الجمهوريّة العربيّة السّوريّة
جامعة حماة
كليّة الطّب البيطري
قسم الانتاج الحيواني

تأثير حقن هرمون الـ GnRH بعد التلقيح الاصطناعي في تحسين الخصوبة عند الأبقار الحلوب

أطروحة اعدت لنيل درجة الماجستير في العلوم الطبية البيطرية اختصاص الانتاج الحيواني

إعداد طالب الدراسات العليا

الدكتور محمد مجد مصطفى الحلبوني

الإشراف العلمي

الأستاذ المساعد الدكتور جهاد مسوح
أستاذ مساعد تربية الحيوان – قسم الانتاج الحيواني – جامعة حماة

1444هـ - 2022م

الحمد لله الذي أنزل على عبده الكتاب ولم يجعل له عوجاً ، من سار على هديه نجا ومن خالفه خاب فيه المرتجى، والصلاة والسلام على الحبيب المصطفى وآله وصحبه الأخيار الدجى وبعد.

يطيب لي وأنا أضع اللمسات الأخيرة لرسالتي هذه أن أتقدم بجزيل الشكر وبالغ الامتنان إلى الأستاذ المساعد الدكتور **جهاد مسوح** الذي تكرم بالإشراف على هذه الرسالة..... داعياً الله عز وجل أن يديم عليه نعمة الصحة والعافية، ومن واجبي أن أتقدم بالشكر والامتنان إلى عمادة كلية الطب البيطري ممثلة بالأستاذ الدكتور **سامر الابراهيم** عميد الكلية ، وإلى النائب الإداري الأستاذ الدكتور **موفق جنيد** والنائب العلمي الدكتور **مرهف لحلح** ولرئيس قسم الانتاج الحيواني ممثلة بالأستاذ الدكتور **عامر دباغ** وإلى الأستاذ الدكتور **رياض المنجد** والأستاذ الدكتور **حسن طرشة** والدكتور **محمود الراشد** الذين أسقوني من كأس علمهم وأفاضوا علي كرماً وخلقاً أطال الله في أعمارهم وأوردهم العلم من أوسع أبوابه.

كما أتقدم بالشكر الجزيل للسادة أعضاء لجنة المناقشة المحترمين للتكرم بالموافقة على تحكيم هذه الرسالة، لما أبدوه من رحابة صدر وأستماع لمبرراتي العلمية ولما أبدوه من توجيهات وتعديلات وملاحظات قيمة على رسالتي وفقهم الله لما يحبه ويرضاه.

وأتقدم بشكر خاص للدكتور **محمد حمودة** لوقوفه إلى جانبي ومساندتي في الجانب العملي لمشروع البحث. وللزملاء **عاصم باكير وكرم شعار وعبد القادر سفلو** لما قدموه لي من مواقف نبيلة ودعم متواصل خلال مدة البحث وفقهم الله وأطال بعمرهم.

ويطيب لي أن أتقدم بأسمى كلمات الشكر والتقدير إلى زملائي الأعزاء وأخوتي الأفاضل رفقاء دراستي وطلاب دفعتي....

وفي الختام تقف كلمات الشكر عاجزة أمام عائلتي الكريمة للجهود الكبيرة التي بذلوها معي في تهيئة الاجواء الدراسية المريحة وصبرهم اللامحدود لإظهار هذه الرسالة بهذا المستوى.

وفي الختام عذراً إذا نسى قلمي تقديم الشكر لأحد فأن قلبي وعقلي يشكران الجميع.

أخيراً أدعو من الله أن يبارك لجميع اللذين وقفوا معي وكل شخص ساهم في إنجاح هذا البحث وكل من لم يبخل علي بنصيحة وأسعدني بكلمة طيبة.....

الإهداء

إلى من كان أعلى من نيل الكافرين منه معلمنا الأول ورمزنا الأعلى ومرشدنا نبينا محمد عليه أفضل الصلاة والسلام .

إلى من افتخر بحمل اسمه طوال عمري . . . مثلي الأعلى . . . .أبي الغالي أطال الله في عمره .

الشمعة التي ذابت لتنير لي دربي . . . من جعل الله الجنة تحت أقدامها . . من صبرت معي وغمرتني بدعائها . . . . أمي الغالية .

إلى من كان لهم الفضل في بلوغي هذا المستوى . . . . . .أخوتي وأخواتي . . . . . .

إلى خير متاع الحياة الدنيا التي شاركتني حياتي في السراء والضراء الزوجة الصالحة . . . . .أم عسل . . . . .

إلى نبض قلبي ونجم سمائي وقرة عيني وزهرة حياتي . . . . ابنتي عسل . . . . .

الباحث

الدكتور محمد مجد الحلبوني

تصريح

أصرح بأنَّ هذا البحثَ الموسومَ بعنوانِ :

((تأثير حقن هرمون الـ GnRH بعد التلقيح الاصطناعي في تحسين الخصوبة عند الأبقار الحلوب))

لم يسبق أن حصل على أيَّةِ شهادةٍ ولا هو مُقدمٌ حالياً للحصولِ على أيّةِ شهادةٍ أخرى.

المرشح

محمد مجد الحلبوني

التاريخ / /2022

DECLARATION

It is hereby declared that this work under title:
(Effect of GnRH Injection after Artificial Insemination in the Improvement of Fertility of Dairy Cow). has not already been accepted for any degree, nor is being submitted concurrently for any other degree.

Candidate
Mohammad Majd ALHALBOUNI

Data: / / 2022

* شهادة *

أشهدُ بأنَّ العملَ الموصوفَ في هذهِ الرسالةِ هو نتيجةُ بحثٍ قامَ بهِ المرشح طالب الدراسات العليا الطبيب البيطريّ **محمد مجد الحلبوني** تحتَ إشرافِ الأستاذ المساعد الدكتور جهاد مسوح، أستاذِ مساعد تربية الحيوان – كليّةُ الطبِ البيطري – جامعةُ حماة ، وأيُّ رجوعٍ إلى بحثٍ آخرَ مُوثقٌ في النص.

المُرشح
محمد مجد الحلبوني

المُشرف العلمي
أ. م.د. جهاد مسوح

التاريخ: / /2022

CERTIFICATE

We witness that the described work in this thesis is the result of scientific search conducted by the candidate Mohammad Majd ALHALBOUNI under the supervision Mohammad Nader Dabbagh professor in Department of physiology Faculty of Veterinary Medicine, Hama University and any other reference mentioned in this work are documented in the text of the thesis.

Candidate	Supervisor
Mohammad Majd ALHALBOUNI	Dr. JEHAD MASSOUH

Data: / /2022

فهرس المحتويات

الفصل	قائمة المحتويات	الصفحة
	فهرس المحتويات	I
	قائمة الجداول	IV
	قائمة الأشكال والصور	V
	قائمة المصطلحات والمختصرات	VI
	ملخص البحث باللغة العربية	IX
	ملخص البحث بالغة الانكليزية	XI
الفصل الأول	المقدمة وأهداف البحث	
1-1	المقدمة	1
2-1	أهداف الدراسة	3
الفصل الثاني	الدراسة المرجعية	4
1-2	البلوغ والنضج الجنسي في الأبقار	5
2-2	دورة الشبق في الأبقار	5
1-2-2	الطور الحويصلي	6
2-2-2	الطور اللوتيني	6
3-2-2	نمو وتطور البويضات والنشاط المبيضي خلال دورة الشبق	6
3-2	ميكانيكية التبويض والنمو الحويصلي	7
4-2	تنظيم دورة الشبق في الإناث	8
5-2	الحمل في الابقار	8
1-5-2	تطور الجنين أثناء فترة الحمل	9
6-2	تثبيت وإدامة الحمل في الأبقار	10
1-6-2	إدامة عمل الجسم الأصفر	10
2-6-2	تمييز الأم للحمل	14
7-2	الموت الجنيني في الأبقار	15

1-7-2	الموت الجنيني المبكر جداً	16
2-7-2	الموت الجنيني المبكر (7– 24 يوم)	18
3-7-2	الموت الجنيني المتأخر (24 – 45 يوماً من الحمل)	19
8-2	أسباب حدوث الموت الجنيني المبكر	20
1-8-2	الأسباب المرتبطة بالجنين	20
1-1-8-2	نوعية البويضة	20
2-1-8-2	خصائص السائل المنوي	21
3-1-8-2	دور هرمون البروجستيرون	21
2-8-2	الأسباب المرتبطة بالأم	22
1-2-8-2	بيئة الرحم	22
2-2-8-2	حالة التغذية والاستقلاب	23
3-2-8-2	إنتاج الحليب	25
4-2-8-2	الأمراض	25
5-2-8-2	العوامل الوراثية	26
6-2-8-2	الإجهاد الحراري	26
9-2	العلاقة بين الحالة الجسمانية والتناسل في الأبقار	27
1-9-2	العلاقة بين الحالة الجسمانية والخصوبة	27
2-9-2	العلاقة بين الحالة الجسمانية والموت الجنيني	27
10-2	دور الهرمون الحاث لموجهات للقند (ال GnRH)	28
11-2	المعالجة بـ GnRH بعد التلقيح الاصطناعي	29
12-2	تشخيص الحمل بالأمواج فوق الصوتية	31
الفصل الثالث	المواد وطرائق العمل	32
1-3	حيوانات التجربة	33
2-3	مخطط الدراسة	33
3-3	تشخيص الحمل	34
4-3	المؤشرات المدروسة	35
5-3	عينات الدم	35

1-5-3	تقدير مستوى هرمون البروجستيرون في بلازما الدم	35
6-3	التحليل الإحصائي	35
الفصل الرابع	النتائج	36
1-4	نسبة الحمل	37
2-4	تركيز البروجستيرون	38
3-4	نسبة المواليد	39
4-4	وزن المواليد	40
الفصل الخامس	المناقشة	41
1-5	نسبة الحمل والولادات	42
2-5	تركيز البروجستيرون	45
3-5	وزن المواليد	46
الفصل السادس	الاستنتاجات	48
الفصل السابع	المقترحات والتوصيات	50
الفصل الثامن	المراجع	52
	المراجع العربية	53
	المراجع الأجنبية	54

قائمــة الجداول List of Tables

رقم الجدول	عنوان الجدول	الصفحة
1	يظهر نسبة الحمل في اليوم 35 في مجموعات المعاملات الهرمونية المختلفة (%)	37
2	يظهر نسبة المحافظة على الحمل في اليوم 90 في مجموعات المعاملات الهرمونية المختلفة (%)	38
3	يظهر تركيز البروجسترون في الدم في اليوم 35 بعد التلقيح الاصطناعي عند الأبقار الحوامل في مجموعات التجربة المختلفة	39
4	يظهر نسبة المواليد في مجموعات المعاملات الهرمونية المختلفة (%)	39
5	يظهر متوسط أوزان المواليد عند مجموعات التجربة	40

قائمــة الأشكال والصور

رقم الجدول	عنوان الشكل	الصفحة
1	الآليات المقترحة لمنع تحلل الجسم الأصفر بفعل PGF2α	14
2	مقارنة الحالة التناسلية لأبقار الحليب من سنة 1980 إلى سنة 2006 من خلال أربعة محاور هي نسبة الموت الجنيني المبكر والمتأخر ونسبة الولادات وحالات فشل الإخصاب	19
صورة رقم1	تظهر الحمل في اليوم 35 بعد التلقيح	34

جدول المصطلحات والمختصرات

المُختصرات Abbreviation	المصطلح باللغة الأجنبية	المصطلح باللغة العربية
hCG	Human chorionic gonadotropin	الهرمون المشيمائي البشري
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone	الهرمون الحاث لموجهات للقند
CL	Corpus luteum	الجسم الأصفر
eCG	Equine Chorionic Gonadotropin	الهرمون المشيمائي الخيلي
btp-1	Bovine trophoblastic protein 1	بروتين الارومة المغذية البقري
LH	Luteinising Hormone	هرمون الحاث اللوتيئينية
PGF2α	Prostaglandin F2α	البروستاغلاندين
FSH	Follicular stimulating hormone	الهرمون الحاث الجريبي
	Autocrine	ذاتي صماوي
	Paracrine	نظير صماوي
IGF	Insline Like Growth Factor	عوامل النمو الشبيهة بالأنسولين
	Ovum	بويضة
	Embryo	الجنين
BIFN-t	Bovine interferon-t	الإنترفيرون البقري ت
IFN-τ	interferon-t	الإنترفيرون تاو
	Hypothalamus	الوطاء
	Fetus	الحميل
	Matemal recognition of pregnancy	التميز الأمومي للحمل
	Negative feedback mechanism	التغذية الرجعية السالبة
	Zygote	البويضة الملقحة
	Cealvage divisions	الانقسامات الانشطارية

	Morula	التويتة
	Blastomers	خلايا الأرومات
	Blastocyst	الفقاعة الجنينية
	Trophoblast	الأرومة المغذية
	Blastocoal	تجويف الفقاعة الجنينية
	Zona pellucida	النطاق الشفاف
	Hatched blastocyst	الفقاعة الجنينية الفاقسة
	Luteinization	اللوتنة
OTR	Oxytocin receptors	مستقبلات الأوكسيتوسين
ER	Estrogen Receptor	مستقبلات الإستروجين
AA	Arachidonic Acid	حمض الأراشيدونك
	Cytokins	السايتوكينات
ESR1	Estrogen Receptor α	مستقبلات الإستروجين نوع الفا
	Antiviral	مضاد للفيروسات
	Immunosuppressive effects	تثبيط الجهاز المناعي
	antiproliferative of lymphocytes	تثبيط تكاثر اللمفاوية
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay	المقايسة المناعية المرتبطة بالأنظيم
RIA	Radio Immuno Assay	المعايرة المناعية الإشعاعية
	Filamentous elongation	استطالة الجنين
	Gametes	الأمشاج
LE	Uterine luminal epithelia	الطبقة الطلائية للتجويف الرحمي
SGE	glandular epithelia Superficial	الطبقة الطلائية الغدية السطحية
	Unsaturated fatty acids	الأحماض الدهنية غير المشبعة
	unsaturated Long-chain fatty acids	الأحماض الدهنية غير المشبعة طويلة السلسلة

مُلخصُ البَحث

ABSTRACT

مُلخصُ البَحث :

1- ملخص البحث باللغة العربية:

أجريت هذه الدراسة في مزرعة خاصة في قرية المباركات بهدف معرفة تأثير حقن هرمون الـ GnRH عند حقنه في اليوم (6 أو 12 أو في اليومين 6 و12) بعد التلقيح الاصطناعي لدى الأبقار الحلوب في معدل الحمل.

حيث اشتملت الدراسة على 40 بقرة وزعت عشوائياً إلى 4 مجموعات ، ضمت كل مجموعة 10 أبقار .

خضعت أبقار المجموعة الأولى G1 للمعاملة بهرمون Buserelin Acetate (Receptal ®) المشتق الصنعي لهرمون الـ GnRH (10.5 ميكروغرام/بقرة) في اليوم 6 بعد التلقيح حقناً عضلياً، في حين تم حقن أبقار المجموعة الثانية G2 بنفس المعالجة في اليوم 12 بعد التلقيح بينما حقنت أبقار المجموعة الثالثة G3 بنفس المعالجة في اليومين 6 و12 بعد التلقيح الاصطناعي كما حقنت أبقار المجموعة الرابعة G4 (مجموعة الشاهد) بالمحلول الفيزيولوجي في اليومين 6 و12 بعد التلقيح الاصطناعي.

تم تشخيص الحمل لدى الأبقار باستخدام جهاز الأمواج فوق الصوتية في اليوم 35 بعد التلقيح وبواسطة الجس الشرجي في اليوم 90 . كما تم قياس تركيز هرمون البروجسترون في اليوم 35 للأبقار الحوامل كما تم ووزن المواليد بعد الولادة مباشرة.

أظهرت النتائج وجود فروقاً معنوية ($P\leq0.05$) في نسبة الحمل في المجموعات G1 و G2 و G3 عند المقارنة مع مجموعة الشاهد G4 ، كما أظهرت النتائج ازدياد خطر فقدان الحميل بين اليوم 35 واليوم 90 بعد التلقيح الاصطناعي لأبقار مجموعة الشاهد G4 عند المقارنة مع الأبقار في المجموعات التي عوملت بالمعالجة الهرمونية ، إذ بينت نتائج فحص الحمل في اليوم 90 بعد المعالجة فروقاً معنوية لنسبة الحمل ($P< 0.05$) في المجموعات G1 و G2 و G3 عند المقارنة مع مجموعة الشاهد G4 ، كما أظهرت النتائج فرق معنوي ($P<0.05$) لنسبة المواليد ما بين المعاملات G1 و G2 و G3 مقارنةً مع مجموعة الشاهد (G4).

في حين تبين عدم وجود فروقاً معنوية من حيث نسبة التوأمية ما بين مجموعات المعاملات الهرمونية ومجموعة الشاهد حيث لم يحدث أي ولادة توأمية في المجموعات الأربع. كما لم يلاحظ وجود فروقاً معنوية بالنسبة لوزن المواليد بين المجموعات المعالجة بهرمون الـ GnRH ومجموعة الشاهد.

أوضحت النتائج وجود فروقاً معنوية ($P< 0.05$) في مستوى هرمون البروجسترون في بلازما الدم في الأبقار الحوامل عند اليوم 35 بعد التلقيح الاصطناعي ما بين المجموعات التي حقنت بهرمون الـ GnRH ومجموعة الشاهد، كما لوحظ وجود فروقاً معنوية ($P< 0.05$) ما بين المجموعة الثالثة (G3) والمجموعتين الأولى والثانية G1 و G2 في حين لم يلاحظ وجود فروقاً معنوية ما بين المجموعة الأولى والثانية.

يستنتج من هذه الدراسة أن استخدام هرمون الـ GnRH في اليومين 6 و12 بعد التلقيح يمكن أن يحسن نسبة الحمل والمحافظة عليه، حيث إن هرمون الـ GnRH يعمل على دعم عمل الجسم الأصفر وزيادة نموه وتطوره وبالتالي الحماية من الموت الجنيني الناتج عن نقص في وظيفة الجسم الأصفر.

2- ملخص البحث بالغة الانكليزية:

Abstract

This study was conducted with the aim of knowing the effect of treatment with GnRH hormone on the pregnancy rate when injected on the day (6, 12 or on days 6 and 12) after artificial insemination in dairy cows.

The study included 40 cows divided randomly into 4 groups, each group included 10 cows.

The first group G1 was treated with Buserelin Acetate (Receptal®), a synthetic amalogu of GnRH hormone (10.5 µg/cow) on day 6 after artificial insemination, while the second group G2 was injected with the same treatment on day 12 after artificial insemination, and the third group G3 was injected with the same treatment on days 6 and 12 after artificial insemination, The fourth group G4 (the control group) was injected with the physiological solution on days 6 and 12 after artificial insemination.

The Pregnancy in cows was diagnosed using ultrasonogaphy on day 35 after insemination and by rectal palpation on day 90.

The results showed a significant difference ($P<0.05$) in the pregnancy rate in groups G1, G2 and G3 when compared with the control group G4, and the results also show an increased risk of pregnancy loss between day 35 and day 90 after artificial insemination in the control group G4 when compared with groups that It was treated with hormonal treatment, as the results of the pregnancy test on the 90th day after treatment showed significant differences in the percentage of pregnancy ($P < 0.05$) in groups G1, G2 and G3 when compared with the control group G4.

While it was found that there were no significant differences in terms of the proportion of twins between the hormonal treatment groups and the

control group, as no twin births occurred in the four groups. Also, there were no significant differences regarding birth weight between the GnRH-treated groups and the control group.

The results showed that there were significant ($P<0.05$) differences in the level of progesterone hormone in the blood plasma of pregnant cows at day 35 after artificial insemination between the groups that were injected with GnRH hormone and the control group, Significant differences ($P<0.05$) were olrenel between the third group. ($G3$) and the first and second groups $G1$ and $G2$, while no significant differences were observed between the first and second groups.

It can be concluded from this study that the use of GnRH hormone injections on days 6 and 12 after fertilization can improve pregnancy rate and maintain it, as GnRH hormone works to support the work of the corpus luteum and increase its growth and development and thus protect against fetal death resulting from a deficiency in Corpus luteum(CL).

الفصل الأول

المقدمة والأهداف

Introduction

& Objectives

1-1- المُقَدِّمَة:Introduction

تشكل الأبقار جزءً مهماً من الثروة الحيوانية، لما توفره من مصادر غذائية للمجتمع من حليب ومشتقاته واللحوم الحمراء والصناعات الجلدية في بلدان العالم، لذلك يجب الإهتمام بهذه الثروة وتنميتها وإتباع السبل العلمية في تربيتها والاستفادة من منتجاتها الغذائية، ولعل من أهم جوانب تربيتها هو توفير الاحتياجات الغذائية و الرعاية التناسلية وزيادة أعداد المواليد (الفهد،2010).

إن سبب ارتفاع تكاليف الانتاج الحيواني الناتجة عن زيادة أسعار الأعلاف وقلة الأمطار وقلة المراعي الطبيعية، واختصار التربية داخل الحظائر والاعتماد على الأعلاف المركزة، أدى ذلك إلى قلة المردود الاقتصادي، لهذا المورد المهم للاقتصاد في بلدان العالم، وتأثيره في الأمن الغذائي للمواطن من جانب آخر (الفتلاوي والدليمي،2012).

وأشار (Ball and Peters, 2004) أن المشاكل التناسلية التي تصيب الأبقار تكلف المربي حوالي 10% من دخلة السنوي وهذا الأمر دفع الباحثين للوقوف على بعض المشاكل التناسلية التي تعاني منها الأبقار إذ تعزى نسبة 20% من الاستبعاد سنوياً لأسباب تتعلق بالمشاكل التناسلية في بعض مباقر القطر (عويجان،2010)، و 28,35% في مبقرة جب رملة (مسوح وآخرون، 2015).

كما يعد موت الأجنة أحد الأسباب الرئيسة لانخفاض الكفاءة التناسلية في الحيوانات الزراعية (Walsh *et al.*, 2011) إذ تبلغ نسبة موت الأجنة في الأبقار متوسطة الإنتاج 40% في حين تصل هذه النسبة في الأبقار عالية الإنتاج إلى 56% (Diskin *et al.*, 2012). كذلك يعد الموت الجنيني المبكر أحد الأسباب الرئيسة في الخسارة الاقتصادية للمربين (Diskin and Morris,2008).

لذا فقد استخدمت إستراتيجيات عديدة بغرض تحسين الكفاءة التناسلية ومنها استخدام البرامج الهرمونية والتي تعمل على زيادة مستوى هرمون البروجستيرون بعد التلقيح وذلك من خلال الحث على تكوين جسم أصفر إضافي مساعد للجسم الأصفر الأصلي. الأصفر الأصلي أو إدامة عمل الجسم الأصفر (Rizos *et al.*,2012).

مثل البروجستيرون (Stevenson *et al.*,2007).

و hCG (Vasconcelos *et al.*,2011).

و GnRH (Franco *et al.*,2006) .

و eCG (Vasconcelos *et al.*,2010).

