Preservare la sanità della mammella per garantire la salute della bovina e la qualità del latte

IX CONVEGNO PRO TECH

Venerdì 3 Febbraio 2023

Università Cattolica del Sacro Cuore

Piacenza (Italia)

Impegno e coraggio non sono sufficienti se mancano scopi e obiettivi chiari

John F. Kennedy

Scopo:

- salute e benessere della bovina da latte

Obiettivi:

- sanità della mammella
- qualità del latte e relativa caseificazione

Con il termine MASTITE viene indicato il processo infiammatorio dell'apparato mammario che si manifesta con modificazioni delle caratteristiche chimico fisiche del latte con alterazioni del tessuto ghiandolare (Bradley,2002)

La MASTITE nell'allevamento della bovina da latte può esser considerata una delle principali patologie, insieme a quella dell'apparato riproduttore.

E' una patologia complessa, con diverse cause eziologiche e diversi livelli di gravità. (Savoini et al, 2021)

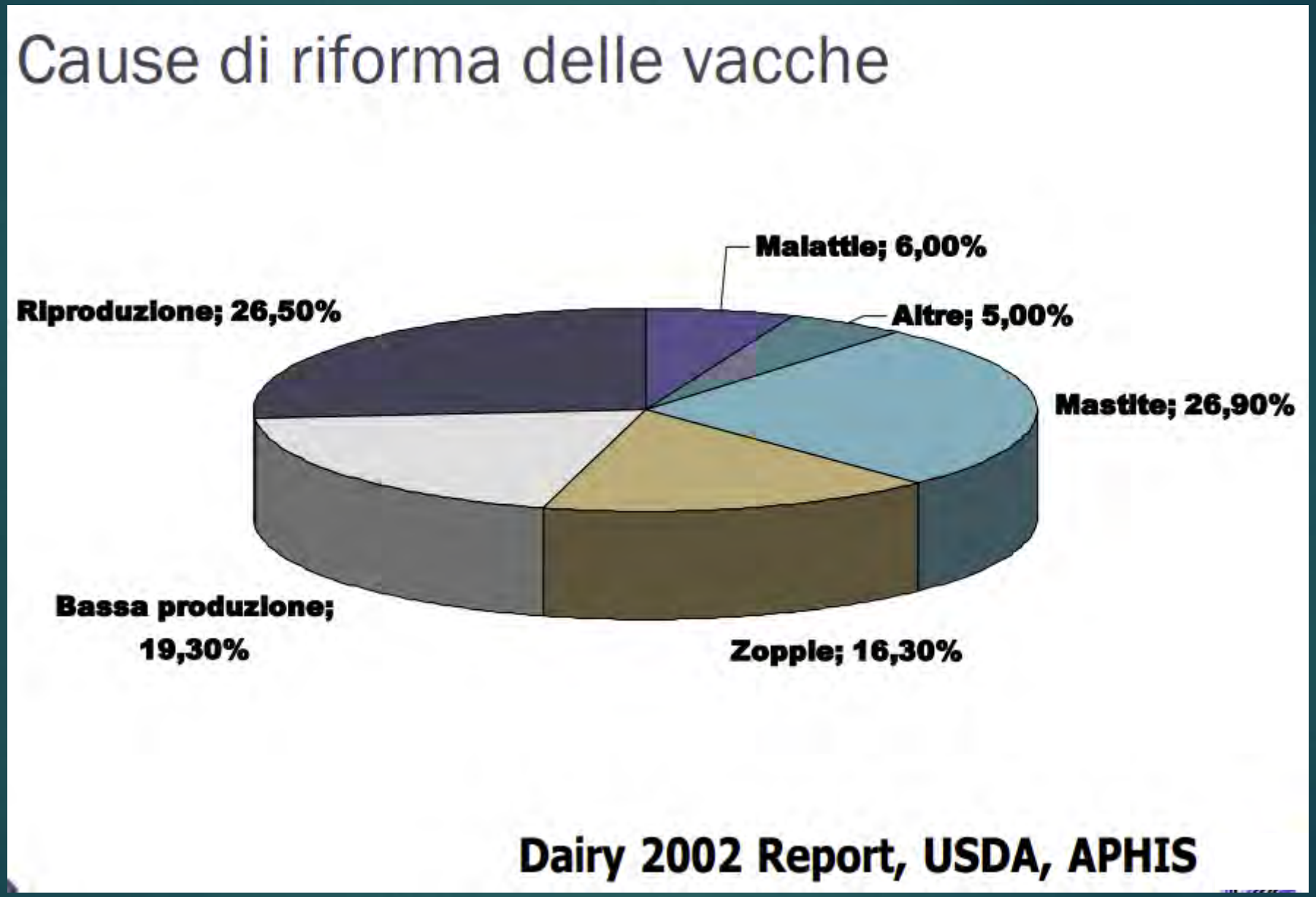
Mastite

- è uno dei principali problemi riscontrabili nell'allevamento della bovina da latte (Bradley et al, 2012) … nonostante gli enormi progressi tecnologici e le nuove scoperte in ambito diagnostico (Zecconi e Zanirato, 2013)

- il suo trattamento e prevenzione è tra le principali cause di utilizzo di antibiotici (Pol e Ruegg, 2007)

- è una delle cause primarie di perdite economiche in questo settore e la quota di rimonta per mastiti è di oltre il 10% dell'intera mandria (Sepulveda-Varas et al, 2014)

Dove siamo?


Cause di riforma delle vacche
Malattie; 6,00%
Riproduzione; 26,50%
Altre; 5,00%
Mastite; 26,90%
Bassa produzione; 19,30%
Zopple; 16,30%
Dairy 2002 Report, USDA, APHIS

Dove siamo?

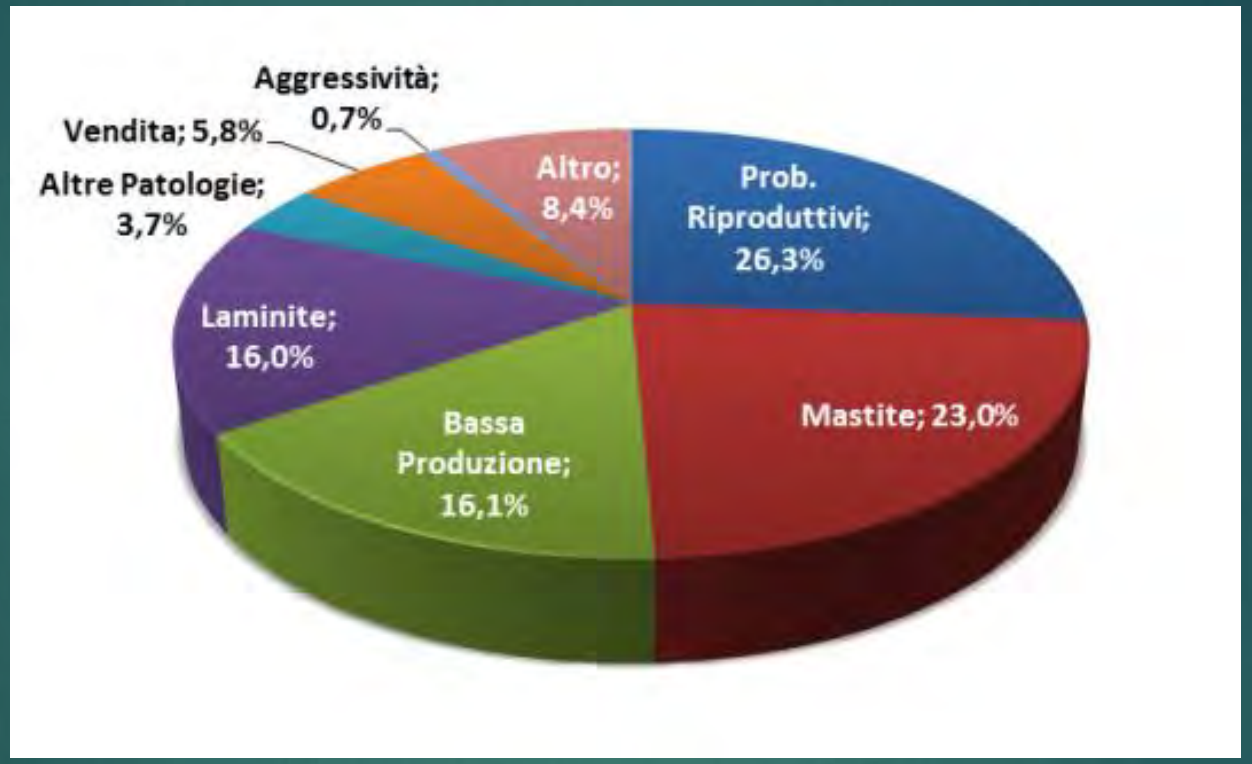


Figura 1: Cause di riforma delle vacche (indagine negli USA di Norman et al., 2015)

E in Italia? Dove siamo?

