FIZJOLOGIA I PATOLOGIA ROZRODU ORAZ SZTUCZNE UNASIENIANIE

ANDRZEJ LEDWOŻYW, WŁODZIMIERZ KOZAK, ADAM KĄDZIOŁKA

Udział prostanoidów w procesach rozrodu

Zakład Patofizjologii Instytutu Nauk Fizjologicznych Wydziału Weterynaryjnego AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Jednym z procesów, w których prostanoidy mają istotne znaczenie jest rozród. Prostanoidy są syntetyzowane w macicy i transportowane przez krew do jajnika, gdzie powodują lizę ciałka żółtego i wyzwalanie komórki jajowej z pęcherzyka Graafa (34). Prócz tego wywierają działanie kurczące na mięsień macicy, wywierają dwufazowy efekt (zależny od stężenia) kurcząc okrężną mięśniówkę gładką izolowanego jajowodu (29). Pęknięcie pęcherzyka następuje w wyniku bezpośredniego działania prostaglandyn, a nie zależy od jego dojrzałości lub stopnia luteinizacji (3). Zawartość prostaglandyn w jajniku zmienia się w trakcie jego cyklu. W czasie pre- i postowulacji stężenie prostaglandyn z serii E (PGE) i z serii F (PGF) znacznie wzrasta. U kur niosek stężenia PGE i PGF są znacznie podwyższone w osoczu przed i w czasie owipozycji (28). Niedojrzałe płciowo loszki, którym wprowadzono domięśniowo gonadotropinę ciężarnych klaczy (PMSG) i gonadotropinę kosmówkową (HCG) celem wywołania owulacji, wykazały w płynie pęcherzykowym po owulacji wzrost stężenia PGE i PGF. Aspiryna i indometacyna hamują owulację przez zatrzymanie syntezy prostaglandyn. Efekt ten może być zniesiony wprowadzeniem prostaglandyn egzogennych. Carlson i wsp. (9) wykazali, że syntezę hormonu luteinizującego (LH) regulują prostaglandyny. Stężenie $PGF_{2\alpha}$ w pęcherzyku wzrasta po podaniu LH i osiąga maksimum na krótko przed owulacją. Także podczas owulacji w osoczu wzrasta ilość $PGF_{2\alpha}$, co jest wynikiem wzmożonej syntezy w jajniku. Także Akinlosotu i wsp. (2) potwierdzili, że wpływ LH na proces owulacji zachodzi za pośrednictwem prostaglandyn.

U ludzi brak wyraźnych zwiastunów w postaci zmian pomiędzy estrogenami a progesteronem i wzrostem poziomu prostaglandyn w osoczu krwi. Niemniej jednak istnieją poważne dowody na to, że głównym czynnikiem stymulującym rozpoczęcie porodu jest mechanizm związany z biosyntezą prostaglandyn.

$PGF_{2\alpha}$ i PGE_2 wprowadzone dożylnie powodują przerwanie ciąży w każdym okresie, a nie tak, jak czyni to oksytocyna, w terminie zbliżającego się porodu (4). Także inhibitory syntezy prostaglandyn, przy stałym ich stosowaniu, zapobiegają przedwczesnemu porodowi i wydłużają okres ciąży (22). W badaniach nad syntezą prostaglandyn w macicy istnieją przypuszczenia, że zasadniczym miejscem syntezy $PGF_{2\alpha}$ jest nabłonek macicy i prostaglandyny dostają się do mięśniówki macicy drogą dyfuzji z wyścielającego nabłonka. Dalsze badania wykazały, że nabłonek jest głównym źródłem $PGF_{2\alpha}$. Natomiast komórki gładkie mięśniówki produkują głównie prostacyklinę (PGI_2), obok mniejszych ilości $PGF_{2\alpha}$. „Endometrium" wykorzystuje do syntezy prostaglandyn kwas arachidonowy zawarty nie tylko w komórkach nabłonków, lecz także w owodni i omoczni (18). Dodatkowym źródłem prostaglandyn jest szyjka macicy, syntetyzująca głównie PGE_2 i PGI_2. Produkcję prostaglandyn w macicy stymulują estrogeny, hamuje zaś progesteron. Zwiększona produkcja sterydów nadnerczowych w pewnym etapie rozwojowym płodu powoduje w łożysku intensywne przesunięcie z syntezy progesteronu na korzyść syntezy estrogenów i w konsekwencji znaczną syntezę prostaglandyn. Doświadczalnie wykazano, że uwalnianie prostaglandyn nawet w czasie porodu można zahamować przez zablokowanie wydzielania adrenaliny lub hormonów przysadki płodu, zatrzymaniem syntezy progesteronu działając trilostonem lub estrogenami. Zahamowanie uwalniania prostaglandyn z „endometrium" w fazie lutealnej jest u naczelnych czynnikiem niezbędnym do utrzymania ciąży. Stałe wydzielanie progesteronu przez ciałko żółte jest częścią mechanizmu hamującego produkcję prostaglandyn (11). Istnieją jednak przypuszczenia, że odgrywają tu rolę i inne czynniki. Stwierdzono bowiem, że stężenia $PGF_{2\alpha}$ i PGE_2 w „endometrium" we wczesnych okresach ciąży są niższe niż w fazie lutealnej. Także w przypadkach ciąży pozamacicznej macica zawiera takie same ilości prostaglandyn jak „endometrium" w czasie ciąży fizjologicznej, co sugeruje, że hamujący wpływ ciąży nie zależy od bezpośredniego kontaktu płodu z „endometrium". Ponieważ wszystkie badane ciąże pozamaciczne były ciążami jajowodowymi, możliwe jest, że czynnik wydzielany przez płód może przechodzić z jajowodu do jamy macicy drogą bezpośrednią, nie zaś naczyniami krwionośnymi (1).