إذ أوضح هؤلاء الباحثين ان استخدام هذه الهرمونات تعمل على تحسين الكفاءة التناسلية.حيث يمكن أن يقلل الهرمون الحاث لموجهات القند GnRH (Gonadotropins Releasing Hormone) من الخسائر الجنينية. إذ أن حقنة واحدة من الـ Buserelin المشتق الصنعي لـ GnRH في اليوم 12 بعد التلقيح يخفض من الموت الجنيني في الأبقار ,.Khan *et al*) (2006 والذي أدى لتحسين الخصوبة عند الأبقار بنسبة 12٪، وذلك من خلال دعم وظيفة الجسم الأصفر اللوتيئينية لحين وصول الجنين إلى بطانة الرحم والبدء بإفراز بروتين الأرومة المغذية عند الأبقار bovine Trophoblastic Protene- 1 (bTP-1) (Peters *et al.*, 1992) و الذي يفرز من الصفيحة المغذية للجنين في اليوم 9 من الحمل ويستمر لغاية اليوم 16 وهو يعمل على منع تحول حمض الأراشيدونك إلى البروستاغلاندين وبالتالي الحفاظ على الجسم الأصفر واستمرار الحمل (Noakes *et al.*,2001)

يعتبر هرمون الـ GnRH من أهم الهرمونات المستخدمة للوقاية من الموت الجنيني المبكر

وهناك عدة مشتقات صنعية للـ GnRH و منها:

1-Lecirelin

2- Deslorelin

3-Buserelin.

و يعد الـ Buserelin من أهم هذه المشتقات، ويوجد عدة دراسات حول استخدمه عند الأبقار.

1-2- أهدافُ الدِّراسةِ:Objectives of the study

بسبب قلة الدراسات حول استخدام حقن الـ GnRH لدعم الوظيفة اللوتيئينية في اليوم الـ 6 وحتى اليوم الـ 12 بعد التلقيح عند الأبقار الحلوب المحلية، تم اقتراح هذه الدراسة بهدف:

1- دراسة تأثير الـ Buserelin المشتق الصنعي لهرمون الـGnRH في الأداء التناسلي والمحافظة على الجنين من الموت الجنيني المبكر.

2- دعم الوظيفة اللوتيئينية للجسم الأصفر و زيادة إفراز البروجسترون من الجسم الأصفر عند الأبقار .

3- تحديد الوقت الأفضل لحقن الـ GnRH من أجل المحافظة على الحمل.

الفصل الثاني

الدراسة المرجعية

Literature Review

2- سَردُ الأبحاث:Literature Review

(2-1) البلوغ والنضج الجنسي في الأبقار:

يعرف البلوغ الجنسي (Sexual Puberty) بأنه المرحلة التي يستطيع فيها الحيوان إنتاج البويضات في الإناث والنطاف في الذكور لأول مرة، ويظهر الحيوان قابليته على التناسل ويصبح فيها الحيوان فيزيولوجياً قادراً عل التكاثر الجنسي (إسحق وأخرون،2011).

واوضح (Ball and Peters, 2004) أن البلوغ الجنسي هو وقت حدوث الشبق الاول لدى الإناث، ويتطلب في هذه المرحلة نمو وتطور الجسم إلى الحجم المناسب وتطور الغدد الجنسية وإفرازاتها الداخلية والخارجية واكتمال نظام الغدد الصماء التناسلي الذي يبدأ بمحور تحت المهاد- الغدة النخامية- المبايض (إسحق وأخرون،2011).

كما تختلف فترة النضوج الجنسي حسب الأنواع المختلفة للحيوانات وحالتها الجسمية والفيزيولوجية وهو يلي البلوغ بأسابيع عدة إذ أن معدل النضج الجنسي في الأبقار يتراوح ين 7-18 شهر (Frandson,2009).

(2-2) دورة الشبق في الأبقار:

تعد الأبقار من حيوانات المزرعة ذات دورات شبق متعددة وغير موسمية، وتظهر تكراراً مستمراً لدورة الشبق خلال الحياه الجنسية ولذلك يقال لها بمتعددة دورات الشبق المستمرة.أي أن الشبق فيها تستمر خلال السنة مالم يحدث الحمل فيها(Ball and Peters.,2004).

إن دورة الشبق الطبيعية في الأبقار تتراوح بين 18-24 يوماً، وتتضمن طورين الطور اللوتيئيني (14-18 يوماً)، والطور الحويصلي (4-6 أيام)، أي بمعدل وسطي 21 يوماً، ولكنها تختلف باختلاف السلالات المتعددة للأبقار ، وحتى ضمن السلالة الواحدة (Forde *et al.*,2011).

إن لدورة الشبق والكشف عنها وتحديد الوقت اللازم للإخصاب، أهمية كبيرة وواسعة ويمكن اعتبارها من الأمور المهمة التي لا تقل عن أهمية إنتاج الحليب والصحة العامة ونظم التربية الحديثة إذ يبلغ معدل الكشف عن دورة الشبق في القطعان الكبيرة حوالي 50%، وهذه النسبة تعتبر مفيدة لتحسين الأداء التناسلي (Ball and Peters, 2004).

وأوضح (إسحق وأخرون،2011) أن دورة الشبق تقسم إلى طورين حويصلي إذ يتضمن الطور الحويصلي فترتي ما قبل الشبق والشبق،أما الطور اللوتيئيني يتضمن فترتي ما بعد الشبق وانتهاء الشبق. وبين (Vraspir,2014) أن دورة الشبق تقع تحت تنظيم الغدد الصماء المتمثلة بمحور تحت المهاد- الغدة النخامية – المبايض وتعمل وفق نظام التغذية الراجعة السالبة والموجبة التي تختلف من الطور الحويصلي إلى الطور اللوتيئيني.

(2-2-1) الطور الحويصلي:

أشار (Forde *et al.*,2011) إن الطور الحويصلي يتضمن فترتي ما قبل الشبق ، والشبق، والتي تتراوح فترتهما (4-6) أيام وإن مدة ما قبل الشبق هي المدة التي تبدأ عند تقهقر الجسم الأصفر وانخفاض تركيز البروجستيرون وتستمر حتى بداية مدة الشبق أي تمتد من يوم 18-20 يوم إذ يحدث فيها نمو حويصلي سريع وفعالية واضحة للإستروجين على النظام القنوي، أما مدة الشبق هي المدة التي تقبل فيها الأبقار التلقيح من الثور أو التلقيح الاصطناعي وتظهر فيها العلامات السلوكية للشبق وطول هذه المدة من 12-18 ساعة وبمعدل 15 ساعة وسطياً.

وأشار (Sunderland *et al.*,1994) إلى أن مرحلة الشبق تزداد فيها تراكيز الإستروجين ومن خلال التغذية الرجعية الموجبة للأستروجين فإن تحت المهاد تحفز الفص الأمامي للغدة النخامية، مما يؤدي ذلك إلى الموجة الإباضية للهرمون اللوتيئيني LH فتحدث الإباضة للجريب السائد بعد 10-14 ساعة من هذه المدة.

(2-2-2) الطور اللوتيئيني:

يبدأ الطور اللوتيئيني عند الإباضة ومرحلة تكوين الجسم الأصفر ويتضمن هذه الطور مرحلتين، مرحلة ما بعد الشبق وتمتد حوالي ثلاثة أيام، أي من يوم 1-4 من دورة الشبق (Ball and Peters, 2004) .

أما (Gordon,2004) فأوضح أن انفجار الجريب الناضج يؤدي إلى تمزق الأوعية الدموية والخلايا الحبيبية الجرابيية التي تخضع إلى عملية تحول وتكوين الجسم الأصفر والبدء بإفراز هرمون البروجستيرون المسؤول عن تهيئة الرحم والحفاظ على الحمل.

إن المدة التي تلي ما بعد الشبق تسمى مرحلة انتهاء الشبق التي تستمر من اليوم 5- 18 وتتميز بنمو وفعالية الجسم الأصفر لمدة تصل إلى 10 أيام ، إذ يزداد تركيز البروجستيرون مما يؤدي إلى تثبيط GnRH في تحت المهاد من خلال التغذية الراجعة السالبة ، وبالتالي يؤثر في محور hypothalamic-pituitary-Gonadon وتثبيط محرضات القند ، وتوقف نمو الجريبات المبيضية وحصول الإباضة، وتنتهي هذه المدة بحلول اليوم 18 من الدورة في حالة عدم الإخصاب والحمل ، وذلك بإفراز هرمون البروستلاغلاندين من البطانة الداخلية للرحم الذي بدوره يؤدي الى تقهقر الجسم الأصفر (Vraspir *et al.*,2014).

(2-2-3) نمو وتطور البويضات والنشاط المبيضي خلال دورة الشبق :

أشارت بعض الدراسات إلى أن موجات الجريبات المبيضية خلال دورات الشبق في الأبقار تتكون من 2-3 موجة من النشاط الجريبي وبعض الجريبات المبيضية تصل إلى النضج وتحصل لها الإباضة وبعضها الأخر يفشل (Tongku *et al.*,2016).

وأكد (Knopf *et al.*,1989) أن النشاط الجريبي لمبايض الأبقار خلال دورة الشبق يعتمد على تركيز الإستروجين في الدم إذ أن زيادة حجم الجريبة يصاحبه زيادة في تركيز الإستروجين خلال نمو كل موجة ووجد أن حجم الجريب الناضج له أهمية في نمو وتطور الجريبات غير الإباضية. لاحظ (Adams *et al.*,1994) أن طول دورة الشبق في الأبقار هي 20 يوماً، إذ تتكون من موجتين طول كل موجة 9 أيام ، وكان حجم أصغر جريبة هو 3ملم عند بداية الموجة، وتصل إلى مستوى الجريبية السائدة غير الإباضية عند نهاية الموجة الأولى ويكون حجمها 10 ملم عند نهاية الموجة الثانية.

في حين بين (Noseir,2003) أن الأبقار التي لها دورة شبق تتكون من ثلاث موجات تصل إلى 22 يوم بطول موجة 7 أيام لكل موجة وقد يصل حجم الجريبة إلى أكبر من 3 ملم عند بداية الموجة وأكبر من 10 ملم للجريبة السائدة وذكر أن تركيز هرمون الإستروجين في الدم يرتفع عند الإباضة وينخفض في مصل دم الأبقار في حالة الجريبة السائدة غير الإباضية ويرافق ذلك تثبيط تركيز هرمون FSH بسبب التغذية الراجعة السلبية لهرمون الإستروجين على الغدة النخامية .

وأوضح (Ginther,2001) أن التغذية السلبية الراجعة تسبب انحلال الجريبة السائدة عن طريق تأثير البروجستيرون اللوتيئيني على الغدة النخامية مما يسبب في انخفاض تركيز LH عند الدفقة الإباضية. وفي دراسة أجراها (Ginther *et al.*,2002) على أبقار الحليب تبين أن الأبقار التي لها دورة شبق من ثلاث موجات تتمتع بخصوبة أعلى من تلك التي لها دورة شبق بموجتين جريبيتين فقط.

(2-3) ميكانيكية التبويض والنمو الحويصلي:

أوضح (Ginther *et al.*,2001) إن من الضروري معرفة كيفية حدوث نمو وتطور الحويصلة في مبيض البقرة، لأن مرض تكيس الحويصلات هو نتيجة التشوهات والحالات غير الاعتيادية خلال نمو الحويصلة أو تبويضها فهذا الطور ناتج من تفاعل معقد بين محور تحت المحاد- الغدة النخامية والمبايض، والعوامل الداخلية للمبايض تؤثر في هذه العملية من خلال تنظيم Baracrine/autocrine، إذ تطلق تحت المهاد هرمون (GnRH) الذي يحرض الغدة النخامية (الفص الأمامي) على إنتاج وإفراز هرمون (FSH) والهرمون اللوتيئيني (LH) ، وهما اللذان يحفزان النمو الحويصلي في المبيض.

كما بين (Ginther,2000) حدوث تدفق الـ (FSH) على شكل موجات (2-3 موجة) يؤدي إلى تمايز في حجم الجريبات، إذ يصل حجم أكبر حويصلة إلى ≤8.5 ملم، وتستمر هذه الحويصله بالنمو بينما ينخفض معدل نمو الحويصلات الصغيرة وخلال هذا الوقت يكون تركيز FSH قد انخفض إلى مرحلة حرجة لضرورة الحفاظ على نمو الحويصلات، ومع ذلك فإن

الحويصلة السائدة تكتسب المزيد من مستقبلات الهرمون اللوتيئيني(LH) في الخلايا الحبيبية ، مما ينتج استخدام تركيز الهرمون اللوتيئيني لاستمرار النمو خلال وقت التمايز (Ginther,1998). في دراسة اخرى أوضح (Ginther *et al.*,2001) أن الحويصل السائد تقلل من إفراز FSH خلال التغذية الراجعة السالبة للإستروجين والإنهيبين وعن طريقهما يمكن منع استمرار نمو وتطوير جريب آخر.

(2-4) تنظيم الدورة التناسلية في الأبقار:

يعد تحت المهاد هو المسؤول عن تنظيم جميع أطوار دورة الشق في الإناث من خلال إشارات تختلف في مادتها الكيميائية وترددات إفرازها من خلال نمط متذبذب من التغذية الرجعية السالبة والموجبة للعوامل الستيرويدية المبيضية وهرمونات الغدة النخامية وتحت المهاد، تسمح هذه الدورة الهرمونية بالتطور الفيزيولوجي لحصول البلوغ والتزاوج والحمل لدى إناث الثديات، وفي حالة عدم حصول الأحداث السابقة الذكر يعاد تتابع الدورة الهرمونية من جديد (Adamson *et al.*, 2008)

يفرز المبيض في المرحلة المبكرة من العمر كميات قليلة من هرمون الإستروجين تؤثر بدورها عن طريق التغذية الرجعية السالبة في تحت المهاد فلا تفرز إلا كميات ضئيلة من الهرمونات المحررة لمحرضات القند (GnRH) وبذلك لا تفرز الغدة النخامية (الفص الأمامي) كميات ذات تأثير من محرضات (LH/FSH). وعند اقتراب سن البلوغ يصبح تحت المهاد أقل استجابة لهرمون الإستروجين فتبدأ بإفراز كميات متزايدة من الهرمونات المحررة لمحرضات القند (GnRH) يتبع ذلك إفراز كميات متزايدة من الهرمون LH والهرمون FSH من الفص الأمامي للغدة النخامية اللذان يسببان نضج الجريبات المبيضية (Jones and Lopez, 2006).

(2-5) الحمل عند الأبقار:

الحمل هي المدة ما بين تلقيح البقرة بعد الشبق والولادة، تتراوح مدة الحمل ما بين 280 – 285 يوماً (Ball and Peters, 2004) .

تتأثر مدة الحمل بعدة عوامل منهاما هو متعلق بالأم (خصوصاً عمر الأم إذ وجد إن مدة الحمل في البكاكير تكون أقل منها في الأبقار الأكبر عمراً)، وعوامل متعلقة بالجنين (مدة الحمل بجنين ذكر تكون أطول بيوم أو بيومين من الحمل بجنين أنثى، كما إن مدة الحمل بتوأم اقصر بـ 3 – 6 أيام من الحمل المفرد)، وعوامل وراثية (تختلف مدة الحمل من سلالة لأخرى ضمن الجنس الواحد) وعوامل بيئية (موسم الولادة له تأثير في مدة الحمل) (Hafez and Hafez, 2000).

تقسم مدة الحمل إلى ثلاث مراحل، المرحلة الأولى: وهي مرحلة البويضة (ovum) التي تنحصر بين عمر صفر إلى عمر 13 يوماً، المرحلة الثانية: هي مرحلة الجنين (Embryo)

التي تمتد من عمر 14 – 45 يوماً إذ يحصل تمايز لانسجة الجنين وأعضائه خلال هذه المرحلة، المرحلة الثالثة: وهي مرحلة الحميل (Fetus) والتي تبدأ من عمر 46 يوماً وتنتهي عند الولادة إذ تقتصر هذه المدة على نمو وكبر حجم الجنين(Ball and Peters.,2004) .

تبدأ عملية الحمل عند الأبقار كما في حيوانات أخرى بما يسمى بالتميز الأمومي للحمل (Matemal recognition of pregnancy) إذ يبقى الجسم الأصفر (Corpus Luteum) ولا يتحلل وبذلك يبقى تركيز هرمون البروجسترون مرتفعاً ويقوم بدوره من خلال التغذية الرجعية السالبة (Negative feedback mechanism) على غدة تحت المهاد بتثبيط تطورات الجريبات وعملية الإباضة ويمنع الرجوع إلى دورة شبق جديدة (Noakes *et al.*,2001). في الأبقار غير الحامل تنتهي دورة الشبق بتحلل الجسم الأصفر بفعل هرمون البروستغلاندين PGf_2a الذي يفرز من البطانة الداخلية للرحم، إذ يتم إفراز هذا الهرمون بألية خاصة بعد ارتباط هرمون الاوكسيتوسين المفرز من المبيض بمستقبلاته في بطانة الرحم. في الابقار الحوامل تتوقف عملية تحلل الجسم الأصفر إذ لا يتم إنتاج وإطلاق هرمون البروستغلاندين من بطانة الرحم وذلك لأن الجنين وبعمر 13 – 21 يوماً من الحمل يقوم بإنتاج مادة بروتينية يطلق عليها بروتين الأرومة المغذية البقري Bovine trophoblastic protein 1 (btp–1) وهي نوع من المواد التي يطلق عليها الأنترفيرون لذلك يطلق عليها اسم الانترفيرون البقري ت Bovine interferon–t (BIFN–t) والذي يقوم بتثبيط تطور مستقبلات الأوكسيتوسين في بطانة الرحم وبذلك لا يحدث ارتباط بين الأوكسيتوسين ومستقبله في بطانة الرحم مما يمنع انطلاق البروستغلاندين PGF_2a من بطانة الرحم وبالتالي بقاء الجسم الأصفر (Senger, 2005)

(2–5–1) تطور الجنين أثناء فترة الحمل:

يبدأ الحمل بخصول عملية اتحاد النطفة مع البويضة في القناة الناقلة إذ تتكون البويضة الملقحة (Zygote). تبدأ الزايجوت بمجموعة من الانقسامات الخيطية التي تدعى الانقسامات الانشطارية (Cealvage divisions) وبعد أول عملية انقسام للزايجوت تنتج خليتان يطلق عليها خلايا الأرومات (Blastomers) والتي تنقسم لتكون 4 ثم 8 ثم 16 خلية، تحدث هذه الانقسامات في القناة الناقلة (Senger, 2005).

بعد 2 – 5 أيام وبفضل حركة أهداب الخلايا المبطنة للقناة الناقلة والتقلصات العضلية لها تنتقل كتلة الخلايا الجنينية لتدخل إلى الرحم ويحدث بعدها وبعمر 4 – 7 أيام زوج من الانقسامات الانشطارية لتتحول كتلة الخلايا الجنينية إلى التويتة (Morula). تتطور التويتة إلى الفقاعة الجنينية(Blastocyst) وهي عبارة عن طبقة خارجية مرصوصة من الخلايا يطلق عليها الأرومة المغذية Trophoblast تحتوي في وسطها على تجويف ممتلئ بسائل يطلق عليه

تجويف الفقاعة الجنينية Blastocoal. تستمر الفقاعة الجنينية بالنمو ثم يحدث شق في النطاق الشفاف Zona pellucida المحيط بالبويضة لتفقس الفقاعة الجنينية والذي يطلق عليه اسم كيس الفقس Hatched blastocyst حيث يكون حراً داخل الرحم .

خلال الأيام 9 – 11 من الحمل يتطور كيس الفقس لتظهر فيه كتلة من الخلايا التي ستتمايز في المستقبل وتكون الجنين وطبقة رقيقة شفافة (Descoteaux *et al* ., 2010).

في اليوم ال 19 من الحمل يبدأ الجنين بالألتصاق في بطانة الرحم وبعمر 20 يوما من الحمل تبدأ المشيمة بالتكون لتكون واضحة جداً بعمر 27 يوماً من الحمل. في اليوم 22 من الحمل تبدأ أجزاء الجنين بالظهور , وفي اليوم 25 – 26 من الحمل تلاحظ أطراف الجنين كنتوء إذ يصبح طول الجنين 7 – 8 ملم ومن هذا الوقت الى عمر 50 يوماً من الحمل قدر معدل النمو لجنين الابقار ب 1.1 ملم/يوم (Pierson and Ginther, 1984).

بعمر 45 يوما من الحمل يأخذ الجنين شكله النهائي الواضح إذ يمكن تمييز الرأس والعنق والأطراف والذيل حتى أصابع القدم تكون واضحة ، ومن هذا العمر و إلى نهاية مدة الحمل تقتصر التغيرات على كبر حجم الجنين فقط (Descoteaux *et al*., 2010).

(2-6) تثبيت وإدامة الحمل في الأبقار (Establishment and maintenance of pregnancy in cows):

بعد نجاح عملية توحيد الشبق وتلقيح الأبقار تأتي مرحلة أخرى لا تقل أهمية عن تلقيح الأبقار ألا وهي مرحلة تثبيت وإدامة الحمل. وهذه المرحلة تعد من أهم المراحل التي تمر بها الأبقار لأنها تؤدي دوراً مهماً في زيادة الكفاءة التناسلية ومن ثم زيادة العائد الاقتصادي لمربي الأبقار (Bazer *et al.*,2009a).

وتعتمد عملية تثبيت وإدامة الحمل على ركيزتين مهمتين هما:

1 – إدامة عمل الجسم الأصفر (Maintenance of the corpus luteum function).

2 – التمييز الأمي للحمل (Maternal recognition of pregnancy) .

(2-6-1) إدامة عمل الجسم الأصفر: (Maintenance of the corpus luteum function)

إن الجسم الأصفر (Corpus Luteum , CL) هو عبارة عن عضو إفرازي وقتي في مبيض الثدييات يتكون بعد حدوث الإباضة من بقايا حويصلة غراف, والوظيفة الأساسية له هي إفراز هرمون البروجستيرون لتثبيت وإدامة الحمل في الأبقار الملقحة (Rodgers *et al*, 1988). يحدث نمو وتطور سريع للجسم الأصفر في الأبقار خلال 8 – 10 أيام بعد الإباضة، و يستمر بالنمو خلال الثلث الأول من دورة الشبق ويتصف الجسم الأصفر البالغ باحتوائه على شبكة كثيفة من الأوعية الدموية (Shirasuna *et al.,*2012 ; Smith *et al.*,1994).

إن تطور الجسم الأصفر الوظيفي يعرف باللوتيئيني (Luteinization) ويتضمن تغييراً في التركيب الخلوي للجسم الأصفر، كالزيادة في البلازما الخلوية، ونسبة المساحة النووية، وتراكم قطيرات الدهون (Brännström and Fridén.,1997).

بين (Shirasuna *et al.*,2012) إن المجموعة الوعائية الدموية للجسم الأصفر تبقى لمدة محدودة ويستمر بالوظيفة لمدة 17 – 18 يوماً بعد الإباضة. وفي حال عدم حدوث حمل سوف يضمحل الجسم الأصفر وتحدث الإباضة مرة أخرى. إن اضمحلال الجسم الأصفر يحدث بفعل الإفراز النبضي لهرمون PGF2α من بطانة الرحم والذي يبدأ عند اليوم 17 – 18 من دورة الشبق في الأبقار، وإن البروستاغلاندين الذي يفرزه الرحم (Endogenous Prostaglandin F2α) والذي يحقن للأبقار (Exogenous Prostaglandin F2α) يسببان اضمحلال الجسم الأصفر ومن ثم انخفاض في مستوى هرمون البروجستيرون (McCracken *et al.*,1981). يتم تثبيط إنتاج البروجستيرون عن طريق البروستاغلاندين $F_2\alpha$ (Acosta *et al.*,2002). الذي يعمل على تقليل ورود الدم إلى الجسم الأصفر مما يؤدي إلى حدوث نقص الأوكسجين (Hypoxia) داخل نسيج الجسم الأصفر ، الأمر الذي يؤدي إلى اضمحلاله، على الرغم من أن كمية ورود الدم عند وقت الاضمحلال للمبيض تزداد من 5 إلى 20 مرة (Niswender *et al.*,1976). أو قد يعمل البروستاغلاندين F2α على زيادة مستوى الكالسيوم داخل الخلايا اللوتيئينية، وهذا بدوره يؤدي إلى موت الخلايا نتيجة التسمم بهذا الايون (Wiltbank *et al.*,1989)، أو عن طريق تحفيزه أنزيم Proteinkinase C الذي يمنع تحول الكولسترول إلى بروجستيرون (Wiltbank and Niswender , 1992).