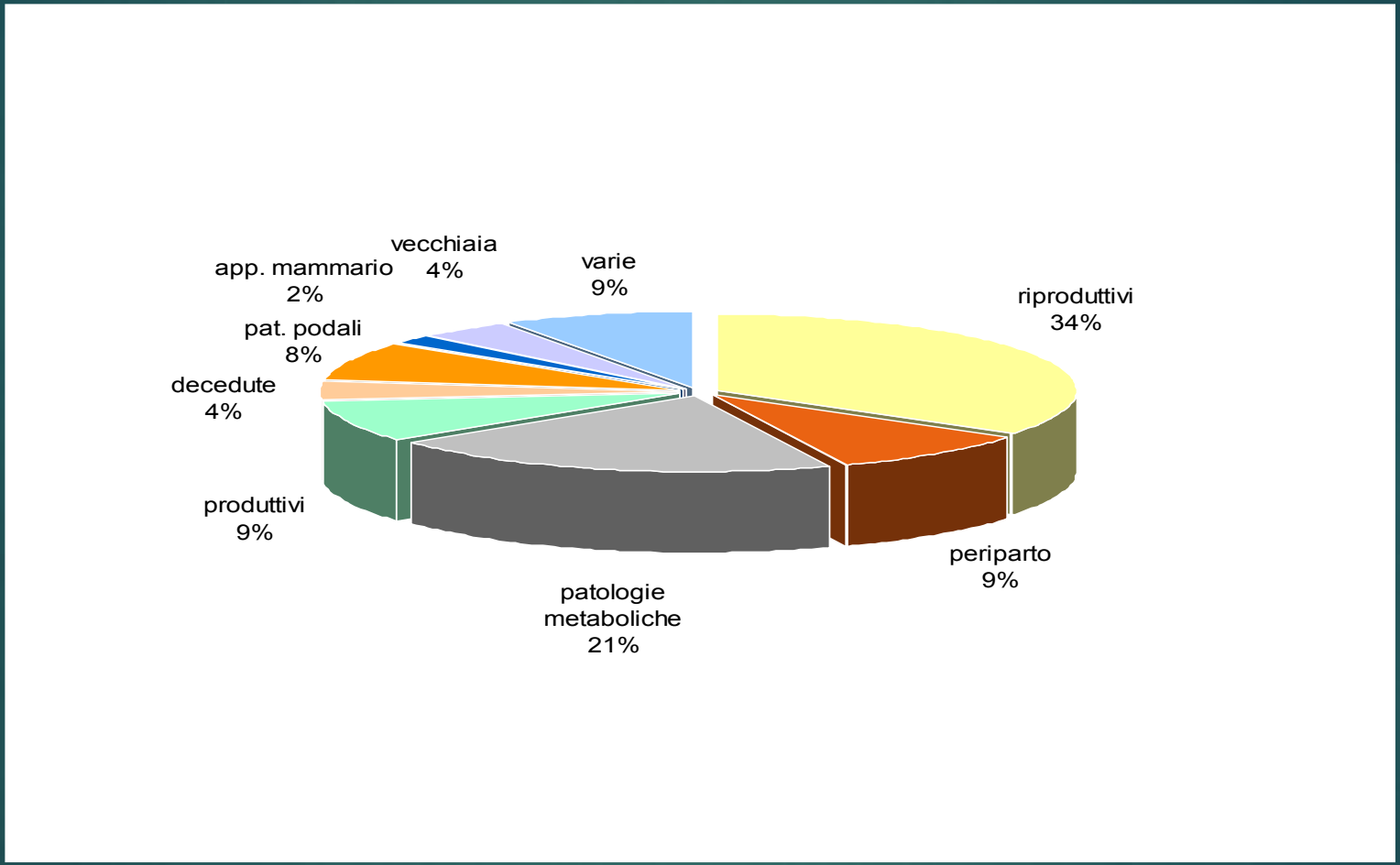


Figura 1: Cause di riforma delle vacche in Italia

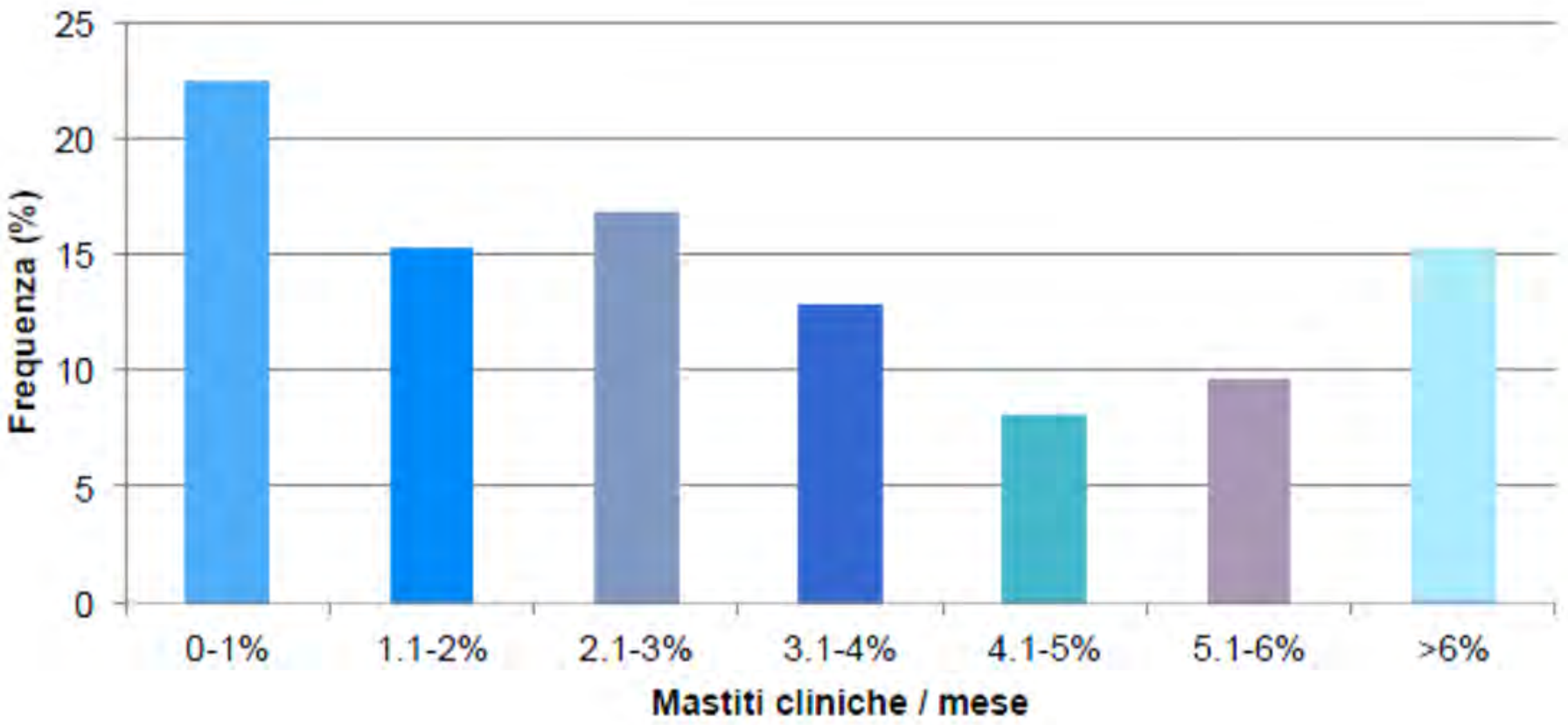
Dove siamo?

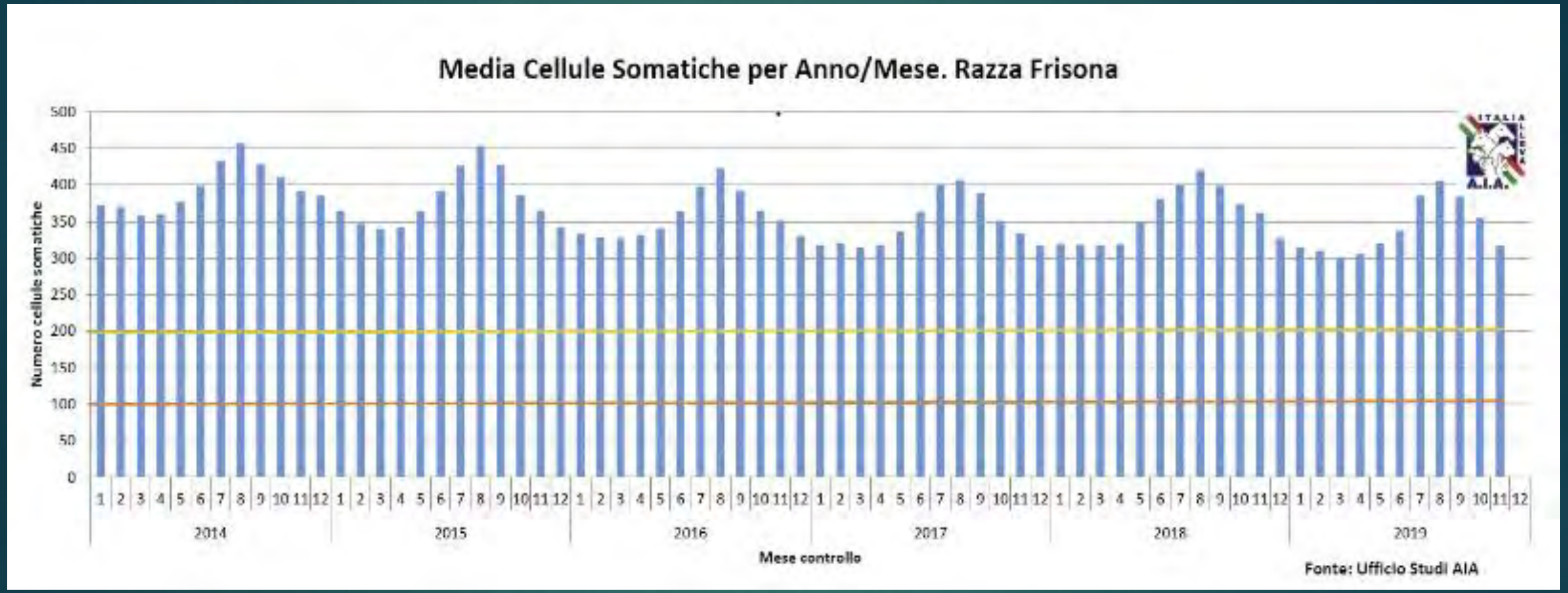
- Non sappiamo quale sia in Italia la prevalenza delle mastiti cliniche che si verificano quando il latte è visibilmente alterato.

Non lo sappiamo semplicemente perché nessuno raccoglie sistematicamente questa informazione.

(dr. A. Fantini, Ruminantia 17-01-2020)

Da una ricerca su allevamenti italiani oltre il 60% delle stalle ha una incidenza superiore al 2% di mastiti al mese, valore indicato come soglia massima accettabile. (Zecconi et. Al. 2010)





dati A.I.A. (dott.ssa Alessia Tondo)

Mastite:

- Mediamente si calcola che il costo di una mastite entro i primi 30 giorni di lattazione superi i 400 €, per arrivare a 2.500 € nel caso di riforma della bovina (Esslemont et al.)

Mastite:

- Oltre alla diminuzione diretta della produzione di latte, a una diminuzione della carriera produttiva degli animali vi è il decadimento delle qualità igieniche e reologiche del latte.

- Quest' ultimo fattore è forse quello maggiormente incidente in un Paese come l'Italia nel quale una parte consistente della filiera lattiero-casearia è basata sulla trasformazione del latte (>70%) in prodotti a certificazione controllata come DOP e IGP.

Eziologia

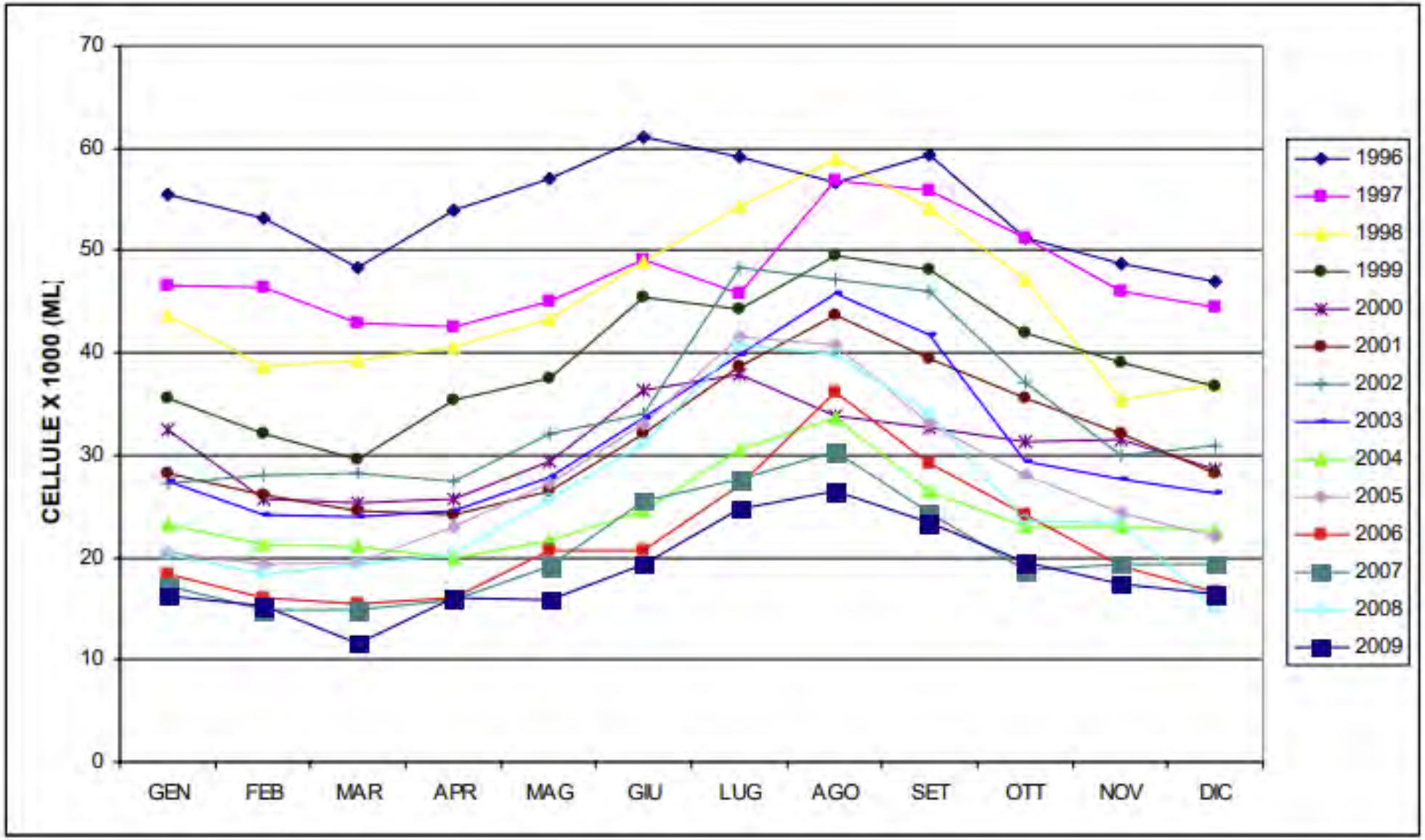
Solitamente la mastite si origina per l'introduzione di microbi dallo sfintere del capezzolo…