Fizyczne uszkodzenie doczesnej lub błon płodowych w następstwie stosowania narzędzi chirurgicznych, lub różnych środków drażniących jest silnym stymulatorem syntezy prostaglandyn i inicjuje poród lub poronienie. Także niedotlenienie doczesnej lub jej kwasica są czynnikami pobudzającymi poród. Silnymi aktywatorami syntezy prostaglandyn są także czynniki hormonalne, jak estrogeny (9), oksytocyna, angiotensyna II, bradykinina, katecholaminy i melatonina (24).

Działanie prostaglandyn na kurczliwe białka mięśni gładkich odbywa się za pośrednictwem wzmożenia transportu jonów Ca^{++} przez błony komórkowe. PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ uwalniają Ca^{++} z mikrosomów „miometrium". $PGF_{2\alpha}$ stymuluje przechodzenie jonów Ca^{++} do wnętrza komórki. Wzmożony wpływ Ca^{++} do komórki pobudza z kolei syntezę prostaglandyn przez aktywację fosfolipazy A_2 Ca^{++} — zależnej, uwalniającej kwas arachidonowy z fosfolipidów.

Uwalnianie PGE_2 z owodni jest czynnikiem warunkującym syntezę $PGF_{2\alpha}$ w doczesnej, która inicjuje poród (21). Zmiany biochemiczne zachodzące w otwierającej się szyjce macicy przypominają zmiany zachodzące w czasie procesu zapalnego (23). Patologiczne cechy zapalnej odpowiedzi narządu są uzależnione od metabolicznego szlaku przemian kwasu arachidonowego, a tym samym od syntezy prostanoidów. U owcy wywołano otwarcie szyjki macicy dotętniczym wlewem $PGF_{2\alpha}$, zaś zahamowanie syntezy prostaglandyn i rozszerzenie szyjki macicy kwasem meklofenamowym (26).

Czynne ciałko żółte jest niezbędne do utrzymania ciąży, a wywołanie luteolizy u ciężarnych samic prowadzi w każdym przypadku do resorpcji płodu lub jego poronienia, zależnie od stopnia zaawansowania ciąży (17). Zatem może to stanowić stosowną metodę likwidowania niepożądanej ciąży u zwierząt. Wstrzyknięcie $PGF_{2\alpha}$ hamuje sekrecję progesteronu przez ciałko żółte (7). U suk wywołano luteolizę i poronienie 3—5 wstrzyknięciami $PGF_{2\alpha}$ w dawce 250 μg/kg między 25 a 30 dniem ciąży (10). Powtarzane iniekcje $PGF_{2\alpha}$ od dnia owulacji, zapobiegają tworzeniu się ciałka żółtego u klaczy (13). Dożylna infuzja $PGF_{2\alpha}$ (300 μg) w ciągu 6 godzin u suk w „metaestrus" wywołuje znaczne obniżenie poziomu progesteronu w osoczu. Luteolityczny efekt $PGF_{2\alpha}$ zależy raczej od czasu trwania infuzji, niż całkowitej dawki. Wykazano, że ciałko żółte suki nie jest wrażliwe na luteolityczne działanie $PGF_{2\alpha}$ przed 25 dniem cyklu (30).

