

# Wybrane mechanizmy regulujące sezonowy przebieg procesów rozrodczych u owiec i kóz

JAN UDAŁA, BARBARA BŁASZCZYK

Zakład Rozrodu Zwierząt Wydziału Zootechnicznego AR, ul. Doktora Judyma 6, 71-460 Szczecin

Udała J., Błaszczuk B.

## Selected mechanisms controlling the seasonal course of reproductive processes in sheep and goats

### Summary

Recent studies showed that seasonal course of reproductive processes in sheep and goats is determined genetically, but also influenced by photoperiod. The main organ that participates in delivering light information to the body from the surroundings is the pineal gland which secretes melatonin. This is why this hormone is responsible for the occurrence of seasonal changes in reproduction. The precise mechanism of the effect of melatonin on the hypothalamic-hypophyseal-gonadal system functions has not been yet determined, but it is generally believed that it affects the activity of the dopaminergic system, which is an intermediary in the estradiol negative feedback on GnRH and LH secretion. In transitional periods, between the reproduction season and anestrus period, the intensity of that feedback increases, whereas it decreases while entering the reproductive season. Prolactin which evidences seasonal changes in its secretion, is likely to be an accessory to that mechanism as well.

**Keywords:** reproduction seasonality, photoperiod, melatonin.

Jednym z przykładów ewolucyjnego przystosowania się zwierząt do panujących warunków klimatycznych jest zjawisko sezonowości w rozrodzie. W toku ewolucji zwierzęta wykształciły różnorodne mechanizmy pozwalające na przewidywanie pór roku oraz kontrolę sezonowych cykli rozmnażania. W zależności od długości ciąży, u poszczególnych gatunków zwierząt, sezon aktywności płciowej przypada w różnych porach roku. Tak zaprogramowany genetycznie rytm reprodukcyjny zapewnia wydanie potomstwa w porze roku gwarantującej mu największe szanse na przeżycie, co ma dominujące znaczenie dla zachowania gatunku.

Do zwierząt gospodarskich, u których mimo udomowienia zachowały się jeszcze sezonowe zmiany w reprodukcji, należą niewątpliwie kozy i owce. Dlatego też te dwa gatunki zwierząt od lat są przedmiotem wielu badań próbujących poznać i wyjaśnić mechanizmy kierujące sezonowością w rozrodzie.

Zarówno owce jak i kozy są zwierzętami tzw. dnia krótkiego, co oznacza, że ich aktywność płciowa przypada na okres skracającego się dnia świetlnego. U większości ras tych gatunków hodowanych w naszej szerokości geograficznej, sezon rozrodczy rozpoczyna się w miesiącach letnio-jesiennych, a kończy w miesiącach zimowo-wiosennych. W okresie tym, w zależności od rasy, występuje zwykle od 8 do 10 siedemnastodniowych cykli rujowych u maciorek i od 6

do 8 dwudziestojednodniowych cykli u kóz. Należy zaznaczyć, iż u ras prymitywnych sezon aktywności rozrodczej trwa krócej podczas gdy u ras o daleko posuniętym udomowieniu sezon ten trwa dłużej. Zjawisko sezonowości w rozrodzie odnosi się również do samców, u których w przeciwieństwie do samic zmiany w przebiegu procesów rozrodczych są słabiej zaznaczone. Niemniej jednak w okresie dnia długiego ich aktywność płciowa oraz czynność gametotwórcza jąder jest obniżona (7, 23).

Podstawową rolę w regulacji sezonowo zmieniających się procesów rozrodczych odgrywa długość dnia świetlnego. Stwierdzono, że wzrost długości dnia na wiosnę hamuje u tych gatunków zwierząt aktywność seksualną i uczuła je na krótki dzień. Rola dnia krótkiego polega natomiast na stymulowaniu aktywności płciowej oraz na podtrzymywaniu zakodowanej genetycznie długości sezonu rozrodczego (2). Taki rytm w rozrodzie wskazuje, że sezonowe zmiany w reprodukcji zależą nie tylko od zmian w długości dnia świetlnego, ale także od endogennego (wrodzonego) okołorocznego rytmu biologicznego (12, 16). W świetle obecnych poglądów, ustalenie rocznych faz rozrodczych nie jest określane specyficznie przez rytm dobowy, lecz w pierwszej linii poprzez obniżenie wrażliwości układu podwzgórzowo-przysadkowego na melatoninę (22). Jest to zgodne z koncepcją Reitera (17), która zakłada istnienie dwóch niezależnych ryt-

mów tzn. dobowego rytmu melatoniny i rytmu wrażliwości narządu docelowego na melatoninę.

