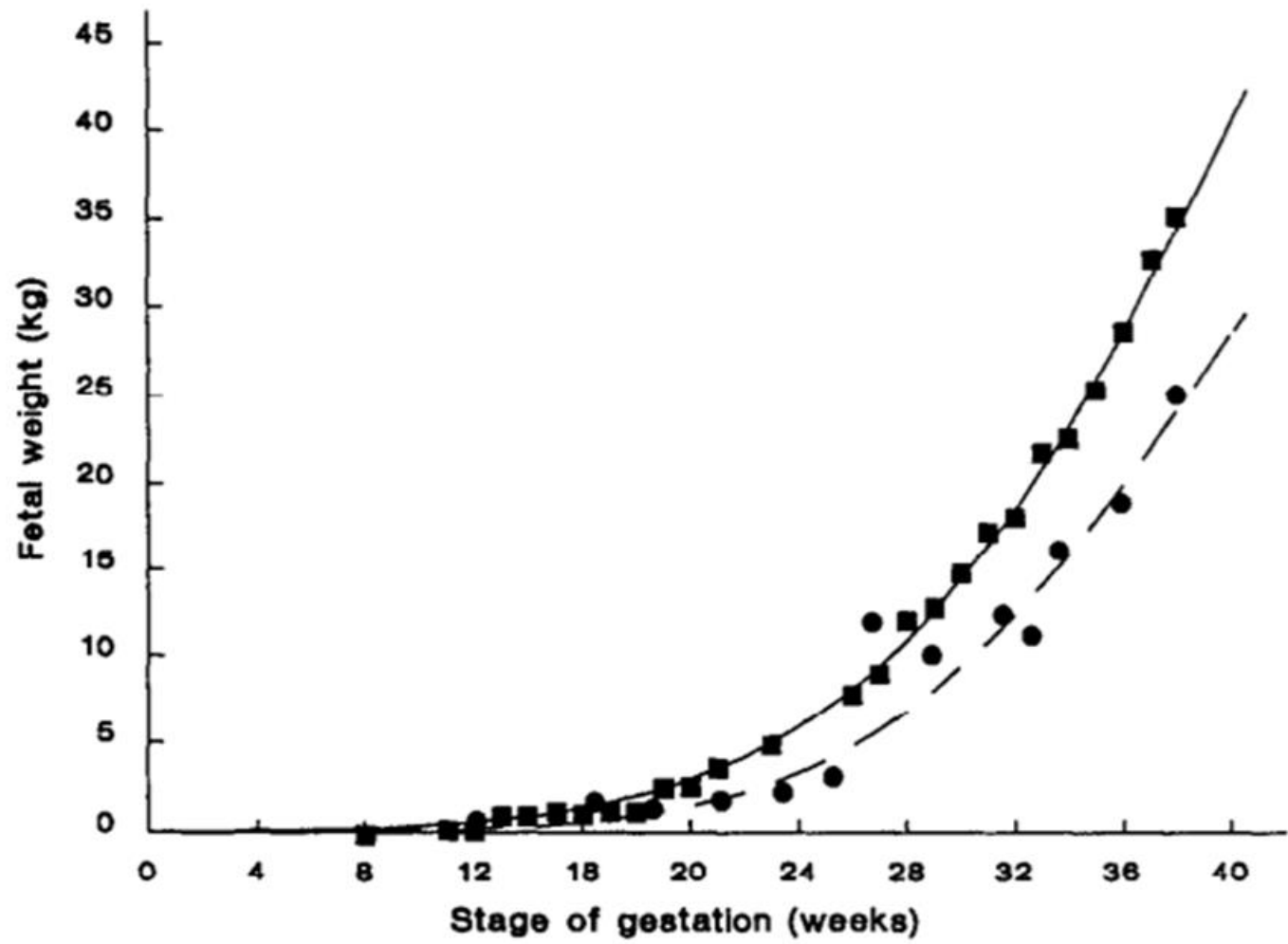
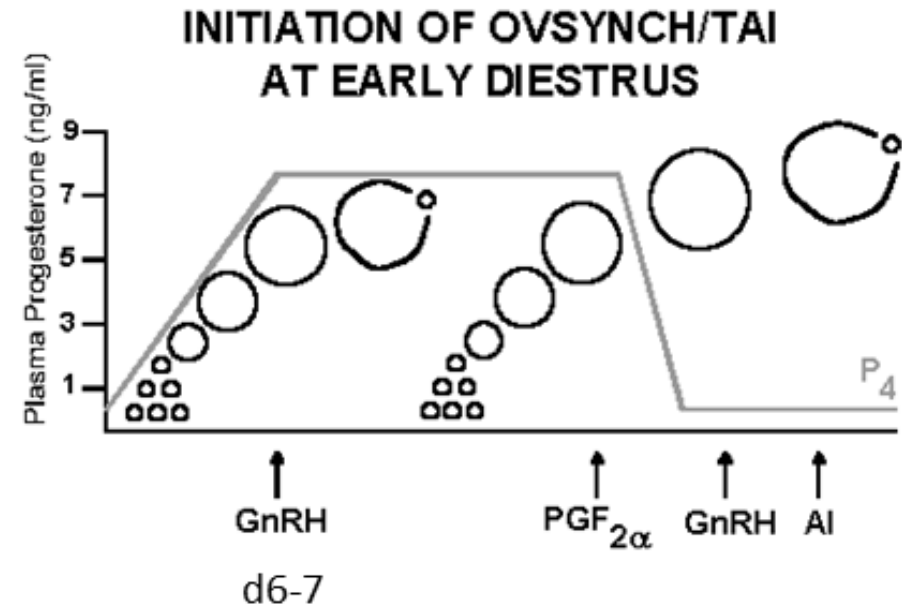