بين (Shirasuna *et al.*,2012) وجود شبكة كثيفة من الأوعية الدموية في الجسم الأصفر للأبقار الحوامل مقارنة مع الأبقار غير الحوامل، وتجهز هذه الشبكة الجسم الأصفر بالدم الضروري لتنظيم فعاليات الجسم الأصفر ونقل البروجستيرون.

أشار (Nett *et al.*,1976) إلى أن انخفاض تدفق الدم إلى الجسم الأصفر يعود إلى تأثير PGF2α سواء كان مفروزاً من بطانة الرحم أو من خارج الجسم. وعلى النقيض من ذلك, ذكر العديد من الباحثين أن استخدام PGF2α أدى إلى زيادة تدفق الدم إلى الجسم الأصفر (لمدة 30 دقيقة) في الخيول والأبقار (Ginther *et al.*,2007b ;Ginther *et al.*,2007a ;Shirasuna *et al.*,2008). إن زيادة تدفق الدم إلى الجسم الأصفر في الأبقار سببها (Nitric oxide) وإن التدفق الحاد للدم إلى الجسم الأصفر هو أول الدلائل الفيزيولوجية على فعل هذا الأوكسيد كإستجابة لهرمون PGF2α (Shirasuna *et al.*,2012). وفي السياق نفسه, وجد من أن حقن PGF2α سوف يحفز عملية تصنيع أوكسيد النتريك من خلايا الجسم الأصفر خلال 30 دقيقة من الحقن ويصاحب هذه العملية زيادة تدفق الدم إلى الجسم الأصفر

فضلاً عن أن اوكسيد النتريك يسبب ارتخاء في الأوعية الدموية (انبساط الأوعية الدموية)، كما يعمل بشكل مباشر على تثبيط إفراز البروجستيرون (Inhibit progesterone secretion) ويحث على حدوث الموت المبرمج لخلايا الجسم الأصفر في الأبقار(Apoptosis in bovine luteal cells) (Shirasuna *et al.*,2008).

وأوضح (Davis *et al.*,2003) أن الخلايا الطلائية المبطنة للجسم الأصفر هي أولى الخلايا التي تتعرض إلى موت الخلايا المبرمج.

كما بين (Hojo *et al.*,2009) أن الأوعية الدموية غير الحاوية على العضلات الملساء (مثل الشعيرات الدموية) تضمحل بشكل مبكر مقارنةً مع الأوعية الدموية الكبيرة الحاوية على العضلات الملساء في الجسم الأصفر عند تحلله.

في حين ذكر (Hinckley and Milvae,2001) أن هنالك بعض العوامل مثل endothelin-1 (EDN1) و angiotensin II (Ang II) تسبب تقلصات قوية في الأوعية الدموية مما يجعلهما يشتركان في عملية اضمحلال الجسم الأصفر في الأغنام والمجترات بصورة عامة. كما أوضح (Miyamoto *et al.*,1997) إن أوكسيد النتريك و EDN1 و Ang II يمكن أن يمنعا إفراز البروجستيرون من الجسم الأصفر للأبقار. فضلاً عن أن PGF2α يحفز على تصنيع EDN1 (يحفز التعبير الجيني mRNA لتصنيع EDN1) وتصنيع Ang II داخل الجسم وفي المختبر (Girsh *et al.*, 1996). كما أن PGF2α يحث على تقلص وتحلل الأوعية الدموية في الجسم الأصفر الأمر الذي يحد من وصول الأوكسجين والعناصر الغذائية للجسم الأصفر وبالنتيجة حدوث عملية تحلله (Shirasuna *et al.*, 2012).

بين (Imakawa *et al.*,1987) أن جنين المجترات يفرز الإنترفيرون _ تاو(IFN-τ) كعامل لتمييز الأم للحمل. ويقوم IFN-τ بمنع تحلل الجسم الأصفر عند اليوم السادس عشر بعد التلقيح من خلال تثبيط إفراز PGF2α من بطانة الرحم مما يؤدي إلى إدامة وظيفة الجسم الأصفر (Bazer *et al.*, 2010).

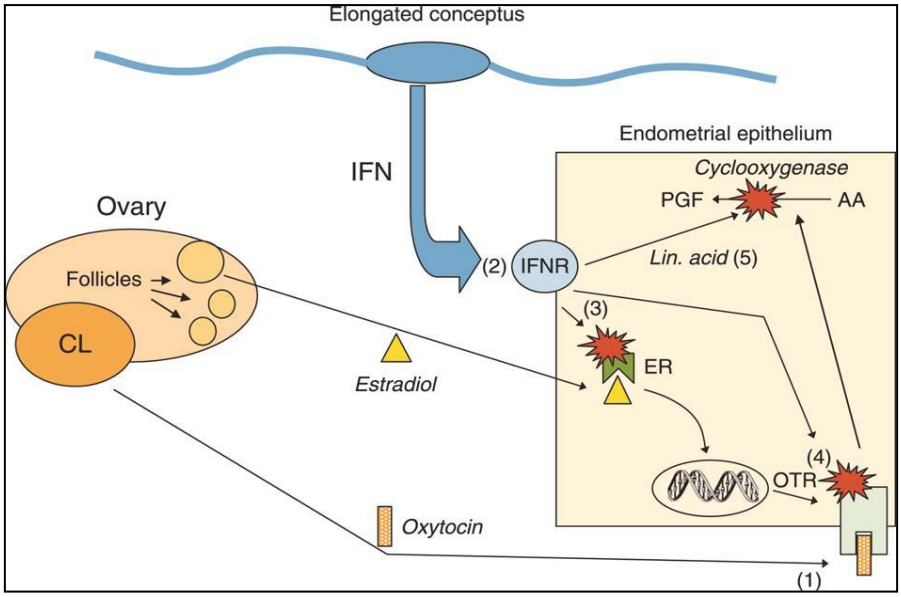
وقد أشار (Hansen *et al.*,2010) إلى أن IFN-τ يحفز الجسم الأصفر على مقاومة تأثير PGF2α مما يتيح فرصة بقاء أطول للجسم الأصفر وإدامة الحمل. إن IFN-τ المفرز من قبل الجنين يمر من خلال التجويف الرحمي ويدخل إلى الوريد الرحمي (Oliveira *et al.*, 2008). وتشير بعض الدراسات الحديثة إلى أن IFN-τ يعمل على تنظيم التعبير الجيني للجينات المحفزة لتصنيع IFN-τ (mRNA 15) في البطانة الداخلية للرحم وفي الجسم الأصفر للأبقار والأغنام الحوامل مقارنة مع غير الحوامل (Han *et al.*, 2006;Gifford *et al.*,2007 ;Yang *et al.*,2010).

وفي السياق نفسه ذكر (Shirasuna *et al.*,2012) أن نتائج الدراسات السابقة تعطي دليلاً على أن IFN-τ يؤدي دوراً مهماً في تحويل الجسم الأصفر إلى جسم وظيفي في أثناء الحمل في الأبقار.

ذكر (Hansen,2011b) أن إحدى الطرائق أو الوسائل المقترحة لإدامة عمل الجسم الأصفر هي من خلال تثبيط تكوين مستقبلات الأوكسيتوسين (Oxytocin receptors , OTR) التي تتكون بفعل الاستروجين الذي يفرز من الحويصلات المبيضية والذي يعمل على تنظيم التعبير الجيني لتكوين مستقبلات الأوكسيتوسين على البطانة الداخلية للرحم، إذ أن ارتباط IFN-τ الذي يفرزه الجنين بمستقبلاته على سطح البطانة الداخلية للرحم يعمل على منع تكون مستقبلات الإستروجين (Estrogen Receptor , ER) في البطانة الداخلية للرحم وكذلك يمنع ارتباطه بهذه المستقبلات مما يعمل على منع تكون مستقبلات الأوكسيتوسين في البطانة الداخلية للرحم في الأغنام والأبقار أو من خلال التأثير المباشر لـ IFN-τ في منع تكون مستقبلات الأوكسيتوسين في الأبقار.

بين (Hansen,2011b) أن ارتباط الاوكسيتوسين الذي يفرزه الجسم الأصفر بمستقبلاته على طبقة البطانة الداخلية للرحم سوف يعمل على تحفيز تصنيع PGF2α من خلال تحفيز إنزيمات Cyclooxygenase التي تعمل على تحويل حمض الأراشيدونك (Arachidonic Acid) إلى PGF2α والذي يعمل بدوره على تحلل الجسم الأصفر.

كما أن IFN-τ يعمل على رفع مستوى حمض اللينوليك (Linoleic Acid) داخل الخلايا (على الأقل في الأبقار) ويعمل هذا الحمض مثبطاً لفعل إنزيمات Cyclooxygenase التي تحول حامض الأراشيدونك إلى PGF2α ومن ثم يمنع تكون PGF2α وبهذا يمنع تحلل الجسم الأصفر والشكل رقم (1) يوضح الآلية المقترحة من قبل (Hansen,2011b).



الشكل رقم (1):الآليات المقترحة لمنع تحلل الجسم الأصفر بفعل PGF2α.

المصدر : (Hansen,2011b).

(2-6-2) تمييز الأم للحمل (Maternal recognition of pregnancy):

يعرف تمييز الأم للحمل بأنها الطريقة التي تمنع اضمحلال الجسم الأصفر وذلك لوجود الجنين في الرحم, وكان أول من أطلق عبارة تمييز الأم للحمل هو Short سنة 1964 (Austin and Short, 1984).

ويتم تمييز الأم للحمل في الأبقار بين الأيام 16 – 19 بعد التلقيح عن طريق الإشارات مابين الأغشية الجنينية المرتبطة بالجنين (Trophoblast of Conceptus) والأم (Bazer *et al.*,1996) .

وقد ذكر (Bazer *et al.*,2009a,b) أن إدامة الحمل في الأبقار تتطلب وجود جسم أصفر وظيفي لإنتاج البروجستيرون لدعم الوظائف الإفرازية لبطانة الرحم، ودعم التطور الجنيني المبكر والإنغراس وتكوين المشيمة. إن إشارة تمييز الأم للحمل هي إشارة يطلقها الجنين تعمل على منع تحلل الجسم الأصفر من خلال السيطرة على إفراز الهرمونات والمواد التي تسبب تحلل الجسم الأصفر مثل PGF2α ، وإن إدامة عمل الجسم الأصفر واستمراره في إفراز البروجستيرون يؤدي إلى ظهور فعل كل من الأنترفيرونات, وعوامل النمو والسايتوكينات (Cytokins) لتهيئة الرحم لإنغراس الجنين في أكثر الثدييات (Spencer *et al.*,2007; Soare,2004).

وجد (Bazer *et al.*,2009a,b) إن الهرمونات المسؤولة عن منع تحلل الجسم الأصفر وإدامة وظيفته فضلاً عن مسؤوليتها في تمييز الأم للحمل في المجترات هي IFN-τ والإستروجين على التوالي. إن IFN-τ يمنع ظهور مستقبلات الإستروجين نوع الفا (Estrogen Receptor

(ESR1 , α في بطانة الرحم وبما أن الإستروجين يعد محفزاً لظهور مستقبلات الأوكسيتوسين في البطانة الداخلية للرحم والأوكسيتوسين يحفز على تصنيع PGF2α الذي يسبب اضمحلال الجسم الأصفر, لذا فإن IFN–τ يعد مانعاً لعملية اضمحلال الجسم الأصفر(Bazer *et al.*,2008).

ذكر (Bazer *et al.*,2009a,b) أنه على الرغم من كونه إشارة تمييز الأم للحمل إلا أنه أظهر تأثيراً في سرعة استجابة الرحم لتكوين المشيمة ونموها وتطورها في المجترات.

كما أشار (Bazer *et al.*,2009a,b) إلى أن عائلة الأنترفيرونات تتضمن نوعاً واحداً من الأنترفيرون الثنائي والذي يعرف بـ Type II IFN (IFNG) فضلاً عن العديد من الإنترفيرونات ذات النوع الأحادي Type I IFNs مثل (IFNA و IFNB و IFND و IFNT و IFNW1) . يسمى الإنترفيرون التابع للمجترات (الأبقار، والأغنام، والماعز) IFN–τ، وفي الخنازير (IFND) (Cencič *et al.*,2003)، وايضاً يسمى في الخيول (IFND) (Tayade *et al.*,2009)

بين (Bazer *et al.*,2009a) إن الأنترفيرونات تعمل كمضاد للفيروسات (Antiviral) وفي تثبيط تأثيرات المناعة الأمية ضد الجنين (تثبيط الجهاز المناعي) (Immunosuppressive) effects وله أهمية في تثبيط تكاثر اللمفاويات (Antiproliferative of lymphocytes) فضلاً عن اشتراكه في الأنشطة الحيوية. يوصف الإنترفيرون في الأبقار بالإنترفيرون البقري الذي يرمز له (b IFN–τ) وكان يعرف على إنه بروتين الطبقة المغذية البقري bovin TP–1) وهو بروتين ذو وزن جزيئي بحدود 22 – 24 ألف دالتون يفرز في الأيام من 16 – 19 يوماً بعد التلقيح وهذه المدة حرجة تعرف بمرحلة تمييز الأم للحمل (Bazer *et al.*,1996).

أشار (Bazer *et al.*,1996) إلى إمكانية قياس مستوى IFN–τ بطريقة تحليل التلازن المناعي الإنزيمي (ELISA) فضلاً عن الطريقة المناعية الإشعاعية (RIA) والتي تتطلب استخدام مواد مشعة .

(2–7) الموت الجنيني في الأبقار (Embryonic / fetal mortality in cows):

ذكر (Walsh *et al.*,2011) أن أحد أسباب فشل التناسل في الأبقار هو حدوث الموت الجنيني, وأشار العديد من الباحثين إلى أن 20 – 40 % من البويضات النازلة إلى قناة البيض فشلت في الانغراس في الرحم أو نتج عنها حمل والسبب في ذلك يعود إلى فشل عملية الإخصاب أو حدوث موت جنيني مبكر في الأبقار أو في الحيوانات الزراعية بصورة عامة (Diskin and López–Gatius *et al.*,2007a,b; Diskin *et al.*,2006; Morris,2008; Evans and Walsh ,2012).

تبلغ نسبة الإخصاب في الأبقار المتوسطة والعالية الإنتاج حوالي 90% إلا أن نسبة الموت الجنيني المبكر في أبقار الحليب المتوسطة الإنتاج تبلغ 40 %، في حين تصل هذه النسبة إلى 56 % في أبقار الحليب عالية الإنتاج (Diskin *et al.*,2012)، وأن 40 % تقريباً من الموت الجنيني يمكن حدوثه بين اليوم الثامن إلى اليوم السادس عشر من الحمل Diskin and Morris,2008).

أشار (Diskin and Morris,2008) إلى أن السبب الرئيس في موت الأجنة لدى الأبقار هو فشل تمييز الأم للحمل واضمحلال الجسم الأصفر .

وأوضح (Evans and Walsh,2012) أن التحدي الرئيس في هذه المرحلة الحرجة (مرحلة تمييز الأم للحمل) هو مقدرة الجنين على النمو والتطور وقابليته على إفراز كميات كافية من إشارة تمييز الأم للحمل (IFN-τ).

وقد صنف (Walsh *et al.*,2011) الموت الجنيني المبكر إلى ثلاثة مراحل وهي :

(1-7-2) الموت الجنيني المبكر جداً (Very early embryonic mortality)

ويقصد به الموت الجنيني الذي تهلك فيه البويضة المخصبة أو الأجنة بين يوم التلقيح واليوم السابع بعد التلقيح (صفر- 7 يوم) وهذا النوع من الموت لا يمكن تشخيصه بدقة كما أنه لا يؤدي إلى إطالة دورة الشبق وتتراوح نسبة حدوث هذا الموت مابين 15 – 30 % وتشكل التشوهات الكروموزومية حوالي 5 – 8 % منه (Hansen,2011a).

ومن أهم الأسباب التي تؤدي إلى حدوثه هي الإجهاد الحراري عند الأيام 5 – 7 من الحمل وسوء التغذية والأمراض مثل التهاب الضرع (Mastitis) (Ott,2006).

كما أضاف (Walsh *et al.*,2011) أن من أسباب حدوث الموت الجنيني المبكر جداً هو عدم مقدرة الجنين على التطور والذي يعود إلى الضعف في نوعية البويضات والنطف وإلى بيئة الرحم غير الجيدة .

لاحظ (Snijders *et al.*,2000) أن الأجنة المأخوذة من أبقار حليب ذات صفات وراثية متوسطة لصفة إنتاج الحليب تتطور بشكل أفضل خارج الجسم (في المختبر إلى اليوم السابع) مقارنةً مع الأجنة المأخوذة من أبقار حليب ذات مواصفات وراثية عالية لصفة إنتاج الحليب.

أوضح (Walsh *et al.*,2011) إن الحالة الفيزيولوجية للأبقار الحلوب وغير الحلوب لها تأثير في نوعية الجنين.

وذكر (Leroy *et al.*,2005) إن الأجنة المأخوذة من عجلات هولشتاين – فريزيان ومن عجلات اللحم عند اليوم السابع من التلقيح كانت ذات نوعية جيدة بالمقارنة مع الأجنة المأخوذة من أبقار الحليب هولشتاين – فريزيان .

كما وأضاف (Sartori *et al.*,2010) إن الأجنة المأخوذة عند اليوم الخامس من التلقيح من عجلات الهولشتاين – فريزيان كانت ذات نوعية أفضل مقارنةً مع تلك المأخوذة من أبقار الهولشتاين – فريزيان الحلوبة.

تعتمد القدرة المبكرة للجنين على التطور وصولاً إلى مرحلة الفقاعة الجنينية (Blastocyst) (من يوم التلقيح إلى اليوم السابع بعد التلقيح) على نوعية وجودة كل من البويضة والنطفة وكذلك على وقت التلقيح وبيئة رحم الأم (Walsh and Evans,2012).

ذكر (Leroy *et al.*,2005) أن بعض العوامل مثل العامل الوراثي والرضاعة تؤثر في تطور الجنين المبكر. وفي الإطار نفسه، أشارت العديد من الدراسات إلى أن نسبة 45–55 % من الأبقار الملقحة ستكون حوامل عند اليوم السابع بعد التلقيح في حين تصل هذه النسبة إلى 75 % في العجلات (Walsh *et al.*,2011 ; Sartori *et al.*,2010).

لاحظ (Rizos *et al.*,2012) عند نقل البويضات المخصبة إلى القناة التناسلية لبكاكير الهولشتاين– فريزيان، إن بيئة القناة التناسلية لهذه البكاكير تدعم نمو وتطور الأجنة بشكل أفضل عند المقارنة مع بيئة القناة التناسلية لأبقار الحليب هولشتاين – فريزيان بعد الولادة.

كما أشار (Rizos *et al.*,2012) إلى أن بيئة الجهاز التناسلي للأبقار الجافة أفضل من بيئة الأبقار الحلوب.

يبقى الجنين في قناة البيض لمدة 4 – 5 أيام بعد الإباضة قبل انتقاله إلى الرحم وإن قناة البيض تجهز الجنين بالمواد الغذائية مثل الأيونات، والأحماض الامينية، والغلوكوز وتزوده بعوامل النمو الشبيهة بالأنسولين مثل IGF–I و IGF – II لكي يتطور الجنين (Robinson *et al.*,2008) ويمكن الحصول على هذه المواد من خلال تغذية الأم بشكل جيد (Fenwick *et al.*,2008)

عرف هرمون البروجستيرون على أنه هرمون الحمل وله دور مهم في بداية الحمل في الأبقار وفي السنوات الأخيره أثار دور هذا الهرمون انتباه الكثير من الباحثين، إذ بين Walsh *et al.*, (2011 أن جل اهتمام الباحثين كان في السابق منصب على مستوى هرمون البروجستيرون خلال مرحلة الطور الأصفري، أما اليوم فقد توجهت الأنظار إلى مستوى هذا الهرمون خلال الأيام السبعة الأولى بعد التلقيح، إذ ذكر (Diskin and Morris,2008) أن الأبقار التي يزداد مستوى البروجستيرون لديها في الأيام الأولى بعد التلقيح (4 – 7 يوم بعد التلقيح) تكون لديها فرصة أكبر في المحافظة على إدامة الحمل مقارنةً مع الأبقار التي يكون ارتفاع مستوى البروجستيرون لديها بطيئ خلال هذه المدة. ودعمت هذه الفرضية من قبل Carter *et al.*, (2008 عندما لاحظ إن ارتفاع مستوى البروجستيرون إلى خمسة أضعاف تركيزه بعد التلقيح كان له ارتباط مع زيادة حجم الجنين بعد 13– 16 يوماً بعد التلقيح . من ناحية أخرى، أشار

(Diskin and Morris,2008) إلى أن انخفاض مستوى البروجستيرون بعد الإباضة كان له ارتباط سلبي مع نسبة الحمل في الأبقار والعجلات على حد سواء.

وعلى النقيض من ذلك، يعتقد (Clemente *et al.*,2009) أن البروجستيرون له تأثير محدود أو انه لا يؤثر بصورة مباشرة في الجنين, ولكن الزيادة في تركيزه بشكل مبكر تؤدي إلى تعديل نشاط بطانة الرحم الداخلية، الأمر الذي يحفز الجنين على التطور بعد اليوم السابع ويصبح قادراً على إفراز كميات كافية من إشارة تمييز الأم للحمل. وأضاف (Walsh *et al.*, 2011) أن الحاجة إلى بويضة ذات نوعية جيدة وتوفر بيئة رحم ملائمة، وارتفاع مستوى البروجستيرون قبل اليوم السابع تكون ضرورية لنمو وتطور الجنين بشكل جيد.

(2-7-2) الموت الجنيني المبكر (7- 24 يوم) ,Early embryonic mortality (EEM):

وهو الموت الذي يحدث بين اليوم السابع، والرابع والعشرين بعد التلقيح. إذ ينتقل الجنين إلى الرحم بين اليوم 5-7 بعد التلقيح (Wiebold,1988). وخلال الفترة 7 – 15 يوماً يكون الجنين قد تطور من مرحلة الفقاع الجنينية الى مرحلة استطالة الجنين Filamentous elongation الذي يحتل قرن الرحم (Walsh *et al.*,2011 ; Bazer *et al.*,2009b), لذا فإن بيئة رحم الأم تؤدي دوراً أساسياً في تحديد نوعية الجنين (Rizos *et al.*,2002).

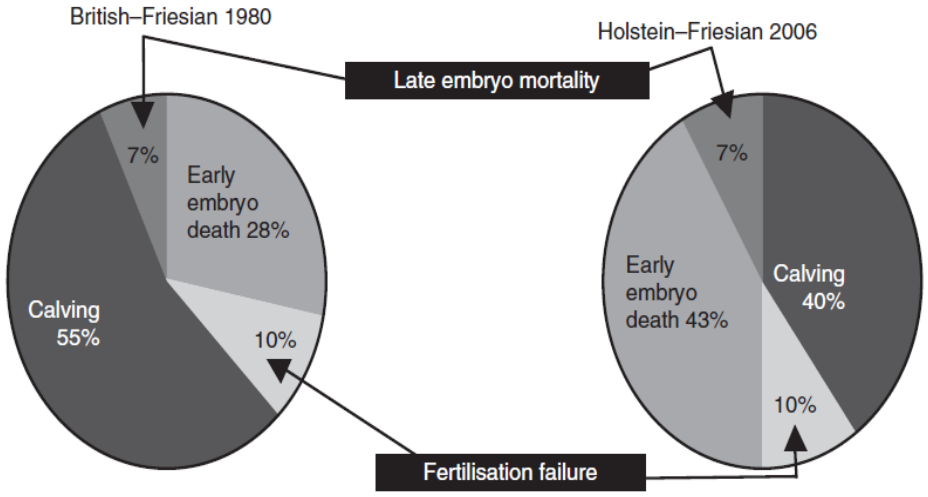
وقد بين (Leroy *et al.*,2008a) أن انخفاض تركيز البروجستيرون و عوامل النمو الشبيهة بالأنسولين (IGFs) يمكن أن يؤدي إلى نشوء بيئة رحم غير ملائمة و غير قادرة على دعم نمو وتطور الجنين المبكر. وأضاف (Sheldon *et al.*,2006) أن وجود البكتيريا المرضية في رحم الأم تشكل خطراً على وظائف الرحم ومن ثم حدوث الموت الجنيني والإجهاض .