Badania ostatnich lat prowadzone między innymi przez Karaska (8), dostarczyły niezbitych dowodów, że głównym narządem pośredniczącym w przekazywaniu informacji świetlnej ze środowiska do organizmu jest szyszynka. Gruczoł ten, poprzez wydzielanie melatoniny, przekazuje informacje o długości dnia i przez to jest odpowiedzialny za występowanie sezonowych zmian w reprodukcji. U przebadanych dotychczas ssaków wykazujących sezonowość w rozrodzie hormon ten wykorzystywany jest jako sygnał biochemiczny informujący je o długości dnia świetlnego. Niezależnie od tego jaki tryb życia prowadzi dany gatunek (dzienny czy nocny), produkcja i sekrecja melatoniny występuje zawsze nocą. U owiec gwałtowny wzrost poziomu melatoniny obserwuje się już w ciągu 30 minut od zapadnięcia ciemności. Wysoka produkcja tego hormonu utrzymuje się przez całą noc i ulega szybkiemu wygaszeniu dopiero przed nastaniem świtu (24, 25). Sygnał melatoninowy jest zatem dodatnio skorelowany z długością nocy. Niskie poziomy melatoniny to sygnał dnia, wysokie to sygnał nocy. Stopniowe „rozszerzanie” czy „zweżanie” zakresu podniesionego poziomu melatoniny odczytywana jest przez organizm jako znak pór roku. Melatonina „odmierzając czas” funkcjonuje jak biologiczny zegar i kalendarz umożliwiający reprodukcję w odpowiednim terminie (25).

Spośród wielu czynników środowiska, światło jest najważniejszym, który reguluje biosyntezę melatoniny (18). U ssaków impulsy świetlne odbierane są przez receptory optyczne siatkówki oka. Siatkóvkowe fotoreceptory zamieniają światło w impuls „neurochemiczny”, który przepływa nerwem wzrokowym do jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza (SCN). Po dalszej korekcie impuls w formie potencjałów aktywności dociera szlakiem wieloneuronalnym do zazwojowych włókien współczulnych unerwiających pinealocyty. W nocy dochodzi do aktywacji elektrycznej tych włókien i zwiększa się wydzielanie z ich zakończeń noradrenaliny. W wyniku tego następuje szybki wzrost poziomu wewnątrzkomórkowego cAMP, który uruchamia szereg procesów biochemicznych prowadzących w efekcie końcowym do indukcji N-acetylotranferazy (NAT). Enzym ten z kolei, odgrywa kluczową rolę w syntezie melatoniny. Wraz z nadejściem świtu gwałtownie spada ilość noradrenaliny, obniża się aktywność NAT i dochodzi do zahamowania syntezy melatoniny (19, 24).

Zsyntetyzowana w szyszynce melatonina zostaje pulsacyjnie uwolniona do krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego i tą drogą dociera do różnorodnych tkanek i komórek organizmu gdzie wywiera swoje działanie fizjologiczne (25). Melatonina znajdująca się w układzie krążenia odgrywa ważną rolę jako substancja przekąźnikowa pomiędzy układem nerwowym i endokrynym, przy czym hormon ten reguluje wydzielanie do-