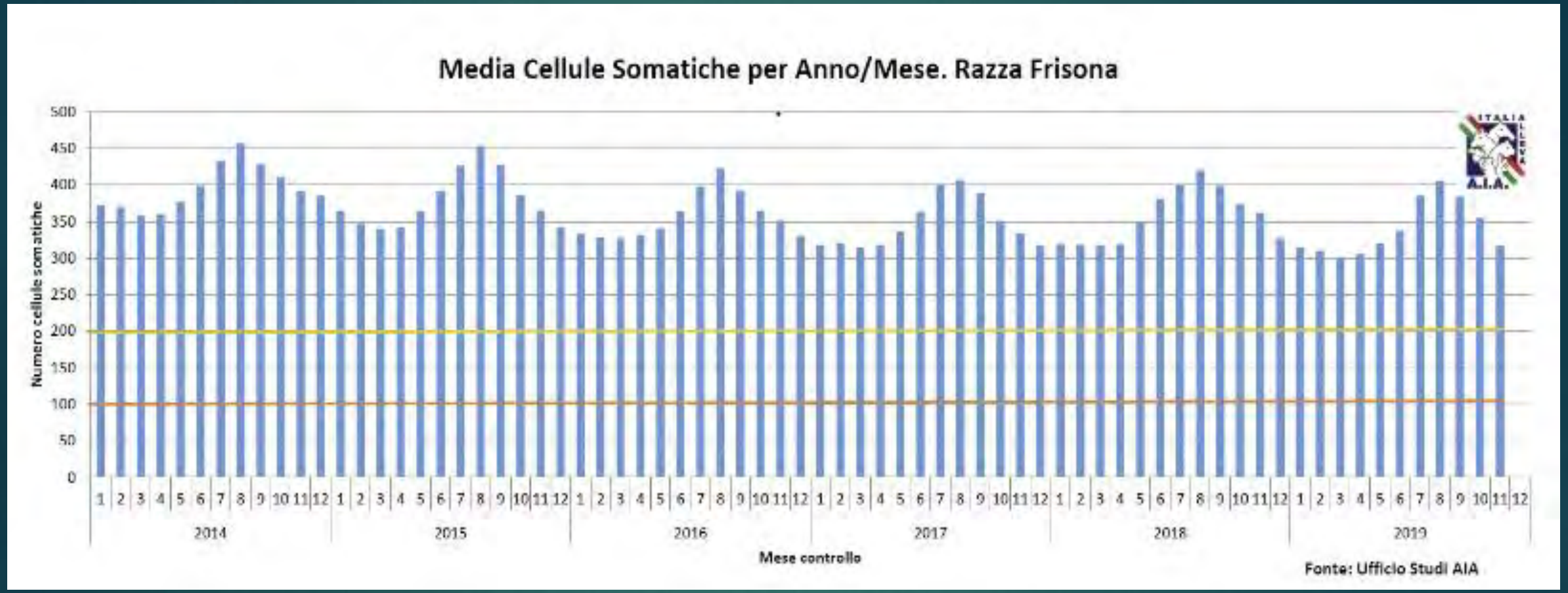
Eziologia

- Influenzata dall'igiene
  - batteri contagiosi (*Staph. aureus, Strep. agalactiae*, Strep. disgalactiae…)
  - batteri ambientali (*Strep. uberis, Escherichia coli, …)*
  - batteri opportunisti (*Staph. Epidermidis, Staph. chromogenes…)*
  - patogeni mammari (alghe e miceti) (*Prototheca, Candida ..)*

Eziologia

- Influenzata dalla stagionalità
  - temperatura / umidità
  - stress termico


CELLULE X 1000 (ML)
70
60
50
40
30
20
10
0
GEN
FEB
MAR
APR
MAG
GIU
LUG
AGO
SET
OTT
NOV
DIC
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009



dati A.I.A. (dott.ssa Alessia Tondo)

Eziologia

ma aumentano gli indizi che indicano come
le dismetabolie tossico-digestive (sia ruminali che intestinali)
siano fattori di causa, o predisponenti, con ruolo diretto
sulla patologia .

La prevenzione delle mastiti si basa fondamentalmente sull'adozione di un protocollo di controllo che preveda un approccio olistico al problema primariamente incentrato

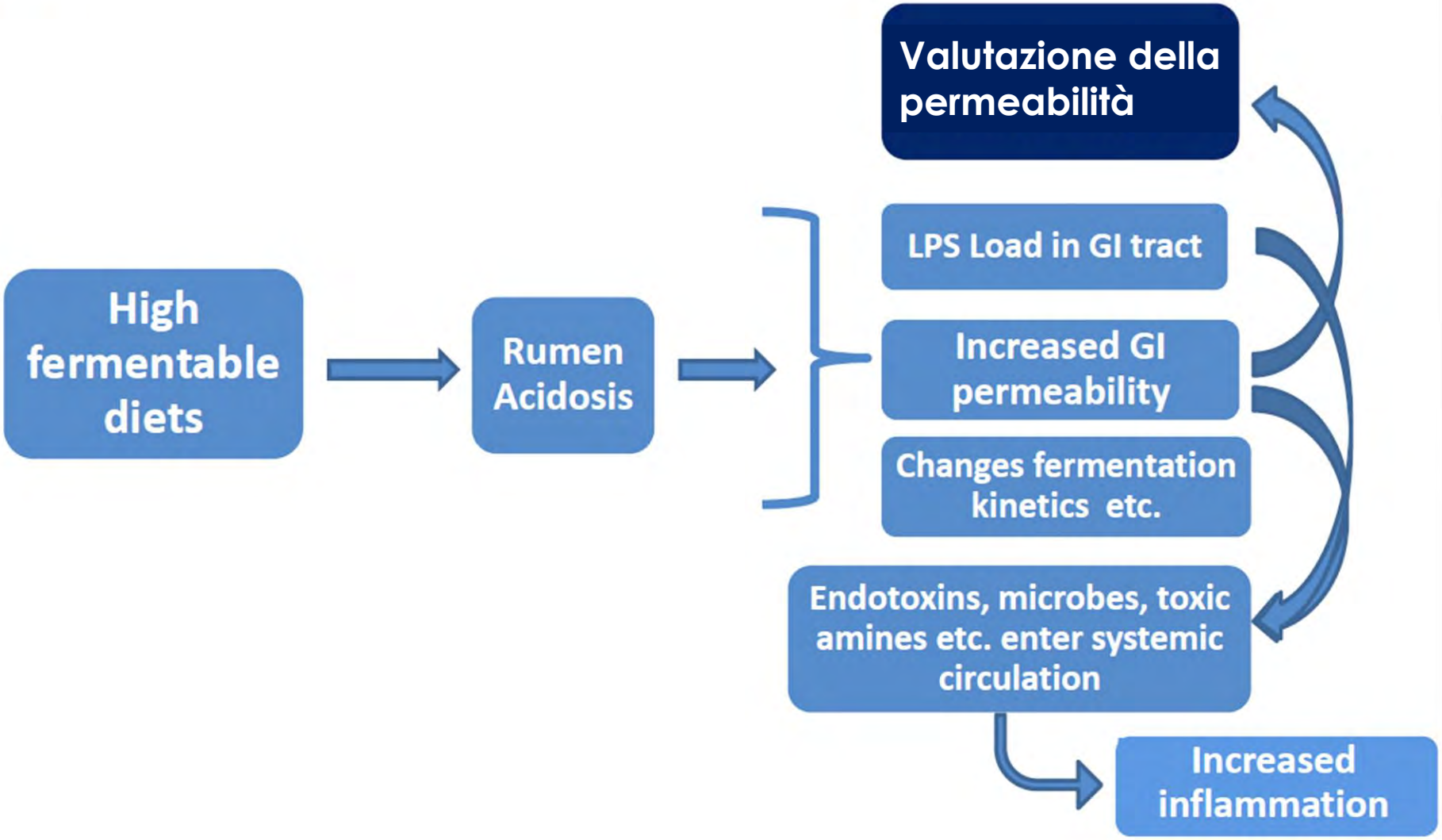
- sull'igiene ambientale
- su una corretta pratica di mungitura
- sulla gestione sanitaria dell'asciutta
- sul monitoraggio dello stato sanitario della mammella
- sul controllo del latte (CMT, conducibilità, test batteriologico, etc.)
- sul corretto razionamento e salubrità dei componenti della razione
- ……..

Patogenesi

Gli agenti patogeni possono raggiungere la sede mammaria attraverso due vie:

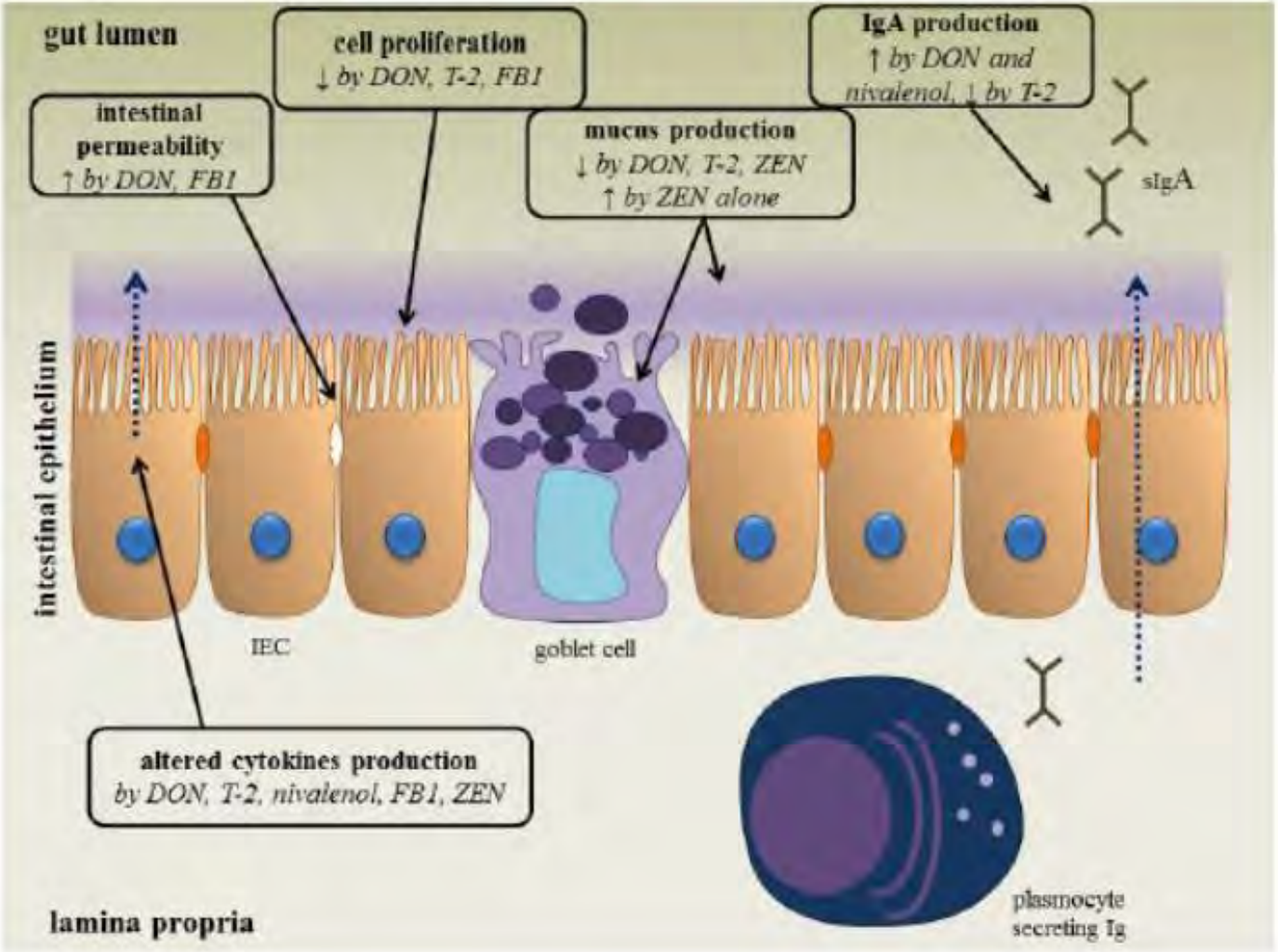
- per via ascendente attraverso l'orifizio del capezzolo (microrganismi patogeni)
- per via discendente attraverso il torrente ematico (agenti patogeni e non solo microbici)