ذكر (Lonergan,2010) إن الزيادة المبكره لتركيز البروجيسترون تؤدي إلى الحصول على جنين جيد من ناحية التطور و الحجم في مرحلة تمييز الأم للحمل.

وجد (Spencer *et al.*,2008) إن التحدي الأساسي في هذه المرحلة هو استطالة الجنين (Elongation) وإفرازه كميات كافية من IFN-τ ومنع تحلل الجسم الأصفر.

أشار (Sreenan and Diskin,1983) إلى أن أكثر من 25 % من فشل الخصوبة يعود إلى الموت الجنيني الحاصل بسبب عدم تمييز الأم للحمل، وأن 5% من حالات موت الأجنة تعود إلى فعل الكروموسومات المشوهة (Peters,1996). إن إصابة الرحم بالالتهابات, و تطور الأجنة الصغيرة الحجم (بسبب ضعف بيئة الرحم التي يسببها انخفاض مستوى البروجسترون) تزيد من فرصة موت الأجنة, وانخفاض نسبة احتمالية تمييز الأم للحمل (Walsh *et al.*,2011) إن التحسين الوراثي الذي أجري على أبقار الفريزيان لغرض زيادة إنتاجها من الحليب عبر مر السنين أدى إلى زيادة نسبة الموت الجنيني المبكر إلى 43 % في عام 2006

مقارنةً مع 28 % في عام 1980. كما أدى هذا التحسين الوراثي الى انخفاض نسبة الولادات من 55 % إلى 40 % لعامي 1980 و 2006 على التوالي الشكل رقم (2) (Diskin *et al.*,2006).



الشكل رقم (2): مقارنة الحالة التناسلية لأبقار الحليب من سنة 1980 إلى سنة 2006 من خلال أربعة محاور هي نسبة الموت الجنيني المبكر والمتأخر ونسبة الولادات وحالات فشل الإخصاب (Diskin *et al.*,2006).

(2-7-3) الموت الجنيني المتأخر (24 - 45 يوماً من الحمل) (Late embryonic mortality 24–45 days):

يعرف الموت الجنيني المتأخر بأنه الموت الذي يحدث بين الأيام 25 و 45 من الحمل و تبلغ نسبة الموت الجنيني المتأخر في أبقار الحليب التي يبلغ متوسط إنتاجها (7247 كغم /موسم) 7 % و في العجلات تبلغ هذه النسبة 6 %، و إن 48 % من هذا الموت تحدث بين الأيام 28 و 42 من الحمل(Silke *et al.*,2002). أما في أبقار الحليب التي يبلغ إنتاجها 11- 12 ألف كغم / للموسم، فإن 20% من الموت الجنيني المتأخر لديها يحدث بين الأيام 28 و 98 من الحمل (Vasconcelos *et al.*,1997), و إن أهم العوامل التي تسبب حدوث الموت الجنيني المتأخر هي العوامل الفيزيولوجية و الوراثية والهرمونية و البيئية (Diskin and Morris,2008) كما أن أحد أسباب الموت الجنيني المتأخر لدى أبقار الحليب هي الإصابة بالمسببات المرضية (Walsh *et al.*,2011).

وأضاف (Givens and Marley,2008) أن من أهم المسببات المرضية هي الجراثيم، والفيروسات، والفطريات، والهدبيات، إذ لاحظ إنها تسبب العقم و الإجهاض للأبقار.

وقد ذكر (Walsh *et al.*,2011) انه على الرغم من أن نسبة حدوث الموت الجنيني المتأخر قليلة إلا أنها تسبب خسائر اقتصادية عالية لذلك فمن الضروري توفير الظروف البيئية الملائمة, و تقليل الإجهاد على الأبقار لتفادي حدوث الموت الجنيني بشتى أنواعه.

(2-8) أسباب حدوث الموت الجنيني المبكر

(Causes of early embryonic mortality)

(2-8-1) الأسباب المرتبطة بالجنين (Embryo-dependent pregnancy loss)

(2-8-1-1) نوعية البويضة (Oocyte quality):

يعتمد مصير الجنين على الأحداث الفيزيولوجية التي تسبق الإخصاب، فالعوامل التي تؤثر في صحة الأمشاج (Gametes) قد تحدد مقدرة الجنين على النمو والبقاء على قيد الحياة، تتباين قدرة الأجنة في النجاح بعملية النمو بين الأجنة الناتجة من بويضة سليمة (مكتملة النمو) وذات نوعية جيدة وتلك الأجنة الناشئة من بويضة ضعيفة (غير مكتملة النمو أو كبيرة العمر) ذات نوعية رديئة (Merlo,2009).

أشار (Hansen,2002) إلى أن نوعية البويضة تعني قدرة البويضة على إعطاء جنين يتطور بشكل طبيعي بعد الإخصاب . إذ أن البويضات غير السليمة تنشأ عنها بويضات مخصبة ذات تطور بطيء فضلاً عن موتها بشكل مبكر (قبل مرحلة الستة عشر خلية (Ahmad *et al.*,1995) .

أوضح (Revah and Butler,1996) أن الحويصلات المبيضية غير السليمة تنتج كميات كبيرة من الأستروجين الذي يؤثر في قابلية بقاء الأجنة حية. وفي هذا المجال، أشار (Inskeep,2004) إلى أن العلاقة بين انخفاض البروجستيرون وزيادة الافراز النبضي لـ LH، ووجود حويصلة غير سليمة (غير مكتملة النمو أو كبيرة العمر) وإفراز كميات كبيرة من الإستروجين هي السبب الشائع في حدوث الموت الجنيني المبكر.

من جانب آخر، ذكر (Merlo,2009) أن الديناميكية غير الطبيعية لتطور الحويصلة المبيضية غير السليمة ربما تفسر سبب فشل عمل الجسم الأصفر بالشكل الطبيعي مما يؤثر في إنتاجه من البروجستيرون ومن ثم تأثيره في إفراز LH. كما أن عدم اكتمال تطور الحويصلة المبيضية قبل الإباضة سوف يجعل البويضة المخصبة الناتجة من هذه الحويصلة غير قادرة على التطور لتصل إلى مرحلة الفقاعة الجنينية.

وقد وجد (Perry *et al.*,2002) إن نسبة الحمل انخفضت مع زيادة نسبة الموت الجنينية في الأبقار التي حفزت على الاباضة قبل اكتمال نضج الحويصلة المبيضية. وقد يعود السبب إلى أن مستوى إفراز البروجستيرون لدى هذه الأبقار يكون منخفضاً مما يؤدي إلى ضعف تطور

الجنين مقارنةً مع الأبقار التي حفزت على الإباضة في وقت مناسب من تطور الحويصلة والتي يكون تطور أجنتها بشكل طبيعي .

(2-8-1-2) خصائص السائل المنوي (Semen characteristics):

إن نسبة الإخصاب لدى أبقار الحليب تظهر تشابهاً مع نسبة الإخصاب في البكاكير (Sartori *et al.*,2010) وأشارت العديد من الدراسات إلى أن النطاف المشوهة والضعيفة الحركة تؤثر في نسبة الإخصاب بشكل عام وفي مقدرة الجنين على التطور للوصول إلى مرحلة الفقاعة الجنينية (Hendricks and Hansen,2010). وتعتمد قدرة النطف على البقاء حية داخل جسم الحيوان على تفاعله مع ظهارة قناة البيض (Pollard *et al.*,1991) ويعتمد هذا الأمر بدوره على السيطرة الصمية (Hansen,2011a).

(2-8-1-3) دور هرمون البروجستيرون (Role of Progesterone hormone):

يعد انخفاض تركيز هرمون البروجستيرون قبل المرحلة الحرجة المعروفة وهي تمييز الأم للحمل (16 - 19 يوماً بعد التلقيح) من أهم الأسباب المؤدية إلى حدوث الموت الجنيني المبكر (Inskeep and Dailey,2010).

ذكر (Hansen,2011a) أن استخدام البروجستيرون خارجي المنشأ (Exogenous Progesterone) في مرحلة مبكرة من الحمل يعمل على تسريع عملية نمو الجنين، وأن انخفاض الخصوبة في الأبقار يعود إلى عدم كفاية تصنيع وإفراز البروجستيرون الذي له ارتباط كبير بنمو وتطور الجنين في المراحل المبكرة من الحمل ولاسيما في بداية الحمل (4-5 يوم). إن 40 % من الموت الجنيني في أبقار الحليب يمكن حدوثها في الفترة بين اليوم الثامن إلى اليوم السادس عشر من التلقيح (Diskin and Morris,2008). وخلال هذه الفترة يمر الجنين بمرحلة الاستطالة السريعة ويفرز INF-τ وهي إشارة تمييز الأم للحمل في الماشية والتي تمنع تحلل الجسم الأصفر، كما تمنع العودة إلى دورة الشبق من جديد وبالنتيجة تثبيت وإدامة الحمل (Rizos *et al.*,2012). يعتمد النمو والتطور الجنيني على فعالية البروجستيرون على الرحم لتنظيم عمل البطانة الداخلية للرحم والتي تتضمن تداخلات بين الجنين والأم، وتمييز الأم للحمل، وسرعة استجابة الرحم لإنغراس الجنين إذ تعمل البطانة الداخلية للرحم على إفراز العديد من البروتينات والمواد المغذية للجنين والتي تعمل على دعم نمو الجنين مما يعمل بدوره على زيادة إنتاج إشارة تمييز الأم للحمل من قبل الجنين التي هي INF-τ (Spencer *et al.*,2007; Bazer *et al.*,2009a). إن نسبة كبيرة من الموت الجنيني قد تعود إلى انخفاض مستوى هرمون البروجستيرون أو قلة ملائمة التراكيب الداخلية للرحم أو لضعف التعبير الجيني لبطانة الرحم وكذلك لقلة إفراز الأنسجة المغذية (Rizos *et al.*,2012). كما أن تركيز البروجستيرون المنخفض يعد عاملاً مسبباً لانخفاض نسب الحمل الملاحظة في أبقار الحليب

عالية الإنتاج (Diskin and Morris.,2008). من ناحية أخرى، فإن زيادة تركيز البروجستيرون في مرحلة ما بعد الحمل أدت إلى زيادة في إنتاج الإنترفيرون تاو في الأبقار (Carter *et al.*,2008; Satterfield *et al.*,2006)، وكان لهذا الارتفاع ارتباط عالي في زيادة نمو واستطالة الأجنة، ومن ثم تثبيت وإدامة الحمل (Mann and Lamming,1999) لذا فإن استخدام البروجستيرون في وقت مبكر من دورة الشبق يؤدي إلى التبكير في نضج بطانة الرحم الداخلية كما يحفز على حدوث تغييرات في بيئة الرحم مما يؤدي إلى تحسن أو تسارع في نمو الجنين (Barnes,2000).

فضلاً عن أهمية البروجستيرون في تثبيت وإدامة الحمل في الثدييات، إلا أن وجود مستقبلات البروجستيرون على خلايا Stroma والخلايا العضلية للرحم (Myometrial cells) وفقدان هذه المستقبلات مع الإشارات الحاثة والمنشطة للاستنساخ في الطبقة الطلائية للتجويف الرحمي (Uterine luminal epithelia , LE) والطبقة الطلائية الغدية السطحية (Superficial glandular epithelia , SGE) قبل حدوث الإنغراس هو شرط أساسي في تمييز الأم للحمل وفي تطور الجنين , مما يشير الى ان الانترفيرون والبروجستيرون يسلكان مسارين غير تقليديين في تنظيم التعبير الجيني للجينات المحفزة للبروجستيرون والإنترفيرون (Bazer *et al.*,2009 a).

وجد أن زيادة مستوى البروجستيرون تؤدي إلى حدوث تنظيم مبكر لمستقبلات البروجستيرون على البطانة الداخلية للرحم (Okumu *et al.*,2010).

(2-8-2) الأسباب المرتبطة بالأم (Mother-dependent pregnancy loss):

(2-8-2-1) بيئة الرحم (Uterine environment):

أشار (Gray *et al.*,2001a) إلى أن العيوب في وظائف الرحم في مرحلة ما قبل الإنغراس يمكن أن تؤدي إلى حدوث الموت الجنيني المبكر. أشارت العديد من الدراسات إلى أن إفرازات الغدد الرحمية تؤدي دوراً مهماً في حياة الجنين وعملية تطوره وكذلك تعمل كإشارات أولية لتمييز الحمل والإنغراس (Gray *et al.*,2001b; Bazer *et al.*,1975).

كما بين (Gray et al.,2001a) إن أهمية هذه الإفرازات في نمو وتطور الجنين في الأبقار تعود إلى طول مدة التطور قبل الإنغراس وهي الفترة التي تسبق التصاق الجنين وتكون المشيمة.

ذكر (Merlo,2009) إن فشل الغدد الرحمية في التطور لتنظيم وظيفة بطانة الرحم يمكن أن يسبب الموت المبكر للأجنة. كما أن الأس الهيدروجيني للرحم (pH) يؤدي دوراً مهماً في تحديد بقاء ونمو الجنين من عدمه في الأبقار. و أن انخفاض الأس الهيدروجيني لسوائل تجويف الرحم له تأثيرات ضارة على حياة الجنين في الأغنام. ويعود سبب انخفاض الأس الهيدروجيني لهذه

السوائل إلى زيادة كمية البروتين المجهزة للحيوان وأن هذا الانخفاض في الأس الهيدروجيني يمكن أن يؤثر في الفعالية الإفرازية للرحم وخلق بيئة غير جيدة لنمو وتطور الجنين مما يشكل فشلاً لعملية تثبيت الحمل (Meza-Herrera *et al.*,2006).

(2-8-2-2) حالة التغذية والاستقلاب (Nutrition and metabolic status):

على الرغم من أن العلاقة بين التغذية والتناسل معقدة إلا أن لحالة تغذية الحيوان تأثيرات عدة في الوظائف التناسلية لدى أبقار الحليب. حيث أوضح (Zobel *et al.*,2011) أن الزيادة الحاصلة في انتاج الحليب التي يرافقها حدوث ميزان الطاقة السالب تسببت في انخفاض نسب الحمل لدى أبقار الحليب. وقد أشار (Diskin et al.,2012) إلى أن الحاجة الغذائية لأبقار الحليب بعد الولادة تزداد بشكل كبير ولاسيما عند وصولها إلى قمة إنتاجها من الحليب، ولذا فإن تغذيتها على مستوى أقل من حاجتها الغذائية قد يؤدي إلى حدوث ميزان الطاقة السالب، وهذا ما يؤدي إلى لجوء الحيوان إلى مخزون الجسم من العناصر الغذائية لتلبية حاجات الإدامة والحليب (Roche *et al.*,2011). ذكر (Boland and Lonergan,2003) إن للتغذية تأثيراً في حياة الجنين في مراحل تطوره المبكرة فهي توثر في حجم الحويصلة المبيضية قبل الإباضة وحجم ونوعية البويضة بعد الإباضة. كما بين (Merlo,2009) أن للتغذية تأثيراً كبيراً في بقاء الأجنة حية من خلال تأثيرها في الحالة الجسمانية للأبقار، وإن الفقدان في درجة حالة الجسم تظهر بشكل مبكر بعد الولادة. وفي الاطار نفسه، لاحظ (Silke *et al.*,2002) أن الأبقار التي فقدت من درجة حالة جسمها للمدة من 28- 50 يوماً من الحمل كان لديها أعلى نسبة موت أجنة، إذ بلغت 11.6 % مقارنةً مع الأبقار التي لم تفقد من درجة حالة جسمها في المدة نفسها (4.7 %). إن الانخفاض المفاجئ في حالة التغذية قد يؤثر بصورة غير مباشرة في زيادة نسبة الإصابة بالأمراض الاستقلابية والمعدية والذي ينعكس سلباً على حياة الجنين (Heuer *et al.*,1999) من ناحية أخرى، ذكر (Merlo,2009) أن الزيادة في الطاقة المتناولة يمكن أن تؤدي إلى زيادة في موت الأجنة. كما أن الفائض من بروتين الكرش يمكن أن يرفع مستوى اليوريا في البلازما والرحم مما يؤثر بشكل سلبي في نوعية البويضة (Oocyte quality) (Armstrong *et al.*,2001)، ومن ثم يكون التأثير الضار في حياة الجنين (McEvoy *et al.*,1997) ونسبة الحمل (Ferguson *et al.*,1988). وقد بين (Merlo,2009) أن زيادة تركيز اليوريا في رحم الأبقار تسبب انخفاضاً في الأس الهيدروجيني (pH) للتجويف الرحمي مما يؤدي إلى نشوء بيئة رحم غير صالحة لنمو وتطور الجنين.

بين (Roche *et al.*,2011) أن التراكيب غير الكاربوهيدراتية (Non structural carbohydrates , NSC) لها تأثيرات إيجابية في وظيفة المبايض في

حين لاحظوا أن لكل من البروتين المتحلل في الكرش والمرتبط مع الدم، والأمونيا في سوائل الرحم ونتروجين اليوريا تأثيرا سلبيا في الكفاءة التناسلية. وأفاد (Lucy *et al.*,1992) أن استخدام المكملات الغذائية الغنية بالدهون في وقت مبكر من موسم الحلابة، وزيادة تناول الأعلاف الغنية بالطاقة، والحد من حدوث ميزان الطاقة السالب يساعد في استئناف دورات التبويض بعد الولادة. وقد يعود السبب في هذا التحسن إلى زيادة تجهيز المبيض بالكولسترول لتصنيع الهرمونات الستروئيدية (Staples *et al.*,1998).

ذكر (Roche *et al.*,2011) أن فائدة الدهون في تصنيع الستروئيدات تتحدد بمحتوى هذه الدهون من الأحماض الدهنية غير المشبعة (Unsaturated fatty acids)، كما ذكر (Zachut *et al.*,2008) أن استخدام الأحماض الدهنية غير المشبعة يؤثر بشكل مباشر في وظائف المبيض والعدد الكلي للحويصلات المبيضية، وحجم هذه الحويصلات قبل الإباضة ويؤدي إلى زيادة مستوى هرمون الأنسولين في السائل الحويصلي للأبقار. فضلاً عن أن استخدام هذه الأحماض يؤدي إلى تحسين تطور الفقاعة الجنينية. كما أن استخدام الأحماض الدهنية غير المشبعة طويلة السلسلة (unsaturated fatty acids Long-chain) يحافظ على نوعية وتطور البويضة الناتجة من الحويصلة المبيضية من التأثيرات السلبية للإنتاج العالي للحليب (Fouladi-Nashta *et al.*,2007)، كما أن استخدامها يؤدي إلى ظهور علامات الشبق بشكل واضح (Scott *et al.*,1995). وقد أوضح(Roche *et al.*,2011) أن استخدام العلائق الحاوية على الدهون يمكن أن يؤثر إيجابياً في الوظائف التناسلية بعد الإباضة من خلال تأثيرها في نوعية البويضة والجنين الناتج عنها، من خلال تغيير الحالة الفيزيولوجية للأم وذلك بمنع اضمحلال الجسم الأصفر وتثبيط إفراز البروستاغلاندين F2α وزيادة تصنيع البروجستيرون وبالتالي فإن تحسين ميزان الطاقة يؤدي إلى تحسين وظائف المبيض.

بين (Leroy *et al.*,2008b) إن زيادة مستوى البروتين في العلائق يؤدي الى تراجع في الأداء التناسلي من خلال تعرض البويضات والأجنة وبيئة الرحم إلى التأثيرات السمية الناتجة عن زيادة مستوى الأمونيا واليوريا في بلازما الدم. وقد لاحظ (De Wit *et al.*,2001) انخفاض الخصوبة نتيجة زيادة مستوى اليوريا والأمونيا في الوسط الزرعي، ولكن لم يلاحظ وجود تأثير في البويضات. وأضاف (Sinclair *et al.*,2000) أن البويضات الناتجة من حويصلات متوسطة الحجم تتأثر بشكل واضح مقارنةً مع البويضات المأخوذة من حويصلات كبيرة الحجم. كما ذكر (Santos *et al.*,2009) أن قابلية البويضات على التطور لتصل إلى مرحلة الفقاعة الجنينية تنخفض عند زيادة نتروجين اليوريا في الدم فضلاً عن التأثيرات السمية للأمونيا واليوريا. كما أن زيادة البروتين الخام في علائق الأبقار تؤدي إلى تغير في تركيز المعادن في الرحم (Jordan *et al.*,1983) مما يؤدي إلى خفض الأس الهيدروجيني للرحم (Rhoads *et*

al.,2006), ومن ثم ضعف تطور الجنين وتعرض حياته إلى الخطر وربما يسبب الموت الجنيني (Roche *et al.*,2011).

(2-8-2-3) إنتاج الحليب (Milk production):

ذكر (Diskin *et al.*,2006) أن نسبة عالية من مواليد الأبقار عالية الإنتاج تصنف على إنها ذات نوعية رديئة أو أنها غير طبيعية . أشار (Grimard *et al.*,2006) إلى أن الموت الجنيني المتأخر (Late embryonic mortality , LEM) يحدث بنسبة عالية في أبقار الحليب ذات الإنتاج العالي مقارنةً مع الأبقار ذات الإنتاج المنخفض من الحليب. في حين ذكرت دراسات أخرى عدم وجود ارتباط بين إنتاج الحليب ونسبة الموت الجنيني المتأخر (López-Gatius *et al.*,2002; Chebel *et al.*,2004). من ناحية أخرى، أضاف (Silke *et al.*,2002) أنه لا يوجد ارتباط بين إنتاج الحليب ومكونات الحليب والموت الجنيني. وقد بين (Merlo,2009) أن دور إنتاج الحليب في حدوث الموت الجنيني المبكر لايزال قيد البحث، وأن الموت الجنيني المبكر يتأثر بإنتاج الحليب بصورة اكبر من الموت الجنيني المتأخر.

(2-8-2-4) الأمراض (Diseases):

إن الإصابة بالأمراض يمكن أن تكون عاملاً مهماً في حدوث الموت الجنيني المبكر. وأشارت العديد من الدراسات إلى أن هنالك العديد من العوامل تسبب التأخر في التلقيح وحدوث موت الأجنة, من هذه العوامل عسر الولادة وإصابة الرحم بالأمراض (Inskeep and Dailey,2010) من جانب أخر، ذكر (Barker *et al.*,1998) أن الأبقار المصابة بالتهاب الضرع (Mastitis) تنخفض فيها نسبة الحمل بعد التلقيح مباشرةً.

أوضح (Inskeep and Dailey,2010) أنه لا توجد علاقة أو تأثير لكل من ارتفاع درجة حرارة الجسم ,زيادة إفراز $PGF2\alpha$ والاستروجين والكورتيزول و LH أو انخفاض مستوى هرمون البروجستيرون على الموت الجنيني المبكر إذا كان التغير فيها بشكل فردي ولكن يمكن أن يظهر تأثيرها في الموت الجنيني وهي مجتمعه.