U krów cykl jajnikowy wynosi 20—21 dni. Zasadniczym warunkiem powrotu cyklu płciowego jest regresja ciałka żółtego. Luteolityczny efekt pęcherzyków Graafa ujawnia się po 15 dniu cyklu, co potwierdza hipotezę, że pęcherzyki inicjują regresję ciałka żółtego. Jakkolwiek pęcherzyki Graafa regulują luteolizę, ostateczny czynnik wydzielany jest przez macicę. Estrogeny skracają czas przeżywania ciałka żółtego pod warunkiem podania ich w fazie lutealnej cyklu (14). Luteolityczne działanie estrogenów zachodzi za pośrednictwem $PGF_{2\alpha}$ syntetyzowanej w macicy. Luteolityczne działanie $PGF_{2\alpha}$ u bydła znane jest od dawna (33). Fairclough i wsp. (16) stwierdzili, że luteolizie zapobiec można w 16 dniu cyklu przez bierne uodpornienie za pomocą surowicy przeciw $PGF_{2\alpha}$. Luteolitycznemu działaniu tej prostaglandyny u jałówek zapobiec można między 14 a 21 dniem cyklu podaniem indometacyny. Także dożylna iniekcja estradiolu w 13 dniu cyklu (3 mg) powoduje wzrost poziomu $PGF_{2\alpha}$ w osoczu oraz w popłuczynach z macicy (6).

Synteza i metabolizm $PGF_{2\alpha}$ w macicy w odpowiedzi na PGE_2 są dość dobrze poznane. Stwierdzono, że maksymalna synteza $PGF_{2\alpha}$ w macicy następuje w 6 godzin po iniekcji PGE_2, w surowicy zaś najwyższe jej stężenie pojawia się po 3 godzinach. Sugeruje to, że poziom $PGF_{2\alpha}$ w surowicy może być użyty jako wskaźnik produkcji prostaglandyn w macicy (19).

Wykazano, że luteoliza u bydła zachodzi drogą miejscową, żylno-tętniczą, obejmującą żyły drenujące macicę i tętnicę jajnikową. Główna gałąź żyły jajnikowej i tętnica jajnikowa są drogami przechodzenia czynnika luteolitycznego z macicy do jajnika. Obecność płodu zmienia czynność ciałka żółtego w 17 dniu ciąży (27), a jego antyluteolityczne działanie polega na stabilizacji lub redukcji wytwarzania $PGF_{2\alpha}$ przez błonę śluzową macicy.

Przedstawione wyniki wskazują, że krowy nie zapłodnione wchodzą w cykl jajnikowy, zaś krowy zapłodnione wchodzą w cykl ciążowy, a kluczowym momentem skierowania procesu fizjologicznego w jedną, bądź drugą stronę, jest stan ciałka żółtego. Aby zrozumieć ten proces należy ustalić w jakim stopniu produkcja prostaglandyn w „endometrium" różni się w cyklu jajnikowym i ciążowym. Błona śluzowa macicy krów z cyklem jajnikowym produkuje więcej $PGF_{2\alpha}$ niż krów ciężarnych. Podobnie przedstawia się poziom $PGF_{2\alpha}$ w osoczu. Stężenia PGE_2 w obydwu grupach zwierząt nie różnią się istotnie. Wykazano, że „endometrium" bydła metabolizuje $PGF_{2\alpha}$ do 15-keto-13,14-dihydro-$PGF_{2\alpha}$. Lokalny metabolizm i możliwe różnice w szlakach metabolicznych $PGF_{2\alpha}$ między krowami z zachowanym cyklem jajnikowym a samicami ciężarnymi mogą okazać się ważne, gdyż zauważono, że 15-keto,13,14-dihydro-$PGF_{2\alpha}$ wykazuje u jałówek działanie luteolityczne (25).

W związku z dynamiką produkcji prostaglandyn we wczesnej ciąży, ważne jest poznanie, jakie prostaglandyny produkowane są przez płód. Płody bydła w 16—19 dniu ciąży produkują więcej $PGF_{2\alpha}$ i PGE_2 w przeliczeniu na mg tkanki niż „endometrium" rogów macicy po stronie ciałka żółtego i po stronie przeciwnej. Natomiast produkcja 15-keto-13,14-

-dihydro-$PGF_{2\alpha}$ jest jednakowa. Wskazuje to, że w błonie śluzowej zachodzi żywszy metabolizm $PGF_{2\alpha}$ niż w tkankach płodu. Wykazano, że płody bydła syntetyzują $PGF_{2\alpha}$ i PGE_2 w ilościach wzrastających w miarę rozwoju ciąży (32). W pewnym stopniu prostaglandyny są zatrzymywane i gromadzone w świetle macicy. W popłuczynach z macicy krów ciężarnych stężenia PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ są dużo wyższe niż w popłuczynach z macicy krów z zachowanym cyklem jajnikowym (5). Wysunięto przypuszczenie, że absorpcja $PGF_{2\alpha}$ przez „endometrium" i naczynia krwionośne powoduje zmniejszony dowóz tej prostaglandyny z ciałka żółtego do jajnika (12).