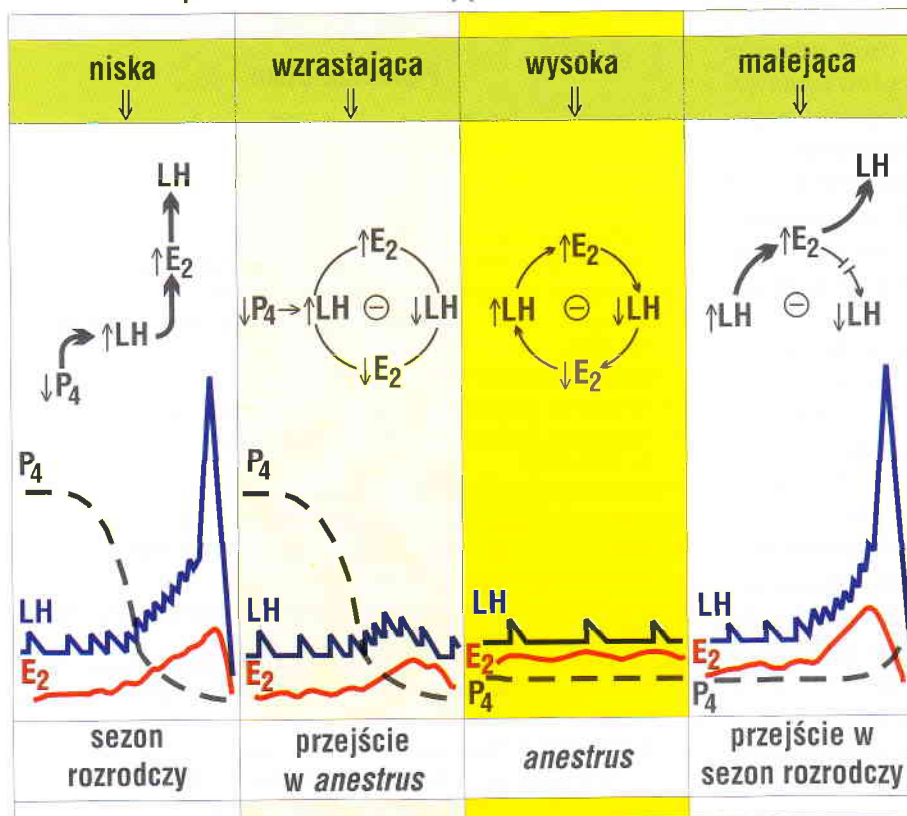
krewnie na wielu „szlakach” metabolicznych organizmu. Dokładna droga oddziaływania melatoniny na komórki docelowe nie została poznana. Przyjmuje się, że miejscem jej oddziaływania są różne obszary mózgu. Receptory melatoninowe wykryto m.in. w części guzowatej przysadki (*pars tuberalis*) i w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza (14, 15). Część guzowata przysadki mózgowej to jedyny obszar mózgu, gdzie stwierdzono największą koncentrację receptorów melatoninowych niemal u wszystkich przebadanych fotoperiodycznych ssaków. Dlatego też uważa się, że to właśnie *pars tuberalis* odgrywa kluczową rolę w regulacji procesów fizjologicznych zależnych od pór roku, podczas gdy SCN uważany jest za centralny rozrusznik rytmów okołodobowych (24).

Interesujące są zatem doniesienia na temat udziału szyszynki w kontroli cyklu reprodukcyjnego. U większości gatunków ssaków, w tym także u ludzi, wykazano hamujący wpływ melatoniny na czynności narządów układu płciowego (17, 19). To antygonadotropowe działanie dotyczy głównie zwierząt „dnia długiego”, bowiem u zwierząt „dnia krótkiego”, do których należą kozy i owce, działanie tego hormonu określa się jako progonadotropowe czy proowulacyjne. Jednak bardziej trafne jest określenie melatoniny jako hormonu modulującego aktywność płciową warunkującą prawidłowy przebieg cyklu reprodukcyjnego u zwierząt w terminie typowym dla danego gatunku (14). Wykazano bowiem, iż melatonina reguluje funkcje gonad i kontroluje sezonowe rozmnażanie się zarówno tych gatunków ssaków, u których do zapłodnienia dochodzi w czasie długich dni, jak i tych, u których do zapłodnienia dochodzi w czasie dni krótkich (25).

Należy zaznaczyć, iż dokładny mechanizm działania melatoniny na czynność układu podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowego nie został ściśle określony. Wiadomo jednak, że sezonowe wzmoczenie lub osłabienie aktywności płciowej u owiec i kóz wiąże się ze zmianami sekrecji gonadotropin. Dlatego też wysuwane są różne koncepcje próbujące wytłumaczyć mechanizmy kontrolujące wpływ melatoniny na uwalnianie hormonów przysadkowych. Część badaczy przypuszcza, że pobudzenie receptorów melatoninowych w *pars tuberalis* bezpośrednio reguluje uwalnianie hormonu luteinizującego z przysadki. Hipotezę tę podważają doświadczenia przeprowadzone na owcach, które nie wykazały bezpośredniego wpływu melatoniny na aktywność sekrecyjną komórek gonadotropowych w części gruczołowej przysadki. Ponadto, u zwierząt tych stwierdzono połączenie części guzowatej przysadki z wyniosłością pośrodkową podwzgórza. Znajdujące się w tej strukturze mózgu zakończenia neuronów wydzielające dopaminę sąsiadują z kolei z zakończeniami neuronów uwalniającymi GnRH (13). Uwagę zwraca sezonowa aktywność układu dopaminergicznego w wyniosłości pośrodkowej podwzgórza. Wykazano bowiem, że wraz ze wzrostem długości dnia świetlnego wydzielanie dopaminy wzra-



