

مروری بر عوامل مؤثر بر پیشگیری و مدیریت ورم پستان در گاوهای شیری با تأکید بر ژنتیک، تغذیه و

شماره صفحات

۳۵-۱۷

میکروبیوتای روده‌ای

مجید پسندیده^{۱*} و رضا پسندیده^۲

(۱) گروه علوم دامی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.

(۲) پژوهشکده میگوی کشور، موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی (AREEO)، بوشهر، ایران.

نویسنده مسئول*: MajidPasandideh@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۲۹

چکیده

ورم پستان در صنعت دامداری یکی از بیماری‌های شایع و پرهزینه محسوب می‌شود که خسارت‌های جدی به سلامت گاوها، کیفیت محصولات لبنی و اقتصاد دامداری‌ها وارد می‌کند. اگرچه برای مدت طولانی عفونت مستقیم غده پستانی ناشی از ورود پاتوژن‌ها علت اصلی ورم پستان تلقی می‌شد، شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که عوامل ژنتیکی، تغذیه‌ای، میکروبیوم دستگاه گوارش و متابولیت‌های تولیدشده توسط آن نیز در بروز، تداوم و شدت این بیماری نقش اساسی دارند. از دیدگاه ژنتیکی، مقاومت به ورم پستان یک صفت چندعاملی با وراثت‌پذیری پایین است که همبستگی نزدیکی با شمار سلول‌های سوماتیک دارد و می‌تواند از طریق برنامه‌های اصلاح نژادی هدفمند، به‌ویژه با استفاده از داده‌های سلول‌های سوماتیک و شاخص‌های سلامت پستان، بهبود یابد. تغذیه ناکافی، به‌ویژه از طریق ایجاد تعادل منفی انرژی و کمبود ریزمغذی‌ها، حساسیت گاوها به ورم پستان را افزایش می‌دهد و نقش مهمی در تضعیف پاسخ ایمنی ایفا می‌کند. علاوه بر این، برهم خوردن تعادل میکروبیوم دستگاه گوارش می‌تواند از طریق محور روده-غده پستان به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم موجب آغاز یا تشدید التهاب پستان شود. کاهش باکتری‌های سودمند، کاهش تنوع میکروبی، افزایش پاتوژن‌ها و افزایش متابولیت‌های التهابی در روده و شیر گاوهای مبتلا گزارش شده است. این مقاله مروری با تمرکز بر تعامل میان ژنتیک، تغذیه و میکروبیوم دستگاه گوارش، نقش هر یک از این عوامل را در پیشگیری و مدیریت ورم پستان بررسی می‌کند و راهکارهای برای کاهش بروز ورم پستان معرفی می‌نماید.

کلمات کلیدی: تغذیه، مقاومت ژنتیکی، میکروبیوتای دستگاه گوارش و ورم پستان.

مقدمه

ورم پستان یک پاسخ التهابی است که در بافت ترشحات یا همبند غده پستانی رخ می‌دهد. این بیماری موجب بروز تغییراتی در ترکیب شیر و ظاهر پستان (مانند قرمزی، گرمی و درد) و همچنین علائم عمومی مانند تب می‌شود. در صنعت دامداری، ورم پستان گاوی حدود ۳۸ درصد از کل هزینه‌های مستقیم ناشی از بیماری‌های رایج تولیدی را شامل می‌شود. مجموعه‌ای از خسارت‌ها از جمله کاهش تولید شیر، افت کیفیت شیر و باروری، افزایش تلفات و بالا رفتن هزینه‌های درمان، ضربه بزرگی به دامداری‌ها وارد می‌کند (Das et al., 2018). به‌طور سنتی، ورم پستان به ورود پاتوژن‌های خارجی از محیط زندگی گاو نسبت داده می‌شد. اما در واقع، تغذیه و میکروبیوم دستگاه گوارش و همچنین متابولیت‌های آن‌ها نیز می‌توانند بر بروز و توسعه این بیماری اثرگذار باشند. مهم‌ترین تأثیر تغذیه بر سلامت پستان، نقش آن در تضعیف سیستم ایمنی است. گاوهایی که دچار تعادل منفی انرژی هستند، بیشتر در معرض کتوز قرار می‌گیرند که باعث اختلال در عملکرد لکوسیت‌ها و افزایش خطر ابتلا به ورم پستان می‌شود (Bouvier-Muller et al., 2016). میکروبیوم روده نیز در رشد سیستم ایمنی بدن و مقاومت در برابر هجوم پاتوژن‌ها نقش دارد. داده‌های جدید نشان می‌دهد که برهم خوردن تعادل میکروبیوم روده می‌تواند به‌طور مستقیم باعث ایجاد یا تشدید ورم پستان شود و این امر با نفوذ سلول‌های التهابی، افزایش فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز در بافت پستان، و بالا رفتن نفوذپذیری سد خون-شیر همراه است. میکروارگانیسم‌های روده‌ای یا اجزای مشتق از آن‌ها می‌توانند توسط سلول‌های ایمنی تک‌هسته‌ای، به‌ویژه سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها، از طریق فرایندهای فاگوسیتوز، اندوسیتوز یا نمونه‌برداری مستقیم از لومن روده برداشت شوند. سلول‌های دندریتیک قادرند زوائد سیتوپلاسمی خود را از میان اتصالات اپی‌تلیال گسترش داده و آنتی‌ژن‌ها یا میکروارگانیسم‌های موجود در لومن روده را دریافت کنند. پس از برداشت، این میکروارگانیسم‌ها یا اجزای میکروبی درون سلول‌های ایمنی پردازش شده و سلول‌های حامل از طریق سیستم لنفاوی و گردش خون به بافت‌های محیطی، از جمله غده پستانی، مهاجرت می‌کنند. این فرایند که به‌عنوان محور روده-غده پستانی شناخته می‌شود، یکی از مکانیسم‌های احتمالی انتقال میکروبی و تنظیم پاسخ ایمنی در غده پستان محسوب می‌شود (Rodríguez, 2014). در حال حاضر، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها همچنان روش اصلی درمان ورم پستان بالینی است. با این حال، مصرف گسترده آنتی‌بیوتیک‌ها باعث به‌هم خوردن تعادل میکروبی شیر می‌شود و افزایش باقی‌مانده آنتی‌بیوتیک‌ها در شیر نیز تهدیدی جدی برای سلامت انسان محسوب می‌شود. افزودن ریزمغذی‌ها مانند عناصر معدنی و ویتامین‌ها، پروبیوتیک‌ها و متابولیت‌های مهم میکروبی نظیر اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFA) یا تحریک گیرنده آروماتیک هیدروکربنی (AhR)، و همچنین مصرف رژیم‌های غذایی پرفیبر می‌تواند شدت ورم پستان را کاهش دهد (Zhao et al., 2021). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که اینولین از طریق تنظیم میکروبیوم روده و متابولیت‌ها، می‌تواند ورم پستان تحت‌بالینی گاو را بهبود دهد. اکنون که صنعت دامداری به سمت کاهش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها حرکت می‌کند، نیاز به درک بهتر رابطه میان تغذیه و بیماری‌های عفونی بیش از پیش اهمیت یافته است (Wang et al.,)

2021a). هدف این مقاله مروری، بررسی جامع عوامل مؤثر بر پیشگیری و مدیریت ورم پستان در گاوهای شیری با تأکید ویژه بر نقش عوامل ژنتیکی، راهبردهای اصلاحی، تغذیه و میکروبیوتای روده‌ای است. بدین منظور، منابع علمی مرتبط از پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر شامل PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar جستجو شدند. جستجوی منابع با استفاده از کلیدواژه‌هایی نظیر Dairy cattle mastitis، Genetics of mastitis، Genetic selection، Nutrition، Gut microbiota و ترکیبات مرتبط انجام گرفت. معیار انتخاب مطالعات شامل ارتباط مستقیم با موضوع مقاله، اعتبار علمی، دسترسی به متن کامل و تمرکز بر مطالعات منتشرشده در مجلات معتبر بین‌المللی، به‌ویژه پژوهش‌های جدید و مطالعات دارای ارتباط با جنبه‌های ژنتیکی و مدیریتی ورم پستان بود.

تغذیه و ورم پستان

کاهش مصرف ماده خشک و افزایش نیاز به مواد مغذی برای تولید شیر پس از زایمان می‌تواند منجر به عدم تعادل انرژی منفی (NEB) شود. گاوهایی که در وضعیت NEB قرار دارند، احتمالاً دچار نقص در سازوکارهای دفاعی پستان می‌شوند. NEB و افزایش اسید بتا-هیدروکسی‌بوتیریک سرم با کاهش عملکرد لکوسیت‌ها مرتبط است و خطر عفونت داخل پستانی را افزایش می‌دهد (Heinrichs *et al.*, 2009). نوتروفیل‌های پلی مورفونوکلتر (PMN) و ماکروفاژها به دلیل کمبود انرژی، فاگوسیتوز ضعیفی دارند و تولید کموکاین‌ها برای هدایت لکوسیت‌های خون به غدد آلوده کاهش می‌یابد. اساساً، سطح بالای اسید بتا-هیدروکسی‌بوتیریک سرم، توانایی لکوسیت‌ها در مهاجرت به پستان آلوده را محدود می‌کند. نوتروفیل‌های پلی‌مورفونوکلتر در گاوهایی با سطح بالای اسید بتا-هیدروکسی‌بوتیریک سرم (در وضعیت NEB) نمی‌توانند سریع‌تر به پستان آلوده منتقل شوند. در نتیجه، این سلول‌ها در مقابل باکتری‌ها ناتوان می‌مانند و ورم پستان ایجاد می‌شود (Pérez-Báez *et al.*, 2019). مطالعات نشان داده‌اند که گاوهایی که پیش از زایمان دچار کتوزیس هستند، بیشتر در معرض ابتلا به ورم پستان بالینی (CM) قرار دارند. کتوزیس به‌عنوان یک وضعیت زمینه‌ساز بروز سایر اختلالات متابولیک و عفونی، از جمله ورم پستان، شناخته می‌شود. علاوه بر تأثیر وضعیت انرژی، کمبود ریزمغذی‌ها نیز به کاهش مقاومت گاوها در برابر ورم پستان کمک می‌کند (Heinrichs *et al.*, 2009). کمبود ریزمغذی‌ها می‌تواند دفاع اولیه غده پستانی را با تغییر پلاگ کراتینی یا آسیب به یکپارچگی سلول‌های اپیتلیال پستان ضعیف کند. نیازهای ویتامینی و معدنی گاوهای شیری تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند سن، بارداری، سطح تولید و سرعت رشد قرار دارد. به‌طور کلی باور بر این است که مقدار ویتامین‌ها و مواد معدنی مورد نیاز برای حفظ عملکرد ایمنی بهینه، بیشتر از مقدار مورد نیاز برای رشد و تولید مثل است. عملکرد شیردهی و رشد ممکن است قبل از آنکه علائم کمبود آشکار شوند، تحت تأثیر قرار گرفته باشد (Sordillo, 2016).