Acidosi acuta - indigestione

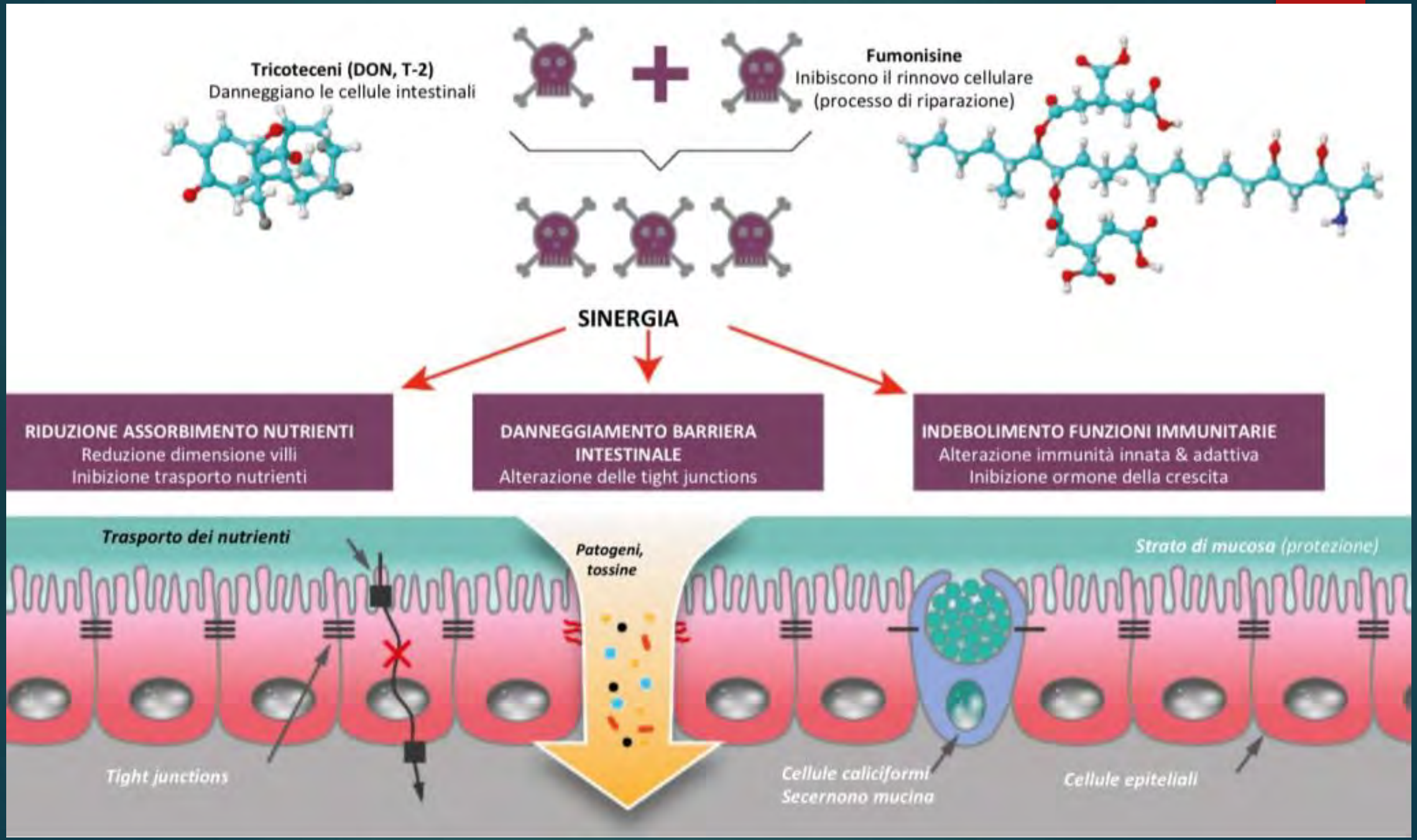


Minuti et al., *Journal of Animal Science* 2014, 92:3966-3977.

Assorbimento delle micotossine nel GIT

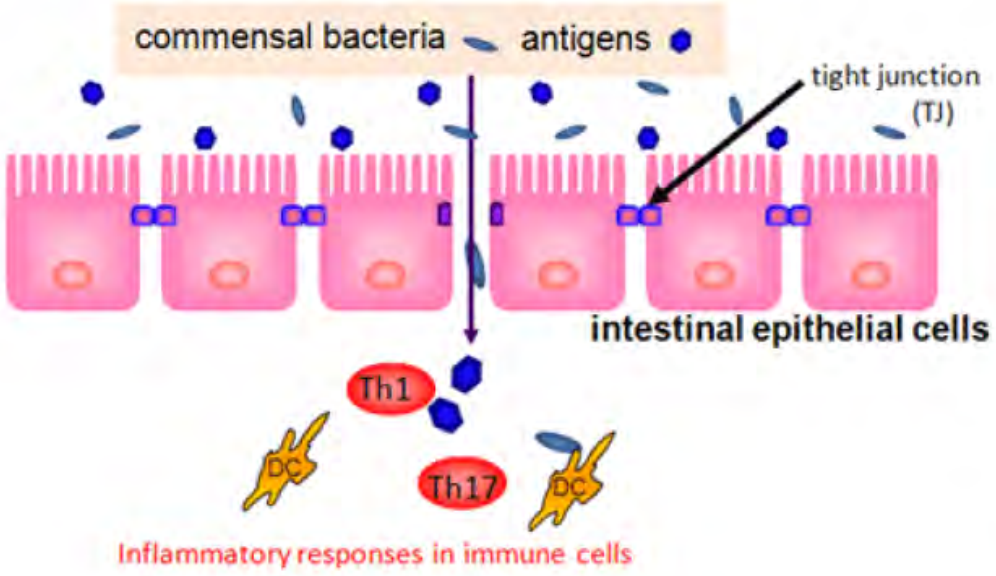


Reproduced by **Antonnisen et al., 2014**. Toxins 6: 430-452


Tricoteceni (DON, T-2)
Danneggiano le cellule intestinali
Fumonisine
Inibiscono il rinnovo cellulare
(processo di riparazione)
SINERGIA
RIDUZIONE ASSORBIMENTO NUTRIENTI
Reduzione dimensione villi
Inibizione trasporto nutrienti
DANNEGGIAMENTO BARRIERA INTESTINALE
Alterazione delle tight junctions
INDEBOLIMENTO FUNZIONI IMMUNITARIE
Alterazione immunità innata & adattiva
Inibizione ormone della crescita
Trasporto dei nutrienti
Patogeni, tossine
Strato di mucosa (protezione)
Tight junctions
Cellule caliciformi
Secernono mucina
Cellule epiteliali

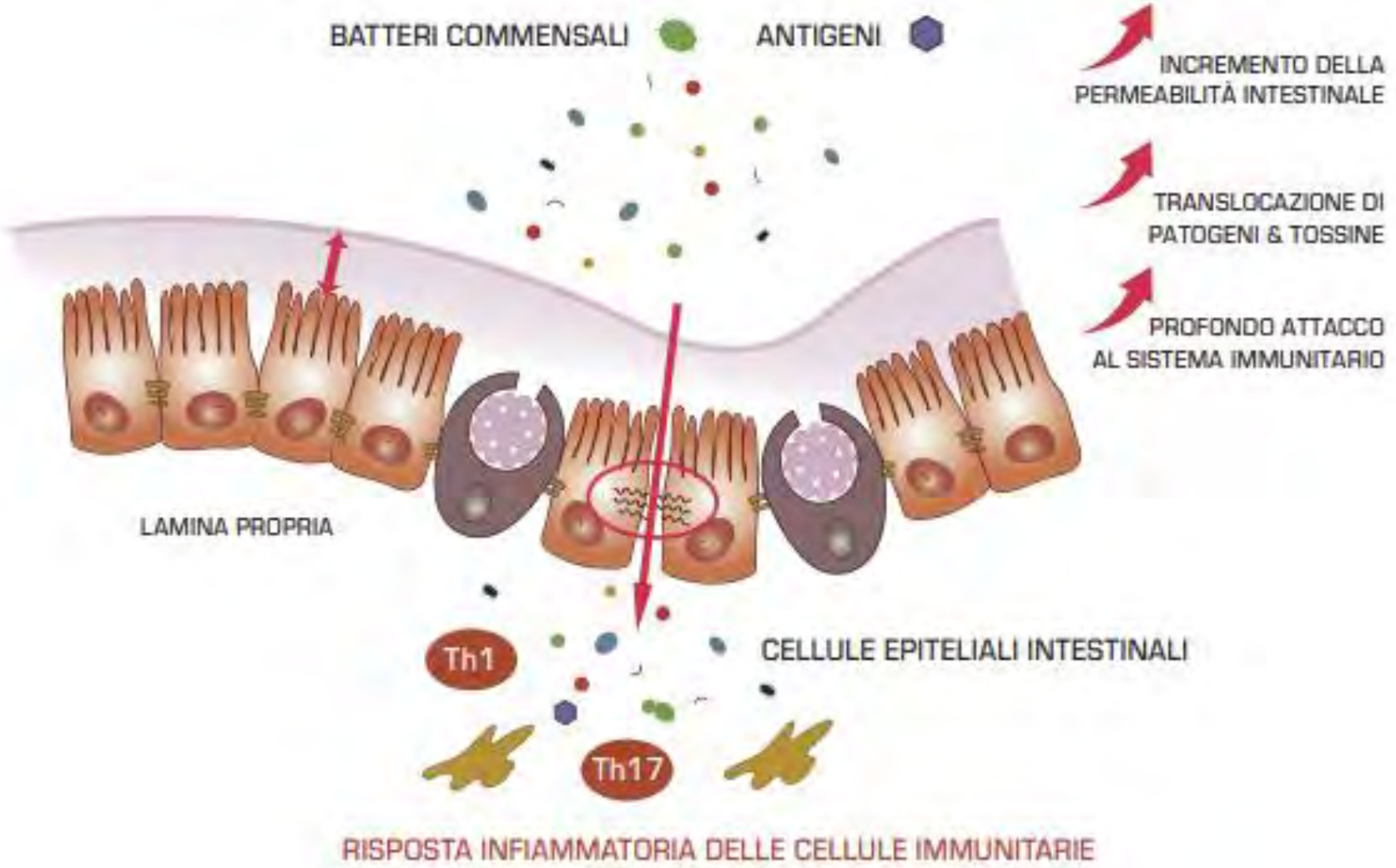
Alterata permeabilità GIT

Una *minima permeabilità del GIT c'è sempre*, ma il sistema immunitario è normalmente in grado di evitare che gli agenti patogeni causino danni.