## Odpowiedź LH na hamujące działanie estradiolu



Ryc. 1. Schemat kontroli sezonowych zmian w rozrodczości owiec (wg Karscha i wsp. 1980)

sta przy jednoczesnym obniżeniu sekrecji GnRH (13, 21). Sugeruje to możliwość oddziaływania melatoniny na aktywność podwzgórzowego układu dopaminergicznego, pośredniczącego w negatywnym sprzężeniu zwrotnym wywieranym przez estradiol na komórki neurosekrecyjne uwalniające GnRH (14, 15). Taka droga działania melatoniny jest bardzo prawdopodobna, tym bardziej, że badania ostatnich lat nad mechanizmami kontrolującymi funkcje rozrodcze u owiec i kóz wskazują, iż przejście z *anestrus* do okresu rozrodczego i odwrotnie, uzależnione jest od wrażliwości generatora pulsów GnRH na oddziaływanie zwrotne estradiolu (20).

W warunkach fizjologicznych, znajdująca się pod kontrolą gonadoliberyny sekrecja przysadkowych gonadotropin regulowana jest na zasadzie sprzężeń zwrotnych, obejmujących podwzgórze, przysadkę i jajnik. Uwalnianie GnRH odbywa się w sposób pulsacyjny i każdemu pulsowi odpowiada puls LH (4). W sezonie rozrodczym częstotliwość pulsów LH jest wzmożona i waha się w zależności od fazy cyklu. Największa ilość pulsów przypada na końcowy okres fazy folikularnej (1 puls na 30-60 minut), kiedy to luteoliza ciała żółtego powoduje spadek progesteronu. Podwyższony poziom LH pociąga za sobą wzmożoną sekrecję estradiolu, która potęguje częstotliwość pulsów LH i przyczynia się do obniżenia ich amplitudy (za wyjątkiem wyrzutu LH poprzedzającego owulację). Niska amplituda pulsów LH jest następstwem ich

zwiększonej częstotliwości, przez co ograniczone jest magazynowanie tej gonadotropiny w komórkach przysadki. Zapewnia to utrzymanie wysokiego poziomu LH we krwi koniecznego do osiągnięcia pełnej dojrzałości pęcherzyka jajnikowego. Owulacja następuje w wyniku indukowanego przez estradiol wyrzutu LH. W miejscu pękniętego pęcherzyka tworzy się ciało żółte wytwarzające progesteron, który hamuje częstotliwość pulsów LH (6).

Według hipotetycznego modelu (ryc. 1) przedstawionego przez Karscha i wsp. (9) wynika, że w sezonie rozrodczym hamujący wpływ estradiolu na sekrecję GnRH i LH jest niski, a więc wrażliwość generatora pulsów na estradiol jest znacznie osłabiona. Pod koniec sezonu rozrodczego podczas regresji ostatniego ciała żółtego, wzrasta ujemny wpływ estradiolu na sekrecję LH, co kończy cykliczność zmian na jajniku i warunkuje przejście w *anestrus* poprzez ograniczenie tonicznej sekrecji LH (1 puls na 6-12 godzin).

Przy braku odpowiedniego czynnika stymulującego, LH nie osiąga właściwego progu, ruja i owulacja nie mogą w związku z tym wystąpić. *Anestrus* utrzymuje się tak długo aż siła ujemnego sprzężenia zwrotnego estradiolu na podwzgórze i w konsekwencji na sekrecję LH, która w tym okresie jest wysoka, spadnie, co występuje w lecie i cykliczność zmian na jajniku znowu się pojawi (23).

W tym ogólnym schemacie negatywnego oddziaływania estradiolu na sekrecję GnRH jest jeszcze wiele niejasności. Niewiele wiadomo o miejscu działania tego sterydu w ośrodkowym układzie nerwowym. Jedną z hipotez ujmuje współdziałanie układu dopaminergicznego i noradrenergicznego. Według tej hipotezy hamujące oddziaływanie estradiolu na sekrecję GnRH odbywa się przez stymulację jednego lub kilku pozapodwzgórzowych ośrodków noradrenergicznych, które z kolei wzmagają aktywność hamującego systemu dopaminergicznego w podwzgórze (3, 6, 11). Inna z koncepcji zakłada, że estradiol działa bezpośrednio na szyszynkę (20).