(2-8-2-5) العوامل الوراثية (Genetic factors):

على الرغم من أن المكافئ الوراثي لأكثر الصفات التناسلية منخفض، إلا أن الوظائف التناسلية تبقى تحت سيطرة العوامل الوراثية (Hansen,2011a). وقد أشار (Coyral-Castel *et al.*,2010) إلى إمكانية تحسين الخصوبة بالاعتماد على الانتخاب الوراثي للصفات المرتبطة بالخصوبة.

إن الانتخاب لصفة إنتاج الحليب أدى إلى الانتخاب غير المقصود للأليلات التي تعرض الوظائف التناسلية للضعف على الرغم من أن العلاقة الوراثية بين إنتاج الحليب والصفات التناسلية لم تشخص لحد الآن (Hansen,2011a).

(2-8-2-6) الإجهاد الحراري (Heat stress):

تقدر الخسارة الاقتصادية في الثروة الحيوانية التي يسببها الإجهاد الحراري في الولايات المتحدة الأمريكية حوالي 2 بليون دولار أمريكي ومنها 900 مليون دولار جراء التأثير السلبي للإجهاد الحراري على قطاع ماشية الحليب, كما أن تعرض قطعان ماشية الحليب في ولاية فلوريدا الأمريكية إلى موجة حرارية سنة 2006 أفقدتها ما يقارب البليون دولار أمريكي كخسائر في الحليب والأبقار (Bilby *et al.*,2008). يتعرض الجنين قبل الإنغراس في المراحل المبكرة من التطور إلى الإجهاد بسبب الكبح الكبير لجيناته لذا فإن الجنين يمتلك آليات خلوية تكيفيه للحد من تأثيرات الإجهاد كما يحدث مع الإجهاد الحراري (Merlo,2009).

ذكر (Hansen,2002) إن أحد أسباب حدوث الموت الجنيني المبكر هو الإجهاد الحراري . أضاف (Merlo,2009) أن الصدمة الحرارية تعيق نمو وتطور الجنين من خلال التأثير في العديد من الأحداث الرئيسة التي تقود إلى نجاح الحمل. ويؤثر الإجهاد الحراري في ديناميكيات الحويصلات المبيضية قبل الإباضة (Wolfenson *et al.*,1995). كما يسبب الاجهاد انخفاض في القابلية على تصنيع الستروئيدات (Wolfenson *et al.*,1997) ومن ثم ضعف البويضات (Al-Katanani *et al.*,2002). وهذا ما لوحظ عند تعرض الأبقار إلى درجات حرارة بيئية عالية. إن الإجهاد الحراري يسبب انخفاضاً في قابلية تصنيع البروتينات (Edwards and Hansen,1996) وكذلك زيادة في أيض الجذور الحرة (Free radicals metabolism) (Aréchiga *et al.*,1995). يكتسب الجنين بعض الآليات التي تمكنه من مقاومة الإجهاد الحراري أو ارتفاع درجات الحرارة مثل زيادة إنتاج بروتين الصدمة الحرارية , (Heat shock Protein-70 HSP70) (Edwards and Hansen,1996)، وتنشيط الأنظمة المضادة للأكسدة (Antioxidant systems activation) (Aréchiga *et al.*,1995) وأخيراً القابلية على تحمل موت الخلايا المبرمج (Paula-Lopes and

(Hansen,2002 إن أي فشل في إحدى هذه الآليات يمكن أن يؤدي إلى الموت الجنيني (Merlo,2009).

(2-9) العلاقة بين الحالة الجسمانية والتناسل في الأبقار:

(The relationship between body condition score (BCS) and reproduction in cows):

(2-9-1) العلاقة بين الحالة الجسمانية والخصوبة The relationship between BCS and fertility:

على الرغم من أن الانتخاب الوراثي لصفة إنتاج الحليب أدى دوراً في انخفاض الخصوبة (Khatib *et al.*, 2008)، إلا أن أكثر الأمور تأثيراً في نشاط المبايض بعد الولادة هو ميزان الطاقة السالب (Butler and Beam,1999).

ذكر (Ferguson,2001) إن أفضل مدة للتناسل كانت خلال موسم الحليب الأول، إذ تنخفض الخصوبة بتأثير ميزان الطاقة السالب بسبب التغيرات في مستوى الأنسولين وعوامل النمو (Butler and Beam,1999) وتكون هناك صعوبة في عودة الرحم إلى الحالة الطبيعية بعد الولادة (نكوس الرحم).

أضاف (Bewley and Schutz,2008) إن ميزان الطاقة السالب يسبب ضرراً للبويضات وهذه التغيرات تزيد من الوقت اللازم للوصول إلى الإباضة الأولى ومن ثم خفض نسبة الإخصاب ومن ثم التأثير في التطور الجنيني المبكر (Wathes *et al.*,2007). إن النتائج المختلفة للدراسات السابقة حول تأثير حالة الجسم في التناسل يعود إلى أسباب عدة منها حجم العينة التي تمت دراستها، ونوع الحيوان الذي أجريت عليه الدراسة (Berry *et al.*,2007). ويرتبط انخفاض الأداء التناسلي بشكل مباشر مع انخفاض حالة الجسم عند أول تلقيحه ويزداد الانخفاض في حالة الجسم عند الولادة (Ferguson.,2001).

(2-9-2) العلاقة بين الحالة الجسمانية والموت الجنيني

(The relationship between BCS and embryonic mortality):

لقد ازداد خطر حدوث الموت الجنيني في أنظمة الإنتاج التي تعتمد على المراعي خلال الأيام (28 - 84) يوماً من الحمل وبشكل خطي. حيث أن نسبة موت الأجنة بلغت 11.6% للأبقار التي فقدت من حالة جسمها و 4.7% للأبقار التي بقيت محافظة على حالة جسمها. في حين بلغت هذه النسبة في الأبقار التي ارتفعت حالة جسمها إلى 5.7% خلال الأيام 28 – 56 من موسم إدرار الحليب (Silke *et al.*,2002).

وأضاف (López –Gatius *et al.*,2002) إن انخفاض حالة الجسم بمقدار درجة واحدة في المدة بين الولادة واليوم 30 من موسم إدرار الحليب سبب ظهور الموت الجنيني خلال الأيام 38 – 90 من الحمل .

(2-10) دوره الهرمون الحاث لموجهات للقند (الـ GnRH) :

يتم تركيب هذا الهرمون في الخلايا العصبية المتخصصة في المنطقة تحت المهاد ويتكون الهرمون الموجه للغدد التناسلية الـ GnRH من عشرة حموض أمينية ويخزن في المنطقة قبل البصرية بالقاعدة الأنسية للوطاء، ويتحرر الـ GnRH رداً على إشارات عصبية على شكل دفعات متزامنة من النهايات العصبية لحوالي 1000 عصبون كل 30 – 120 دقيقة تصل إلى الجملة البابية النخامية ثم تنتقل إلى الفص الامامي للغدة النخامية حيث ينشط إفراز الـ LH وبدرجة اقل الـ FSH (Conn *et al.*,1998)، وتحرض كل دفعة من هذا الهرمون دفعة من الـ LH بينما تكون دفعات ال FSH أقل وضوحاً، ويكون تواتر دفعات هرمون الـ GnRH أعلى ما يمكن قبل الإباضة بينما تكون أقل ما يمكن خلال الطور الليتويئيني من دورة الشبق.

ولقد أثبت وجود الحمض الريبي النووي المرسال (mRNA) لمستقبلات الـ GnRH (Kaker *et al.*,1993) في نسج تناسلية عدة مثل المبايض والخصى والرحم وعلى الخلايا الإنتاشية كالخلية البيضية والحبيبية (خلايا الركام المبيضي) وخلايا الجسم الأصفر وخلايا ليدج في الخصية وخلايا بطانة الرحم (Raga *et al.*,1999).

يزداد تركيز الـ LH و FSH في الدم الجائل خلال 30 دقيقة بعد المعالجة ب الـ GnRH خارجي المنشأ ولكنه يستمر إلى نصف مدة الإفراز مقارنة مع الإفراز الطبيعي لـ LH خلال دورة الشبق الطبيعية (Chenault *et al.,* 1990) ويبلغان أعلى تركيز لهما عند 120 – 150 دقيقة ومن ثم يبدآن بالانحسار ليصلا إلى مستوياتهما الأساسية بعد الحقن بحوالي 4 – 5 ساعات (Cupp *et al.*, 1995).

يعتبر الـ Gonadorelin diacetate tetrahydrate (Zolman *et al.*,1974) أحد نظائر الـ GnRH المركب كيميائياً إلا أنه يكافئه في البنية الطبيعية، كما تتوفر بعض نظائر الـ GnRH الأخرى بشكل تجاري، التي تختلف نتيجة التعديلات الكيميائية البسيطة في بنيتها الطبيعية، ويقصد من هذه التغيرات الحصول على جزيئات أكثر ثباتاً وأكثر مقاومةً للأنظيمات وزيادة القدرة على الارتباط وانجذاب أفضل للمستقبلات (Thatcher *et al* ., 1993).

وتتضمن مثل هذه الجزيئات البوزرلين أسيتات (Cavestany and Foote, 1985) والديزلورين أسيتات (Bergfeld *et al* ., 1996) والفيرتيريلين (Chenault *et al.*,1990) أجريت دراسات عديدة لبحث قدرة تلك المركبات في تحرير كل من الـ LH والـ FSH عند بعض الحيوانات الاهلية (Zolman *et al.*,1974) . وأجريت دراسات للمقارنة المباشرة بين

تباين مقدار تحرير الـ LH والـ FSH بعد حقن مركبات الـ GnRH ، فقد أجرى (Chenault *et al.*, 1990) مقارنة تجريبية لمقدار استجابة الـ LH والـ FSH بعد حقن مركبات الـ GnRH ووجد أن البوزورلين والفيرتيريلين أكثر كفاءة بـ 50 و 10 مرات على التوالي من الغونادورولين عند استخدام الجرعات الموصى بها، ووجد (Martinez *et al.*,2003) أيضا اختلاف بين منتجات مختلفة للـ GnRH لدى أبقار الهوليشتاين، على الرغم من ذلك صممت الجرعات الموصى بها كي تؤدي لأقصى تحرير من المخزون القابل للتحرير من الـ LH لإنتاج موجة جريبية قادرة على إحداث الإباضة.

يعد (Kittol *et al.*,1973) أول من استخدم ال GnRH لمعالجة التحوصلات المبيضية وقد حدث الإباضة لهذه التحوصلات في 70 – 90 % من الأبقار المعالجة، حيث يؤدي الـ GnRH إلى تحريض تحرير الـ LH والذي يقود إلى تغيرات في الحويصلات المبيضية وإلى تأثيرات في الجسم الأصفر (Macmillan *et al* .,1985). تعتمد التغيرات المحدثة بواسطة الـ GnRH بدرجة كبيرة على مرحلة التطور الجريبي في وقت المعالجة، وتوقع الإباضة وتشكل الجسم الأصفر بعد المعالجة بالـ GnRH عند وجود حويصل سليم ناضج أو نامي في أثناء المعالجة (Vasconcelos *et al.*, 1999)، وتوقع التقهقر الحويصلي في جميع الحويصلات الكبيرة والتي بدأت بالتراجع (Macmillan and Thatcher.,1991) .

ورأى (Twagiramungu *et al.*,1995) أن التأثير الرئيسي الأخر للمعالجة بالـ GnRH هو تحريض موجة جريبية جديدة خلال 2 – 4 أيام بعد المعالجة، حيث ينشأ النمو الجريبي الجديد إما عن تزايد إفراز الـ FSH أو بسبب تحرير الFSHـ التالي لغياب الحويصلة المهيمنة (Twagiramungu *et al.*, 1994)، وتم تحديد تأثير المعالجة بالـ GnRH بوضوح في وظيفة الجسم الأصفر على الرغم من قلة أهميتها وربطت مع التحولات البنيوية في الجسم الأصفر وزيادة طول المرحلة الليتوتيئينية (Thatcher *et al.*,1993).

(2-11)المعالجة ب GnRH بعد التلقيح الاصطناعي:

يعد الموت الجنيني المبكر أحد الأسباب الرئيسة التي تؤدي إلى انخفاض الكفاءة التناسلية في الأبقار، أذ تتروح نسبتها بين 40 – 50 % (Bazer *et al.*, 1996) .

هنالك عوامل عديدة تؤثر في الموت الجنيني المبكر منها الوارثة والاجهاد الحراري والتغذية والحالة الجسمانية للأم وإنتاج الحليب ومستوى هرمون البروجستيرون وعمر الأم. إن من أهم الأسباب الرئيسة التي تؤدي إلى حدوث الموت الجنيني المبكر هو انخفاض مستوى البروجستيرون خلال فترة التمييز الأمي للحمل (Maternal recognition of pregnancy) والواقعة بين الأيام (16 – 19) بعد التلقيح (Diskin and Morris,2008)، لذا فقد توجهت

أنظار الباحثين نحو الاهتمام بهذه المرحلة، إذ قاموا باستخدام معاملات هرمونية مختلفة لتحسين الكفاءة التناسلية من خلال تقليل نسب الموت الجنيني(Rizos *et al.*,2010).

إن استخدام هرمون GnRH قبل التمييز الأمي للحمل يمكن أن يؤدي إلى الحث على تكوين جسم أصفر ثاني بالإضافة إلى الجسم الأصفر الأصلي، أو ربما يعمل على إدامة عمل الجسم الاصفر الأصلي وهذا بالتأكيد سيعمل على رفع مستويات هرمون البروجستيرون في الدم وبالتالي إدامة الحمل (Peters *et al.*, 2004) مما ينعكس بذلك على تقليل نسبة حدوث الموت الجنيني المبكر وبالتالي زيادة نسب الحمل والولادات.

لقد Hاثبتت الأبحاث أن عدم قيام الجسم الأصفر بوظيفته بشكل طبيعي من خلال نقص إفرازه لهرمون البروجسترون الضروري لإستمرارية الحمل خصوصاً خلال مراحله الأولى يشكل عامل أساسي لفقدان الأجنة المبكر (Ashworth *et al.*,1989). ولهذا السبب جرت محاولات عديدة في سبيل تخفيض نسبة فقدان الأجنة قبل تعشيشها في الرحم حيث كانت تستخدم وسيلة الحقن بواسطة هرمون البروجسترون خلال فترات الحمل الأولى إلا أن تللك المحاولات كانت تعطي نتائج متضاربة. فعلى سبيل المثال، أشارت بعض الأبحاث كانت تشير إلى تحسن في كل معدلات ثبات الحمل وحجم الجنين(Ashworth *et al.*, 1989) بينما أبحاث أخرى كانت تشير إلى عدم وجود أي تحسن في تلك المعدلات (Davis and Rueda, 2003) .

يعتقد بأن المعالجة بالـ (GnRH) بعد التلقيح الاصطناعي تؤدي الى إزالة الحويصلة السائدة للموجة الجريبية الأولى للطور الليتوئيني (بهذه الطريقة يتم تخفيض تركيز الاستراديول في الدم ومنع بداية انحلال الجسم الأصفر) , علاوة على ذلك تؤدي إباضة الحويصلات في بداية الطور الليتوئيني الى تشكل أجسام صفراء ثانوية أيضا (وتبعا لذلك زيادة في تركيز بروجسترون الدم) ويرتبط ذلك مع معدلات حمل أعلى على الرغم انه أثبت جيدا ان المعالجة بكل من hCG (في الأيام 6 – 4) وGnRH (في الأيام 11 – 12) بعد التلقيح اقتربت من معدلات حمل محسنة عند ابقار الحليب(Lamming *et al.*,1989; Mann *et al.*, 1995).

لاحظ (Willard *et al.*,2003) تأثير المعالجة بالـ GnRH بعد التلقيح في تركيز بروجسترون مصل الدم ومعدلات الحمل عند أبقار الحليب، وذكر هؤلاء الباحثون ان المعالجة بالـ GnRH (في اليوم 5 أو اليوم 11 بعد التلقيح) حرض على ارتفاع أكثر فعالية لمستويات البروجسترون (مما يؤدي الى معدلات حمل مرتفعة) والتي بلغت حدودها العظمى بعد 8 إلى 15 يوم (مقارنة بالابقار غير المعالجة)، وتؤدي إلى تحسن أعظمي مكتسب في معدلات الحمل عند الابقار المعالجة بالـ GnRH (5 أو 11يوم بعد التلقيح الاصطناعي) بينما تمتلك أبقار مجموعة الشاهد غير المعالجة معدلات حمل أقل من تلك المعالجة (Nishigai *et al.*, 2002).

(2-12) تشخيص الحمل بالامواج فوق الصوتية:

أصبح لطرائق التشخيص بالأمواج فوق الصوتية شعبية متزايدة بشكل أساسي في السنوات الاخيرة كأداة تشخيصية وكذلك أداة بحثية تستخدم في العلوم التطبيقية . هنالك بحوث هائلة على التطبيقات المتنوعة على الأمواج فوق الصوتية و استمرت هذه البحوث بالتطور لتحسين جودة التصوير، إن توفر الشاشة القابلة للحمل لجهاز الأمواج فوق الصوتية وانخفاض تكلفة الجهاز و هذا أدى بصورة عامة الى استحسان استخدامه من قبل الأطباء البيطريين. يعد التصوير بالأمواج فوق الصوتية طريقة مناسبة لفحص الأعضاء التناسلية و هي غير مؤذية للأنسجة الحية، كما أنها طريقة سهلة الاستخدام و فعالة و أمنه لكلا الطرفين (الحيوان المعرض لهذه الأمواج وكذلك العامل (Perry *et al.*,1990)

يعمل التصوير بالأمواج الفوق الصوتية أساسا على مبدأ ذبذبات صدى الصوت الراجع، و هذه تشمل ارسال ذبذبات أو نبضات إلى الهدف المعروف، وأستقبال صدى الصوت الراجع من العضو الهدف (Herring and Bjornton.,1985). تستعمل الموجات فوق الصوتية الطبية أمواجاً فوق صوتية ذات ترددات عالية ليستقبل صورة الأنسجة والأعضاء الداخلية (Pierson *et al.*,1988) المجسات في جهاز الأمواج فوق الصوتية يحتوي على بلورات كهربي ضغطي كهربي إجهادي Piezoelectric والتي ترسل امواج فوق صوتية ذات شدة منخفضة وذات تردد عالٍ و التي تهاجم السطح البيني بين نسيجين مختلفين في الكثافة أو مختلفين في المقاومة الصوتية مثل السوائل، الدهون، العضلات والعظام، تنعكس هذه الأمواج فوق الصوتية مرة أخرى وتعود إلى المجس (Peters *et al* .,2004)، وهذا يجعل المجس يعمل عمل الوسيط الذي يستقبل ويرسل صدى الصوت. بعد ذلك يتم تغيير صدى الصوت الراجع الى نبضات كهربائية و التي تتحول إلى صورة على شاشة المراقبة و التي تظهر مقطعاً عرضياً للسطح البيني للنسيج في مختلف الأطياف من نقاط بيضاء وسوداء و رمادية و هذه النقاط توافق كثافة النسيج وإحتوائه على السوائل (Reevs *et al.*,1984;Ribadu and Nakao,1999) .

نوع الصورة التي تظهر للعيان على الشاشة تعتمد على السعة و تردد صدى الصوت , وشكل المجس, والوقت الذي يستغرقه الصدى للرجوع إلى المجس الذي يتصل بدوره مع عمق وحجم النسيج (Mannion.,2006).

الأنسجة مثل العظام تعطي صورة واضحة تدعى صورة مفرطة الصدى لأنها تكون عاكسة لأغلب الأمواج فوق الصوتية، في حين تكون الصور السوداء عديمة الصدى والتي تنتجها السوائل والتي تقوم بامتصاص أو تضعيف أغلب الحزم فوق الصوتية (Herring and Bjornton.,1985).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials & Methods

3- المواد، وطَرائق العمل:Materials & Methods

أجريت الدراسة الحالية ضمن مزارع تربية خاصة في ريف حماة (قرية المباركات) التابعة لمحافظة حماة، اعتباراً من تاريخ 2019/5/1 ولغاية 2020/6/12 .

(3-1) حيوانات التجربة :

أجريت الدراسة الحالية على (40) رأساً من الأبقار الحلوب والدة لمرة واحدة على الأقل ومتوسط معدل أعمارها (4.6 ±0.7) سنة و بأوزن تتراوح بين (440 - 540) كغ، ومعدل إنتاج حليبها (15-25) كغ يومياً في موسم الإنتاج. وقد كانت تغذيتها وإدارتها متماثلة. قدمت للأبقار علائق تتكون من مركز حلوب جاهز وتبن القمح وما يتوفر من أعلاف خضراء من مخلفات المحاصيل الزراعية المتوفرة، إذ قدم العلف المركز استناداً لإنتاج الحليب وعادةً ما يكون 1 كغم علف مركز / 2 كغم حليب. كما اتخذت جميع الإجراءات الإدارية والبيطرية الخاصة. كما تم فحصها والتأكد من خلوها من المشاكل التناسلية (مبايض طبيعية - حالة الرحم و المهبل) وتم تأكيد خلو المبايض من أي تشكيلات مبيضية (جسم أصفر - تكيسات) والرحم طبيعي وخال من السوائل والالتهابات الرحمية.

(3-2) مخطط الدراسة :

وزعت حيوانات التجربة عشوائياً إلى أربع مجموعات متساوية تضم كل منها 10 رؤوس من الأبقار كما تم مراقبة الشبق وتم إجراء التلقيح الأصطناعي عند ظهور علامات الشبق حسب الطريقة التقليدية (الشبق صباحاً - تلقيح مساءً) أي بعد 12 ساعة من ظهور الشبق. ولقحت الأبقار مرة ثانية في حال عودة الشبق بعد 21 يوماً وعوملت بالمعاملة الهرمونية ذاتها (GnRH) وذلك ضمن كل مجموعة وفق الآتي:

1- المجموعة الأولى G1 (n=10):حقنت بـ 10.5 ميكروغرام من Buserelin Acetate (2.5مل Intervet,Holland ,® Receptal) في اليوم السادس بعد التلقيح الاصطناعي.

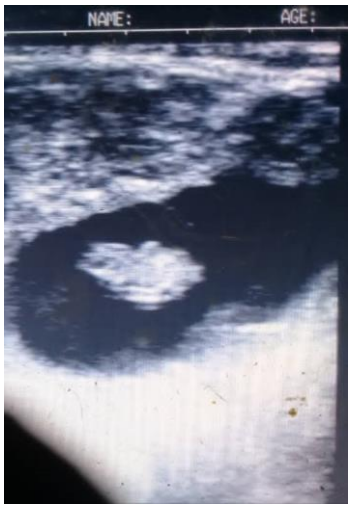
2- المجموعة الثانية G2 (n=10): حقنت بـ 10.5 ميكروغرام من Buserelin Acetate (2.5مل Intervet,Holland ,® Receptal) في اليوم الثاني عشر بعد التلقيح الاصطناعي.

3- المجموعة الثالثة G3 (n=10) :حقنت بـ 10.5 ميكروغرام من Buserelin Acetate (2.5مل Intervet,Holland ,® Receptal) في اليوم السادس وكذلك في اليوم الثاني عشر بعد التلقيح الاصطناعي.

4- المجموعة الرابعة G4 (n=10): حقنت بالمحلول الفيزيولوجي في اليوم السادس واليوم الثاني عشر بعد التلقيح الاصطناعي.

(3-3) تشخيص الحمل :

تم تشخيص الحمل بعمر 35 يوماً باستخدام جهاز التصوير بالأمواج فوق الصوتية (Ultrasounic Aloka Model:SSD-500) عن طريق المستقيم وذلك بوضع المجس داخل المستقيم وتوجيهه إلى القرن الحامل ليتم أخذ صور للحميل بالتردد (5 ميغا هرتز) وتم أخذ الصور بعد الضغط على مفتاح FREEZ (شكل رقم3) وأعيد فحص الحمل باستخدام الجس الشرجي بعمر (90) يوماً.