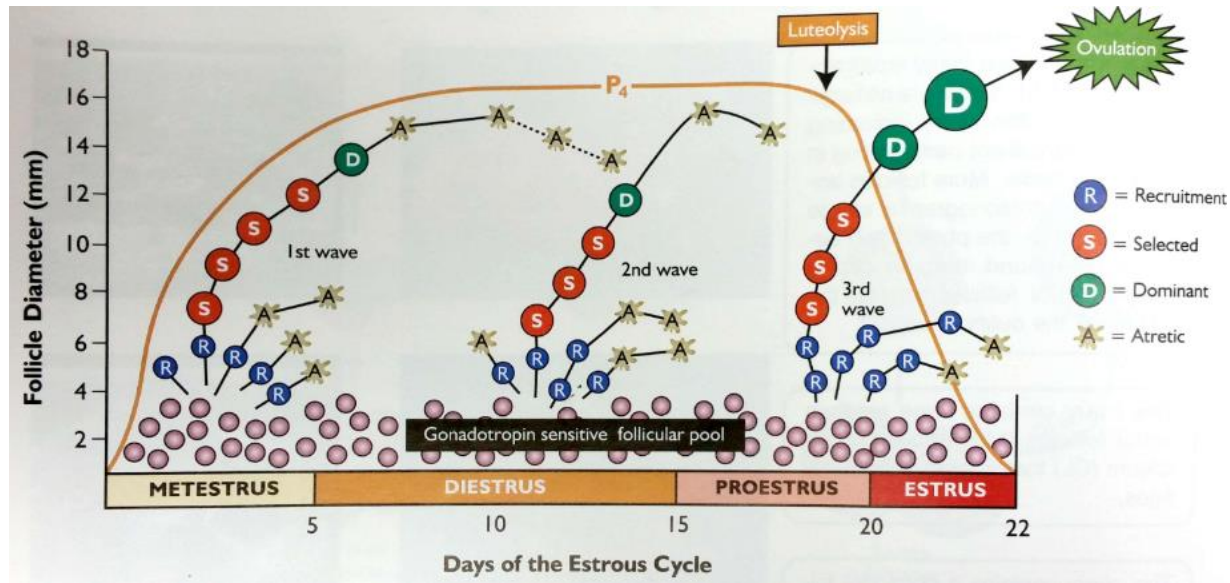