ویژگی‌های میکروبیوتا و متابولیت‌ها در شیر، شکمبه و مدفوع گاوهای شیری مبتلا به ورم پستان

چندین مطالعه نشان داده‌اند که پس از ابتلا به ورم پستان، فعالیت گاوها، مدت زمان دراز کشیدن، مصرف خوراک، زمان

صرف غذا و جویدن دوباره غذا کاهش می‌یابد. تحقیقات نشان داده است که در شیر و دستگاه گوارش گاوهای مبتلا به ورم پستان، میزان باکتری‌های بالقوه بیماری‌زا و ترکیبات التهابی افزایش یافته، در حالی که باکتری‌های بالقوه مفید کاهش داشته‌اند (Wang et al., 2021b).

شیر

پاتوژن‌های معمول ورم پستان را می‌توان در سه دسته طبقه‌بندی کرد: ۱) پاتوژن‌های عفونی (مانند *Staphylococcus aureus*، *Streptococcus dysgalactiae*، *Streptococcus agalactiae* و *Mycoplasma spp.*) که معمولاً در حین شیردوشی بین گاوها منتقل می‌شوند. این باکتری‌ها معمولاً سطح اپیتلیال پستان را کلونیزه کرده و باعث عفونت مزمن می‌شوند یا به لایه‌های عمیق غده پستان نفوذ می‌کنند و فیبروز و آبه ایجاد می‌کنند (Sharun et al., 2021). ۲) پاتوژن‌های محیطی (مانند *Escherichia coli*، *Klebsiella pneumoniae*، *Enterobacter aerogenes*، *Proteus* و *Corynebacterium*) که با نفوذ به غده پستان پاسخ التهابی ایجاد می‌کنند و سپس بخشی از آنها توسط ایمنی ذاتی میزبان حذف می‌شود (Klaas and Zadoks, 2018). ۳) پاتوژن‌های فرصت‌طلب (مانند *Coagulase-negative Staphylococcus* و *Pseudomonas spp.*) که شایع‌ترین باکتری‌ها در نوک پستان، کانال پستان و پوست پستان هستند. این باکتری‌ها می‌توانند در صورت برهم خوردن تعادل اکولوژیکی بین میکروبیوتا و میزبان، از وضعیت همزیست به وضعیت بیماری‌زا تبدیل شوند (Derakhshani et al., 2018). مطالعه قبلی نشان داده است که در شیر گاوهای مبتلا به ورم پستان بالینی که *Staphylococcus* و *Streptococcus* پاتوژن‌های اصلی بودند، سطح بالایی از سرامید وجود دارد، که یک واسطه التهابی شناخته‌شده است. سرامید باعث ورود *Staphylococcus* و *Streptococcus* به سلول‌های پستانداران می‌شود و در فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی التهابی درون سلولی و آزادسازی سیتوکین‌ها نقش دارد (Grassme and Becker, 2013). در شیر گاوهای مبتلا به ورم پستان زیر بالینی که با *Acinetobacter* و *Corynebacterium* آلوده شده بود، افزایش تستوسترون گلوکوکرونیید مشاهده شد. تستوسترون گلوکوکرونیید می‌تواند پاسخ‌های آنتی‌بادی میزبان را مهار کند و در تبدیل لنفوسیت‌ها اختلال ایجاد کند، که در نتیجه حساسیت به عفونت افزایش می‌یابد. علاوه بر این، افزایش اسید آراشیدونیک (پروستاگلاندین F2α) در شیر گاوهای مبتلا به ورم پستان مشاهده شد، که یک واسطه کلیدی التهابی در طول التهاب حاد است. این یافته‌ها نشان‌دهنده تجمع متابولیت‌های التهابی در شیر طی ورم پستان هستند (Tamimi et al., 2006). علاوه بر این، در شیر گاوهای مبتلا به ورم پستان بالینی و زیر بالینی تعداد بیشتری پپتید کوتاه نسبت به شیر گاوهای سالم مشاهده شد. افزایش سطح اسیدهای آمینه آزاد در شیر ممکن است ناشی از تخمیر خاص پاتوژن‌ها یا تخریب پروتئین باشد (Xi et al., 2017). با این حال، کاهش باکتری‌های *Bifidobacterium spp.*، *Dietzia spp.*، *Alistipes spp.* و *Sphingobacterium spp.* با کاهش متابولیت‌هایی همراه است که در متابولیسم تیامین (تیامین و ۵-آمینوایمیدازول ریبونوکلوئوتیدها)، متابولیسم پورین (گزانتین)، متابولیسم

پیریمیدین (اوره و اوریدین)، متابولیت‌های فنیل آلانین (اسید هیپوریک و اسید بنزوئیک) و متابولیت تیروزین (۴-هیدروکسی فنیل لاکتات) نقش دارند و در شیر گاوهای مبتلا به ورم پستان مشاهده شده است. تیامین و گزانتین نقش مهمی در مهار مسیرهای سیگنال‌دهی التهابی دارند (Xi et al., 2017). کاهش اوره ممکن است به دلیل تجمع باکتری‌ها و قارچ‌ها در بخش‌های آلوده باشد، که قادر به تولید اورئاز برای تجزیه اوره هستند. اسید بنزوئیک، که پیش‌ماده اسید هیپوریک است، می‌تواند رشد *E. coli* را مهار کند. ۴-هیدروکسی فنیل لاکتات یک آنالوگ تیروزین است که می‌تواند توسط *Bifidobacterium spp.* و *Lactobacillus spp.* به مقدار زیاد تولید شود. کاهش ۴-هیدروکسی فنیل لاکتات در شیر مبتلا به ورم پستان ممکن است با کاهش این دو جنس باکتری مرتبط باشد. علاوه بر این، متابولیت‌های مرتبط با متابولیسم انرژی مانند اسید سیتریک، (S)-مالات، اسید آکونیتیک و L-کارنیتین در اوج عفونت کاهش می‌یابند که نشان‌دهنده مصرف انرژی در طول ورم پستان است (Eckersall, 2019).

شکمه

مطالعه قبلی نشان داده است که در شکمه گاوهای مبتلا به ورم پستان بالینی، باکتری‌های مرتبط با التهاب روده و دهان مانند *Moraxella spp.*، *Pasteurellaceae spp.*، *Gastranaerophilales spp.* و *Neisseria spp.* فراوانی بالایی دارند (Wang et al., 2021b). *Moraxella* یک پاتوژن اصلی است که باعث عفونت‌های دستگاه تنفسی و انتریت می‌شود و با آسیب به دیواره شکمه ارتباط قوی دارد. *Pasteurellaceae spp.*، *Neisseriaceae spp.* و *Gastranaerophilales spp.* در بیماران مبتلا به انتریت غنی شده‌اند. علاوه بر این، سطح بالایی از *Enterorhabdus spp.* یک پاتوژن فرصت‌طلب رایج که باعث عفونت‌های روده‌ای می‌شود، در شکمه گاوهای مبتلا به ورم پستان زیر بالینی مشاهده شد (Nagaraja, 2016). در یک تحقیق گزارش شد که در شکمه گاوهایی که ورم پستان آن‌ها ناشی از اسیدوز زیرحاد شکمبه‌ای (SARA) است، فراوانی *Stenotrophomonas spp.* به طور قابل توجهی افزایش یافته است، که نشان می‌دهد وقوع ورم پستان در گاوهای SARA ممکن است ناشی از پاتوژن‌های درون‌زاد مانند *Stenotrophomonas spp.* باشد (Hu et al., 2022).