الشكل رقم (3): تظهر الحمل في اليوم 35 بعد التلقيح

(3-4) المؤشرات المدروسة :

تم حساب نسبة الحمل (Pregnancy rate) لتلقيحتين متتاليتين وفقاً للمعادلات الآتية (Overton,2005). فضلاً عن ذلك، تم حساب التأثير التراكمي (Accumulative effect) للصفات المذكورة أعلاه ، كما تم حساب نسبة الولادات ووزن المواليد.

1) نسبة الحمل = $\frac{\text{عدد الحيوانات الحوامل}}{\text{عدد الحيوانات الكلي}} \boldsymbol{x}\ 100$.

2) نسبة الولادات = $\frac{\text{عدد الحيوانات الوالدة}}{\text{عدد الحيوانات الكلي}} \boldsymbol{x}\ 100$.

3) وزن المواليد بعد الولادة/ كغ.

(3-5) عينات الدم (Blood samples):

تم جمع عينات الدم (10 مل) من جميع الأبقار الحوامل في اليوم 35 من الوريد الوداجي (Jugular vein) (Vacutainer tubes) حاوية على 0.2 مل من الهيبارين (Heparin) كمانع تخثر. تم فصل بلازما الدم باستخدام جهاز الطرد المركزي (3000 دورة \دقيقة لمدة 15 دقيقة) وتم حفظ العينات بدرجة حرارة -20 مº لحين إجراء التحاليل المخبرية.

(3-5-1) تقدير مستوى هرمون البروجستيرون في بلازما الدم (Plasma progesterone assay):

تم قياس الهرمون بالطريقة الإشعاعية المناعية (RIA) وباستخدام تقنية الترسيب بالمضاد المضاعف (Double antibody technique)

تم إجراء التحليل استناداً إلى الخطوات التي اتبعتها الشركة وتم قياس تركيز هرمون البروجستيرون.

(3-6) التحليل الاحصائي:

استعمل البرنامج (SPSS 20) في التحليل الإحصائي لدراسة تأثير العوامل المختلفة في الصفات المدروسة (وفق النماذج الرياضية أدناه) وقورنت الفروق المعنوية بين المتوسطات باختبار Duncan (1955) متعدد الحدود. كما استعمل اختبار مربع كاي (Chi – Square) في مقارنة الفروق المعنوية بين النسب المدروسة فيما يخص التلقيح والحمل والتأثير التراكمي واستعمل اختبار T-Test في مقارنة الفروق المعنوية بين القيم المدروسة فيما يخص اوزان المواليد وتركيز هرمون البروجسترون.

الفصل الرابع

النتائج

Results

4-النَتائج: Result

4-1 نسبة الحمل:

أظهرت النتائج وجود فروق معنوية ($P\leq0.05$) لنسبة الحمل عند التلقيحة الأولى ما بين أبقار مجموعات التجربة وأبقار مجموعة الشاهد، إذ بلغت نسبة الحمل بعد 35 يوماً من خلال التشخيص بالأيكوغراف 50%و 40%و 50% لمعاملات G1 وG2 وG3 وفي حين بلغت 30% في مجموعة الشاهد G4 (الجدول رقم 1). كما سجلت نسبة الحمل عند التلقيحة الثانية بعد 35 يوماً من خلال التشخيص بالأيكوغراف فروقاً معنوياً ($P\leq0.05$)، إذ بلغت نسبة الحمل 40%و 50%و60% في المجموعات G1 و G2 وG3 على التوالي في حين بلغت 28.5% مجموعة الشاهد G4. كما بينت نتائج التأثير التراكمي للمعاملات ولتلقيحتين متتاليتين وجود فروقاً معنوية لنسبة الحمل ($P\leq0.05$) حيث بلغت نسبة الحمل 70 % و 70% و 80% للمعاملات G1 و G2 و G3، على التوالي بينما بلغت 50% في مجموعة الشاهد (G4) (الجدول رقم 1).

الجدول رقم (1): يظهر نسبة الحمل في اليوم 35 في أبقار مجموعات التجربة المختلفة (%).

	نسبة حدوث الشبق	نسبة حمل التلقيح الأول (اليوم 35)	نسبة الحمل في الدورة الثانية (اليوم 35)	التأثير التراكمي
المجموعة الأولى (G1)	(10/10) 100%	(10/5) %50 ^{b}	(5/2) %40^{b}	(10/7) %70^{b}
المجموعة الثانية (G2)	(10/10) 100%	(10/4) %40 ^{b}	(6/3) %50 ^{b}	(10/7) %70^{b}
المجموعة الثالثة (G3)	(10/10) 100%	(10/5) %50 ^{b}	(5/3) %60^{b}	(10/8) %80^{b}
المجموعة الرابعة (G4) (الشاهد)	(10/10) 100%	(10/3) %30 ^{a}	(7/2) %28.5^{a}	(10/5) %50^{a}

*تشير الأحرف المختلفة في ضمن نفس العمود إلى عدم وجود فروقاً معنويةً عند إجراء المقارنة الثنائية ما بين المتوسط الحسابي للمتغير المدروس في مجموعات الدراسة (G1 – G2 – G3) ومجموعة الشاهد (G4)

كما تظهر النتائج ارتفاع معدل خطر فقدان الحميل بين اليوم 35 واليوم 90 بعد التلقيح الاصطناعي في مجموعة الشاهد G4 مقارنةً بالمجموعات التي تم حقنها بهرمون الـ GnRH حيث تم فقدان أحد الأجنة ما بين اليوم 35 واليوم 90 بعد التلقيح في مجموعة الشاهدG4 (الجدول رقم 2).

كما بينت نتائج التأثير التراكمي للمعاملات ولتلقيحتين متتاليتين فروقاً معنوية لنسبة المحافظة على الحمل ($P\leq0.05$) حيث بلغت نسبة الحمل 70 % ، 70% ، 80% ، للمعاملات G1 و G2 و G3 على التوالي بينما بلغت 40% في مجموعة الشاهد (G4) (الجدول رقم 2).

(الجدول رقم 2): يظهر نسبة المحافظة على الحمل في اليوم 90 في أبقار مجموعات التجربة المختلفة (%).

	نسبة الحمل التلقيح الأول اليوم 90	نسبة الحمل الدورة الثانية (اليوم 90)	التأثير التراكمي
المجموعة الأولى (G1)	(5/5) %100^{b}	(2/2) %100^{a}	(10/7) %70^{b}
المجموعة الثانية (G2)	(4/4) %100^{b}	(3/3) %100^{a}	(10/7) %70^{b}
المجموعة الثالثة (G3)	(5/5) %100^{b}	(3/3) %100^{a}	(10/8) %80^{b}
المجموعة الرابعة (G4) (الشاهد)	(3/2) %66.6^{a}	(2/2) %100^{a}	(10/4) %40^{a}

*تشير الأحرف المختلفة في ضمن نفس العمود إلى عدم وجود فروقاً معنوية عند إجراء المقارنة الثنائية ما بين المتوسط الحسابي للمتغير المدروس في مجموعات الدراسة (G1 – G2 – G3) ومجموعة الشاهد (G4).

4-2 تركيز البروجسترون:

أوضحت النتائج وجود فروقاً معنوية ($P< 0.05$) في مستوى هرمون البروجسترون في بلازما الدم في الأبقار الحوامل عند اليوم 35 بعد التلقيح الاصطناعي ما بين المجموعات التي حقنت بهرون الـ GnRH ومجموعة الشاهد، حيث بلغ متوسط تركيزه (12.32±2.55 و13.78±1.9و 15.9±3.41) في المجموعاتG1 و G2 و G3على التوالي بينما بلغ تركيزه في مجموعة الشاهد(G4) 2.1±9.53،كما لوحظ فروقاً معنوية ($P< 0.05$) ما بين المجموعة الثالثة(G3) والمجموعتين الأولى والثانيةG1 و G2 في حين لم تلاحظ فروقاً معنوية ما بين المجموعة الأولى والثانية (الجدول رقم 3)

(الجدول رقم3): يظهر تركيز البروجسترون في الدم في اليوم 35 بعد التلقيح الاصطناعي عند الأبقار الحوامل في مجموعات التجربة المختلفة.

	تركيز البروجسترون (ng/ml)
المجموعة الأولى اليوم6	2.55 ± 12.32^{b}
المجموعة الثانية اليوم12	1.9 ± 13.78^{b}
المجموعة الثالثة اليوم 6+12	3.41 ± 15.9^{c}
المجموعة الرابعة(مجموعة الشاهد)	2.1 ± 9.53^{a}

*تشير الأحرف المختلفة في ضمن نفس العمود إلى عدم وجود فروقاً معنوية عند إجراء المقارنة الثنائية ما بين المتوسط الحسابي للمتغير المدروس في مجموعات الدراسة (G1 – G2 – G3) ومجموعة الشاهد (G4).

4-3 نسبة المواليد:

أظهرت النتائج فروقاً معنوية ($P<0.05$) لنسبة المواليد ما بين مجموعات التجربة ومجموعة الشاهد حيث بلغت نسبة المواليد 70% و 70% و 80%، للمعاملات G1 و G2 و G3 على التوالي مقارنةً مع مجموعة الشاهد (G4) التي بلغت فيها نسبة المواليد 40% (الجدول رقم 3).
كما بينت النتائج عدم وجود فروقاً من حيث نسبة التوأم ما بين مجموعات التجربة ومجموعة الشاهد حيث لم تحدث أي ولادة توأمية في المجموعات الأربع.

(الجدول رقم3): يظهر نسبة المواليد في أبقار مجموعات المعاملات الهرمونية المختلفة (%):

المجموعات	**نسبة المواليد**
المجموعة الأولى اليوم 6	%70 (10/7) b
المجموعة الثانية اليوم 12	%70 (10/7) b
المجموعة الثالثة اليوم 6+12	%80 (10/8) b
المجموعة الرابعة (مجموعة الشاهد)	%40 (10/4) a

*تشير الأحرف المختلفة في ضمن نفس العمود عدم وجود فروقاً معنوية عند إجراء المقارنة الثنائية ما بين المتوسط الحسابي للمتغير المدروس في مجموعات الدراسة (G1 – G2 – G3) ومجموعة الشاهد (G4).

4-4 وزن المواليد:

أظهرت النتائج عدم وجود فروقاً معنويةً في متوسط أوزان المواليد ما بين مجموعات التجربة (G3 , G2 , G1) وما بين مجموعة الشاهد(G4) (الجدول رقم 4).

(الجدول رقم4): يظهر متوسط أوزان المواليد عند مجموعات التجربة/كغ.

المجموعات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة	الخطأ المعياري
المجموعة الأولى اليوم 6	40.19 a	1.17	38.70	42.00	0.44
المجموعة الثانية اليوم 12	40.43 a	1.67	37.90	42.20	0.63
المجموعة الثالثة اليوم 12+6	41.24 a	1.49	38.80	43.40	0.53
المجموعة الرابعة (الشاهد)	41.18 a	1.58	39.60	43.10	0.79

*يدل تشابه الحرف a ضمن نفس العمود على عدم وجود فروقاً معنوية عند إجراء المقارنة الثنائية ما بين المتوسط الحسابي للمتغير المدروس في مجموعات الدراسة (G3 – G2 – G1) ومجموعة الشاهد (G4).

الفصل الخامس

المناقشة

Discussion

5-المُنَاقَشَة: Discussion

يجد الطبيب البيطري في سورية صعوبة في استخدام الهرمونات التناسلية وأكثر ما يكون في عدم معرفة الوقت الصحيح لاستخدامها، مما يؤدي الى الحصول على نتائج غير مرضية وبنفس الوقت فهي مكلفة مادياً، في حين اتجه الباحثون إلى تكثيف جهودهم لإيجاد الحلول الكفيلة بتحسين الكفاءة التناسلية وزيادة نسبة الخصوبة لدى قطعان أبقار الحليب باستعمال وسائل عدة ومنها استعمال الهرمونات بحيث يمكن الاستفادة منها في مجالات عدة عن طريق معرفة تأثيرات هذه الهرمونات والوقت الأمثل لاستخدامها .

5-1 نسبة الحمل والولادات:

أظهرت نتائج هذه الدراسة اختلاف في درجات الخصوبة بين الأبقار التي حقنت بهرمون GnRh ومجموعة الشاهد. حيث تحسنت نسبة الحمل بشكل واضح لدى الأبقار المعاملة بهذا الهرمون GnRH وقد أتفقت نتائج هذه الدراسة في المجموعة الأولى مع ما جاء به (Sterry *et al.*,2006) لدى أبقار الهولشتاين المعاملة بهرمون GnRH (100 مايكروغرام Cystorelin / بقرة) عند اليوم الخامس بعد التلقيح حيث تحسنت نسبة الحمل وبلغت 51 % في الأبقار التي حقنت بهرمون الـGnRH بينما بلغت 37.3% في أبقار مجموعة الشاهد .

و لكنها اختلفت مع نتائج (Khoramian *et al.*,2011) لدى معاملة أبقار الهولشتاين متكررة الإصراف (Repeat-breeder) بهرمون GnRH (20 مايكروغرام Buserelin / بقرة) عند الأيام 5-6 بعد التلقيح حيث بلغت 26.9% في الأبقار المحقونة بهرمون الـ GnRH ، واختلفت مع (Vasconcelos *et al.*,2011) لدى أبقار الهولشتاين المعاملة بهرمون GnRH (100 مايكروغرام Gonadorelin/بقرة) عند اليوم السابع بعد التلقيح بعد خضوعها لبرنامج توحيد الإصراف باستخدام اللوالب المهبلية الحاوية على البروجستيرون (CIDR) حيث بلغت 27.1% في الأبقار المحقونة بهرمون الـ GnRH بينما بلغت 25.6% في مجموعة الشاهد. وقد يعزى السبب في اختلاف النتائج إلى الاضطراب الهرموني لدى الأبقار متكررة الإصراف أو نتيجة استخدام اللوالب.

وكذلك اتفقت نتائج هذه الدراسة في المجموعة الثانية مع ما ذكره (Yildiz *et al.*,2009) لدى معاملة أبقار من سلالات مختلفة (هولشتاين وبراون سويس و سمنتال) بهرمون GnRH

(10.5 مايكروغرام Buserelin/ بقرة) عند اليوم الثاني عشر بعد التلقيح حيث بلغت نسبة الحمل 77.7% عند الحيوانات المحقونة بهرمون الـGnRH بينما بلغت 50% في مجموعة الشاهد، كما اتفقت النتائج مع (Drew and Peters, 1994) عند معاملته الأبقار الحلوب بهرمون GnRH(10 ميكروغرام Buserelin /بقرة) حيث بلغت نسبة الحمل 65.4% في الأبقار التي حقنت بهرمون الGnRH في حين بلغت 53.4% في مجموعة الشاهد. من ناحية أخرى، لم تتفق هذه النتائج مع ما وجده (Dirandeh *et al.*,2014) لدى ابقار الهولشتاين المعاملة بهرمون GnRH (100 مايكروغرام Gonadorelin / بقرة) عند اليوم الثاني عشر بعد التلقيح حيث بلغت نسبة الحمل 19% في الأبقار التي تم حقنها بهرمون GnRH بينما بلغت 17.3% في مجموعة الشاهد. وقد يعزى سبب الاختلاف بالنتائج إلى ارتفاع درجة حرارة الوسط المحيط واختلاف نظام التربية في الدراسة السابقة .

وأشارات نتائجنا أيضاً إن زيادة معدل الحمل في المجموعة الثالثة مقارنةً مع مجموعة الشاهد ناتجة عن التأثير المشترك لحقنتين من الـ GnRH في اليوم السادس واليوم الثاني عشر، حيث أن حقن هرمون الـ GnRH يؤدي الى المحافظة على الأجنة الناتجة من حويصلات مبيضية صغيرة الحجم من خلال إدامة عمل الجسم الاصفر لديها وإفرازه كمية أكبر من البروجسترون وبالتالي دعم نمو الأجنة وتطورها (Butcher *et al.*,1992) و إن هذا أدى الى زيادة نسبة بقاء الأجنة حية وبالتالي زيادة معدل الحمل.

إن زيادة معدل الحمل لدى أبقار المجموعة المحقونة بهرمون الـ GnRH مقارنة بمجموعة الشاهد قد يعود إلى حدوث موت جنيني مبكر في مجموعة الشاهد وعدم حدوثه في المجموعات المعالجة، حيث يحدث اغلب الموت الجنيني لدى أبقار الحليب في وقت مبكر جداً من الحمل

(16 يوماً الأولى من الحمل تقريباً) خلال أو قبل تمييز الأم للحمل. إن أغلب هذه الحالات تعود إلى انخفاض تركيز هرمون البروجستيرون في بلازما الدم، إذ أن هذا الهرمون هو المسؤول عن تنظيم التعبير الجيني (Gene expression) لبطانة الرحم وكذلك تنظيم إفرازات الأنسجة المغذية للتجويف الرحمي (Uterine lumen), وإن نمو وتطور الجنين يعتمد على فعالية البروجستيرون في تنظيم وظائف بطانة الرحم التي تشمل التداخل بين الأم والجنين

(conceptus–maternal interactions) وتمييز الحمل وسرعة استجابة الرحم لإنغراس الجنين (Lonergan,2011).

إن الميكانيكية الأساسية لحدوث موت الأجنة عند انخفاض مستوى هرمون البروجستيرون قد تعود إلى زيادة تتابع نبضات (pulses) هرمون LH والذي يؤثر بدوره في الحويصلة المبيضية المستديمة (Persistent largest follicle) الموجودة على المبيض ، والتي يتسبب عنها زيادة إفراز هرمون esteradiol – 17β وبالتالي يعمل هذا الهرمون على تبكير إنضاج البويضة وانخفاض نسبة خصوبتها وانغراس الأجنة في الرحم ومن ثم انخفاض معدل بقاء الأجنة حية(Lonergan,2011; Revah and Butler,1996) أن زيادة مستوى هرمون esteradiol – 17β في الدم سوف يؤدي إلى ظهور مستقبلات الأوكسيتوسين (Oxytocin receptors) في البطانة الداخلية للرحم ، وارتباط الأوكسيتوسين بالمستقبلات (Bazer,1992). ويحفز هذا الارتباط يحفز إفراز هرمون البروستاغلاندين $PGF_2\alpha$ من البطانة الداخلية للرحم مما يتسبب في زيادة مستواه في الدم وسوائل الأغشية الجنينية في الأبقار (Schallenberger *et al.*,1989). وكما هو معروف فإن زيادة إفراز $PGF_2\alpha$ من البطانة الداخلية للرحم تؤدي إلى بدء ميكانيكيات تحلل الجسم الأصفر (Luteolysis) مما يتسبب في انخفاض تركيز البروجستيرون في الدم وحدوث موت جنيني مبكر أو متأخر(Thatcher *et al.*,2001;Bazer,1992)

وقد تعود الميكانيكية الأخرى لحدوث موت الأجنة إلى عدم أو انخفاض قدرة الأجنة على إفراز كميات كافية من bIFN–τ الذي يعمل على زيادة عدد مستقبلات هرمون البروجستيرون في البطانة الداخلية للرحم ومن ثم إطالة مدة منع البروجستيرون (progesterone block) لتكوين مستقبلات الأستروجين والأوكسيتوسين في البطانة الداخلية للرحم مما يؤدي إلى اكتمال عملية إنغرس الجنين في الرحم (Takahashi *et al.*,2003; Okuda *et al.*,2004)

وجد (Peters *et al.*,2000) أن حقن GnRH في اليوم 12 بعد التلقيح تحسن فرص نجاة الجنين من خلال دعم الوظيفة اللوتئينية وبالتالي إفراز البروجسترون لإعطاء الفرصة للجنين حتى يتطور بشكل كافي يسمح له بإفراز بروتين نوعي يسمى بروتين الأرومة المغذية البقري

btp-1 (bovine trophoblastic protin -1) وهو المسؤول عن منع إفراز البروستاغلاندين من بطانة الرحم بعد اليوم 15 – 16 من بداية الحمل).

تسبب المعاملة بالمشتق الصنعي لهرمون GnRH إفراز هرمون LH بنمط مشابه لنمط التدفق الطبيعي لهذا الهرمون قبل الإباضة، إذ يستمر تدفق هرمون LH لمدة خمس ساعات بعد حقن هرمون GnRH مقارنةً مع تدفق هرمون LH لمدة عشر ساعات قبل الإباضة في الحالة الطبيعية (Thatcher *et al.*,1993). يؤدي هرمون GnRH دوراً مهماً في منع الموت الجنيني والسيطرة على تطور الحويصلات المبيضية والحث على الإباضة بعد الولادة لدى الأبقار التي تعاني من اللاشبق (Anoestrus)، كما يستخدم في حالات تكيس المبايض لدى الأبقار. وقد أدى حقنه عند يوم التلقيح أو عند الأيام 11-14 يوماً بعد التلقيح إلى تحسين نسب الإخصاب والحمل (Thatcher *et al.*,1993; Peters, 2005). من جانب آخر بين (Stevenson *et al.*,1993) أن معاملة الأبقار بهرمون GnRH عند الأيام 11-14 بعد التلقيح أدت إلى زيادة مستوى هرمون البروجستيرون. وكما تم ذكره سابقاً فإن هرمون GnRH يعمل على دعم عمل الجسم الأصفر وزيادة نموه وتطوره والذي يعمل بدوره على إفراز كميات أكبر من البروجستيرون المرتبط مع زيادة نمو وتطور واستطالة الجنين وتزايد قدرته على إفراز كميات أكبر من btp-1 الذي يمنع تحلل الجسم الأصفر ومن ثم إطالة عمر الأجنة. لهذا السبب يمكن استخدام ال GnRH للوقاية من الموت الجنيني الناتج عن نقص في وظيفة الجسم الأصفر.

5-2 تركيز البروجستيرون:

إن وجود الفروق المعنوية في تركيز هرمون البروجستيرون ما بين المجموعات التي حقنت بهرمون الـ GnRH بعد التلقيح الاصطناعي ومجموعة الشاهد تدعم الفروق الحسابية والمعنوية لنسبة الحمل ما بين هذه المجاميع ، كما تتفق هذه النتائج مع ما وجده (Ataman *et al.*,2011) لدى حقن أبقار البراون سويس (20 ميكروغرام Buserelin /بقرة) عند اليوم الثاني عشر بعد التلقيح الاصطناعي. حيث أخبر عن زيادة في تركيز البروجسترون بعد 3- 6 أيام بعد حقن الـ GnRH كما تتفق مع (Stevenson *et al.*,1993) حيث تمت زيادة تركيز هرمون البروجسترون بعد 3 أيام من حقن الأبقار في اليوم الثاني عشر بعد التلقيح الاصطناعي

بجرعة (8 ميكروغرام Buserelin/ بقرة) ، كما أظهرت نتائج (Schmitte *et al.*,1996) زيادة في تركيز البروجسترون بعد 6 أيام من حقن هرمون الـGnRH في اليوم الخامس بعد التلقيح الاصطناعي.

إن ارتفاع تركيز هرمون البروجسترون في المجموعات المعالجة بهرمون الـ GnRH مقارنة مع مجموعة الشاهد يعود إلى دعم الوظيفة اللوتئينية للجسم الأصفر وبالتالي إفراز أكبر لهرمون البروجسترون (Peters *et al.*,2000)، كما بين (Bulbul *et al.*,2009) من خلال دراسته بأن حقن GnRH عزز من تشكل جسم أصفر ثانوي من خلال الإباضة أو زيادة اللوتنة (40% أباضة , 60% زيادة اللوتنة) من الجريب السائد الموجود على سطح المبيض. وقد يكون حقن GnRH حفز تحويل الخلايا اللوتيئينية الصغيرة في الجسم الأصفر إلى خلايا كبيرة ذات معدل إفرازي أعلى لهرمون البروجسترون (De Rensis and Peters, 1999).

