

Rola tlenu azotu w układzie krążenia – regulacja przepływu krwi w narządzie rodym

BEATA BARSZCZEWSKA, JERZY JAROSZEWSKI, TOMASZ MAŚLANKA

Katedra Farmakologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM, ul. Oczapowskiego 13, 10-957 Olsztyn

Barszczewska B., Jaroszewski J., Maślanka T.

Role of nitric oxide in the cardiovascular system – regulation of the blood flow in the female reproductive tract

Summary

Nitric oxide (NO) is a highly reactive free radical that plays an important role in the physiology and pathology of the mammalian organism. The mechanism of NO action as well as its function depends on the type of tissue and where it is locally synthesized. The role of this molecule has been well documented in the cardiovascular system, where NO causes vasodilatation. The vasodilatory activity of NO has also been also documented in the reproductive tract. Blood flow through this region undergoes considerable, phase-dependent fluctuations during the oestrous cycle, which strictly correlate with concentrations of ovarian steroid hormones. It has been suggested that NO participates in the mechanism of the vasodilatory action of estrogens. These hormones may trigger the activity of nitric oxide synthesis, which results in an increase in the blood flow through the reproductive tract. The purpose of the article is to summarize the role of NO in the cardiovascular system, and in particular, the role of this molecule in regulating blood flow through the reproductive tract.

Keywords: nitric oxide, cardiovascular system, reproductive tract

Odkrycie tlenu azotu

Początki badań związanych z odkryciem tlenu azotu (NO) w układzie krążenia sięgają lat 80. ub. wieku, kiedy to Furchgott i Zawadzki (10) wykazali, że rozkurczowe działanie acetylocholino (ACh) zachodzi tylko w naczyniach krwionośnych, których ściana pokryta jest od wewnątrz śródbłonkiem. Jeżeli naczynie zostanie pozbawione śródbłonka, ACh wywołuje efekt przeciwny, tj. skurcz mięśniówki gładkiej. Furchgott sugerował, że komórki śródbłonka mają zdolność wytwarzania pewnej substancji, którą opisowo nazwał „czynnikiem rozkurczającym pochodzącym ze śródbłonka” (EDRF – endothelium-derived relaxing factor). W 1987 r. dwa zespoły badawcze kierowane przez Ignarro oraz Palmera dostarczyły dowodów, że tajemniczym EDRF jest tlenek azotu (12, 25).

Synteza i główne funkcje tlenu azotu w organizmie ssaków

Tlenek azotu jest wysoce reaktywnym wolnym rodnikiem o bardzo krótkim okresie półtrwania. Po uwolnieniu z L-argininy, która jest głównym źródłem NO w komórkach zwierząt, cząsteczka ta jest gwałtownie utleniana do dwóch stabilnych produktów, tj. azotynów (NO_2^-) i azotanów (NO_3^-). Enzymem odpowiedzial-

nym za syntezę NO z L-argininy w komórkach ssaków jest syntaza NO (NOS), która w obecności tlenu i niezbędnych kofaktorów (np. Ca^{2+} , tetrahydropteryny, mononukleotydu flawinowego, zredukowanego fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego) przekształca L-argininę w L-cytrulinę i NO (ryc. 1). Aktualnie wiadomo, że istnieją dwie główne izoformy NOS: konstytutywna (constitutive NOS, cNOS) i indukowana (inducible NOS, iNOS), przy czym cNOS występuje jako tzw. izoforma neuronalna, określana również jako mózgowa (neuronal NOS, nNOS lub brain NOS, bNOS) i izoforma śródbłonkowa (endothelial NOS, eNOS) (22).

Aktywacja cNOS jest ściśle związana z obecnością Ca^{2+} i kalmoduliny. Małe (pikomolowe) ilości NO generowane przez cNOS, uczestniczą w wielu fizjologicznych reakcjach organizmu, np. neurotransmisji, utrzymaniu napięcia naczyń krwionośnych, hamowaniu agregacji i adhezji płytek krwi do śródbłonka, re-



Ryc. 1. Schemat syntezy tlenu azotu (NO) z L-argininy przy udziale syntazy tlenu azotu (NOS)

gulowaniu programowanej śmierci komórek (apoptozy) oraz hamowaniu proliferacji i migracji komórek mięśniówki gładkiej (22). Z kolei aktywacja iNOS jest niezależna od jonów Ca^{2+} i kalmoduliny, a jej wynikiem jest długotrwała synteza dużych (mikromolowych) ilości NO (22), który jest zaangażowany w odpowiedź nieswoistą komórek układu immunologicznego (15) oraz odgrywa istotną rolę w wielu procesach patologicznych organizmu, np. cukrzyca i reumatoidalnym zapaleniu stawów (14).