مدفوع

در مدفوع گاوهای مبتلا به ورم پستان بالینی (CM)، فراوانی بالاتری از باکتری‌های *Escherichia-Shigella*، *Enterococcus*، *Streptococcus*، *Staphylococcus* و *Ruminococcus* مشاهده شد. در گاوهای مبتلا به ورم پستان زیر بالینی، باکتری‌های *Klebsiella*، *Paenibacillus*، *Corynebacterium* و *Enterococcus* و *Peptostreptococcaceae* افزایش یافته بودند؛ از این میان، *Escherichia-Shigella*، *Klebsiella* و *Corynebacterium* و *Enterococcus* پاتوژن‌های رایج ورم پستان هستند. همچنین باکتری‌های *Dornella*، *Lachnospiraceae* و *Rothia* در گاوهای مبتلا به ورم پستان گزارش شده‌اند (Ma et al., 2018). کاهش *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* در مدفوع و

شیر گاوهای مبتلا به ورم پستان مشاهده شده است. *Lactobacillus* با تولید باکتریوسین‌ها نقش فعالی در کنترل پاتوژن‌های ورم پستان دارد. *Bifidobacterium* در شیر و دستگاه گوارش می‌تواند باعث جذب نوتروفیل‌های پلی‌مورفونوکلئار شود که ایمنی ذاتی غده پستان را تقویت کرده و در حذف پاتوژن‌های ثانویه ورم پستان نقش حیاتی دارد. کاهش میکروب‌های مفید همزیست در دستگاه گوارش و غده پستان ممکن است حساسیت به ورم پستان را افزایش دهد (Ma et al., 2016). یک مطالعه اپیدمیولوژیک نشان داد که بروز ورم پستان گاوی با عفونت مزمن روده مرتبط است و منبع عفونت مدفوع است (Kurumisawa et al., 2018). این یافته‌ها امکان تعامل بین باکتری‌های دستگاه گوارش و غده پستان را تأیید می‌کنند. یک مطالعه قبلی نشان داده است که در مدفوع گاوهای مبتلا به ورم پستان، متابولیت‌های التهابی مرتبط با اسید آراشیدونیک و اسید لینولئیک افزایش یافته و متابولیت‌های اسیدهای صفراوی ثانویه (SBA) کاهش یافته‌اند (Wang et al., 2022a). علاوه بر این، کاهش فعالیت مسیر چرخه اسید سیتریک، کارنتین و متابولیسم پورین نیز در مدفوع گاوهای مبتلا به ورم پستان مشاهده شد که با مشاهدات شیر مطابقت دارد. سایر مسیرهای متابولیکی کاهش یافته در مدفوع، از جمله بیوسنتز لایزین، متابولیسم پورین و پیریمیدین و متابولیسم سلنیوم، ممکن است در حفاظت مخاط روده نقش داشته باشند (Ma et al., 2018). به‌طور کلی، در گاوهای شیری مبتلا به ورم پستان، دستگاه گوارش از نظر میکروبیوتا و متابولیت‌ها شباهت‌هایی با شیر نشان می‌دهد. این وضعیت با افزایش کلی میکروب‌های بالقوه بیماری‌زا و متابولیت‌های التهابی-که در مسیرهای متابولیکی اسید آراشیدونیک، اسید لینولئیک و اسفینگوامیلین نقش دارند-همراه است. در مقابل، میزان باکتری‌های همزیست مفید و ترکیبات دخیل در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، پورین‌ها، ویتامین‌ها و انرژی کاهش می‌یابد.

نقش میکروبیوم دستگاه گوارش در تنظیم ورم پستان

لیپوپلی‌ساکاریدهای (LPS) مشتق شده از میکروبیوم گوارشی و القای ورم پستان

باکتری‌های همزیست موجود در شکمبه در حفاظت ایمنی میزبان و مقاومت در برابر پاتوژن‌ها نقش دارند. سد اپی‌تلیالی-عروقی شکمبه امکان جذب محصولات تخمیری را فراهم می‌کند و در عین حال به‌عنوان یک مانع انتخابی عمل می‌کند تا از انتقال و انتشار سیستمیک پاتوژن‌ها و سموم جلوگیری کند. به‌هم‌خوردن تعادل میکروبی (دیس‌بیوز) در میکروبیوتای شکمبه سبب افزایش اسیدیت و نفوذپذیری شکمبه می‌شود و حتی می‌تواند به تخریب یکپارچگی سد شکمبه و اندوتلیوم عروقی منجر گردد. این فرآیند، انتقال و انتشار سیستمیک پاتوژن‌ها و متابولیت‌های زیان‌آور، از جمله LPS، را تسهیل کرده و موجب التهاب مزمن با درجه پایین می‌شود (Nagaraja, 2016). در دوران شیردهی، افزایش تولید شیر باعث افزایش جریان خون شده و ورود مقدار بیشتری LPS به غده پستانی را ممکن می‌سازد. در گاوهای مبتلا به SARA، LPS منشأ گرفته از شکمبه وارد خون شده و با ایجاد اختلال در یکپارچگی سد خون-شیر در غده پستانی تجمع می‌یابد، و غلظت عوامل التهابی پستانی مانند $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ و $IL-8$ را افزایش می‌دهد (Hu et al., 2022). دیس‌بیوز در میکروبیوم گوارشی موجب افزایش نفوذپذیری دستگاه

گوارش شده و در نتیجه سطح LPS های مشتق از میکروبیوم در گردش خون افزایش می‌یابد؛ این LPS ها به‌عنوان یکی از عوامل محرک ورم پستان شناخته می‌شوند.

ایجاد یا تشدید ورم پستان از طریق محور روده-پستان

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که برخی میکروبیوتای گوارشی می‌توانند از طریق مکانیسمی شامل سلول‌های ایمنی تک‌هسته‌ای به غده پستانی مهاجرت کنند. این فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای عمدتاً از خون محیطی مشتق می‌شوند و می‌توانند به سلول‌های دندریتیک تمایز پیدا کنند که قادر به جذب میکروبیوم و انتقال آن به غده پستانی هستند. این فرآیند به عنوان مسیر روده-پستان شناخته شده است (Rescigno *et al.*, 2002). انتقال باکتری‌های زنده از طریق مخاط سالم روده به بافت‌های دور، انتقال باکتریایی نامیده می‌شود. افزایش این انتقال از روده از طریق گره‌های لنفاوی مزانتريک به غده پستانی در دوران بارداری و شیردهی در موش‌ها گزارش شده است. پدیده مشابهی در گاوهای شیری نیز مشاهده شده است. بررسی میکروبیوم در شیر، خون و نمونه‌های مدفوع گاوهای سالم نشان داد که گونه‌های *Ruminococcus*، *Peptostreptococcus* و *Bifidobacterium* در هر سه نوع نمونه حضور دارند. احتمال داده می‌شود که این باکتری‌ها از طریق لکوسیت‌های گردش‌کننده از روده به غده پستانی منتقل می‌شوند (Nagpal and Yadav, 2017). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که دیس‌بیوز میکروبیوم می‌تواند ورم پستان را ایجاد یا تشدید کند. انتقال میکروبیوتای مدفوع از گاوهای مبتلا به ورم پستان به روده موش‌های استریل، علائم ورم پستان و التهاب در سرم، طحال و روده بزرگ را القا کرد، در حالی که انتقال از میزبان سالم چنین تأثیری نداشت (Ma *et al.*, 2018). برای بررسی اینکه آیا دیس‌بیوز میکروبیوم باعث انتقال پاتوژن‌ها در محور روده-پستان می‌شود، *E. coli* برچسب‌خورده با پروتئین فلورسانت سبز به صورت خوراکی داده شد. نتایج نشان داد که سیگنال‌های GFP به طور قابل توجهی در غدد پستانی موش‌های مبتلا به ورم پستان مشاهده شدند. این یافته‌ها نشان داد که دیس‌بیوز میکروبیوم باعث تسهیل انتقال پاتوژن‌ها از دستگاه گوارش به غده پستانی و در نهایت ایجاد ورم پستان می‌شود (Zhao *et al.*, 2023). مطالعه بعدی نشان داد که دیس‌بیوز میکروبیوم القا شده توسط آنتی‌بیوتیک در موش‌های مبتلا به ورم پستان ناشی از *S. aureus* باعث افزایش نفوذپذیری سد خون-شیر و شدت ورم پستان شد (Hu *et al.*, 2020). تا به امروز، دانش ما درباره عملکرد میکروبیوتای شکمبه و متابولیت‌ها در ورم پستان گاوهای شیری محدود است. جمع‌بندی تحقیقات نشان می‌دهد که محور درون‌زاد روده-پستان، شواهدی از ارتباط میکروبی بین دستگاه گوارش و غده پستانی گاوهای شیری فراهم می‌کند.

استراتژی‌های غیرآنتی‌بیوتیکی بالقوه برای کنترل ورم پستان

مصرف مکمل‌های غذایی شامل ریزمغذی‌ها (مانند مس، روی و سلنیوم) و ویتامین‌ها (مانند ویتامین‌های A، E و β -کاروتن)، پروبیوتیک‌ها، متابولیت‌های مشتق از میکروبیوم گوارشی مانند اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر (SCFA)، یا رژیم غذایی با فیبر بالا، نقش قابل توجهی در پیشگیری از ورم پستان دارند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که مصرف اینولین می‌تواند علائم ورم پستان

تحت‌بالینی را در گاوهای شیری بهبود بخشد (Mehdi and Dufrasne, 2016).