Figure 2. Growth curves and stage means for fetal weight (kg) and heart girth (mm) against stage of gestation (weeks) for Bos taurus (■ - ■) and Bos indicus (● - ●) genotypes.

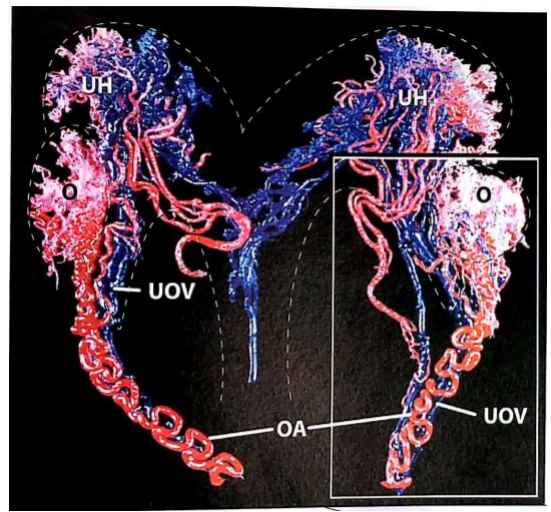
# אובסינק ביום 6-7 למחזור:



תזכורת:

מעבר  $PGF_{2\alpha}$  מהרחם לשחלה

- Vascular countercurrent diffusion system
- חומרים עם משקל מולקולרי נמוך בריכוז גבוה
- מעבר דיפוזי פסיבי
- ללא דילול בסירקולציה הסיסטמית
- 90% מתפרק בסיבוב אחד בגוף
- הרחם שולט במשך חיי CL



Utero-ovarian vein (UOV)  
Ovarian artery (OA)

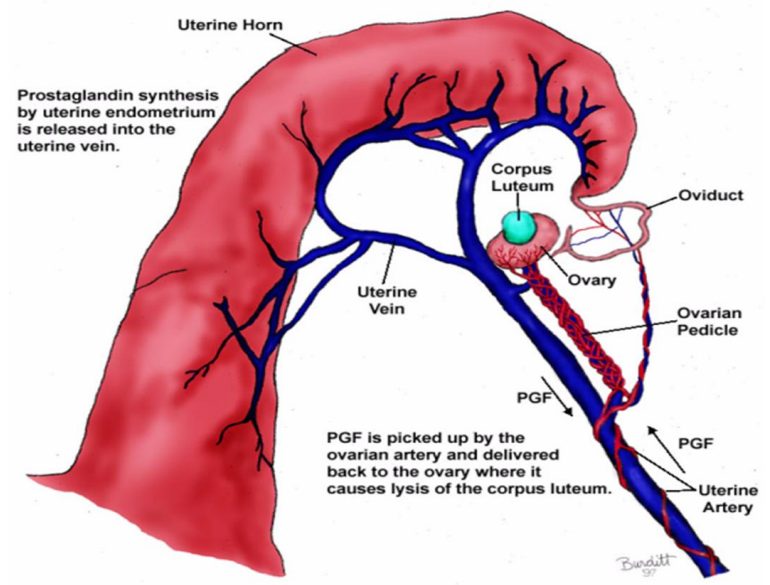
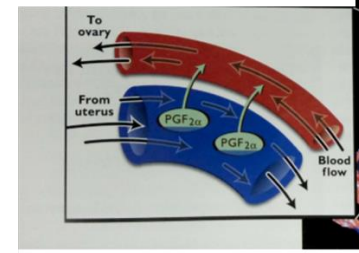
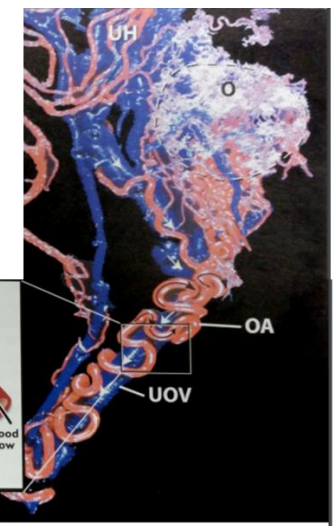


Figure 9-10. Effect of Uterectomy upon Estrous Cycle Duration in the Ewe