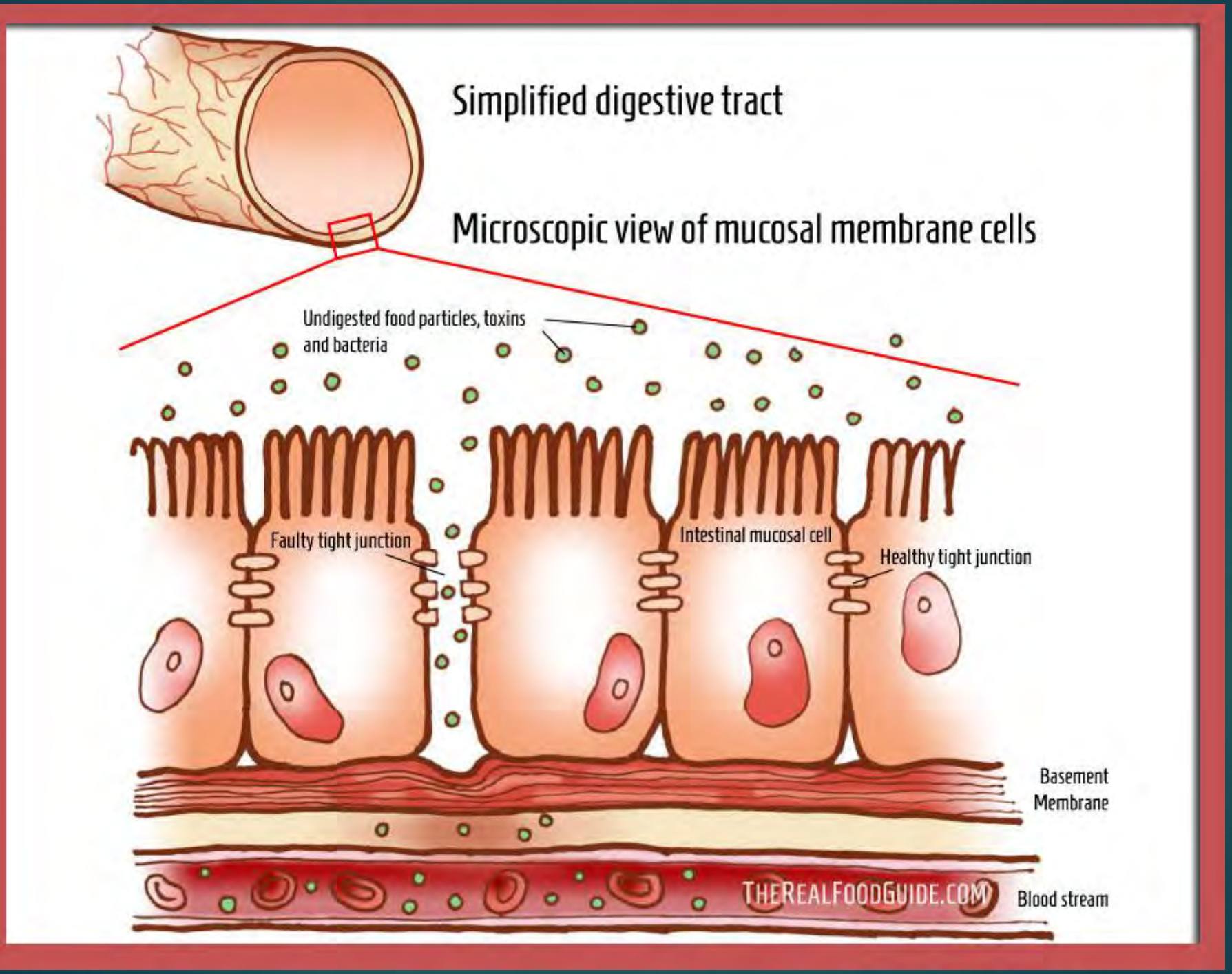
Un aumento della permeabilità può portare a pericolose reazioni infiammatorie locali e sistemiche.

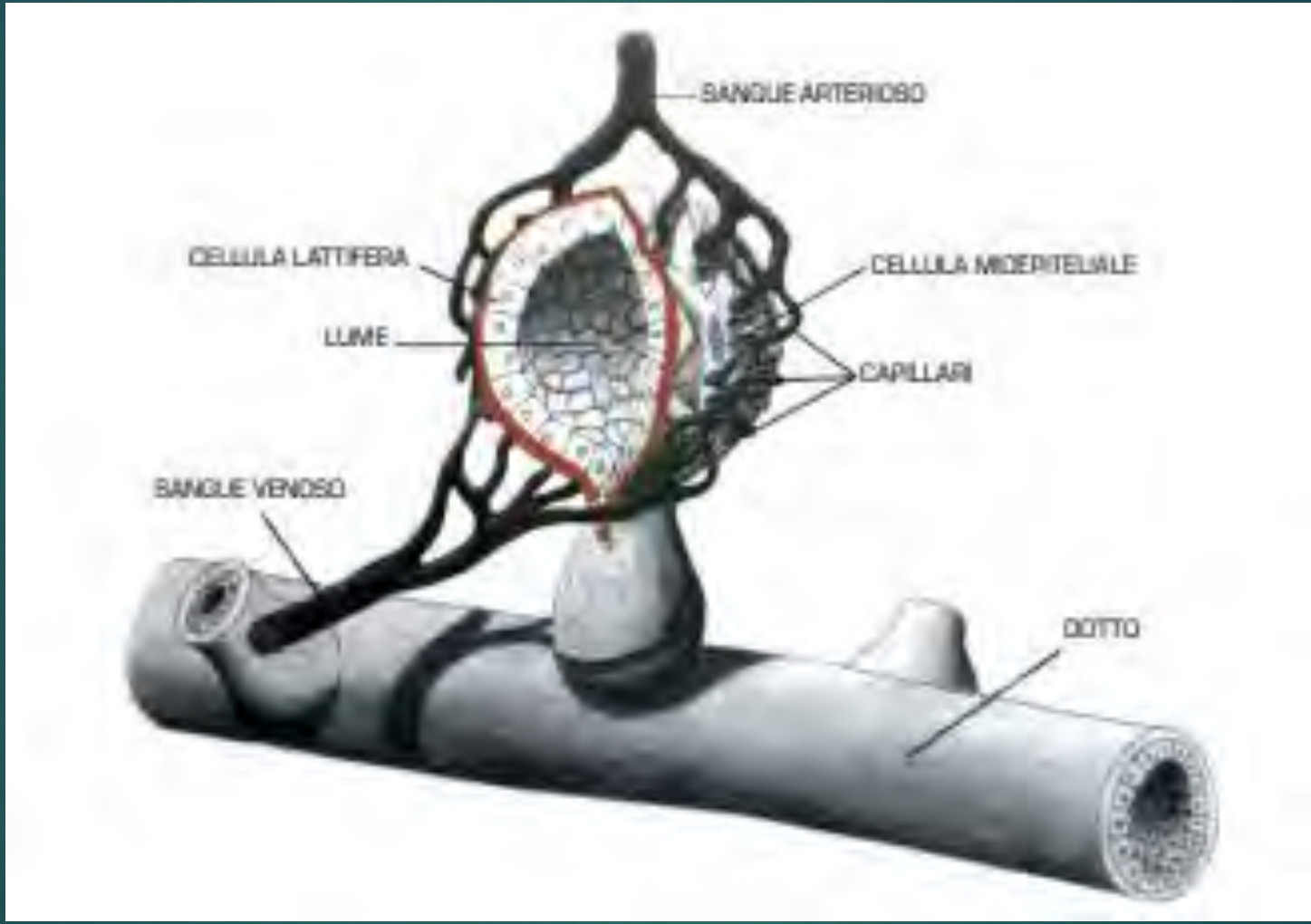
Una minima permeabilità intestinale del GIT vi è sempre, ma il ***sistema immunitario*** è normalmente in grado di evitare che gli agenti patogeni causino danni.



Patogenesi

Nelle mastiti discendenti, la sede primaria dell'infezione non è il tessuto mammario, ma altri distretti dell'organismo come il tratto intestinale (ma son solo); da lì, i microrganismi possono esser trasportati fino in sede mammaria attraverso la circolazione ematica, dove possono generare un'infezione secondaria.


Simplified digestive tract
Microscopic view of mucosal membrane cells
Undigested food particles, toxins and bacteria
Faulty tight junction
Intestinal mucosal cell
Healthy tight junction
Basement Membrane
Blood stream
THEREALFOODGUIDE.COM


SANGUE ARTERIOSO
CELLULA LATTIFERA
CELLULA MIOEPITELIALE
LUME
CAPILLARI
SANGUE VENOSO
DOTTO

Patogenesi delle mastiti discendenti.

Cosa possiamo fare?

a) Contrastare le cause (azione sugli enterobatteri patogeni)

b) Mitigarne gli effetti (azione antiinfiammatoria)

c) Stimolare la risposta immunitaria

d) Diminuire al permeabilità intestinale

e) Igiene rigorosa, salubrità degli alimenti, corretto razionamento

Cosa possiamo fare?

THECA PRECISION FEEDING

PHYTOFANS - T

MANGIME COMPLEMENTARE PER VACCHE DA LATTE

Bolo ruminale nutraceutico ad azione antiinfiammatoria, antimicrobica, antiparassitica, immunomodulatoria.

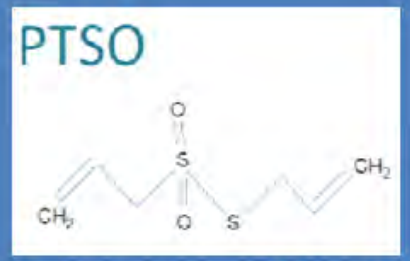
Sovente i ***disordini alimentari*** (cambiamento di razione, inserimento di nuovo alimento, foraggi e cereali mal conservati, eccessi di alcuni alimenti, etc.) alterano l'equilibrio del ***microbiota ruminale ed intestinale*** (dismicrobismo) con la produzione di ***endotossine*** (LPS).
In molti casi, negli alimenti sono presenti ***micotossine*** che acuiscono lo stato **tossicologico**.
Anche i ***parassiti*** come i coccidi e criptosporidi influiscono sulla funzionalità del tratto intestinale.

Indipendentemente da quale sia lo stimolo provocatore, vi è un potenziale aumento della ***permeabilità dell'epitelio gastro-intestinale*** per sopraggiunta situazione di lassità delle connessioni strette tra cellula e cellula (tight junction).

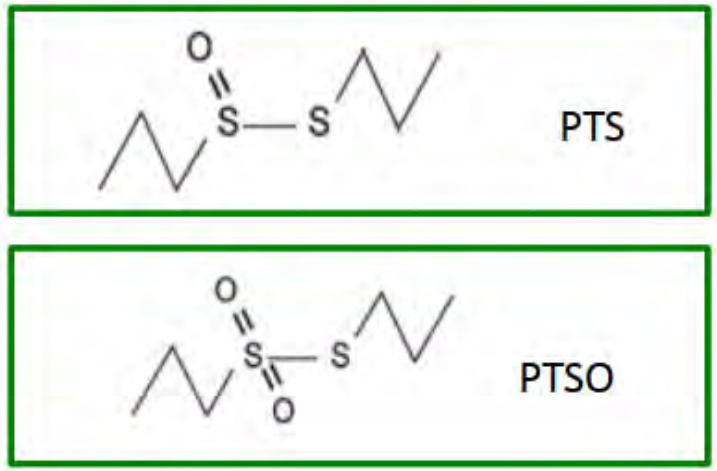
Questa maggior permeabilità permette il passaggio delle endotossine, micotossine ed altri metaboliti tossici alla membrana basale e al torrente ematico con una ***risposta infiammatoria*** che è fondamentalmente identica, generale ed aspecifica.