ریزمغذی‌ها و ویتامین‌ها

نقش ریزمغذی‌ها در دفاع ایمنی خاص و غیرخاص، کلید مقاومت در برابر عفونت‌های پستانی است. ویتامین E که جزئی از غشاهای لیپیدی است، نقش حیاتی در محافظت از غشاهای لیپیدی در برابر آسیب‌های ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن بافتی دارد. سلیوم جزئی از گلوکاتینون پراکسیداز است که در سیتوپلاسم عمل می‌کند. کمبود ویتامین E اغلب در گاوهای نزدیک زایش مشاهده می‌شود و بسیاری از گاوهای شیری نیز دارای سطح محدود یا مرزی سلیوم هستند. کمبود ویتامین E و سلیوم باعث کاهش عملکرد نوتروفیل‌ها می‌شود (Mehdi and Dufrasne, 2016). مصرف مکمل سلیوم و ویتامین E در گاوهای شیری، حرکت سریع‌تر نوتروفیل‌ها به شیر پس از حمله باکتریایی به غده پستانی را تسهیل کرده و اثر کشندگی داخل سلولی نوتروفیل‌ها بر پاتوژن‌ها را افزایش می‌دهد (Xiao *et al.*, 2021). روی برای حفظ یکپارچگی پوست ضروری است و در توسعه و عملکرد طبیعی سلول‌های ایمنی ذاتی مانند نوتروفیل‌ها نقش دارد. مطالعات نشان داده‌اند که دریافت روزانه روی در سطوح حدود ۳۲/۵ تا ۳۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم ماده خشک جیره، طی ۱۲ هفته می‌تواند تعداد سلول‌های سوماتیک و سطح آمیلوئید A در شیر گاوهای شیری را کاهش دهد (Cope *et al.*, 2009). مطالعات نشان داده‌اند که حتی غلظت‌های کم مس (۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) قادر به مهار اکثر میکروارگانیسم‌های جداسازی شده از نمونه‌های شیر مبتلا به ورم پستان گاوی هستند (Reyes-Jara *et al.*, 2016). مصرف مکمل ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سولفات مس از ۶۰ روز پیش از زایش تا ۴۲ روز پس از شیردهی می‌تواند پاسخ‌های بالینی و میزان ابتلا در گاوهای مبتلا به ورم پستان ناشی از *E. coli* را کاهش دهد. خواص ضدباکتریایی مس با تخریب اکسیداتیو لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA باکتری‌ها قابل توضیح است (Scaletti *et al.*, 2003). ویتامین A برای مورفوزن و توسعه غدد پستانی ضروری است و در زمان از شیر گرفتن نیز اهمیت دارد، زمانی که مرگ سلول‌های اپیتلیالی با بازسازی بافت همراه است. این ویتامین برای حفظ یکپارچگی و ثبات مخاط اپیتلیوم پستانی ضروری است (Cabezuelo *et al.*, 2019). β -کاروتن می‌تواند تشکیل سوپراکسیدها در داخل فاگوسیت‌ها را کاهش دهد. فاگوسیتوز و کشندگی داخل سلولی باکتری‌ها، سازوکار اصلی تخریب پاتوژن‌ها توسط فاگوسیت‌ها است. علاوه بر این، β -کاروتن دارای خواص ضدالتهابی است، با کاهش بیان STIM1/ORAI1، فعال‌سازی NF-kB را مهار کرده و در نتیجه التهاب ناشی از LPS در سلول‌های اپیتلیال پستانی گاوی را کاهش می‌دهد (Meng *et al.*, 2022). کمبود ریزمغذی‌ها می‌تواند باعث سرکوب ایمنی، کاهش فعالیت سلول‌های ایمنی یا اختلال در سازوکار دفاع ذاتی نوک پستان شود و بدین ترتیب در تشدید ورم پستان نقش داشته باشد. بنابراین، هنگام اجرای برنامه‌های پیشگیری از ورم پستان یا تنظیم تغذیه در دامداری‌های شیری، توجه به ریزمغذی‌ها ضروری است.

پروبیوتیک‌ها

انتقال خارج‌روده‌ای میکروبیوم گوارشی ممکن است تأثیر مفیدی بر تنظیم ایمنی داشته باشد. استفاده از پروبیوتیک‌ها در درمان ورم پستان نمونه‌ای الهام‌بخش است. پروبیوتیک‌ها باکتری‌های زنده و فعال متابولیکی هستند که با تعامل با میکروبیوم گوارشی، هومئوستازی میکروبی را بازگردانده یا دیس‌بیوز را اصلاح می‌کنند. باکتری‌های لاکتیک جداشده از شیر انسان، توانایی درمانی برای ورم پستان دارند. در ورم پستان استفیلوکوکی، مصرف خوراکی *Lactobacillus salivarius* و ترکیبی از *L. salivarius* و *Lactobacillus gasseri* می‌تواند تعداد متوسط استفیلوکوک‌ها در شیر را کاهش داده و علائم ورم پستان را تخفیف دهد. *L. salivarius* و *L. gasseri* نرخ بقا و چسبندگی بالایی به سلول‌های روده‌ای دارند و خواص ضدباکتریایی آن‌ها ناشی از تولید ترکیبات ضدباکتریایی مانند اسید لاکتیک، اسید استیک و پراکسید هیدروژن است (Arroyo et al., 2010). از طرف دیگر، باکتری‌های لاکتیک نشان داده‌اند که ایمنی غده پستانی را تقویت می‌کنند. مصرف شیر تخمیرشده توسط *Lactobacillus helveticus* برای مدت ۷ روز باعث افزایش *IL-4* و *IL-10* و کاهش *INF-γ* و *IL-6* در سرم و غده پستانی موش‌ها شده است (de Moreno de LeBlanc et al., 2005). همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، دیس‌بیوز میکروبیوم می‌تواند باعث ورم پستان شود. با این حال، مصرف پروبیوتیک‌ها به نظر می‌رسد این پدیده را معکوس می‌کند. انتقال میکروبیوتای مدفوع از گاوهای مبتلا به ورم پستان به موش‌های فاقد میکروب باعث ایجاد پاسخ‌های التهابی در غده پستانی و روده شده است، اما مصرف *Lactobacillus casei* به مدت ۲۵ روز، التهاب در روده و خون را کاهش می‌دهد (Ma et al., 2018). در نشخوارکنندگان، مصرف ترکیب پروبیوتیک ۵۰ گرم در روز تعداد سلول‌های سوماتیک شیر را به طور قابل توجهی کاهش داده و حساسیت گاوها به ورم پستان را با افزایش میزان ایمونوگلوبولین G، لاکتوفرین، لیزوزیم و لاکتوپراکسیداز در شیر کاهش داده است (Xi et al., 2017). اثرات مفید ممکن است به‌علت بهبود میکروبیوتای شکمبه پس از درمان با پروبیوتیک‌ها باشد. گزارش شده است که *Bacillus amyloliquefaciens*-9 (GB-9) منشا دریایی می‌تواند پروبیوتیک مفیدی برای کنترل ورم پستان تحت‌بالینی در بزهای شیرده باشد. مصرف ۳٪ GB-9 به مدت ۷ هفته باعث کاهش سلول‌های سوماتیک شده که با تغییر فراوانی *Bacteroides* spp. مرتبط بوده است و این تغییرات با غلظت ایمونوگلوبولین‌ها و کموکین‌ها همبستگی دارد (Li et al., 2021).

سازوکارهای احتمالی پروبیوتیک‌ها در کنترل ورم پستان شامل موارد زیر است:

- ۱- مقابله مستقیم با پاتوژن‌ها از طریق تولید متابولیت‌ها مانند اسید لاکتیک، اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر و پراکسید هیدروژن یا باکتریوسین‌ها، و همچنین ایجاد حذف رقابتی از طریق رقابت برای مواد مغذی (Sanders et al., 2018)؛
- ۲- تقویت عملکرد سد اپیتلیالی با حفظ غلظت مؤثر IgA و پپتیدهای ضد میکروبی که بر سطح سلول‌های اپیتلیالی ترشح می‌شوند (Ohland and Macnaughton, 2010)؛
- ۳- تعامل با مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تنظیم

سلول‌های T کمک‌کننده در پاسخ‌های ایمنی اکتسابی (Klaenhammer *et al.*, 2012). اگرچه مصرف خوراکی پروبیوتیک‌ها می‌تواند به‌عنوان تنظیم‌کننده برای پیشگیری و کنترل ورم پستان و تقویت سیستم ایمنی میزبان استفاده شود، اثرات بالینی آن هنوز تا حدی مورد بحث است. مطالعات بالینی و آینده‌نگر بیشتری برای تأیید اثرات درمانی پروبیوتیک‌ها در ورم پستان مورد نیاز است.

اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر

دیس‌بیوز میکروبیوم گوارشی ممکن است باعث کاهش سطح اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر (SCFA) شود. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که غلظت استات، پروپیونات و بوتیرات در شکمبه گاوهای مبتلا به ورم پستان کمتر از گاوهای سالم است، که بخشی از آن ممکن است به کاهش مصرف خوراک و تغییر رفتار تغذیه‌ای در دوران ورم پستان مرتبط باشد. به طور مشابه، کاهش غلظت پروپیونات در شکمبه گاوهایی با تعداد بالای سلول‌های سوماتیک مشاهده شده است (Zhong *et al.*, 2018). در موش‌هایی با دیس‌بیوز میکروبیوم، نفوذپذیری سد خون-شیر افزایش یافته و شدت ورم پستان ناشی از *S. aureus* بیشتر شده است. علاوه بر این، دیس‌بیوز سطح SCFA را کاهش می‌دهد. در یک تحقیق، درمان با پروپیونات، بوتیرات و باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات مانند *Clostridium tyrobutyricum* باعث افزایش نسبی *Lactobacillus* و *Bacteroides* و کاهش *Enterobacter* در روده شده است. غلظت پروپیونات و بوتیرات در مدفوع و غده پستانی افزایش یافته است. همچنین، نفوذپذیری سد خون-شیر، نفوذ سلول‌های التهابی و فعالیت میلوپراکسیداز به طور قابل توجهی کاهش یافته است (Hu *et al.*, 2020). علاوه بر این، پروپیونات و بوتیرات با مهار فعالیت هیستون دآستیلاز و افزایش استیلایسون هیستون H3 توانایی کاهش بیان ژن‌های التهابی در سلول‌های اپیتلیالی پستان گاوی را دارند. تغذیه با تمرکز بالا باعث افزایش SARA و افزایش غلظت iE-DAP (Y-D-glutamyl-meso-) diaminopimelic acid) در شکمبه می‌شود که مسیر سیگنال‌دهی NOD1-NF-kB (nucleotide-binding oligomerization domain protein 1) را در غده پستانی گاو و بز فعال می‌کند. iE-DAP جزئی از پپتیدوگلیکان باکتری است که با فعال کردن مسیر NOD1 باعث التهاب می‌شود (Wang *et al.*, 2021). مصرف خوراکی سدیم بوتیرات در نشخوارکنندگان علیه ورم پستان موثر است. مصرف مکمل سدیم بوتیرات، با جلوگیری از کاهش pH شکمبه و کاهش غلظت LPS، $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-6$ و همچنین iE-DAP پلاسما، التهاب غده پستانی را کاهش داده است. این امر در نهایت باعث مهار بیان NOD1 و سرکوب مسیر التهابی NOD1/NF-kB شد (Chandra Roy *et al.*, 2018). این داده‌ها نشان می‌دهند که اثرات محافظتی پروپیونات و بوتیرات در برابر ورم پستان عمدتاً از طریق تنظیم نفوذپذیری سد خون-شیر، تقویت اتصالات تنگ سلول‌های اپیتلیالی، بازسازی سد خون-شیر و غیرفعال کردن مسیر سیگنال‌دهی NF-kB و فعالیت هیستون دآستیلاز حاصل می‌شود.