وفي دراستنا هذه على الرغم من أن حقن هرمون الـGnRH زاد في تركيز البروجسترون وتم الحصول على معدل حمل أعلى في المجموعة الثالثة مقارنةً مع بقية مجموعات الدراسة إلا أن الفروق لم تكن معنوية ما بين المجموعة الثالثة والمجموعتين الأولى والثانية بالنسبة لمعدل الحمل ويعتقد أن السبب في ذلك هو قلة أعداد الحيوانات المستخدمة في التجربة.

5-3 وزن المواليد:

إن وزن المواليد عند الولادة يمثل الثقل الذي وصلت إليه جميع أنسجة جسمه وأجهزته مجتمعة في نهاية مرحلة تكوينه وتطويره في الرحم، ومن هنا نجد أن الوزن عند الولادة هو بمثابة معيار يستخدم عادةً كدليل لتباين العوامل الوراثية والبيئية والصحية والتغذوية.

وفي دراستنا هذه أشارت النتائج إلى عدم وجود فروقاً معنوية ($P>0.05$) بين المجموعات المعاملة هرمونياً ومجموعة الشاهد في وزن المواليد، حيث اتفقت هذه النتائج مع ما وجده (Cam and Kuran, 2004) إذ لم يجدو فروق معنوية في أوزان المواليد في المجموعات المعاملة بهرمون GnRh مقارنة مع مجموعة الشاهد الغير المعاملة، في حين لم تتفق مع ما وجده

(Tasawar and Lashari, 2013) عندما أشار إلى تفوق المواليد الناتجة عن أمهات معاملة بهرمون GnRH مع مجموعة الشاهد< إن عدم وجود فروق معنوية ما بين المجموعات المعاملة بهرمون الـ GnRH ومجموعة الشاهد ربما يعود إلى مستوى التغذية الجيدة، حيث أن تحسن مستوى التغذية للحوامل ينشط نمو المشيمة بشكل جيد ويساعد على تأمين الأغذية الضرورية لنمو الأجنة حيث أن تطور الجنين مرتبط معنوياً بكمية الدم الوارد للرحم ثم الجنين عن طريق المشيمة.

الفصل السادس

الإستنتاجات

Conclusions

6-الاستنتَاجَاتConclusions :

1. ساعد حقن الـ GnRH بعد التلقيح الاصطناعي في التقليل من الموت الجنيني والمحافظة على الحمل و زيادة نسبته.
2. لم يؤدي حقن الـ GnRH الى رفع نسبة التوائم.
3. إن حقن هرمون الـ GnRh في اليومين 6 و 12 أعطى نتائج أفضل من نتائج حقنه في اليوم 6 فقط واليوم 12 فقط .
4. لم يؤدي حقن الـ GnRH الى تحسين أوزان المواليد.
5. يمكن استخدام حقن الـ GnRH في اليومين 6 و 12 كاستراتيجية لتحسين الخصوبة في الأبقار الحلوب.

الفصل السابع

التوصيات

Recommendations

7-المُقترَحَات والتَّوصِيات: Suggestions & Recommendations

1. إجراء نفس الدراسة الحالية على عدد أكبر من الأبقار.
2. إجراء دراسات أخرى حول استخدام الGnRH على الاغنام والماعز لتحسين الكفاءة التناسلية.
3. إجراء دراسة فيزيولوجية حول حقن الـ GnRH بعد التلقيح الاصطناعي عند الأبقار.
4. دراسة دور الـ GnRH في التخفيف من أثر الاجهاد الحراري في الكفاءة التناسلية للأبقار.
5. دراسة أمكانية حقن هرمونات أخرى لتحسين الأداء التناسلي لدى الأبقار مثل استخدام البروجستيرون الخارجي المنشأ.

الفصل الثامن

المراجع

References

8-المصادر: References

المراجع العربية:

1. **اسحق ، محمد علي و هوبي ، عبد الكريم عبد الرضا وبنانه، حسام جاسم حسين. (2011)** . فسلجة تناسل الحيوانات المزرعية –كمية الزارعة – جامعة بغداد – دار الكتب والوثائق ببغداد.
2. **عويجان، محمد أمين عبد السلام (2010).** أسباب استبعاد أبقار الفريزيان في بعض المحطات العامة في سورية وأثرها الاقتصادي على إنتاجية المنشأة، رسالة ماجستير، كلية الطب البيطري. جامعة البعث.
3. **الفتلاوي، ماجد عبد طلال وضياء حسين جاسم الدليمي (2012).** دراسة استخدام هرمون الإسترادايول أو الأوكسيتوسين أو كليهما في علاج خمول المبايض في الأبقار المحلية متعددة الولادات . مجلة القادسية لعلوم الطب البيطري. الاصدار (3).75/69.
4. **الفهد، يحيى وثناء عباس (2010).** الأطلس الإحصائي الزراعي خارطة الطريق للتنمية الزراعية الاقتصادية الأخضر . مركز نظم المعلومات الجغرافية GIS الجهاز المركزي للإحصاء. العراق.
5. **مسوح، جهاد والراشد، محمود ومحمود، كامل أديب، (2015)** . دراسة أسباب الاستبعاد في أبقار الفريزيان وأثره على إنتاج الحليب في مبقرة جب رملة. مجلة جامعة البعث(37)2: 191–203.

المراجع الأجنبية:

-A-

Acosta ,T.J. , Yoshizawa , N. , Ohtani , M. and Miyamoto , A . (2002) . Local changes in blood flow within the early and mid cycle corpus luteum after prostaglandin F(2 alpha) injection in the cow . Biol. Reprod.,66:651-658.

Adams,G.P.,Evaus,A.C.O.and Rawling, N.C.(1994). Follicular waves and circulating gonadtrophind in 8-month –old prepubertal heifers . Inter. J. of world Sci,vol.100:27-33.

Adamson, A.D. Friedrichsen, S. Semprini, S. Harper, C.V. Mullins, JJ; White, MR; and Davis, JR. (2008). Human prolactin gene promoter regulation by estrogen: convergence with tumor necrosis factor-alpha signaling. Endocrinol., 149: 687–694 .

Ahmad, N., Schrick,F.N., Butcher,R.L. and Inskeep,E.K. (1995). Effect of persistent follicles on early embryonic losses in beef cows. Biol. Reprod., 52:1129–1135.

Al-Katanani, Y.M., Paula-Lopes, F.F. and Hansen, P.J. (2002). Effect of season and exposure to heat stress on oocyte competence in Holstein cows. J. Dairy Sci., 85: 390-396.

Aréchiga, C.F., Ealy, A.D. and Hansen, P.J. (1995). Evidence that glutathione is involved in thermotolerance of preimplantation mouse embryos. Biol Reprod., 52: 1296-1301.

Armstrong, D.G., McEvoy, T.G., Baxter, G., Robinson, J.J., Hogg ,C.O., Woad, K.J., Webb, R. and Sinclair, K.D. (2001). Effect of dietary energy and protein on bovine follicular dynamics and embryo production in vitro: associations with the ovarian insulin-like growth factor system. Biol Reprod ., 64: 1624-1632.

- B -

Ball.P.J.H. and Peters. A. R .(2004). Reproduction in cattle.Black well publishing Ltd, 9600 Garsington Road ,Oxford ox42 DO,UK.

Barker, A.R., Schrick, F.N., Lewis, M.J., Dowlen, H.H. and Oliver, S.P.(1998). Influence of clinical mastitis during early lactation on reproductive performance of Jersey cows. J. Dairy Sci., 81:1285-1290.

Barnes, F.L.(2000). The effects of the early uterine environment on the subsequent development of embryo and fetus. Theriogenology, 53: 649-658.

Bazer, F. W., Chen, T. T., Knight,J. W., Schlosnagle,D., Baldwin N. J. and Roberts, R. M. (1975). Presence of a progesterone-induced ,uterine specific, acid phosphatase in allantoic fluid of gilts. J. Anim. Sci., 41:1112-1119.

Bazer , F.W. , Spencer ,T.E. and Johnson , G.A. (2009a). Interferons and uterine receptivity. Seminars in Reproductive Medicine , 27: 90-102.

Bazer, F. W., Spencer, T. E., Johnson, G. A., Burghardt, R. C., and Wu, G. (2009 b) . Comparative aspects of implantation . Reproduction , 138 : 195-209.

Bazer, F. W., Wu, G., Spencer, T. E., Johnson, G. A., Burghardt, R. C. and Bayless, K. (2010). Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals. Mol. Hum. Reprod., 16: 135–152.

Bazer, F.W. (1992). Mediators of maternal recognition of pregnancy in mammals. Pro. Sco. Exp. Biol. Med., 199: 373 – 384.

Bazer, F.W., Burghardt ,R.C., Johnson ,G.A., Spencer ,T.E. and Wu , G. (2008) . Interferons and progesterone for establishment and maintenance of pregnancy: interactions among novel cell signaling pathways. Reprod. Biol., 8: 179-211.

Bazer, F.W., Spencer, T. E. and Ott, T. L. (1996). Placental interferons. Am. J. Reprod. Immun., 35: 297 - 308.

Berry, D. P., Roche, J. F. and Coffey, M. P. (2007). Body condition score and fertility-more than just a feeling. Br. Soc. Anim. Sci. Int. Dairy Cattle Fertility Conf., Liverpool, UK.pp.107-118.

Bewley, J.M. and Schutz, M.M. (2008) . Review: An interdisciplinary review of body condition scoring for dairy cattle. Prof. Anim. Sci., 24:507-529.

Bilby , T. R., Baumgard, L. H., Collier, R. J., Zimbelman, R. B. and Rhoads , M. L . (2008). Heat stress effects on fertility: consequences and possible solutions. Department of Animal Sciences University of Arizona,

Boland, M.P. and Lonergan, P. (2003). Effects of nutrition on fertility in dairy cows. Advances in Dairy Technology, 15: 19-33.

Brännström , M. and Fridén , B .(1997). Immune regulation of corpus luteum function. Semin. Reprod. Endocrinol ., 15:363–370.

Bulbul B, Kırbaş M,Köse M, Dursun Ş, Çolak M (2009). The effects of ovsynch started in different phases of oestrus cycle on oestrus synchronization in cows. İstanbul Üniv Vet FakDerg 35:7-17.

- C –

Cam.M.A and Kuran.M.(2004). Effects of a single injection of HCG or GnRH agonist on day 12 post mating on fetal Growth and reproductive performance of sheep .; Animal reproduction science . 80(2); 81 -90.

Carter, F., Forde, N., Duffy, P., Wade, M., Fair, T., Crowe, M. A., Evans, A. C., Kenny, D. A., Roche, J. F. and Lonergan, P. (2008). Effect of increasing progesterone concentration from Day 3 of pregnancy on subsequent embryo survival and development in beef heifers. Reprod. Fertil. Dev., 20: 368–375.

Cavestany D , and Foote R.H. (1985). Reproductive performance of Holstein cows administered GnRH analog HOE 766 (buserelin) 26 to 34 days postpartum. J. Anim . Sci.; 61: 224-233.

Cencic, A., Guillomot, M., Koren, S. and LaBonnarie´re, C.(2003) . Trophoblastic interferons : do they modulate uterine cellular markers at the time of conceptus attachment in the pig ?. Placenta, 24: 862–869.

Chebel, R.C., Santos, J.E.P., Reynolds, J.P., Cerri, R.L.A., Juchem, S.O. and Overton, M. (2004). Factors affecting conception rate after artificial insemination and pregnancy loss in lactating dairy cows. Anim. Reprod. Sci., 84:239-255.

Chenault J.R , Kratzer D.D , Rzepkowski R.A , Goodwin M.C.(1990). LH and FSH response of Holstein heifers to fertirelin acetate, gonadorelin and buserelin. Theriogenology. 1990 ; 34: 81-98.

Clemente, M., de La Fuente, J., Fair, T., Al Naib, A., Gutierrez-Adan, A., Roche,J.F., Rizos, D., Lonergan, P. (2009). Progesterone and conceptus elongation in cattle: a direct effect on the embryo or an indirect effect via the endometrium?. Reproduction, 138: 507–517.

Conn M.P,Jennes .L, and Janovick .J.A .(1998). GnRH(Gonadotropin-Releasing Hormone).Vol.2,pages: 464 – 477. In Encyclopedia of Reporoduction.Academic press, San Diego,CA.

Coyral-Castel, S., Ramé ,C., Monniaux, D., Fréret, S., Fabre-Nys, C., Fritz, S., Monget , P., Dupont, F. and Dupont, J.(2010). Ovarian parameters and fertility of dairy cows selected for one QTL located on BTA3. Theriogenology,75: 1239-1250.

- D -

Davis , J.S., Rueda , B. R. and Spanel-Borowski, K. (2003). Microvascular endothelial cells of the corpus luteum . Reprod .Biol. Endocrinol., 1:89. doi:10.1186/1477-7827-1-89.

De Rensis F, Peters AR (1999). The control of follicular dynamics by PGF2α, GnRH, hCG and oestrus synchronization in cattle. Reprod. Dom. Anim. 34:49-59.

De Wit, A.A., Cesar, M.L. and Kruip, T.A.(2001). Effect of urea during in vitro maturation on nuclear maturation and embryo development of bovine cumulus-oocyte-complexes. J. Dairy Sci., 84:1800-1804.

DesCoteaux, L., Colloton, J. and Gnemmi, G. (2010). Practical atlas of ruminant and camelid reproductive Ultrasonography. USA: Blackwel publishing,81-124.

Dirandeh. E; Roodbairi. A.R; Shohreh.B .(2014). Effect of GnRH injection at day 6 and 12 after insemination on fertility of Holstein dairy cows during the warm season. 2(1): 125- 131.

Diskin , M. G., Parr, M. H. and Morris, D. G.(2012). Embryo death in cattle: an update. Reprod. Fertil. Dev.,24:244-251.

Diskin, M. G. and Morris, D. G. (2008) . Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants . Repro . Domest. Anim., 43:260–267.

Diskin, M. G., Murphy, J. J. and Sreenan, J. M. (2006). Embryo survival in dairy cows managed under pastoral conditions. Anim. Reprod. Sci., 96:297–311.

Drew, S.B. and Peters, A.R. (1994). Effect of Buserelin on pregnancy rates in dairy cows. Vet Rec., 134: 267-269.

- E -

Edwards, J.L., Hansen, P.J. (1996). Elevated temperature increases heat shock protein 70 synthesis in bovine two-cell embryo and compromises function of maturing oocytes. Biol Reprod., 55: 340-346.

Evans, A. C. O. and Walsh, S. W.(2012) . The physiology of multi-factorial problems limiting the establishment of pregnancy in dairy cattle. Reprod. Fertil. Dev., 24: 233-237.

Experimental Ass umption Of Follicle dominance in cattle .*Biology Of Repro.* vol67(1) : 14-19 .

- F -

Fenwick, M.A., Llewellyn, S., Fitzpatrick, R., Kenny, D.A., Murphy, J.J., Patton,J. and Wathes, D.C. (2008). Negative energy balance in dairy cows is associated with specific changes in IGF-binding protein expression in the oviduct. Reproduction, 135: 63-75.

Ferguson, J. D. (2001). Nutrition and reproduction in dairy herds. Proc.2001 Intermountain Nutr. Conf. Utah State Univ., Logan. pp. 65-82.

Ferguson, J.D., Blanchard, T., Galligan, D.T., Hoshall, D.C. and Chalupa, W.(1988). Infertility in dairy cattle fed a high percentage of protein degradable in the rumen. J. Am. Vet. Med. Assoc., 192:659-662.

Forde.N, eltman. M.E.,Louergana. p,Diskin. M,Roche. J.F.,Crowe.M.A.(2011). Oestros cycles in bos Taurus cattle. Anim. Repro. Sci,vol 124:163-169.

Fouladi-Nashta, A.A., Gutierrez, C.G., Gong, J.G., Garnsworthy, P.C. and Webb, R.(2007). Impact of dietary fatty acids on oocyte quality and development inlactating dairy cows. Biol . Reprod., 77:9-17.

Franco, M., Thompson, P.M., Brad, A.M. and Hansen, P.J. (2006). Effectiveness of administration of gonadotropin-releasing hormone on days 11, 14, or 15 after anticipated ovulation for increasing fertility of lactating dairy cows and non-lactating heifers. Theriogenology, 66: 945-954.

- G -

Gifford , C .A. , Racicot , K. , Clark, D.S., Austin, K.J., Hansen ,T.R., Lucy, M.C., Davies, C.J. and Ott ,T.L. (2007). Regulation of interferon stimulated genes in peripheral blood leukocytes in pregnant and bred nonpregnant dairy cows . J. Dairy. Sci., 90:274-280.

Ginther, O.J.(2000). Selection of the dominant follicle in cattle and horses. Anim. Repro. Sci, vol 60-61: 61-76.

Ginther, O.J., Gastal , E.L., Gastal, M.O., Utt, M.D. and Beg , M.A.(2007 b). Luteal blood flow and progesterone production in mares . Anim. Reprod. Sci., 99: 213-220.

Ginther .O, J Beg, M.A. Bergfelt, D.R and kot, K(2002). Activin A Estra diol and free Insulimn – like Growth Factor in Follicular Fluid preceding the

Ginther, O.J.Bergfelt, D.R,Beg M.A, And Kot,K. (2001). Effect of LH on circulating oestradiol and follicular fluid factor concentrations during follicle deviation in cattle. Vet. J. of world Sci ,vol 122(1):103-110.

Ginther, O.J. , Gastal, E.L., Gastal , M.O. and Beg ,M.A. (2007 a). Effect of prostaglandin F2alpha on ovarian, adrenal, and pituitary hormones and on luteal blood flow in mares. Domest Anim Endocrinol., 32:315-328.

Girsh , E ., Milvae , R .A ., Wang , W. and Meidan , R .(1996) . Effect of endothelin-1 on bovine luteal cell function : role in prostaglandin F2 alpha - induced anti steroidogenic action. Endocrinology,137:1306-1312.

Givens, M.D. and Marley, M.S.(2008). Infectious causes of embryonic and fetal mortality. Theriogenology, 70 : 270-285.

Gordon, I ., (2004). Controlling Oestrus and Ovulation .in:Reproductive Technologies in Farm Animals. CABI Publishing is a division Of C.A.B International company .pp:140-163.

Gray, C.A., Bartol, F.F., Tarleton, B.J., Wiley, A.A., Johnson, G.A., Bazer, F.W. and Spencer, T.E. (2001a). Developmental biology of uterine glands. Biol. Reprod., 65: 1311-1323.

Gray, C.A., Taylor, K.M., Ramsey, W.S., Hill, J.R., Bazer, F.W., Bartol, F.F. and Spencer, T.E. (2001b). Endometrial glands are required for pre-implantation conceptus elongation and survival. Biol. Reprod., 64: 1608-1613.

Grimard, B., Freret, S., Chevallier, A., Pinto, A., Ponsart, C. and Humblot. (2006). Genetic and environmental factors influencing first service conception rate and late embryonic/foetal mortality in low fertility dairy herds. Anim. Reprod. Sci., 91: 31-44.

- H -

Hafez, E.S.E. and Hafez, B., (2000). Reproduction in farm animal. 7th ed. USA:Lippincott Williams and Wilkins, PP: 140-156.

Han, H., Austin, K.J., Rempel, L.A. and Hansen ,T.R. (2006) . Low blood ISG15 mRNA and progesterone levels are predictive of non-pregnant dairy cows. J Endocrinol ., 191:505-512.

Hansen , P. J. (2011a) . Challenges to fertility in dairy cattle: from ovulation to the fetal stage of pregnancy . Rev . Bras . Reprod . Anim . Belo Horizonte., 35 : 229-238.

Hansen ,T.R., Henkes, L.E., Ashley, R.L., Bott, R.C., Antoniazzi, A.Q. and Han, H. (2010). Endocrine actions of interferon-tau in ruminants. Soc. Reprod Fertil ., 67:325-340.

Hansen, P. J.(2011 b). Reproduction , Events and Management | Pregnancy: Physiology, pp. 493-502.

Hansen, P.J.(2002). Embryonic mortality in cattle from the embryo's perspective. J. Anim. Sci., 80(Suppl. 2): E33 –E44.

Hendricks, K.E.M. and Hansen, P.J. (2010). Consequences for the bovine preimplantation embryo of being derived from a spermatozoon subjected to oxidative stress after ejaculation. Aust. Vet. J., 88: 307-310.

Herring, D.B., and Bjornton, G, (1985). Physcics, facts, and artifacts of diagnostic ultrasound. In: The veterinary clinical of north America - small animalpractice. Philadelphia: W.B Saunder, 1107-1122.

Heuer, C., Schukken, Y.H. and Dobbelaar, P. (1999). Postpartum body condition score and results from the first test day milk as predictors of disease, fertility, yield, and culling in commercial dairy herds. J. Dairy Sci., 82: 295-304.

Hinckley ,S.T. and Milvae , R.A.(2001). Endothelin - 1 mediates prostaglandin F (2alpha) - induced luteal regression in the ewe. Biol. Reprod., 64:1619-1623.

Hojo, T. , Al-Zi'abi, M.O., Skarzynski, D.J., Acosta, T.J. and Okuda, K. (2009) . Changes in the vasculature of bovine corpus luteum during the estrous cycle and prostaglandin F2 alpha - induced luteolysis . J .Reprod. Dev., 55:512-517.

- I -

Imakawa , K., Anthony, R.V., Kazemi, M., Marotti, K.R., Polites, H.G. and Roberts, R.M. (1987). Interferon - like sequence of ovine trophoblast protein secreted by embryonic trophectoderm. Nature, 330:377-389.

Inskeep, E. K. and Dailey, R. A. (2010). Maximizing Embryonic and Early Fetal Survival in Dairy Cattle . WCDS Advances in Dairy Technology , 22: 51-69.

Inskeep, E.K. (2004). Preovulatory, postovulatory, and post-maternal recognition effects of concentrations of progesterone on embryonic survival in the cow. J. Anim. Sci., 82(Suppl E):E24– E 39.

- J -

Jones, RE; and Lopes, KH. (2006). Human reproductive biology.3rd edition. Academic press. New York.

Jordan, E.R., Chapman, T.E., Holtan, D.W. and Swanson, L.V.(1983). Relationship of dietary crude protein to composition of uterine secretions and blood in high-producing postpartum dairy cows. J. Dairy Sci., 66: 1854-1862.

- K -

Kaker . S.S. Rahe C.H.and Neill.J.D.(1993). Molecular cloning, Sequencing, and characterizing the bovine receptor for gonadotropin releasing Hormone (GnRH). Domest. Anim, Endocrinol.,10:335 – 342.

Khatib, H., Monson,R. L., Schutzkus, V., Kohl,D.M., Rosa, G. J. M. and Rutledge, J. J.(2008b). Mutations in the STAT5A gene are associated with embryonic survival and milk composition in cattle. J. Dairy Sci., 91:784-793.

Khoramian , B., Farzaneh , N., Garoussi, M. T. and Mohri, M.(2011). Comparison of the effects of gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin or progesterone on pregnancy per artificial insemination in repeat-breeder dairy cows. Res Vet Sci., 90 :312-315.

Kittol RJ , Britt J.H , and Convey E.M.(1973). Endocrine response after GnRH in luteal phase cows and cows with ovarian follicular cysts . J. Anim . Sci ; 37 : 985-989.

Knopf.L., Kastelic.J.P., and Ginther.OJ.(1989). Ovarian follicular dynamics in heifers: Test of Two-wave hypothesis by ultrasonicall monitoring individual folliclesUniveristy of Wisconsin – Madison pepartment of veterinary scienc ,vol (89):900-40.