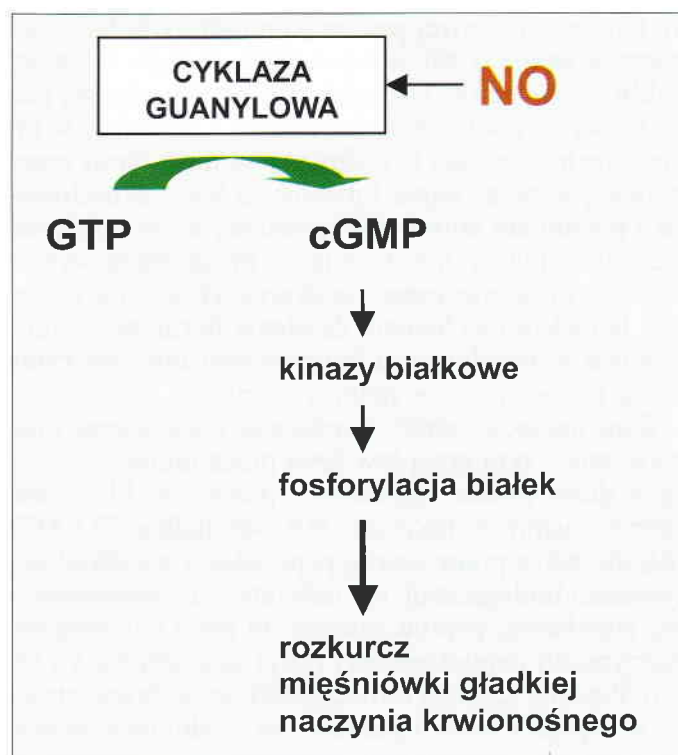
Rola tlenu azotu w układzie krążenia

Napięcie i kurczliwość mięśni gładkich naczyń krwionośnych są kontrolowane przez szereg różnorodnych czynników, np. aktywność własnych ognisk bodźcotwórczych, mediatory chemiczne uwalniane z zakończeń włókien autonomicznych, hormony, czynniki mechaniczne (np. rozciąganie) i inne. Istotną rolę w tym procesie odgrywa także śródbłonek naczyń krwionośnych, który pełni ważną funkcję wydzielniczą. Komórki śródbłonna syntetyzują i wydzielają do krwi liczne substancje biologicznie czynne, np. prostacyclinę, prostaglandynę E_2 (26), endotelinę-1 (3) i NO (22), odpowiedzialne za prawidłową funkcję naczyń.

Tlenek azotu syntetyzowany przez eNOS i uwalniany z komórek śródbłonna ze stałą częstotliwością uczestniczy w utrzymaniu odpowiedniego napięcia ścian naczyń krwionośnych i w konsekwencji prawidłowego ciśnienia krwi. Do wzrostu jego wydzielania dochodzi pod wpływem takich mediatorów, jak: noradrenalina (NA) (2), angiotensyna (23), ACh, adenylozotryfosforan czy bradykinina (4, 28). Synteza NO jest również pobudzana w wyniku działania licznych czynników fizycznych, np. narastającego ucisku mechanicznego i ciśnienia, jakie wywiera na śródbłonek strumień przepływającej krwi (tzw. shear stress), pulsacyjnego rozciągania ściany naczyń czy niskiego ciśnienia parcjalnego tlenu w naczyniach krwionośnych (4). Wspomniane czynniki fizyczne reprezentują, być może, jeden z ważniejszych fizjologicznych mechanizmów uwalniania NO ze śródbłonna i tym samym regulacji napięcia naczyń.

Mechanizm wewnątrzkomórkowego działania NO w naczyniach krwionośnych polega przede wszystkim na pobudzeniu aktywności rozpuszczalnej formy cyklicznej guanylowej, co powoduje wzrost poziomu cyklicznego 3'-5'-guanozynomonofosforanu (cGMP) i w konsekwencji relaksację naczyń krwionośnych (22, 28) (ryc. 2).

Wyniki badań wskazujące, że L-arginina jest substratem dla syntazy NO w śródbłonna naczyń (24) oraz identyfikacja analogów L-argininy (np. N^G -metyl-L-argininy – L-NMMA i estru metylowego N^G -L-argininy – L-NAME) jako inhibitorów biosyntezy NO w śródbłonna (27) były istotnym elementem w poznaniu biologicznego znaczenia tej elementarnej cząsteczki, a w szczególności jej roli w naczyniach. W badaniach *in vitro* wykazano, że L-NMMA powoduje,