الگوهای غذایی

رژیم غذایی می‌تواند شکل و ترکیب میکروبیوم گوارشی را تعیین و تحت تأثیر قرار دهد. در نشخوارکنندگان، تحقیقات اخیر نشان داده است که مصرف فیبر غذایی محلول در آب، اینولین، یک استراتژی تغذیه‌ای مؤثر در کنترل ورم پستان گاو است. نتایج نشان داده است که مصرف اینولین ممکن است پروفایل میکروبی و متابولیت‌های غده پستانی گاوهای مبتلا به ورم پستان تحت‌بالینی را تحت تأثیر قرار دهد که این اثر ممکن است به بهبود میکروبیوم گوارشی مرتبط باشد (Ahmed and Rashid, 2019). اینولین از ۳۱ واحد β -D- فروکتوفورانوز و یک واحد گلوکز انتهایی در هر مولکول تشکیل شده است. از آنجا که کربن آنورمیک واحدهای فروکتوز در پیکربندی β است، اینولین توسط آنزیم‌های گوارشی تجزیه نمی‌شود، اما می‌تواند توسط میکروبیوم گوارشی استفاده شود. اینولین دارای فعالیت پریبیوتیک است و با تحریک رشد پروبیوتیک‌ها مانند *Bifidobacterium* و *Lactobacillus* و مهار رشد پاتوژن‌ها عمل می‌کند (García-Peris et al., 2012). مطالعات اولیه نشان داد که مصرف اینولین باعث افزایش باکتری‌های تولیدکننده پروپیونات (مانند *Prevotella* spp.) و بوتیرات (مانند *Butyrivibrio* spp. و *Lactobacillus* spp. و *Bifidobacterium* spp.) در شکمبه و مدفوع گاوهای مبتلا به ورم پستان تحت‌بالینی شد، که به نوبه خود غلظت پروپیونات و بوتیرات در دستگاه گوارش را افزایش داد. علاوه بر این، گونه‌هایی مانند *Bifidobacterium*، *Lachnospiraceae*، *Lactobacillus*، *Ruminococcus* و *Bacteroidetes* در تبدیل اسیدهای صفاوی اولیه به اسیدهای صفاوی ثانویه نقش دارند. این متابولیت‌های SCFA و SBA خواص ضدالتهابی گسترده‌ای دارند (Poulsen et al., 2012). تغییرات میکروبیوم پس از مصرف اینولین ممکن است ساختار میکروبی غده پستانی را در گاوهای مبتلا به ورم پستان تحت‌بالینی نیز تحت تأثیر قرار دهد. افزایش *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* در شیر پس از مصرف اینولین مشاهده شد. از طرف دیگر، کاهش *Escherichia-Shigella*، *Staphylococcus*، *Streptococcus* و *Corynebacterium* همراه با کاهش متابولیت‌های لیپیدی التهابی (اسید آرایشیدونیک، اسید لینولئیک و متابولیت‌های اسفینگومیثیلین) نیز در شیر دیده شد. تغییرات ترکیب میکروبیوم و متابولیت‌ها در شیر روند مشابهی با تغییرات مشاهده شده در دستگاه گوارش پس از مصرف اینولین داشت، که نشان‌دهنده وجود برخی میکروبیوتاها و ترکیبات هم‌تنظیم‌شده بین این دو ناحیه است (Wang et al., 2022b). داده‌های فعلی نشان می‌دهد که مداخلات رژیم غذایی می‌توانند محیط داخلی غده پستانی و توسعه بیماری‌های مرتبط با پستان را تحت تأثیر قرار دهند. این موضوع ارتباط بین روده و غده پستانی را بیشتر تأیید می‌کند. بنابراین، تغییر الگوهای غذایی می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی جایگزین برای کنترل ورم پستان و سایر شرایط مرتبط با پستان در نظر گرفته شود.

بهبود ژنتیکی و راهکارهای اصلاح نژادی مرتبط با ورم پستان

پیشرفت‌های اخیر در ژنتیک گاوهای شیری ابزارهای قدرتمندی برای شناسایی ژن‌ها و نشانگرهای ژنتیکی مرتبط با تولید شیر و ورم پستان فراهم کرده‌اند. یک مطالعه متاآنالیز با بررسی مطالعات پیشین گزارش داد که ۱۱ ژن شامل *BoLA*، *ABCG2*

STAT5A و *PRL*, *LGB*, *LEP*, *LTF*, *IL8RA*, *GHR*, *DGAT1*, *CSN1S1*, *DRB3* با فنوتیپ غده پستانی و سه ژن *IL8RA*, *TLR4* و *BoLA-DRB3* با مقاومت یا حساسیت به ورم پستان به طور مکرر معرفی شده‌اند (Ogorevc et al., 2009). همچنین، بیان افتراقی ژن‌هایی مانند *IL6*, *IL8*, *CD14*, *TLR4*, *IL1B* و *TNF* در طول ورم پستان در گاو و موش تأیید شده است و این ژن‌ها نقش مهمی در تنظیم ژنتیکی، پاسخ ایمنی و عملکرد غده پستانی دارند. در سطح مولکولی، چندین ژن کاندید به‌طور مکرر در ارتباط با سلامت پستان و مقاومت به ورم پستان معرفی شده‌اند. ژن *TLR4* از گیرنده‌های کلیدی سیستم ایمنی ذاتی است که اجزای دیواره باکتری‌های گرم‌منفی را شناسایی کرده و فعال‌سازی مسیرهای التهابی را القا می‌کند. ژن *IL8RA* در مهاجرت و جذب نوتروفیل‌ها به محل عفونت نقش دارد و تغییرات آن می‌تواند شدت پاسخ التهابی پستان را تحت تأثیر قرار دهد. افزون بر این، ژن‌های *CD14*, *IL6*, *IL1B* و *TNF* از تنظیم‌کننده‌های اصلی پاسخ التهابی و ایمنی محسوب می‌شوند و تغییرات در بیان آن‌ها در طی ورم پستان گزارش شده است. برخی ژن‌های مرتبط با عملکرد تولیدی و فیزیولوژی غده پستانی نظیر *GHR*, *PRL*, *STAT5A*, *LTF* و *DGAT1* نیز به دلیل نقش در تنظیم رشد، شیردهی، متابولیسم و ایمنی غده پستان، به‌عنوان ژن‌های کاندید مهم مورد توجه قرار گرفته‌اند (Ogorevc et al., 2009). مطالعات ژنتیکی نشان می‌دهند که مقاومت به ورم پستان در گاوهای شیری دارای وراثت‌پذیری پایین اما قابل تشخیص است. برآوردهای مبتنی بر داده‌های باکتری‌شناسی برای عفونت‌های داخل پستانی معمولاً مقادیر بسیار پایینی را نشان می‌دهند و اگرچه از نظر زیستی دقیق هستند، به دلیل هزینه بالا و دشواری جمع‌آوری، کاربرد محدودی در برنامه‌های اصلاح نژادی دارند. ورم پستان بالینی نیز با وجود در دسترس بودن داده‌ها در جمعیت‌های بزرگ، وراثت‌پذیری پایینی دارد که این امر تا حد زیادی به ماهیت دودویی صفت و ناهمگنی عوامل بیماری‌زا بازمی‌گردد. استفاده از مدل‌های آستانه‌ای منجر به افزایش نسبی برآوردهای وراثت‌پذیری شده است، اما همچنان نشان می‌دهد که انتخاب ژنتیکی مستقیم برای این صفت با محدودیت همراه است و اثرات ژنتیکی در میان تغییرپذیری بالای محیطی پنهان می‌ماند (Rachel and Boichard, 2003). در این میان، نمره سلول‌های سوماتیک (SCS) به‌عنوان شاخص غیرمستقیم ورم پستان تحت‌بالینی، جایگاه محوری در اصلاح نژاد دارد. این صفت وراثت‌پذیری بالاتری نسبت به ورم پستان بالینی نشان می‌دهد و کنترل ژنتیکی آن در طول دوره شیردهی پایدار است، به‌گونه‌ای که همبستگی ژنتیکی بین رکوردهای ماهانه بالا باقی می‌ماند. تجمع این رکوردها در قالب نمره سلول‌های سوماتیک دوره شیردهی (LSCS) دقت ارزیابی ژنتیکی را افزایش داده و امکان استفاده مؤثرتر از این صفت را در برنامه‌های انتخاب فراهم می‌سازد. همچنین، همبستگی ژنتیکی بالای LSCS بین دوره‌های مختلف شیردهی نشان‌دهنده یکنواختی تعیین‌کنندگی ژنتیکی SCC در طول عمر تولیدی دام است. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که مقاومت به ورم پستان در گاوهای شیری دارای وراثت‌پذیری پایین اما قابل بهره‌برداری در برنامه‌های اصلاح نژادی است. برآوردهای وراثت‌پذیری برای ورم پستان بالینی معمولاً در محدوده ۰/۰۲ تا ۰/۱ گزارش شده‌اند، در حالی که برای صفات غیرمستقیم مرتبط با سلامت پستان، مانند شمارش سلول‌های سوماتیک، این مقادیر اغلب بین ۰/۱ تا ۰/۲ یا بیشتر متغیر

هستند. این تفاوت نشان می‌دهد که صفات مبتنی بر سلول‌های سوماتیک، به دلیل پایداری بیشتر و کنترل ژنتیکی قوی‌تر، ابزار مناسب‌تری برای انتخاب ژنتیکی مقاومت به ورم پستان محسوب می‌شوند (Heringstad *et al.*, 2000). از نظر روابط ژنتیکی، SCS همبستگی بسیار بالایی با عفونت‌های باکتریایی داشته و شاخص مناسبی برای ورم پستان تحت‌بالینی محسوب می‌شود. همبستگی ژنتیکی آن با ورم پستان بالینی نیز در حد متوسط تا بالا گزارش شده است که بیانگر وجود پایه ژنتیکی مشترک بین این دو صفت است، هرچند همبستگی فنوتیپی آن‌ها پایین باقی می‌ماند. در مجموع، این شواهد نشان می‌دهد که علی‌رغم وراثت‌پذیری پایین مقاومت به ورم پستان، استفاده از SCS و به‌ویژه LSCS می‌تواند ابزار کارآمدی برای افزایش دقت انتخاب ژنتیکی و گنجاندن عملی مقاومت به ورم پستان در اهداف اصلاح نژادی گاوهای شیری باشد (Heringstad *et al.*, 2001).