Organo solforati: due molecole ricavate dall'allicina

Propyl propane thiosulfonate



Propyl propane thiosulfinate



In chimica si definisce disolfuro una unità strutturale composta da una coppia di atomi di zolfo legati da un legame covalente.
L'anione disolfuro presenta formula S_2^{2-}

- Naturalmente presente in natura
- Brevettato
- Maggiore stabilità termica
- Standardizzato
- Tracciabile
- Antimicrobici ad ampio spettro
- Proprietà antiparassitarie
- Proprietà immuno-modulanti

Food Anal. Methods (2015) 8:916–921
DOI 10.1007/s12161-014-9952-1

High-Performance Liquid Chromatography Method for the Monitoring of the *Allium* Derivative Propyl Propane Thiosulfonate Used as Natural Additive in Animal Feed

Paloma Abad · Francisco J. Lara · Natalia Arroyo-Manzanares · Alberto Baños · Enrique Guillamón · Ana M. García-Campaña

Received: 21 May 2014 / Accepted: 29 July 2014 / Published online
© Springer Science+Business Media New York 2014

ugr | Universidad de Granada

Analytical Methods

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY

PAPER

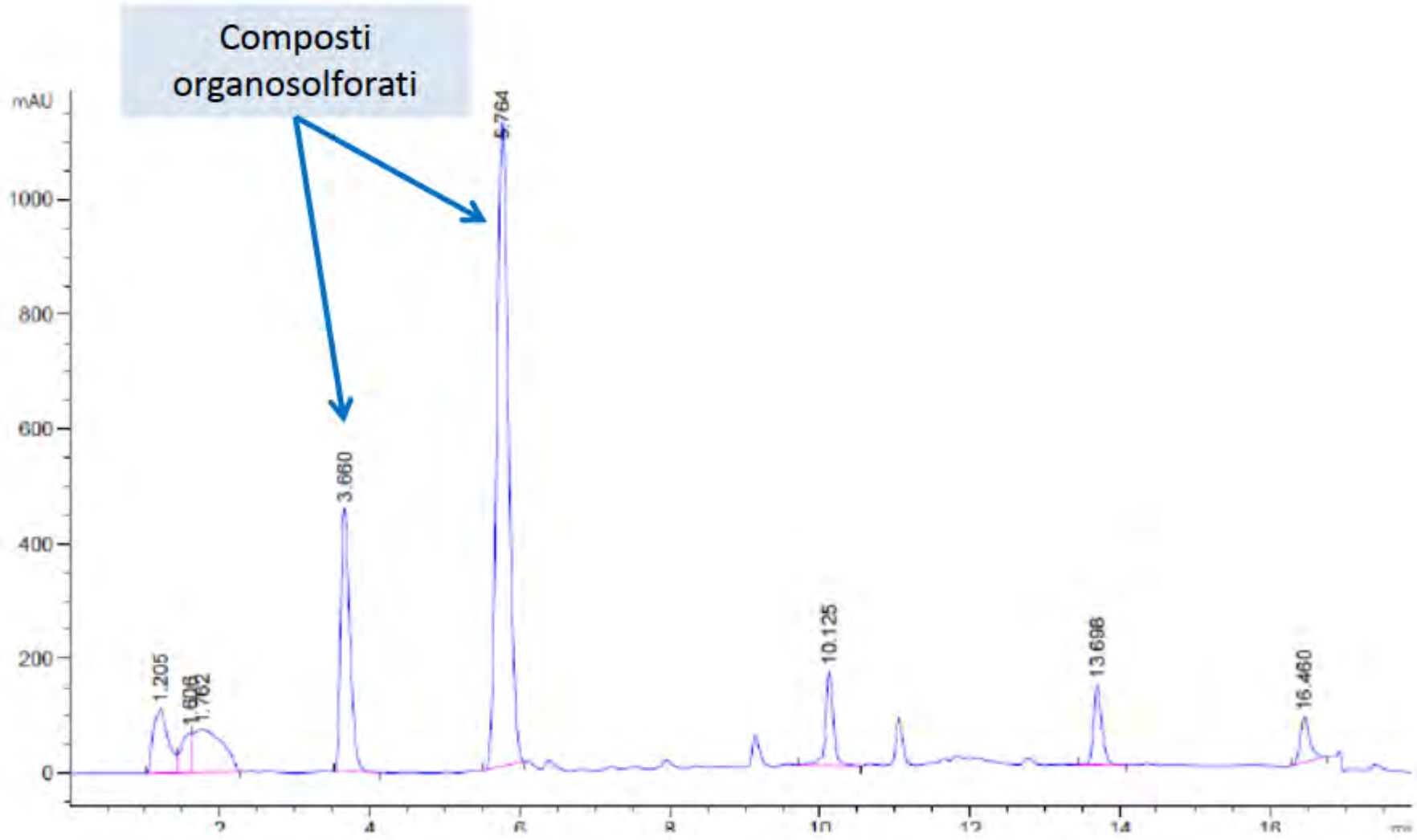
View Article Online
View Journal

CrossMark

Cite this: DOI: 10.1039/c5ay00219f

A rapid and simple UHPLC-ESI-MS/MS method for the screening of propyl propane thiosulfonate, a new additive for animal feed

Paloma Abad,[a] Natalia Arroyo-Manzanares*[b] and Ana M. García-Campaña[b]



Si osserva che il 95 % dei composti organosolforati sono PTS e PTSO, e che mantengono la loro attività a differenti temperature e per tutto il periodo di stoccaggio dichiarato.

(HPLC : 1)PTS : Propyl Propane Tiosulfonate 2) PTSO: Propyl propane Tiosulfinate)

PTS/PTSO Apps

US 20100035984A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**

Garcia Pareja et al.

(10) **Pub. No.: US 2010/0035984 A1**

(43) **Pub. Date: Feb. 11, 2010**

(54) **USE OF AN ANTIBACTERIAL COMPOUND WHICH IS DERIVED FROM ALLIACEAE, AS A NATURAL ADDITIVE IN ANIMAL FEED**

(75) Inventors: **Pilar Garcia Pareja**, Alhendin (Granada) (ES); **Armando Lara Cambil**, Alhendin (Granada) (ES); **Luis A. Rubio Sanmillan**, Alhendin (ES); **Eduarda Molina' Alcaide**, Alhendin (ES)

Correspondence Address:
Davidson, Davidson & Kappel, LLC
485 7th Avenue, 14th Floor
New York, NY 10018 (US)

(73) Assignee: **DMC Research Center, S.L.**, Ahendin (Granada) (ES)

(21) Appl. No.: **12/310,987**

(22) PCT Filed: **Sep. 24, 2007**

(86) PCT No.: **PCT/ES2007/000541**

§ 371 (c)(1), (2), (4) Date: **Mar. 13, 2009**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Sep. 27, 2006 (ES) P200602446

Publication Classification

(51) **Int. Cl.**
A61K 31/255 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **514/517**

(57) **ABSTRACT**

The invention relates to the use of an antibacterial compound, which is derived from alliaceae, as a natural additive in animal feed, intended as an antimicrobial agent in animal feed, and as an alternative, due to its antibacterial nature, to the use of antibiotics as growth promoters, proposing the use of the compound separately (purity greater than 95%), and encapsulated or supported on different inert materials or food coatings, and in that said compound preferably consists of propyl propylthiosulfinate and, in an alternative variant, of propyl propylthiosulfonate.

Abstract
The invention relative to the use of an antibatterical compound, which is derived from alliaceae, as a natural additive in animal feed, intended as an antimicrobial agent in animal feed, and as alternative, due to its antibacterial nature, to the use of antibiotics as grow promoters, proposing the use of the compound separately (purity greater than 95%), and encapsulated or supported on different inert materials of food coatings, and in that said compound preferably consist of propil propilthiosulfinate and, in alternative variant, of propyl propiltiosulfonate.

L'invenzione relativa all'uso di un composto antibatterico, derivato dalle alliacee, come additivo naturale nell'alimentazione animale, inteso come agente antimicrobico, e in alternativa, per la sua natura antibatterica, all'uso di antibiotici come promotori di crescita, proponendo l'uso del composto in purezza (con purezza superiore al 95%), e/o incapsulato o supportato su diversi materiali inerti di rivestimenti alimentari, e in quanto detto composto è preferibilmente costituito da propil propane thiosulfinato e, in variante alternativa, (insieme al) propil propane thiosulfonato.

- **Legal definition:** Flavour agent for use in animal feed for all species.
- Its **active ingredients** are standardized, homogenized: each batch has the same active content. This is only achieved with a high quality control and is the guarantee of the repeatability of the results.
- **Stable product** with high thermal resistance
- Long shelf life
- Manufactured under the **ISO 9000** and **FAMI QS** certification

1. MODULATION OF THE MICROBIOTA:

1. It is a product that modulates the intestinal / ruminal flora:
   - Reduces number of Enterobacteriaceae (E. coli, Salmonella) ->lower incidence of diseases
   - Maintains or increases the number of beneficial bacteria (lactobacilli, bifidobacteria)> better use of nutrient energy
2. The effect on the flora results in the improvement of the animal's immune system capacity to face challenges (infections, stress).
   - The intestinal mucosa is responsible for 70% of the immune response, any alteration of the mucosa has effects on health and productivity
3. As a consequence of the better mucosal state, there is a direct relationship between the use of the product and the improvement of animal performance. That is, animals improve their zootechnical performance.

Funzioni del PST e PSTO

1) MODULAZIONE DEL MICROBIOTA

a) È un prodotto che modula la flora intestinale/ruminale:
- riduce il numero di Enterobacteriaceae (E. coli, Salmonella, etc..)
- mantiene o aumenta il numero di batteri benefici (lattobacilli, bifidobatteri)
- migliore utilizzo dell'energia dei nutrienti

b) L'effetto sulla flora si traduce nel miglioramento della capacità del sistema immunitario ad affrontare azioni stressorie (infezioni, dismicrobismi, amine biogene, endotossine, etc..). La mucosa intestinale è responsabile del 70% della risposta immunitaria, qualsiasi alterazione della mucosa ha effetti sulla salute e sulla produttività.

c) Come conseguenza del migliore stato della mucosa, esiste una relazione diretta tra l' uso del prodotto e il miglioramento delle prestazioni produttive e riproduttive delle vacche.