$PGF_{2\alpha}$ jest akumulowana nie tylko w „endometrium", lecz także w ścianie tętnicy i żyły jajnikowej krów ciężarnych i z zachowanym cyklem jajnikowym. Jednak nie wszystkie receptory $PGF_{2\alpha}$ są dostatecznie wysycone, co wystarczająco wskazuje, że nie działa swoisty system wiążący prostaglandyny z receptorami. Różnice w wysyceniu $PGF_{2\alpha}$ mogą wynikać ze zmniejszonej przepuszczalności tych tkanek dla $PGF_{2\alpha}$ w następstwie ciąży i obecności płodu (31).

Synteza i metabolizm steroidów przez płód może wpływać na przepuszczalność tkanek dla $PGF_{2\alpha}$. Blastula bydła (13—16-dniowa) produkuje progesteron, testosteron i niewielkie ilości PGE_2. Eley i wsp. (15) twierdzą, że androstendion może być metabolizowany do estradiolu przez blastulę bydła w wieku 15—17 dni. Wskazuje to na przewagę aktywności 5β-reduktazy steroidów w tkankach płodu. Natomiast w tkankach macicy zasadniczą aktywność przejawia 5α-reduktaza steroidów. Steroidy zredukowane w pozycji 5β hamują kurczliwość macicy, zmieniając prawdopodobnie czynności błon komórkowych (20). Stabilizują komórki docelowe, np. komórki „endometrium" i wpływają na przepuszczalność tkanki dla $PGF_{2\alpha}$. Dodatkową czynnością systemu β-reduktazy jest zmniejszenie dostępności substratów sterydowych dla aromatyzacji do estrogenów. Ten szlak metaboliczny obniża produkcję estrogenów, co jest o tyle ważne, że estradiol u bydła jest czynnikiem luteolitycznym.

Przedstawione powyżej mechanizmy regulacji czynności żeńskiego układu rozrodczego przez prostanoidy, pozwalają lepiej zrozumieć procesy biochemiczne i fizjologiczne zachodzące w narządach rozrodczych. Tym samym stwarzają podstawy do skuteczniejszej interwencji lekarskiej w przypadkach niepożądanych ciąż, synchronizacji cyklu jajnikowego zwierząt, zwłaszcza u krów w hodowli wielkostadnej oraz w leczeniu stanów zapalnych macicy i przydatków.