ارتباط ژنتیکی با سایر صفات

روابط با صفات تیپ پستان

شواهد موجود نشان می‌دهند که بین مقاومت به ورم پستان و تعدادی از صفات تیپ پستان، ارتباط ژنتیکی مطلوبی وجود دارد. این روابط اهمیت صفات تیپ پستان را به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های غیرمستقیم سلامت پستان در برنامه‌های اصلاح نژادی برجسته می‌سازد. در میان صفات مختلف، عمق پستان و کیفیت اتصال پستان پایدارترین و قوی‌ترین روابط را با شاخص‌های ورم پستان نشان می‌دهند، به‌گونه‌ای که پستان‌های بالاتر و محکم‌تر با SCC پایین‌تر و بروز کمتر ورم پستان بالینی همراه هستند. همچنین در برخی مطالعات، تعادل پستان نیز به‌عنوان صفتی مرتبط با سلامت پستان گزارش شده است. در مقابل، رابطه طول سرپستانک با مقاومت به ورم پستان یکنواخت و قطعی نبوده و نتایج متناقض، استفاده از این صفت را به‌عنوان معیار انتخابی مستقیم محدود می‌کند (Sorensen *et al.*, 2000).

روابط با سهولت دوشش

سهولت یا سرعت دوشش رابطه‌ای پیچیده با مقاومت به ورم پستان دارد. مطالعات متعدد نشان می‌دهند که گاوهایی با سرعت دوشش بالا معمولاً SCC بیشتری دارند و همبستگی ژنتیکی این دو صفت معمولاً مثبت و متوسط (حدود ۰/۲۷ تا ۰/۵۷) گزارش شده است (Luttinen and Juga, 1997). با این حال، رابطه بین سهولت دوشش و ورم پستان بالینی با نتایج مربوط به SCC همسو نیست و در مطالعات مختلف، همبستگی ژنتیکی از منفی متوسط تا نزدیک صفر گزارش شده است. این ناهمخوانی نشان می‌دهد که جریان سریع‌تر شیر الزاماً خطر ورود عوامل بیماری‌زا و افزایش ورم پستان بالینی را افزایش نمی‌دهد. توضیح احتمالی این است که گاوهای با دوشش سریع، پستان خود را کامل‌تر تخلیه می‌کنند و بنابراین بخش پایانی شیر، که دارای SCC بالاتری است، به‌طور طبیعی باعث افزایش SCC می‌شود بدون اینکه لزوماً بروز بالینی بیماری بیشتر شود. همچنین ممکن است این گاوها به عفونت‌های خفیف حساس باشند اما توانایی بیشتری در جلوگیری از بروز بالینی دارند (Rachel and Boichard, 2003).

روابط با باروری و طول عمر عملکردی

شواهد موجود نشان می‌دهند که کاهش مقاومت به ورم پستان با کاهش باروری همراه است. مطالعات مختلف همبستگی ژنتیکی منفی بین نمره سلول‌های سوماتیک یا ورم پستان بالینی و شاخص‌های باروری، از جمله فاصله زایش، تعداد روزها تا اولین تلقیح و نرخ آبستنی در اولین تلقیح، گزارش کرده‌اند. این روابط، هرچند احتمالاً غیرمستقیم هستند، با تضاد ژنتیکی بین صفات تولیدی و عملکردی قابل توضیح‌اند و نشان می‌دهند که صفات سلامت پستان می‌توانند نقش مهمی در بهبود باروری ایفا کنند (Kadarmideen *et al.*, 2000). علاوه بر باروری، مقاومت به ورم پستان به‌عنوان یک مؤلفه کلیدی طول عمر عملکردی گاو مطرح است. ارتباط ژنتیکی بالا بین بروز بیماری‌های پستان و طول عمر از اولین زایش تا پایان دومین دوره شیردهی نشان می‌دهد که سلامت پستان تأثیر مستقیمی بر بقای دام دارد. همبستگی‌های ژنتیکی طول عمر با SCS و ورم پستان بالینی در دامنه منفی متوسط تا بالا قرار دارند و ارزش‌های اصلاحی طول عمر عملکردی نیز با ورم پستان بالینی و SCS همبستگی منفی قابل توجهی دارند (Mrode *et al.*, 2000). این یافته‌ها بر اهمیت گنجاندن مقاومت به ورم پستان در برنامه‌های اصلاح نژادی برای بهبود همزمان سلامت، باروری و طول عمر عملکردی تأکید می‌کنند.

انتخاب برای مقاومت به ورم پستان

هدف اصلاح نژاد معمولاً به‌صورت ترکیبی خطی از صفات اقتصادی و عملکردی تعریف می‌شود، به‌گونه‌ای که بیشینه‌سازی سودآوری را تسهیل کند. با این حال، پاسخ ژنتیکی هر صفت نه تنها به وزن اختصاص‌یافته بلکه به دقت ارزیابی ژنتیکی و همبستگی‌های میان صفات نیز وابسته است. به همین دلیل، وزن‌دهی صفات اغلب برای جلوگیری از روندهای نامطلوب در برخی ویژگی‌ها تعدیل می‌شود و برنامه‌های اصلاح نژادی مدرن، توازن میان تولید، سلامت و عملکرد را مدنظر قرار می‌دهند. تا اواسط دهه ۱۹۹۰، اهداف اصلاح نژاد در بسیاری از کشورها عمدتاً بر صفات تولیدی (مانند تولید پروتئین و چربی شیر) و مورفولوژیک (مانند تیپ پستان) تمرکز داشت، در حالی که کشورهای اسکاندیناوی از همان زمان صفات عملکردی، به‌ویژه مقاومت به ورم پستان، را نیز وارد اهداف اصلاحی خود کرده بودند (Heringstad *et al.*, 2000). امروزه، با توجه به روندهای نامطلوب در باروری و حساسیت به ورم پستان، بیشتر جمعیت‌های گاو شیری اروپایی وزن بیشتری به صفات غیرتولیدی اختصاص داده‌اند. مقاومت به ورم پستان اکنون ۱۰ تا ۳۰ درصد از وزن کل هدف اصلاحی را تشکیل می‌دهد که این میزان برای کاهش قابل توجه SCC و کنترل فراوانی ورم پستان بالینی حتی با دسترسی محدود به اطلاعات SCC کافی است (Pedersen *et al.*, 2002).

معیارهای انتخاب ورم پستان

انتخاب مستقیم علیه ورم پستان بالینی دشوار است، زیرا بروز این بیماری در بسیاری از کشورها به‌طور کامل ثبت نمی‌شود و وراثت‌پذیری آن پایین است. در مقابل، شمار سلول‌های سوماتیک به‌عنوان شاخص غیرمستقیم مقاومتی، مزایای متعددی مانند اندازه‌گیری روتین، وراثت‌پذیری بالاتر و همبستگی ژنتیکی مثبت با ورم پستان بالینی و تحت‌بالینی را دارا می‌باشد. انتظار می‌رود

انتخاب برای کاهش SCC حساسیت به ورم پستان را کاهش دهد، اما این پاسخ غیرمستقیم نه تنها به شدت همبستگی ژنتیکی بین دو صفت، بلکه به خطی بودن رابطه بین آن‌ها نیز وابسته است (Rupp and Boichard, 2003). برخی پژوهشگران نگرانند که کاهش مداوم SCC می‌تواند توانایی جذب لکوسیت‌ها و پاسخ ایمنی گاو را کاهش دهد و حساسیت به ورم پستان را در گاوهایی با SCC بسیار پایین افزایش دهد. این دیدگاه بر اساس مطالعاتی است که نقش محافظتی شمار متوسط سلول‌ها در شیر (۳۰۰ تا ۶۰۰ هزار سلول در میلی‌لیتر) را در مواجهه با عوامل بیماری‌زا نشان داده‌اند، تأیید می‌شود. با این حال، داده‌های مربوط به SCC فردی و بروز طبیعی ورم پستان در مراحل بعدی شیردهی نشان می‌دهند که گاوها با کمترین SCC، معمولاً در کمترین سطح خطر ابتلا قرار دارند و هیچ شواهدی مبنی بر افزایش حساسیت به عفونت‌های داخل‌پستانی وجود ندارد. SCC پایین بیشتر شاخصی غیرمستقیم است و عملکرد سلولی، نوع سلول‌ها و ویژگی‌های آناتومیک پستان نقش اصلی در مقاومت واقعی را ایفا می‌کنند. با این حال، به منظور جلوگیری از پیامدهای ناخواسته انتخاب صرفاً بر اساس SCC، ترکیب معیار SCC با ورم پستان بالینی به‌عنوان معیار مکمل توصیه می‌شود، همان‌طور که در کشورهای اسکاندیناوی اجرا شده است. این شامل ثبت گسترده رخدادهای بالینی، درمان مناسب و حذف دام‌های آسیب‌پذیر است و امکان بهبود دقت انتخاب ژنتیکی مقاومت به ورم پستان را فراهم می‌کند (Rupp et al., 2000).