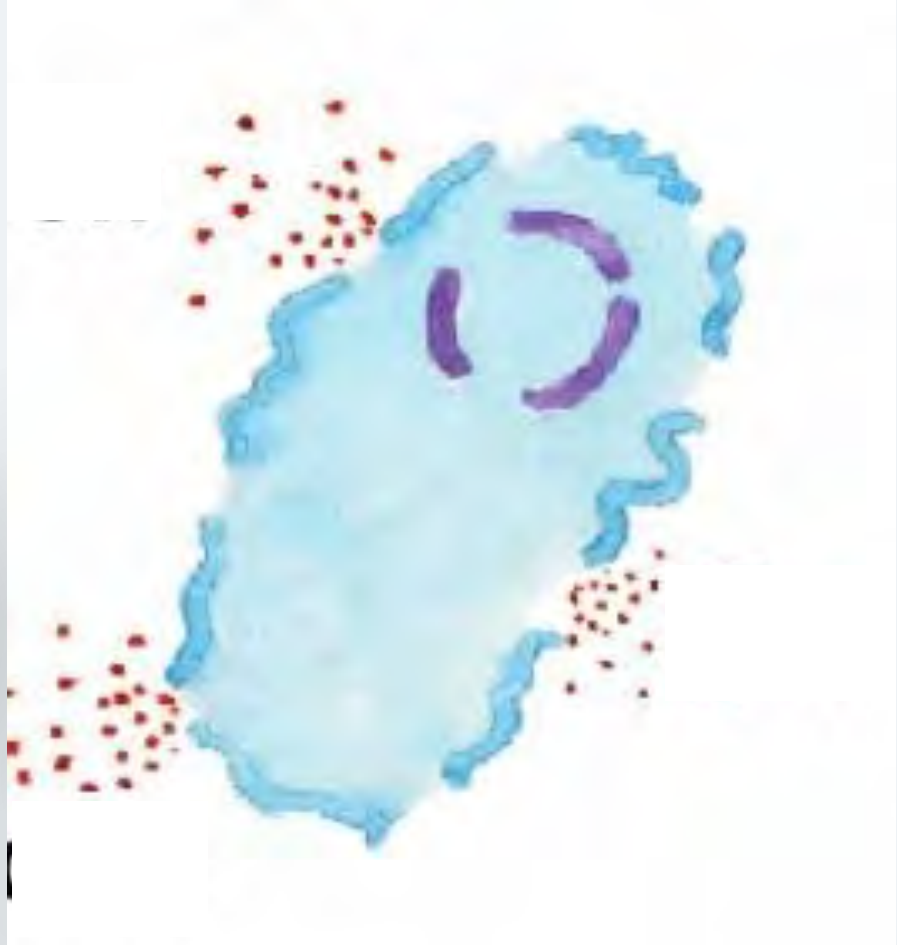
2. ANTIMICROBICO NATURALE

- Ad alte concentrazioni esercita un effetto antimicrobico diretto nei processi acuti
- Aiuta a controllare e prevenire i processi infettivi intestinali di diversa eziologia: Batteri Gram-positivi e Gram-negativi, Protozoi, coccidiosi e altre infestazioni intestinali , Micosi

3. MODULAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

- A basse concentrazioni esercita un effetto immunomodulatore
- Azione anti-infiammatorio (Inibisce la genesi delle citochine pro-infiammatorie)
- Immunopotenziatore (maggiore efficienza nei processi vaccinali)
- Maggiore resistenza alle infezioni virali

Meccanismo d'azione



Battericida

- Alterazione permeabilità di membrana (gruppi tiolici) apertura pori e lisi cellulare
- Inibizione delle vie metaboliche che coinvolgono la Cisteina e i gruppi disolfuro (Cistina).

Modulazione del macrobiota intestinale

Miglioramento della capacità del sistema immunitario di affrontare dismicorbismi, infezioni batteriche,

Patogenesi delle mastiti discendenti.
Cosa possiamo fare?

a) Contrastare le cause (azione sugli enterobatteri patogeni)

b) Mitigarne gli effetti (azione antiinfiammatoria)

c) Stimolare la risposta immunitaria

d) Diminuire al permeabilità intestinale

e) Igiene rigorosa, salubrità degli alimenti, corretto razionamento

UNIVERSITÀ CATTOLICA del Sacro Cuore

Servono sistemi di controllo nella tarda gestazione per sorprendere cause di infiammazione (e calo DMI)

Patogeni

Stress termico

Trauma/Lesioni

Parassiti

Stress Ossidativo

Eccessiva attività

"malattia"

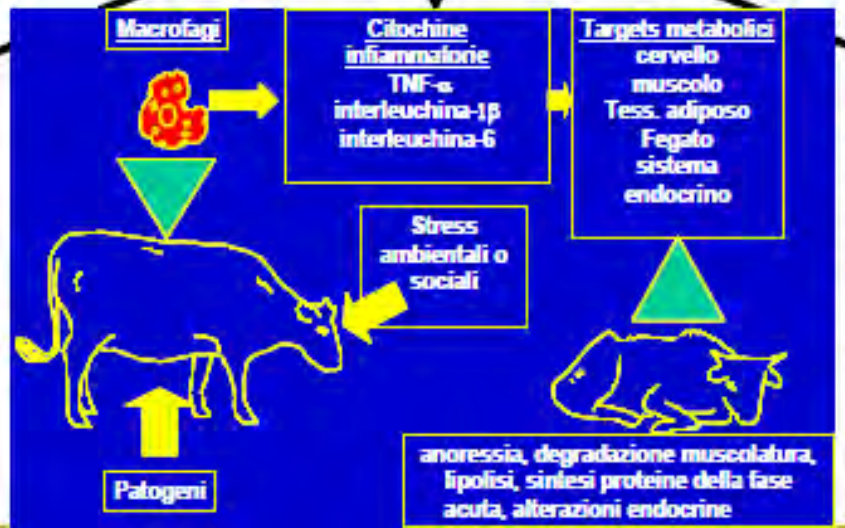
↕

infiammazione (IL1, IL6, TNFα)

Anche Nutrizionale:

- deficienza/eccessi
- intossicazione (i.e. micotossine)
- disordini digestivi
- carenza di nutrienti anti-infiammatori

Responsabile di un ampio range di effetti negativi (dalla lieve infiammazione alla malattia)



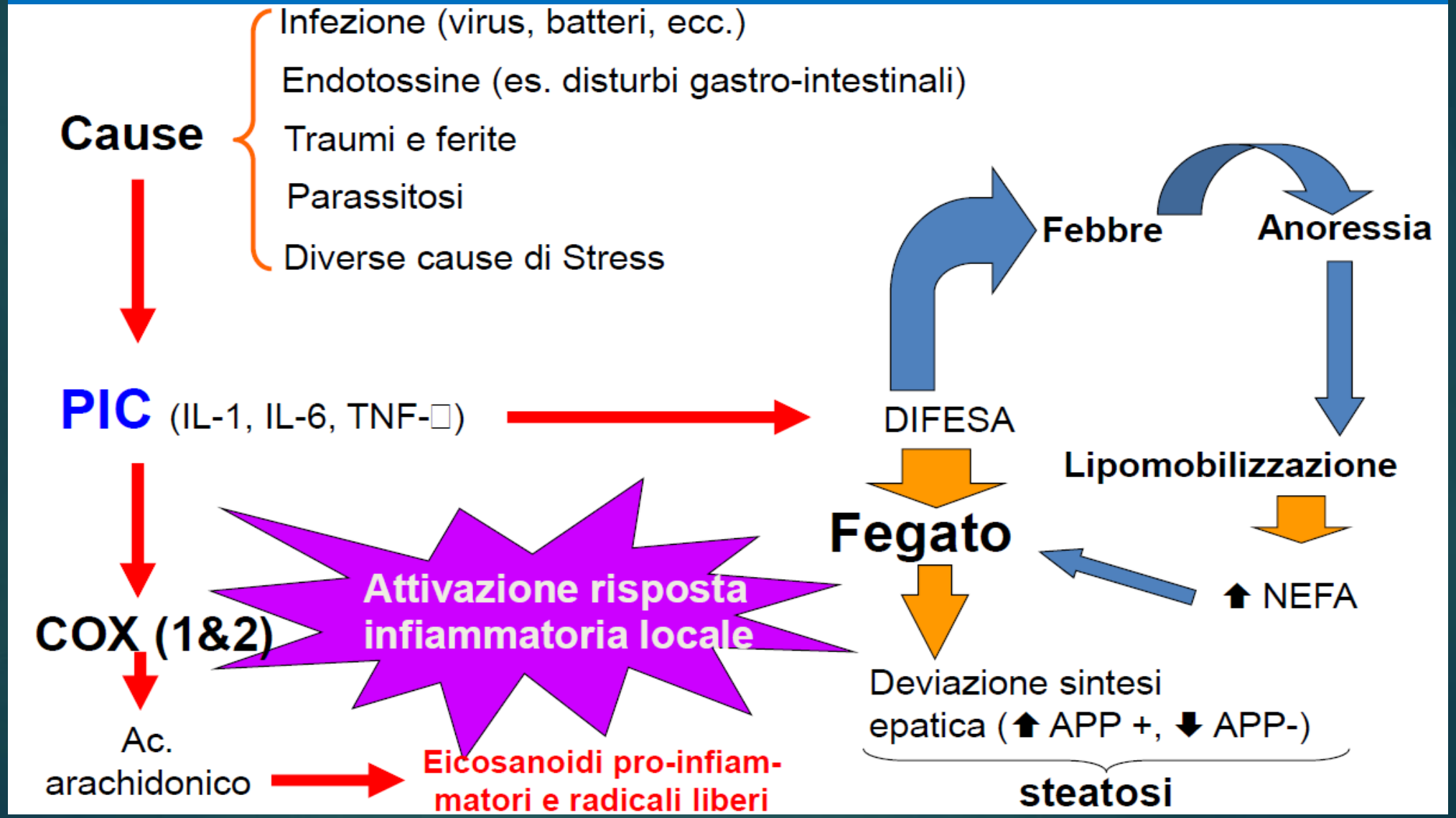
Sintomi fisici: es. febbre, danno tissutale, dolore

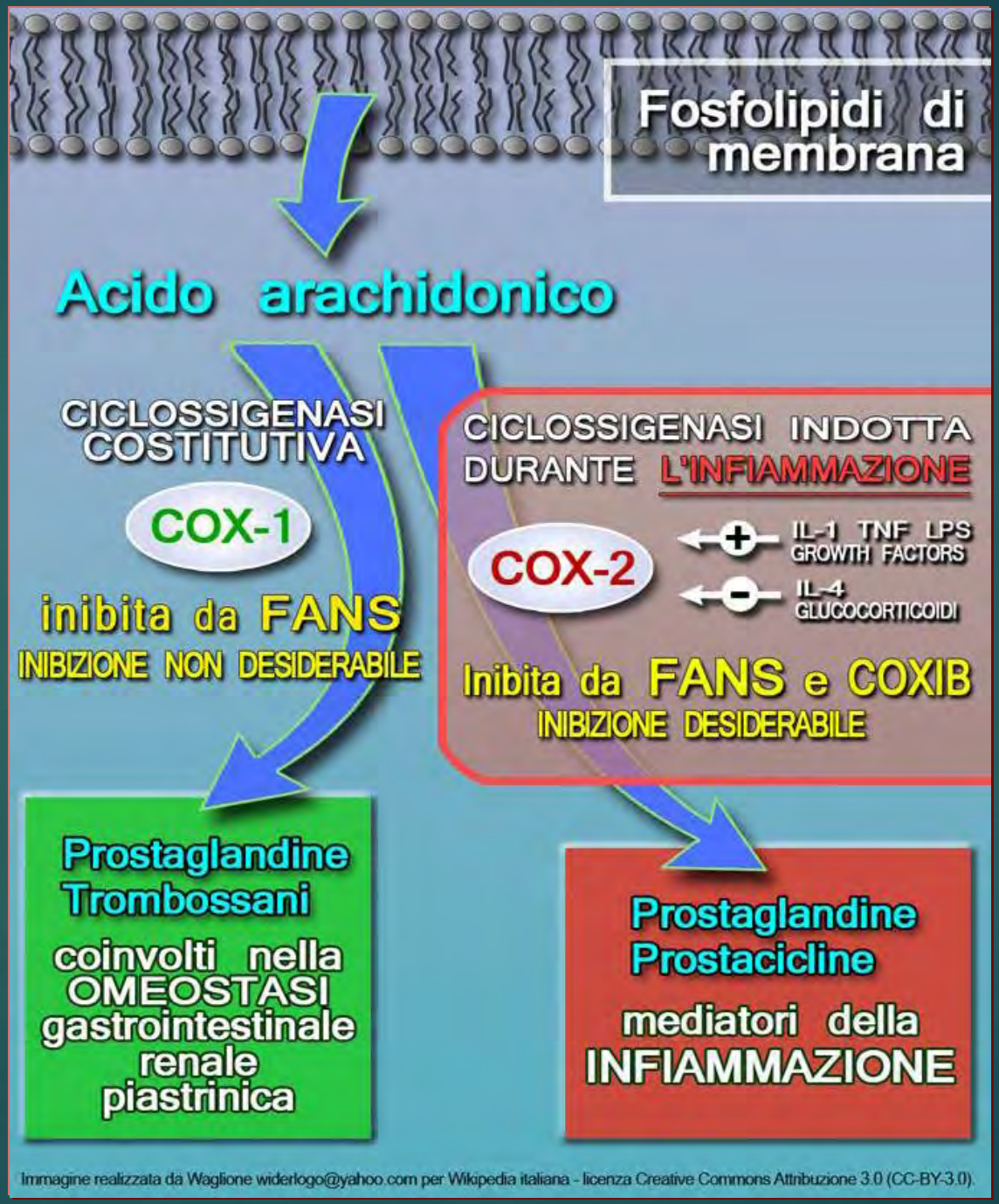
(Pelo brutto, dimagramento eccessivo)