Rozpatrując mechanizmy wzajemnego oddziaływania pomiędzy gonadami, podwzgórzem i przysadką nie sposób pominąć roli prolaktyny, której sekrecja wykazuje również wyraźne sezonowe wahania w ciągu roku (10). Ostatnio stwierdzono, że na sekrecję prolaktyny ma wpływ szyszynka (8). Ustalono, że uwalnianie tego hormonu u zwierząt „dnia krótkiego” wzrasta wraz z wydłużaniem się dnia świetlnego (23). Jedną z koncepcji zakłada, że melatonina może mieć wpływ na

regulację wydzielania prolaktyny poprzez mechanizmy dopaminergiczne działające w obrębie podwzgórza i przysadki (14, 15). Zmiany długości dnia poprzez zmiany sekrecji melatoniny mogłyby wpływać na sezonowe uwalnianie prolaktyny, której stężenie regulowałyby z kolei aktywność układu dopaminergicznego. Jednak na podstawie aktualnych badań nie można jasno zdefiniować funkcji prolaktyny w sezonowości rozrodo, dlatego też interesujące a zarazem obiecujące są badania nad zależnościami między uwalnianiem prolaktyny i melatoniny.

Reasumując należy stwierdzić, że dotychczasowe osiągnięcia nie pozwalają na jednoznaczne wyjaśnienie mechanizmów regulujących funkcje rozrodcze w okresach przejścia z sezonu rozplodowego do *anestrus* i odwrotnie. Bazując jednak na aktualnych danych opracowano szereg praktycznych programów świetlnych, często połączonych z podawaniem egzogennej melatoniny, stwarzających możliwość przyspieszenia sezonu rozrodczego (5). Należy jednak zaznaczyć, że utrzymanie przez dłuższy czas aktywności cyklicznej poprzez reżimy świetlne lub terapię melatoninową nie jest możliwe, gdyż po jakimś czasie dochodzi do powstania stanu refrakcji i dominuje rytm roczny (22). Dlatego też, najbardziej efektywnym sposobem wywołania rui poza sezonem jest nadal metoda polegająca na stymulowaniu czynności ciała żółtego, poprzez zastosowanie progestagenów przy dodatkowym pobudzaniu pęcherzyków jajnikowych do wzrostu poprzez podawanie egzogennych gonadotropin (1).

Poznanie fizjologicznych aspektów sezonowych zmian z pewnością stworzy jeszcze większe możliwo-

ści w sterowaniu rozrodem i pozwoli na efektywniejsze wykorzystanie potencjału rozrodczego kóz i owiec.

## Piśmiennictwo

1. Baran M., Udala J.: Przegł. hod. 2, 15, 1997.
2. Chemineau P., Malpoux B., Delgadillo J. A., Guerin Y., Ravault J. P., Thimonier J., Pelletier J.: Anim. Reprod. Sci. 30, 157, 1992.
3. Chomiczka I. K.: J. Pharmacol. 43, (Suppl. 1), 57, 1992.
4. Clarke I. J.: J. Reprod. Fert. 34, 1, 1987.
5. Devenston S. L., Forsyth I. A., Arendt J.: Anim. Reprod. Sci. 29, 1, 1992.
6. Goodman R. L.: Acta Neurobiol. Exp. 56, 727, 1996.
7. Gonzales R., Orgeur P., Poindron P., Signoret J. P.: Anim. Reprod. Sci. 21, 249, 1989.
8. Karasek M.: Endokr. Pol. 41, 65, 1990.
9. Karsch F. J., Goodman R. L., Legan S. J.: J. Reprod. Fert. 58, 521, 1980.
10. Karsch F. J., Robinson J. E., Woodfill C. J. J., Brown M. B.: Biol. Reprod. 41, 1034, 1989.
11. Karsch F. J., Evans N. P.: Acta Neurobiol. Exp. 56, 715, 1996.
12. Malpoux B., Karsch F. J.: J. Reprod. Fert. 90, 555, 1990.
13. Meyer S. L., Goodman R. L.: Endocrinology 116, 2054, 1985.
14. Misztal T.: Post. Nauk Rol. 6, 43, 1996.
15. Misztal T., Romanowicz K., Barcikowski B.: Acta Neurobiol. Exp. 56, 769, 1996.
16. O'Callaghan D.: Proc. 1<sup>st</sup> European Conf. On Progress in Embryo Techn. And Genetic Engineering in Cattle and Sheep Breeding, Kraków, 1994, s. 35.
17. Reiter R. J.: Endocrine Rev. 12, 180, 1991.
18. Skrzypczak W. F.: Medycyna Wet. 54, 586, 1998.
19. Słowińska-Klenecka D., Lewiński A.: Post. Hig. 47, 209, 1993.
20. Tanaka T., Mori Y., Hoshino K.: Neuroendocrinology 56, 641, 1992.
21. Thierry J. C.: J. Neuroendocrinology 55, 407, 1991.
22. Thun R., Gajewski Z.: Nowa Wet. 2, (nr specjalny), 2, 1997.
23. Udala J.: Nowa Wet. 2, (nr specjalny), 48, 1998.
24. Zawilska J. B., Nowak J. Z.: Farmacja Pol. 53, 99, 1997.
25. Zawilska J. B., Nowak J. Z.: Wszechświat. 97, 84, 1996.