گنجاندن مقاومت به ورم پستان در برنامه‌های اصلاح نژاد

در ساده‌ترین رویکردها، نمره سلول‌های سوماتیک طی دوره شیردهی (LSCS) به‌صورت میانگین یا میانگین وزن‌دار رکوردهای ماهانه SCS تحلیل می‌شود. این مدل‌ها بر این فرض استوارند که کنترل ژنتیکی SCC در طول دوره شیردهی نسبتاً یکنواخت است و همبستگی ژنتیکی بالایی بین دوره‌های مختلف شیردهی وجود دارد؛ ازاین‌رو، SCC اغلب به‌عنوان یک صفت تکرارشونده در نظر گرفته می‌شود (Mrode et al., 2000). در مقابل، مدل‌های پیشرفته‌تر موسوم به مدل‌های روز آزمون هر رکورد SCS را به‌صورت مستقل و در ارتباط با روزهای شیردهی و نوبت زایش تحلیل می‌کنند. این رویکردها امکان برآورد دقیق‌تر واریانس‌های ژنتیکی و محیطی و تغییرات آن‌ها در طول شیردهی را فراهم می‌سازند و این واقعیت را منعکس می‌کنند که وراثت‌پذیری SCC با پیشرفت شیردهی افزایش می‌یابد. اگرچه این مدل‌ها از نظر تئوریک کارآمدتر بوده و نسبت به ثبت نامنظم داده‌ها حساسیت کمتری دارند، اما به حجم داده بسیار بالا و برآورد تعداد زیادی پارامتر نیازمندند. با وجود این محدودیت‌ها، استفاده از آن‌ها در نظام‌های ارزیابی ژنتیکی به‌طور فزاینده‌ای گسترش یافته و به‌عنوان رویکرد مرجع در بسیاری از کشورها پذیرفته شده است (Schaeffer et al., 2000). در کشورهایی که ثبت نامنظم رخدادهای ورم پستان بالینی انجام می‌شود، این اطلاعات به‌عنوان مکمل SCC در ارزیابی ژنتیکی مقاومت به ورم پستان به کار می‌روند. ورم پستان بالینی معمولاً به‌صورت یک صفت دودویی تعریف و با مدل‌های خطی یا آستانه‌ای تحلیل می‌شود. با این حال، به دلیل وراثت‌پذیری بسیار پایین این صفت، دقت ارزش‌های اصلاحی حاصل، به‌ویژه برای گاوها، محدود بوده و عمدتاً در گاوهای نری با تعداد زیادی نتاج به سطح

قابل قبول می‌رسد. به همین دلیل، در بسیاری از برنامه‌های اصلاح نژاد، ترکیب اطلاعات مستقیم ورم پستان بالینی با شاخص‌های غیرمستقیم دارای وراثت‌پذیری بالاتر، مانند SCC و صفات ساختاری پستان به‌ویژه عمق پستان، توصیه شده است. شواهد نشان می‌دهد که انتخاب غیرمستقیم بر اساس این صفات می‌تواند در کاهش بروز ورم پستان بالینی مؤثرتر از انتخاب مستقیم بر پایه خود این بیماری باشد؛ رویکردی که مبنای توسعه شاخص‌های سلامت پستان در برخی کشورها قرار گرفته است (Heringstad et al., 2000).

نتیجه‌گیری

ورم پستان یکی از چالش‌های اصلی برای سلامت غده پستانی و کیفیت شیر در گاوهای شیری است. اگرچه پاتوژن‌های خارجی نقش مستقیم در آغاز بیماری دارند، عوامل میزبان مانند وضعیت ژنتیکی، تغذیه و ترکیب میکروبیوم گوارشی نیز در بروز و شدت ورم پستان مؤثر هستند. کمبود انرژی و ریزمغذی‌ها عملکرد ایمنی پستان را کاهش داده و حساسیت به عفونت‌ها را افزایش می‌دهد، در حالی که دیس‌بیوز روده از طریق محور روده-پستان می‌تواند ورم پستان را آغاز یا تشدید کند. تأمین انرژی و ریزمغذی‌ها و حفظ تنوع و پایداری میکروبیوم، اجزای کلیدی در سلامت پستان و پاسخ ایمنی هستند و می‌توانند به‌عنوان راهکارهای غیرآنتی‌بیوتیکی مورد استفاده قرار گیرند. مقاومت به ورم پستان دارای اساس ژنتیکی مشخصی است و صفاتی مانند شمار سلول‌های سوماتیک و ورم پستان بالینی، با وجود وراثت‌پذیری پایین، به‌دلیل همبستگی ژنتیکی و دسترسی گسترده به داده‌ها، در برنامه‌های اصلاح نژاد کاربرد دارند. افزایش اهمیت اقتصادی سلامت پستان و ارتباط متضاد آن با صفات تولیدی باعث شده مقاومت به ورم پستان در اهداف اصلاح نژادی بسیاری از کشورها گنجانده شود. استفاده از مدل‌های آماری پیشرفته، تحلیل چندصفحتی و اطلاعات ژنومی، دقت ارزیابی ژنتیکی را بهبود داده است، هرچند پیامدهای بلندمدت انتخاب بر مؤلفه‌های مقاومت نیازمند پژوهش بیشتر است. در نهایت، کنترل مؤثر ورم پستان نیازمند رویکردی جامع است که انتخاب ژنتیکی هدفمند، مدیریت تغذیه‌ای، تنظیم میکروبیوم گوارشی و رعایت بهداشت محیط دامداری را هم‌زمان شامل شود. چنین رویکردی می‌تواند بروز ورم پستان بالینی و تحت‌بالینی را کاهش داده و سلامت دام، کیفیت شیر و پایداری اقتصادی سیستم‌های گاو شیری را ارتقا دهد.

منابع

- Ahmed, W., & Rashid, S. (2019). Functional and therapeutic potential of inulin: A comprehensive review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(1), 1-13.
- Arroyo, R., Martín, V., Maldonado, A., Jiménez, E., Fernández, L., & Rodríguez, J. M. (2010). Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk. *Clinical Infectious Diseases*, 50(12), 1551-1558.
- Bouvier-Muller, J., Allain, C., Enjalbert, F., Tabouret, G., Portes, D., Caubet, C., ... & Rupp, R. (2016). Response to dietary-induced energy restriction in dairy sheep divergently selected for resistance or susceptibility to mastitis. *Journal of dairy science*, 99(1), 480-492.
- Cabezuelo, M. T., Zaragozá, R., Barber, T., & Viña, J. R. (2019). Role of vitamin A in mammary gland development and lactation. *Nutrients*, 12(1), 80.
- Chandra Roy, A., Wang, Y., Zhang, H., Roy, S., Dai, H., Chang, G., & Shen, X. (2018). Sodium butyrate

mitigates iE-DAP induced inflammation caused by high-concentrate feeding in liver of dairy goats. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(34), 8999-9009.

Cope, C. M., Mackenzie, A. M., Wilde, D., & Sinclair, L. A. (2009). Effects of level and form of dietary zinc on dairy cow performance and health. *Journal of dairy science*, 92(5), 2128-2135.

Das, D., Panda, S. K., Jena, B., & Sahoo, A. K. (2018). Economic impact of subclinical and clinical mastitis in Odisha, India. *Int J Curr Microbiol App Sci*, 7(03), 3651-3654.

de Moreno de LeBlanc, A., Matar, C., LeBlanc, N., & Perdigón, G. (2005). Effects of milk fermented by *Lactobacillus helveticus* R389 on a murine breast cancer model. *Breast Cancer Research*, 7(4), R477.

Derakhshani, H., Fehr, K. B., Sepehri, S., Francoz, D., De Buck, J., Barkema, H. W., ... & Khafipour, E. (2018). Invited review: Microbiota of the bovine udder: Contributing factors and potential implications for udder health and mastitis susceptibility. *Journal of dairy science*, 101(12), 10605-10625.

Eckersall, P. D. (2019). Proteomic approaches to control lactational parameters in dairy cows. *Animal*, 13(S1), s82-s85.

Grassmé, H., & Becker, K. A. (2013). Bacterial infections and ceramide. *Sphingolipids in disease*, 305-320.

Guarner, F., Hernández, M., García-Peris, P., Velasco, C., Lozano, M. A., Moreno, Y., ... & García-Hernández, J. (2012). Effect of a mixture of inulin and fructo-oligosaccharide on lactobacillus and bifidobacterium intestinal microbiota of patients receiving radiotherapy; a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutricion hospitalaria*, 27(6), 1908-1915.

Heinrichs, A. J., Costello, S. S., & Jones, C. M. (2009). Control of heifer mastitis by nutrition. *Veterinary Microbiology*, 134(1-2), 172-176.

Heringstad, B., Klemetsdal, G., & Ruane, J. (2000). Selection for mastitis resistance in dairy cattle: a review with focus on the situation in the Nordic countries. *Livestock Production Science*, 64(2-3), 95-106.

Heringstad, B., Rekaya, R., Gianola, D., Klemetsdal, G., & Weigel, K. A. (2001). Bayesian analysis of liability of clinical mastitis in Norwegian cattle with a threshold model: effects of data sampling method and model specification. *Journal of Dairy Science*, 84(11), 2337-2346.

Hu, X., Guo, J., Zhao, C., Jiang, P., Maimai, T., Yanyi, L., ... & Zhang, N. (2020). The gut microbiota contributes to the development of *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice. *The ISME journal*, 14(7), 1897-1910.