- L -

Lamming G.E , Darwash A.O , Back H.L. (1989). Corpus luteum function in dairy cows and embryo mortality. J. Reprod. Fertil . ; Suppl 37: 245-252.

Leroy , J. L. , Opsomer, G., Van Soom, A., Goovaerts, I. G. F. and Bols, P. E. (2008a). Reduced fertility in high – yielding dairy cows: are the oocyte and embryo in danger ? Part I The importance of negative energy balance and altered corpus luteum function to the

reduction of oocyte and embryo quality in high-yielding dairy cows.Reprod. Domest. Anim., 43:612-622.

Leroy, J. L. M. R., Opsomer, G., De Vliegher, S., Vanholder, T., Goossens,L. , Geldhof , A. , Bols , P. E. J. , de Kruif , A. , and Van Soom , A. (2005). Comparison of embryo quality in high – yielding dairy cows ,in dairy heifers and in beef cows. Theriogenology, 64: 2022-2036.

Leroy, J.L., Van Soom, A., Opsomer, G., Goovaerts, I.G. and Bols, P.E.(2008b). Reduced fertility in high-yielding dairy cows: are the oocyte and embryo in danger? Part II. Mechanisms linking nutrition and reduced oocyte and embryo quality in high-yielding dairy cows. Reprod . Domes. Ani., 43:623-632.

Lonergan , P . (2010) . Using basic approaches to address problems in dairy reproduction . In 'Reproduction in Domestic Ruminants'. (Eds Smith, M . F ., Lucy, M. C., Pate, J. L., and Spencer T. J.) .University Press: Nottingham. pp. 377-386.

Lonergan, P. (2011). Influence of progesterone on oocyte quality and embryo development in cows. Theriogenology, 76: 1594-1601.

López-Gatius, F., Garbayo, J.M., Santolaria, P., Yániz, J., Ayad, A., Sousa, N.M. and Beckers, J.F. (2007a). Milk production correlates negatively with plasma levels of pregnancy-associated glycoprotein (PAG) during the early fetal period in high producing dairy cows with live fetuses. Domestic Animal Endocrinology, 32: 29-42.

López-Gatius, F., Hunter, R.H.F., Garbayo, J.M., Santolaria, P., Yániz, J., Serrano, B., Ayad, A., Sousa, N.M. and Beckers, J.F. (2007b). Plasma concentrations of pregnancy-associated glycoprotein-1 (PAG-1) in high producing dairy cows suffering early fetal loss during the warm season. Theriogenology, 67: 1324-1330.

López-Gatius, F., Santolaria, P., Yániz, P., Rutllant, J. and López-Béjar, M. (2002). Factors affecting pregnancy loss from gestation day 38 to 90 in lactating dairy cows from a single herd. Anim. Reprod . Sci., 57: 1251-1261.

Lucy, M.C., Savio, J.D., Badinga, L., De La Sota, R.L. and Thatcher, W.W.(1992). Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. J. Anim Sci.,70:3615-3626.

- M -

Macmillan K.L , Day A.M. Taufa V.K , G bb M. Pearce M.G. (1985). Effects of an agonist of gonadotrophin releasing hormone in catte. 1. Hormone concentrations and oestrous cyc e length. Anim. Reprod. Sci. , 8. 205-212.

Mann G.E , Lamming G.E , Fray M.D.(1995). Plasma oestradiol and progesterone during early pregnancy in the cow and the effects of treatment with buserelin. Anim. Reprod. Sci. ; 37: 121-131.

Mann, G. E. and Lamming, G. E. (1999). The influence of progesterone during early pregnancy in cattle. Reprod. Domest. Anim., 34: 269-274.
Mannion, P (2006). Diagnostic ultrasound small practice. UK: Blackwell science Ltd, 1- 37.

McCracken ,J.A., Schramm ,W., Barcikowski, B. and Wilson ,L. J r .(1981). The identification of prostaglandin F 2alpha as a uterine luteolytic hormone and the hormonal control of its synthesis . Acta Vet Scand., 77:71- 88.

McEvoy, T.G., Robinson, J.J., Aitken, R.P., Findlay, P.A. and Robertson, I.S. (1997). Dietary excesses of urea influence the viability and metabolism of preimplantation sheep embryos and may affect fetal growth among survivors. Anim. Reprod Scie., 47: 71-90.

Merlo, M.(2009). Can embryonic mortality in the dairy cow be related to oxidative stress?. PhD dissertation .Department of Experimental Veterinary Sciences. University of Padua.

Meza-Herrera, C.A., Ross, T., Hawkins, D. and Hallford, D. (2006). Interactions between metabolic status, pre-breeding protein supplementation, uterine pH, and embryonic mortality in ewes: preliminary observations. Tropical Animal Health and Production, 38: 407-413.

Miyamoto , A. , Kobayashi , S . , Arata , S. , Ohtani , M. , Fukui ,Y. and Schams , D .(1997). Prostaglandin F2 alpha promotes the

inhibitory action of endothelin-1 on the bovine luteal function in vitro . J .Endocrinol ., 152: 7-11.

- N -

Nett , T. M. , McClellan , M . C. and Niswender, G. D. (1976) . Effects of prostaglandins on the ovarian corpus luteum: Blood flow, secretion of progesterone and morphology. Biol. Reprod., 15: 66-78.

Nishigai M, Kamomae H, Tanaka T, Kaneda Y.(2002). Improvement of pregnancy rate in Japanese Black cows by administration of hCG to recipients of transferred frozen-thawed embryos. Theriogenology; 58: 1597-1606.

Niswender, G.D., Reimers, T.J., Diekman, M.A. and Nett, T.M. (1976). Blood flow: a mediator of ovarian function. Biol. Reprod., 14:64-81.

Noakes, d.e., Parkinson, T.J. and England, G.C. (2001). Arthur's veterinary reproduction a nd obstetrics. 8th ed. USA: Saunders, 54-202.

Noseir.WM. (2003). Ovarian follicular activity and hormonal profile during estrouscycle in cows: the development of 2 versus 3 waves.Vet.J. of Reprod. Biol. Endo,vol 21(1):50.

- O -

Okuda, K., Kasahara, Y., Murakamis, S., Takahashi, H., Woalawek- Potocka, I. and Skarzynski, D.J.(2004). Interferon–τ blocks the stimulatory effect of tumor necrosis factor- α on prostaglandin F2α synthesis by bovine endometrial stromal. Cells Biol. Reprod., 70: 191 - 197.

Okumu, L. A., Forde, N., Fahey, A. G., Fitzpatrick, E., Roche, J. F., Crowe, M. A. and Lonergan, P. (2010). The effect of elevated progesterone and pregnancy status on mRNA expression and localization of progesterone and oestrogen receptors in the bovine uterus. Reproduction 140: 143-153.

Oliveira, J. F., Henkes, L. E., Ashley, R. L., Purcell, S. H., Smirnova, N. P., Veeramachaneni, D.N., Anthony, R.V. and Hansen, T.R.(2008). Expression of interferon (IFN) – stimulated genes in extrauterine tissues during early pregnancy in sheep is the consequence of

endocrine IFN – tau release from the uterine vein. Endocrinology 149, 1252–1259.

Ott, T. L. (2006). Causes , timing and cost of early embryo loss in cattle. Dairy Cattle Nutrition Workshop , Department Dairy and Animal Science. Pennsylvania State University, pp. 1-20.

Overton, M.W.(2005). Incentives for increasing pregnancy rate. In :Dairy Incentives Pay, G.E. Billikof (Ed.), Chapter 3 , 4th edn. University of California. pp. 35-42.

- P -

Paula-Lopes, F. F. and Hansen, P. J. (2002). Heat-shock induced apoptosis in bovine preimplantation embryos is a developmentally-regulated phenomenon. Biol. Reprod., 66:1169-1177.

Perry, G.A., Geary, T.W., Lucy, M.C. and Smith, M.F.(2002). Effect of follicle size at the time of induced ovulation on luteal function and fertility. Proceeding, Western Section, American Society of Animal Science, 55: 45-48.

Perry, R.C., Beal, W.E and Corah, L.R. (1990). Reproductive application of ultrasound in cattle 2. Monitoring uterine characteristics and pregnancy. Agri. Pract.11(6):31-35.

Peters, A. R. (1996). Embryo mortality in the cow. Anim. Breed. Abst. 64:587-598.

Peters, A. R. (2005). Veterinary clinical application of GnRH-questions of efficacy. Anim. Reprod. Sci., 88 : 155-167.

Peters, A.R., Martinez, T.A. and Cook, A.J.C. (2000). A meta-analysis of studies of the effect of GnRH 11-14 days after insemination on pregnancy rates in cattle. Theriogenology, 54: 1317-1326.

Peters, M.W., Pursley, J.R. and Smith, G.W. (2004). Inhibition of intrafollicular injection of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor NS-398 in cattle. J. Anim. Sci. 82:1656-1662.

Pierson, R. A. and Ginther, O. J. (1984). Ultrasonography for detection of pregnancy and study of empryonic development in heifers. Theriogenology 22:225-233.

Pierson, R., Kastelic, and Ginther, O. (1988). Basic principles and techniques for trans-rectal ultrasonography in cattle and horses. Theriogenology 29: 3-20.

Pollard, J.W., Plante, C., King, W.A., Hansen, P.J., Betteridge, K.J. and Suarez, S.S. (1991). Fertilizing capacity of bovine sperm may be maintained by binding of oviductal epithelial cells. Biol. Reprod., 44: 102-207.

- Q -

- R -

Reevs, J., Rantanen, N. and Hauser, M. (1984). Trans-rectal real-time ultrasound scanning of the cow reproductive tract. Theriogenology 21: 485-494.

Revah, I. and Butler, W.R.(1996). Prolonged dominance of follicles and reduced viability of bovine oocytes. J. Reprod. Fertil., 106: 39-47.

Rhoads, M.L., Rhoads, R.P., Gilbert, R.O., Toole, R. and Butler, W.R.(2006). Detrimental effects of high plasma urea nitrogen levels on viability of embryos from lactating dairy cows. Anim. Reprod Sci., 91:1-10.

Ribadu, A.Y. and Nakao, T. (1999). Bovine reproductive ultrasonography: A Review.J. Report. Develop. 45:13-28.

Rizos, D. , Carter, F. , Besenfelder, U. , Havlicek, V. and Lonergan, P. (2012) . Contribution of the female reproductive tract to low fertility in postpartum lactating dairy cows . J . Dairy Sci., 93:1022-1029.

Rizos, D., Ward , F. , Duffy , P. , Boland , M. P. and Lonergan, P. (2002). Consequences of bovine oocyte maturation , fertilization or early embryo development in vitro versus in vivo : implications for blastocyst yield and blastocyst quality. Mol. Reprod. Dev., 61: 234–248.

Robinson, R.S., Hammond, A.J., Wathes, D.C., Hunter, M.G. and Mann, G.E. (2008). Corpus luteum–endometrium–embryo interactions in the dairy cow: underlying mechanisms and clinical relevance. Reprod. Domest. Anim., 43:104-112.

Roche, J. R. , Burke, C.R., Meier, S. and Walker C. G .(2011). Nutrition × reproduction interaction in pasture-based systems: is nutrition a factor in reproductive failure?. Animal Production Science. 51: 1045-1066.

Rodgers, R.J., Mitchell , M .D. and Simpson ,E . R . (1988) . Secretion of progesterone and prostaglandins by cells of bovine corpora lutea from three stages of the luteal phase. J Endocrinol., 118:121-126.

- S -

Santos, J. E.P, Marques, A., Antunes, G., Chaveiro, A., Andrade, M., Borba, A. and da Silva, F.M .(2009). Effects of plasma urea nitrogen levels on the bovine oocyte ability to develop after in vitro fertilization. Reprod Domes Anim., 44:783-787.

Sartori, R., Bastos, M. R. and Wiltbank , M. C. (2010). Factors affecting fertilisation and early embryo quality in single- and superovulated dairy cattle .Reprod. Fertil. Dev., 22: 151-158.

Satterfield, M. C., Bazer, F. W. and Spencer, T. E. (2006). Progesterone regulation of preimplantation conceptus growth and galectin 15 (LGALS15) in the ovine uterus. Biol. Reprod., 75:289-296.

Schallenberger, E., Schams, D. and Meyer, H.H.D.(1989). Sequences of pituitary, ovarian and uterine hormone secretion during the first 5 weeks of pregnancy in dairy cattle. J. Reprod. Fert., 37:277-286.

Scott, T.A., Shaver, R.D., Zepeda, L., Yandell, B. and Smith, T.R.(1995). Effects of rumen-inert fat on lactation, reproduction, and health of high producing Holstein herds. J. Dairy Sci., 78:2435-2451.

Senger, P.L. (2005) . Reproductive cyclicity-the luteal phase. In : Pathways to Pregnancy and Parturition. 2nd revised edn. Current Conceptions Inc., Washiton, USA. pp. 188-213.

Sheldon, I . M ., Lewis , G . S . , LeBlanc, S. and Gilbert , R. O. (2006). Defining postpartum uterine disease in cattle. Theriogenology,65:1516-1530.

Shirasuna, K., Nitta, A., Sineenard, J., Shimizu, T., Bollwein, H. and Miyamoto , A .(2012) . Vascular and immune regulation of corpus luteum development, maintenance, and regression in the cow. Dom. Anim. Endocrinol., 43: 198-211.

Shirasuna, K., Watanabe , S., Asahi, T., Wijayagunawardane, M .P .B., Sasahara , K., Jiang, C., Matsui, M., Sasaki, M., Shimizu, T., Davis, J . S. and Miyamoto, A . (2008). Prostaglandin F2α increases endothelial nitric oxide synthase in the periphery of the bovine corpus luteum : the possible regulation of blood flow at an early stage of luteolysis. Reproduction, 135:527-539.

Silke, V., Diskin, M. G., Kenny, D. A., Boland, M.P., Dillon, P., Mee, J. F. and Sreenan, J. M. (2002). Extent, pattern and factors associated with late embryonic loss in dairy cows. Anim. Reprod. Sci., 71:1-12.

Sinclair, K.D., Kuran, M., Gebbie, F.E., Webb, R. and McEvoy, T.G.(2000). Nitrogen metabolism and fertility in cattle: II. Development of oocytes recovered from heifers offered diets differing in their rate of nitrogen release in the rumen. J. Anim Sci., 78:2670-2680.

Smith, M. F., McIntush, E. W. and Smith, G. W. (1994). Mechanisms associated with corpus luteum development. J. Anim. Sci., 72: 1857–1872.

Snijders, S. E. M., Dillon, P., O'Callaghan, D. and Boland, M. P. (2000) . Effect of genetic merit, milk yield, body condition and lactation number on in vitro oocyte development in dairy cows. Theriogenology, 53: 981-989 .

Soares, M. J . (2004) . The prolactin and growth hormone families: pregnancy specific hormones/cytokines at the maternal–fetal interface. Reprod. Biol. Endocrinol., 2:51.

Spencer, T.E., Johnson, G.A., Bazer, F.W. and Burghardt, R.C. (2007). Fetal–maternal interactions during the establishment of pregnancy in ruminants. Soc. Reprod. Fertil. Suppl., 64: 379-396.

Spencer, T.E., Sandra, O. and Wolf, E. (2008). Genes involved in conceptus–endometrial interactions in ruminants: insights from reductionism and thoughts on holistic approaches. Reproduction,135:165-179.

Sreenan, J.M. and Diskin, M.G. (1983). Early embryonic mortality in the cow: its relationship with progesterone concentration. Vet. Rec., 112: 517-521.

Staples, C.R., Burke, J.M. and Thatcher, W.W.(1998). Influence of supplemental fats on reproductive tissues and performance of lactating cows. J. Dairy Sci., 81:856–871.

Sterry .M.;Welle.L and Fricke.M.(2006). Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone After First Timed Artificial Insemination Improves Fertility in Noncycling Lactating Dairy cows, American Dairy Science Association.89:4237 – 4245.

Stevenson, J. S., Phatak, A. P., Rettmer, I. and Stewart, R. E.(1993). Post insemination administration of receptal: Follicular dynamics, duration of cycle, hormonal responses, and pregnancy rates. J. Dairy Sci., 76:2536–2547.

Stevenson, J.S., Portaluppi, M.A., Tenhouse, D.E., Lloyd, A., Eborn, D.R. Kacuba, S. and DeJarnette, J.M. (2007). Interventions after artificial insemination: Conception rates, pregnancy survival, and ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin, and progesterone. J. Dairy Sci., 90: 331-340.

Sunderland, S.J.Crowe, M.A.,Boland, M.R,Roche, J.F,andIrel, and.J.J.(1994). Selectiondominance and atresia of follicales during the oestrous cycle of meifers.Journal of Reoduction and fertility.Vet .J.of world Sci,101:547-555.

- T -

Takahashi, M., Takahashi, H., Hamano, S., Watanabe, S., Inumaru, S., Geshi, M., Okuda, K., Yokomizo, Y. and Okano, A.(2003). Possible role of interferon – τ on in vitro development of bovine embryos. J. Reprod. Dev., 49: 297 - 305.

Tasawar .Zahida; and Lashari.M.H.(2013). The Effect of GnRH (Dalmarelin) Given on Day 12 Post-Mating on ovarian Function and Embryo Development in Lohi Sheep at Southern Punjab,Pakistan,;Life 11(2): 165 – 170.

Tayade , C., Cnossen, S., Wessels, J., Linton, N., Quinn, B.A.,Waelchli , R. , Croy, B.A., Hayes, M.A. and Betteridge, K. (2009). Novel interferon delta genes in mammals : cloning of one gene from the sheep, two genes expressed by the horse conceptus and discovery of related sequences in several taxa by genomic database screening. Gene, 433: 88-99.

Thatcher , W.W., Moreira, F., Santos, J .E.P., Mattos, R.C., Lopes, F.L., Pancarci, S . M . and Risco, C.A. (2001). Effects of hormonal treatments on reproduction performance and embryo production. Theriogenology, 55: 75-89.

Thatcher, W.W., Drost, M., Savio, J.D., Macmillan, K.L., Entwistle, K.W., Schmitt, E.J., Delasota, R.L., and Morris, G.R. (1993). New clinical uses of GnRH and its analogs in cattle. Anim Reprod Sci., 33:27-49.

Tongku,N.S., Hafizudin, H,Muslim, A.Arman, S.Dwinna, A,Juli, M,Teuku, A, Syafruddin, S,Budianto , P and Durrah,L.A(2016). Follicle dynamics of aceh cattle during estrous cycle. Global Veterinaria 17(5):454-429.

Twagiramungu H , Guilbault L.A , Proulx J , Ramkumar R , Dufour J.J. (1994). Histological populations and atresia of ovarian follicles in postpartum cattle treated with an agonist of gonadotropin - releasing hormone . J. Anim . Sci, 72: 192-200.

Twagiramungu H , Guilbault L.A , Proulx J.G , Dufour J.J.(1995). Buserelin alters the development of the corpora lutea in cyclic and early postpartum cows . J. Anim . Sci ,73: 805-811.

-U-

- V -

Vasconcelos J.L.M , Silcox R.W , Rosa G.J. Pursley J.R , and Wilthank M.C. (1999). Synchronization rate, size of the ovulatory follicle, and pregnancy rate after synchronization of ovulation beginning on different days of the estrous cycle in lactating dairy cows. Theriogenology, 53 1067-107.

Vasconcelos, J. L. M., Sá Filho, O. G., Justolin, P. L. T., Morelli, P., Aragon, F. L., Veras, M. B., and Soriano, S.(2011). Effects of post

breeding gonadotropin treatments on conception rates of lactating dairy cows subjected to timed artificial insemination or embryo transfer in a tropical environment. J. Dairy Sci., 94:223–234.

Vasconcelos, J.L.M., Silcox, R.W., Lacerda, J.A., Pursley, J.R., and Wiltbank, M.C. (1997). Pregnancy rate, pregnancy loss and response to heat stress after AI at two different times from ovulation in dairy cows. Biol. Reprod.(Suppl). 1: 230. Abstr.

Vraspir,R.A.(2014). Effects of pubertal status and numblr of estrous cysles prlor to breedingin beef helfers, arerage dally galn on reproductive pereormance and comparison of two fixed tixed time alestrus synchroniza tion protocols, Mastr of science.University of Nebraska.

- W –

Walsh, S. W., Williams, E. J. and Evans, A. C. O. (2011). A review of the Causes of poor fertility in high milk producing dairy cows. Anim. Reprod. Sci., 123:127-138.

Wathes, D. C., Fenwick, M., Cheng, Z., Bourne, N., Llewellyn, S., Morris, D. G., Kenny, D., Murphy, J. and Fitzpatrick, R. (2007). Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow. Theriogenology, 68 : 232-241.

Wiebold, J.L., (1988). Embryonic mortality and the uterine environment in first-service lactating dairy cows. J. Reprod. Fertil., 84: 393-399.

Willard S, Gandy S, Bowers S, Graves K, Elias A, Whisnant C. (2003). The effects of GnRH administration postinsemination on serum concentrations of progesterone and pregnancy rates in dairy cattle exposed to mild summer heat stress. Theriogenology. 2003 ; 59: 1799 1810.

Wiltbank, M.C., Guthrie, P.B., Mattson, M.P., Kater, S.B. and Niswender, G.D.(1989). Hormonal regulation of free intracellular calcium concentrations in small and large ovine luteal cells. Biol. Reprod., 41: 771-778.

Wiltbank, M. C. and Niswender, G.D.(1992). Functional aspects of differentiation and degeneration of the steroidogenic cells of corpus luteum in domestic ruminants. Anim. Reprod. Sci., 28: 103-110.
Wolfenson D, Lew, B.J., Thatcher, W.W., Graber, Y. and Meidan, R. (1997). Seasonal and acute heat stress effects on steroid production by dominant follicles in cows. Anim. Reprod. Sci., 47: 9-19.

Wolfenson, D., Thatcher, W.W., Badinga, L., Savio, J.D., Meidan, R., Lew, B.J., Braw-Tal, R. and Berman, A.(1995). Effect of heat stress on follicular development during the estrous cycle inlactating dairy cattle. Biol. Reprod., 52:1106-1113.

-X-

- Y -

Yang , L. , Wang ,X.L. , Wan , P.C. , Zhang ,L. Y. ,Wu ,Y.,Tang, D.W. and Zeng , .S . M . (2010) . Up - regulation of expression of interferon-stimulated gene 15 in the bovine corpus luteum during early pregnancy. J. Dairy Sci ., 93:1000-1011.

Yildiz, H., Kaygusuzoğlu, E., Kaya, M. and Çenesiz.(2009). Effect of post-mating GnRH treatment on serum progesterone, lutnizing hormone levels, duration of estrous cycle and pregnancy rate in cows. Pakistan Vet. J., 29: 110-114.

- Z -

Zachut, M., Arieli, A., Lehrer, H., Argov, N. and Moallem, U. (2008). Dietary unsaturated fatty acids influence preovulatory follicle characteristics in dairy cows. Reproduction , 135:683-692.

Zobel, R., Tkalcic, S., Pipal, I. and Buic, V. (2011) . Incidence and factors associated with early pregnancy losses in Simmental dairy cows. Anim. Rep. Sci., 127: 121-125.

Zolman J, Convey E.M, and Britt J.H.(1974). Relationship between the luteinizing hormone response to gonadotropin releasing hormone and endogenous steroids. J. Anim . Sci. ; 39: 355-359.

Syrian Arab Republic

Hama University

Faculty of Vet. Med

Department of Animal Production

Effect of GnRH Injection after Artificial Insemination in the Improvement of Fertility of Dairy Cow

Candidate For

Master's Degree in veterinary medical science

Breeding Cattle

Proposal Presented By

Dr. M. Majd ALHALBOUNI
(D.V.M)

Supervised by

Dr. JEHAD MASSOUH

1444هـ - 2022م