(Johnson and Finck, 2001)

Sintomi psichici: es. perdita di interesse per l'ambiente, depressione, irritabilità, lievi disordini cognitivi (Dantzer et al., 2008)

Rilascio di Citochine Pro Infiammatorie (PIC) da parte dei monociti-macrofagi
Produzione degli Eicosanoidi (prostaglandine,, tromboxani, leucotreni, fattore di attivazione delle piastrine) da parte della COX e LOX a partire dall'acido arachidonico derivato dal rilascio dei grassi di membrana (ω-6)




Fosfolipidi di membrana
Acido arachidonico
CICLOSSIGENASI COSTITUTIVA
COX-1
inibita da FANS
INIBIZIONE NON DESIDERABILE
CICLOSSIGENASI INDOTTA DURANTE L'INFIAMMAZIONE
COX-2
IL-1 TNF LPS GROWTH FACTORS
IL-4 GLUCOCORTICOIDI
Inibita da FANS e COXIB
INIBIZIONE DESIDERABILE
Prostaglandine
Trombossani
coinvolti nella OMEOSTASI gastrointestinale renale piastrinica
Prostaglandine
Prostacicline
mediatori della INFIAMMAZIONE
Immagine realizzata da Waglione widerlogo@yahoo.com per Wikipedia italiana - licenza Creative Commons Attribuzione 3.0 (CC-BY-3.0).

In molti casi
la reazione difensiva infiammatoria di fase acuta supera largamente le necessità reali locali di risposta agli insulti, producendo essa stessa un danno.

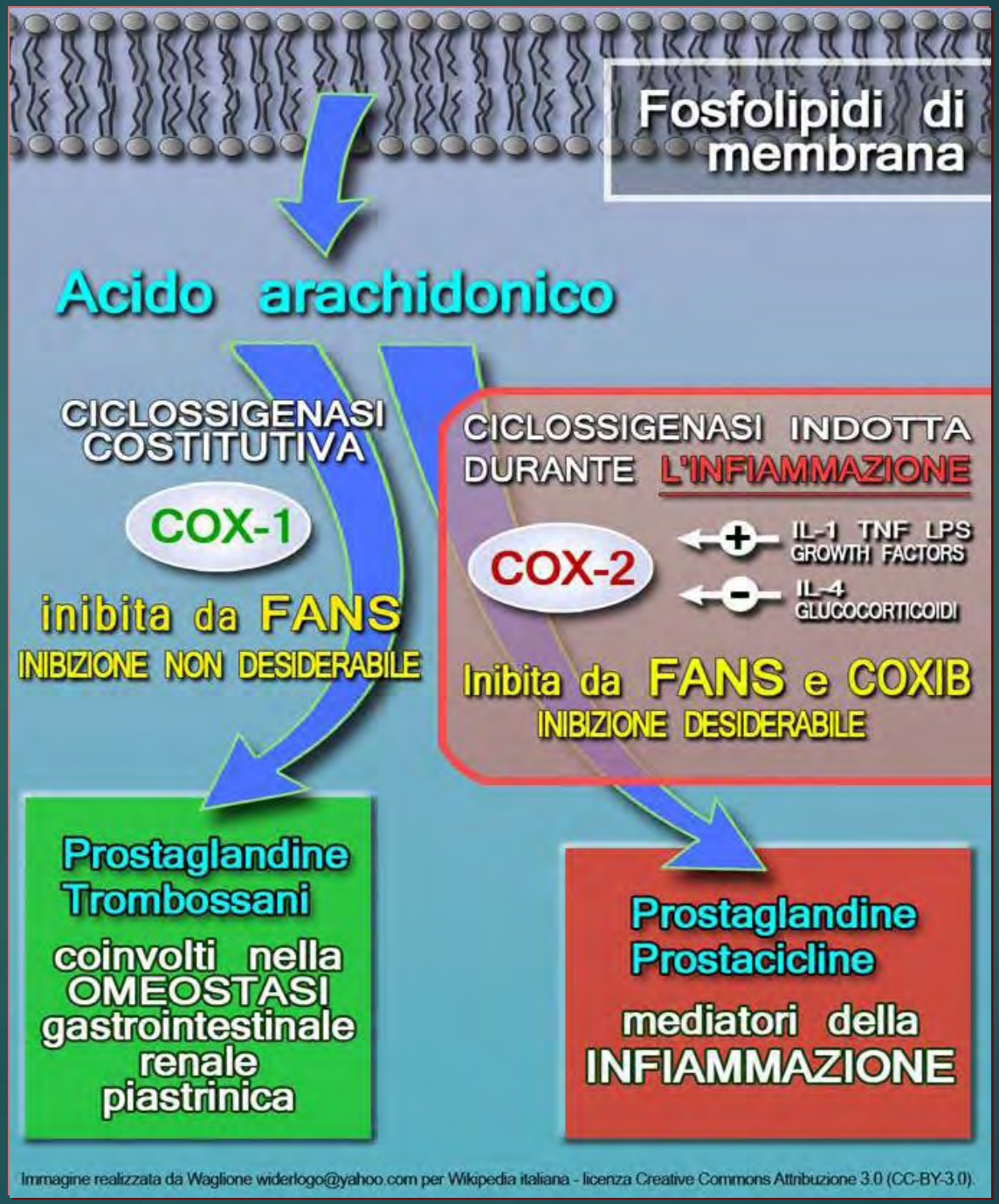
Da sempre l'infiammazione è curata con l'uso dei corticosteroidi o loro derivati (cortisonici), i quali hanno effetto di deplezione sui leucociti con riduzione delle normali difese organiche immunitarie del soggetto interessato

E’ invece fondamentale che il trattamento anti-infiammatorio riduca gli effetti locali e generali dell’infiammazione ma lasciando inalterata la capacità di risposta immunitaria.

Per questa ragione, negli ultimi anni, sono stati utilizzati con successo, svariati agenti di natura chimica (ac. acetilsalicilico, nimesulide..etc) appartenenti alla categoria degli anti-infiammatori non steroidei: FANS.

Questi ultimi, inibendo gli enzimi ciclossigenasi e lipossigenasi sono in grado di bloccare la cascata dell'acido arachidonico impedendo la produzione di prostaglandine e leucotreni modulando il susseguente processo infiammatorio.

Il blocco totale delle ciclossigenasi 1e 2 porta all'inibizione della produzione delle prostaglane, comprese quelle ad effetto protettivo della mucosa gastrica.


Fosfolipidi di membrana
Acido arachidonico
CICLOSSIGENASI COSTITUTIVA
COX-1
inibita da FANS
INIBIZIONE NON DESIDERABILE
CICLOSSIGENASI INDOTTA DURANTE L'INFIAMMAZIONE
COX-2
IL-1 TNF LPS GROWTH FACTORS
IL-4 GLUCOCORTICOIDI
Inibita da FANS e COXIB
INIBIZIONE DESIDERABILE
Prostaglandine
Trombossani
coinvolti nella OMEOSTASI gastrointestinale renale piastrinica
Prostaglandine
Prostacicline
mediatori della INFIAMMAZIONE
Immagine realizzata da Waglione widerlogo@yahoo.com per Wikipedia italiana - licenza Creative Commons Attribuzione 3.0 (CC-BY-3.0).

La ricerca ha così portato allo studio e alla genesi dei FANS di ultima generazione, in grado di bloccare la ciclossigenasi 2 , responsabile dell'attivazione del processo infiammatorio, lasciando invece attiva la ciclossigenasi 1 aventi funzioni protettive.

FANS di ultima generazione:
sono principi attivi per lo più costituiti da acidi organici, flavonoidi, terpeni, polifenoli, etc. presenti in alcune specie vegetali: Echinacea, Ginko biloba , Eleuterococco, Spirea ulmaria, Salix alba, Boswellia serrata, Aloe arboresens, Verbena, e molte altre.

Patogenesi delle mastiti discendenti.
Cosa possiamo fare?

a) Contrastare le cause (azione sugli enterobatteri patogeni)

b) Mitigarne gli effetti (azione antiinfiammatoria)

c) Stimolare la risposta immunitaria

d) Diminuire al permeabilità intestinale

e) Igiene rigorosa, salubrità degli alimenti, corretto razionamento

PHYTOFANS - T

MANGIME COMPLEMENTARE PER VACCHE DA LATTE

THECA PRECISION FEEDING

Bolo ruminale nutraceutico ad azione antiinfiammatoria, antimicrobica, antiparassitica, immunomodulatoria.

Sovente i ***disordini alimentari*** (cambiamento di razione, inserimento di nuovo alimento, foraggi e cereali mal conservati, eccessi di alcuni alimenti, etc.) alterano l'equilibrio del ***microbiota ruminale ed intestinale*** (dismicrobismo) con la produzione di ***endotossine*** (LPS).
In molti casi, negli alimenti sono presenti ***micotossine*** che acuiscono lo stato **tossicologico**.
Anche i ***parassiti*** come i coccidi e criptosporidi influiscono sulla funzionalità del tratto intestinale.

Indipendentemente da quale sia lo stimolo provocatore, vi è un potenziale aumento della ***permeabilità dell'epitelio gastro-intestinale*** per sopraggiunta situazione di lassità delle connessioni strette tra cellula e cellula (tight junction).

Questa maggior permeabilità permette il passaggio delle endotossine, micotossine ed altri metaboliti tossici alla membrana basale e al torrente ematico con una ***risposta infiammatoria*** che è fondamentalmente identica, generale ed aspecifica.

PHYTOFANS - T

MANGIME COMPLEMENTARE PER VACCHE DA LATTE

Cosa possiamo fare?

In alcune specie vegetali sono presenti dei principi attivi (ingredienti funzionali) costituiti per lo più da acidi organici, flavonoidi, terpeni, etc., aventi significato di un primordiale meccanismo di difesa.
É possibile utilizzare questi principi attivi sotto forma di estratti vegetali titolati, standardizzati e tracciabili per:

- modulare la risposta infiammatoria
- coadiuvare un'azione antiparassitaria e antimicotica
- favorire un'azione antimicrobica patogena ad ampio spettro
- stimolare i meccanismi delle difese immunitarie
- incrementare la resistenza a infezioni virali

Posizionamento

Utilizzare un bolo in presenza di:

- stati infiammatori della mammella (coaguli / cellule somatiche nel latte)
- tossicosi digestive / alimentari
- Infiammazioni primarie delle vie respiratorie
- infiammazioni o flogosi nel cheratogeno del piede
- stress termici e infiammazioni generiche
- stati infiammatori dell'apparato riproduttivo

Vacche trattate, a tutt'oggi, con PHYTOFANS ?

Buona lattazione a tutti!