Adres autora: dr hab. Jan Udala, prof. nadzw., ul. Jarogniewa 30/7, 71-664 Szczecin

**LLOYD D. H., LAMPORT A. I.: Aktywność szamponów zawierających chloroheksydynę *in vitro* w stosunku do *Staphylococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Malassezia pachydermatis*. (Activity of chlorhexidine shampoos *in vitro* against *Staphylococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Malassezia pachydermatis*). Vet. Rec. 144, 536-537, 1999 (19)**

Chloroheksydyna jest silnym środkiem odkażającym o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego. Z powodzeniem jest ona stosowana w odkażaniu ran i pola operacyjnego. Określono skuteczność szamponów zalecanych u psów w stosunku do *Staphylococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Malassezia pachydermatis*. *S. intermedius* ginie w czasie poniżej 1 min. po ekspozycji na szampon zawierający 3 lub 4% chloroheksydyny (Chlorexi Derm 4%; DVM Pharmaceutical Pyoderm) w rozcieńczeniu 1/5 i 1/25 oraz po ekspozycji na szampon o zawartości 2% chloroheksydyny w rozcieńczeniu 1/5. *P. aeruginosa* ginie po 4 min. ekspozycji na szampon 4% w rozcieńczeniu 1/5 oraz po 8 min. ekspozycji na szampon o zawartości 3% chloroheksydyny w rozcieńczeniu 1/5 i 1/25, po 16 min. na szampon 4% w rozcieńczeniu 1/25 oraz po 30 min. po ekspozycji na działanie szamponu 2% w obydwu rozcieńczeniach. *M. pachydermatis* ginie po 8 min. ekspozycji na szampon o zawartości 3% chloroheksydyny w rozcieńczeniu 1/5 i 1/25, po 16 min. działania szamponu 4% w rozcieńczeniu 1/5. *S. intermedius* jest najbardziej podatny zaś *M. pachydermatis* najbardziej odporny na działanie chloroheksydyny.

**REGASSA F., NOAKES D. E.: Odpowiedź białek ostrej fazy u macioerek i wydzielanie PGFM w zależności od inwolucji i obecności bakterii w macicy. (Acute phase protein response of ewes and the release of PGFM in relation to uterine involution and the presence of intrauterine bacteria). Vet. Rec. 144, 502-506, 1999 (18)**

Szybkość inwolucji macicy po porodzie określono u 13 owiec metodą radiograficzną. Równocześnie badano możliwość bakteryjnego zakażenia jamy macicy w okresie pierwszego tygodnia po porodzie i oznaczano do 6 tyg. po porodzie poziom haptoglobiny, seromukoidu w plazmie, ceruloplazminy, 15-keto[3,14-dihydroprostaglandyny F<sub>2α</sub>] (PGFM). Maksymalna redukcja długości macicy i średnicy rogów macicznych przypadła na 28 dzień po porodzie. Wyjątek stanowiła jedna sztuka, u której ten czas przedłużył się do 42 dni. U 4 zwierząt stwierdzono zakażenie jamy macicy wywołane przez *Escherichia coli*, *Clostridium sp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis* i *Enterococcus sp.* U owcy z opóźnioną inwolucją macicy jama macicy była jałowa. U 12 owiec wzrastał po porodzie średni poziom haptoglobiny osiągając maksymalną wartość 1 dnia. Obniżał się on stopniowo wraz z postępem inwolucji macicy. U 4 zakażonych owiec poziom haptoglobiny był znacznie niższy. Poziom seromukoidu przed i po porodzie nie różnił się istotnie u 8 owiec z jałową macicą, zwiększał się natomiast u owiec z macicą zainfekowaną. Nie występowały różnice w poziomie ceruloplazminy, zaś poziom PGFM jest wyższy we wczesnym okresie poporodowym u owiec z zakażeniem bakteryjnym macicy.