Hu, X., Li, S., Mu, R., Guo, J., Zhao, C., Cao, Y., ... & Fu, Y. (2022). The rumen microbiota contributes to the development of mastitis in dairy cows. *Microbiology spectrum*, 10(1), e02512-21.

Kadarmideen, H. N., Thompson, R., & Simm, G. (2000). Linear and threshold model genetic parameters for disease, fertility and milk production in dairy cattle. *Animal Science*, 71(3), 411-419.

Klaas, I. C., & Zadoks, R. N. (2018). An update on environmental mastitis: Challenging perceptions. *Transboundary and emerging diseases*, 65, 166-185.

Klaenhammer, T. R., Kleerebezem, M., Kopp, M. V., & Rescigno, M. (2012). The impact of probiotics and prebiotics on the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 12(10), 728-734.

Kurumisawa, T., Kano, R., Nakamura, Y., Hibana, M., Ito, T., Kamata, H., & Suzuki, K. (2018). Is bovine protothecal mastitis related to persistent infection in intestine?. *Journal of Veterinary Medical Science*, 80(6), 950-952.

Li, Y., Jiang, N., Zhang, W., Lv, Z., Liu, J., & Shi, H. (2021). *Bacillus amyloliquefaciens*-9 reduces somatic cell count and modifies fecal microbiota in lactating goats. *Marine Drugs*, 19(8), 404.

Luttinen, A., & Juga, J. (1997). Genetic relationships between milk yield, somatic cell count, mastitis, milkability and leakage in Finnish dairy cattle population. *Interbull bulletin*, (15), 78-78.

Ma, C., Sun, Z., Zeng, B., Huang, S., Zhao, J., Zhang, Y., ... & Zhang, H. (2018). Cow-to-mouse fecal transplantations suggest intestinal microbiome as one cause of mastitis. *Microbiome*, 6(1), 200.

Ma, C., Zhao, J., Xi, X., Ding, J., Wang, H., Zhang, H., & Kwok, L. Y. (2016). Bovine mastitis may be associated with the deprivation of gut *Lactobacillus*. *Beneficial microbes*, 7(1), 95-102.

Mehdi, Y., & Dufrasne, I. (2016). Selenium in cattle: a review. *Molecules*, 21(4), 545.

Meng, M., Huo, R., Ma, N., Chang, G., & Shen, X. (2022). β -carotene alleviates LPS-induced inflammation through regulating STIM1/ORAI1 expression in bovine mammary epithelial cells. *International Immunopharmacology*, 113, 109377.

Mrode, R. A., Swanson, G. J. T., & Lindberg, C. M. (2000). Genetic correlations of somatic cell count and

conformation traits with herd life in dairy breeds, with an application to national genetic evaluations for herd life in the United Kingdom. *Livestock Production Science*, 65(1-2), 119-130.

Nagaraja, T. G. (2016). 0186 ruminal microbes, microbial products, and systemic inflammation. *Journal of Animal Science*, 94(suppl_5), 90-90.

Nagpal, R., & Yadav, H. (2017). Bacterial translocation from the gut to the distant organs: an overview. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 71(Suppl. 1), 11-16.

Ogorevc, J., Kunej, T., Razpet, A., & Dovc, P. (2009). Database of cattle candidate genes and genetic markers for milk production and mastitis. *Animal genetics*, 40(6), 832-851.

Ohland, C. L., & MacNaughton, W. K. (2010). Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *American journal of physiology-gastrointestinal and liver physiology*, 298(6), G807-G819.

Pedersen, J., Nielsen, U. S., & Aamand, G. P. (2002). Economic values in the Danish total merit index. *INTERBULL bulletin*, (29), 150-150.

Pérez-Báez, J., Risco, C. A., Chebel, R. C., Gomes, G. C., Greco, L. F., Tao, S., ... & Galvão, K. N. (2019). Association of dry matter intake and energy balance prepartum and postpartum with health disorders postpartum: Part I. Calving disorders and metritis. *Journal of dairy science*, 102(10), 9138-9150.

Poulsen, M., Jensen, B. B., & Engberg, R. M. (2012). The effect of pectin, corn and wheat starch, inulin and pH on in vitro production of methane, short chain fatty acids and on the microbial community composition in rumen fluid. *Anaerobe*, 18(1), 83-90.

Rescigno, M., Urbano, M., Valzasina, B., Francolini, M., Rotta, G., Bonasio, R., ... & Ricciardi-Castagnoli, P. (2001). Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nature immunology*, 2(4), 361-367.

Reyes-Jara, A., Cordero, N., Aguirre, J., Troncoso, M., & Figueroa, G. (2016). Antibacterial effect of copper on microorganisms isolated from bovine mastitis. *Frontiers in microbiology*, 7, 626.

Rodríguez, J. M. (2014). The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation?. *Advances in Nutrition*, 5(6), 779-784.

Rupp, R., & Boichard, D. (2000). Relationship of early first lactation somatic cell count with risk of subsequent first clinical mastitis. *Livestock Production Science*, 62(2), 169-180.

Rupp, R., & Boichard, D. (2003). Genetics of resistance to mastitis in dairy cattle. *Veterinary research*, 34(5), 671-688.

Rupp, R., Beaudeau, F., & Boichard, D. (2000). Relationship between milk somatic-cell counts in the first lactation and clinical mastitis occurrence in the second lactation of French Holstein cows. *Preventive veterinary medicine*, 46(2), 99-111.

Sanders, M. E., Benson, A., Lebeer, S., Merenstein, D. J., & Klaenhammer, T. R. (2018). Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Current opinion in biotechnology*, 49, 207-216.

Scaletti, R. W., Trammell, D. S., Smith, B. A., & Harmon, R. J. (2003). Role of dietary copper in enhancing resistance to *Escherichia coli* mastitis. *Journal of Dairy Science*, 86(4), 1240-1249.

Schaeffer, L. R., Jamrozik, J., Kistemaker, G. J., & Van Doormaal, J. (2000). Experience with a test-day model. *Journal of Dairy Science*, 83(5), 1135-1144.

Sharun, K., Dhama, K., Tiwari, R., Gugjoo, M. B., Iqbal Yatoo, M., Patel, S. K., ... & Chaicumpa, W. (2021). Advances in therapeutic and managerial approaches of bovine mastitis: a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*, 41(1), 107-136.

Sordillo, L. M. (2016). Nutritional strategies to optimize dairy cattle immunity. *Journal of dairy science*, 99(6), 4967-4982.

Sørensen, M. K., Jensen, J., & Christensen, L. G. (2000). Udder conformation and mastitis resistance in Danish first-lactation cows: Heritabilities, genetic and environmental correlations. *Acta Agric Scand (A)*, 50(2), 72-82.

Tamimi, R. M., Hankinson, S. E., Chen, W. Y., Rosner, B., & Colditz, G. A. (2006). Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Archives of Internal Medicine*, 166(14), 1483-1489.

Wang, Y., Liu, J., Huang, J., Chang, G., Roy, A. C., Gao, Q., ... & Shen, X. (2021). Sodium butyrate attenuated

iE-DAP induced inflammatory response in the mammary glands of dairy goats fed high-concentrate diet. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 101(3), 1218-1227.

Wang, Y., Nan, X., Zhao, Y., Jiang, L., Wang, H., Zhang, F., ... & Xiong, B. (2021a). Dietary supplementation of inulin ameliorates subclinical mastitis via regulation of rumen microbial community and metabolites in dairy cows. *Microbiology spectrum*, 9(2), e00105-21.

Wang, Y., Nan, X., Zhao, Y., Jiang, L., Wang, H., Zhang, F., ... & Xiong, B. (2022a). Discrepancies among healthy, subclinical mastitic, and clinical mastitic cows in fecal microbiome and metabolome and serum metabolome. *Journal of Dairy Science*, 105(9), 7668-7688.

Wang, Y., Nan, X., Zhao, Y., Jiang, L., Wang, H., Zhang, F., ... & Xiong, B. (2022b). Consumption of supplementary inulin modulates milk microbiota and metabolites in dairy cows with subclinical mastitis. *Applied and Environmental Microbiology*, 88(4), e02059-21.

Wang, Y., Nan, X., Zhao, Y., Jiang, L., Wang, M., Wang, H., ... & Xiong, B. (2021b). Rumen microbiome structure and metabolites activity in dairy cows with clinical and subclinical mastitis. *Journal of animal science and biotechnology*, 12(1), 36

Xi, X., Kwok, L. Y., Wang, Y., Ma, C., Mi, Z., & Zhang, H. (2017). Ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight mass spectrometry MSE-based untargeted milk metabolomics in dairy cows with subclinical or clinical mastitis. *Journal of dairy science*, 100(6), 4884-4896.

Xiao, J., Khan, M. Z., Ma, Y., Alugongo, G. M., Ma, J., Chen, T., ... & Cao, Z. (2021). The antioxidant properties of selenium and vitamin E; their role in periparturient dairy cattle health regulation. *Antioxidants*, 10(10), 1555.

Zhao, C., Hu, X., Bao, L., Wu, K., Feng, L., Qiu, M., ... & Zhang, N. (2021). Aryl hydrocarbon receptor activation by *Lactobacillus reuteri* tryptophan metabolism alleviates *Escherichia coli*-induced mastitis in mice. *PLoS pathogens*, 17(7), e1009774.

Zhao, C., Hu, X., Qiu, M., Bao, L., Wu, K., Meng, X., ... & Fu, Y. (2023). Sialic acid exacerbates gut dysbiosis-associated mastitis through the microbiota-gut-mammary axis by fueling gut microbiota disruption. *Microbiome*, 11(1), 78.

Zhong, Y., Xue, M., & Liu, J. (2018). Composition of rumen bacterial community in dairy cows with different levels of somatic cell counts. *Frontiers in Microbiology*, 9, 3217.