Piśmiennictwo

1. *Abel M. H., Smith S. K., Baird D. T.*: J. Endocrinol. 85, 379, 1980.
2. *Akinlosotu E. A., Verma O. P.*: Am. J. vet. Res. 44, 1339, 1983.
3. *Armstrong D. T., Grinwich D. L.*: Prostaglandins 2, 21, 1972.
4. *Barden T. P.*: The prostaglandins. Plenum Press, New York 1971, s. 109.
5. *Bartol F. F., Thatcher W. W., Bazer F. W., Kimball F. A., Chenault J., Wilcox C. J., Roberts S. M.*: Biol. Reprod. 25, 759, 1981.
6. *Bartol F. F., Thatcher W. W., Lewis G. S., Bliss E. L., Drost M. W., Bazer F. W.*: Theriogenology 15, 345, 1981.
7. *Blatchley F. R., Donovan B. T.*: J. Endocrinol. 128, 749, 1977.
8. *Blatchley F. R., Poyser N. C.*: J. Reprod. Fertil. 40, 205, 1974.
9. *Carlson J. C., Barcikowski B., Cargill V.*: J. Clin. Endocrin. Metab. 39, 399, 1974.
10. *Chaffaux S., Mialot J. P.*: Rec. Med. Vet. 158, 479, 1981.
11. *Csapo A. I., Pulkkinen M. O., Weist W. G.*: Am. J. Obstet. Gynecol. 115, 759, 1973.
12. *Curl J. S., Thatcher W. W.*: 16th Ann. Meet. Soc. Study Reprod., 8—10 August 1983, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, 1983, s. 108.
13. *Douglas R. H., Ginther O. J.*: Prostaglandins 9, 609, 1975.
14. *Eley R. M., Thatcher W. W., Bazer F. W.*: J. Reprod. Fertil. 55, 191, 1979.
15. *Eley R. M., Thatcher W. W., Bazer F. W., Fields M. J.*: Biol. Reprod. 28, 804, 1983.
16. *Fairclough R. J., Smith J. F., McGovan L. T.*: J. Reprod. Fertil. 62, 213, 1981.
17. *Galliani G., Lerner L. J.*: Am. J. vet. Res. 37, 263, 1973.
18. *Grieves S. A., Liggins G. C.*: Prostaglandins 12, 229, 1976.
19. *Kindahl H., Lindell J. O., Edqvist L. E.*: Acta Vet. Scand. Suppl. 77, 143, 1981.
20. *Kubli-Garfias C. L., Meriano-Conde L., Beyer C., Bondani A.*: Steroids 34, 609, 1979.
21. *Lackritz R., Tulchinsky D., Ryan K. J.*: Am. J. Obstet. Gynecol. 131, 484, 1978.
22. *Lewis R. B., Schulman J. D.*: Lancet, 11, 1159, 1972.
23. *Liggins G. C.*: Brit. Med. Bull. 35, 145, 1979.
24. *Liggins G. C.*: Acta Obstet. Gynecol. Jpn. 34, 1087, 1982.
25. *Milvae R. A., Hansel W.*: J. Reprod. Fertil. 67, 203, 1983.
26. *Mitchell M. D., Flint A. P. F.*: J. Endocrinol. 76, 101, 1978.
27. *Northey D. L., French L. R.*: J. Anim. Sci. 50, 298, 1980.
28. *Olson D. M., Hertelendy F.*: Biol. Reprod. 24, 496, 1981.
29. *Omini C., Pasargiklian R., Folco G. C., Fano M., Berti F.*: Prostaglandins 15, 1045, 1978.
30. *Paradis M., Post K., Mapletoft R. J.*: Can. Vet. J. 24, 239, 1983.
31. *Riehl R. M., Pathak R. K., Harper M. J.*: Biol. Reprod. 28, 363, 1983.
32. *Shemesh M., Milaguir F., Ayalon N., Hansel W.*: J. Reprod. Fertil. 56, 181, 1979.
33. *Thatcher W. W., Chenault J. R.*: J. Dairy Sci. 59, 1366, 1976.
34. *Wilks J. W., Forbes K. K., Norland J. F.*: J. Reprod. Med. 9, 271, 1972.

Adres autora: lek. wet. Andrzej Ledwożyw, ul. Grażyny 29/13, 20-602 Lublin

---

BARFOD K., PEDERSEN K. B.: Wpływ szczepienia macior szczepionkami Bordetella-Pasteurella na występowanie zakaźnego zanikowego zapalenia nosa u ich potomstwa po zakażeniu doświadczalnym Bordetella bronchiseptica i toksynotwórczym szczepem Pasteurella multocida. (Influence of vaccination of sows with Bordetella-Pasteurella vaccines on the occurrence of atrophic among their offspring after experimental infection with Bordetella bronchiseptica and toxigenic Pasteurella multocida). Nord. Vet. Med. 36, 337—345, 1984 (11).

U prosiąt pochodzących od nieszczepionych macior po zakażeniu donosowym Bordetella bronchiseptica w wieku 4 dni i toksynotwórczym szczepem Pasteurella multocida w wieku 5—8 dni i powtórnie po tygodniu rozwija się ostra postać zanikowego zapalenia nosa (zzn). Natomiast u dużego odsetka prosiąt pochodzących od macior szczepionych zawiesiną B. bronchiseptica (szczepionka A) i toksynotwórczym szczepem P. multocida (szczepionka B) rozwija się odporność na zakażenie obydwoma gatunkami bakterii. Szczepionkę A stosowano domięśniowo, zaś szczepionkę B podskórnie w połowie okresu ciąży i na 3 tygodnie przed terminem porodu. Zzn występowało u 44% prosiąt od matek szczepionych szczepionką A i u 32% prosiąt pochodzących od macior szczepionych szczepionką B. Szczepionka A obniżała odsetek silnie zaawansowanych zmian w małżowinach nosowych do 28% populacji prosiąt, zaś szczepionka B do 16% populacji prosiąt.

G.