Ryc. 2. Schemat rozkurczowego działania tlenu azotu (NO) w naczyniach krwionośnych. Zwiększenie aktywności rozpuszczalnej formy cyklicznej guanylowej przez NO prowadzi do wzrostu stężenia cyklicznego 3'-5'-guanozynomonofosforanu (cGMP) w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, co z kolei stymuluje kinazy białkowe odpowiedzialne za fosforylację białek i w konsekwencji powoduje rozkurcz mięśniówki gładkiej naczyń

zależny od śródbłonna, wzrost napięcia aorty królika i szczura oraz wzrost napięcia tętnicy płucnej świnki morskiej i podwyższenie ciśnienia w naczyniach wieńcowych izolowanego, perfundowanego serca królika i świnki morskiej. W warunkach *in vivo* wzrost ciśnienia krwi po podaniu L-NMMA lub L-NAME obserwowano u świnki morskiej, szczura i królika (22). Jednocześnie wykazano, że wzrostowi ciśnienia krwi po podaniu L-NMMA towarzyszył spadek przepływu w naczyniach nerkowych, kręzkowych oraz w obrębie tętnicy szyjnej u badanych szczurów. Podwyższone ciśnienie krwi, utrzymujące się przy długotrwałej (6 godz.) infuzji L-NMMA sugeruje, że NO jest kluczowym czynnikiem powodującym rozkurcz naczyń, oraz że system naczyniowy odpowiedzialny za regulację ciśnienia krwi nie jest zdolny do przywrócenia przepływu krwi do poziomu poprzedzającego podanie inhibitora NOS bez udziału NO (22). Przytoczone dane wskazują na istotną rolę NO w regulacji przepływu krwi w różnych naczyniach. Efekt rozkurczowego działania tej cząsteczki był także obserwowany w naczyniach narządu rodowego.

Regulacja przepływu krwi w naczyniach narządu rodowego

Przepływ krwi przez narząd rodny zwierząt ulega znacznym zmianom w przebiegu cyklu rujowego (9).

W tętnicy jajnikowej jest on najmniejszy w fazie pęcherzykowej i w rui, a największy w fazie lutealnej cyklu rujowego (33). Z kolei w tętnicy macicznej jest on najwyższy w fazie okołorujowej, a najniższy w fazie lutealnej cyklu (17). Zmiany w ilości krwi przepływającej przez jajnik i macicę są ściśle skorelowane z poziomem hormonów jajnikowych. Wyniki prac eksperymentalnych wskazują, że progesteron wywołuje skurcz, a estrogeny – rozkurcz tętnicy macicznej (8), jednakże mechanizm działania hormonów jajnikowych w regulowaniu kurczliwości tego naczynia wciąż pozostaje nie w pełni wyjaśniony.

Stan napięcia tętnic: jajnikowej i macicznej oraz związany z tym przepływ krwi przez jajnik i macicę są w dużej mierze regulowane przez tzw. klasyczne neurotransmitery, takie jak: NA, adrenalina (7) i ACh (6), ale także przez szereg peptydów o wysokiej aktywności biologicznej, np. substancję P, somatostatynę, enkefalinę, peptyd zależny od genu kalcytoniny, naczyniowy peptyd jelitowy (16) i neuropeptyd Y (16, 20). Peptydy te mogą samodzielnie wywoływać zmiany w napięciu naczyń, jak również modulować wpływ klasycznych neurotransmiterów, a ostateczny stan napięcia naczyń i ilość przepływającej krwi przez narząd rodny jest wypadkową oddziaływania wszystkich tych czynników.

Poza wyżej wymienionymi czynnikami, również NO odgrywa istotną rolę w regulacji napięcia naczyń w tym obszarze. W tętnicach macicznej i jajnikowej NO może być uwalniany z trzech źródeł: komórek śródbłonka (5), włókien nerwowych (19) oraz komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych (5). Van Buren i wsp. (31) wykazali, że podanie inhibitora NOS obniżało (od 60% do 80%) wzrost przepływu krwi w macicy u owariotomizowanych owiec otrzymujących 17β -estradiol (31), co sugeruje, że estrogeny mogą indukować aktywność NOS w komórkach śródbłonka tętnicy macicznej. Enzym ten, wykorzystując dostępną L-argininę, uwalnia zwiększoną ilość NO, co z kolei powoduje rozszerzenie naczyń i w efekcie wzrost przepływu krwi. Hipotezę tę potwierdzają badania histochemiczne, w których wykazano, że aktywność NADPH-diaforazy (NADPH-d), markera dla NOS, wzrasta w komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych więzadła szerokiego macicy owariotomizowanych świń i owiec otrzymujących benzoesan estradiolu (35). Dodatkowo obserwowano stopniowe nasilenie NADPH-d pozytywnej reakcji w naczyniach krwionośnych w więzadle szerokim macicy owariotomizowanych świń, u których wydłużano czas ekspozycji na działanie egzogenego estradiolu (35). W 1998 r. Vagnoni i wsp. (30) wykazali, że podanie 17β -estradiolu powoduje wzrost ekspresji eNOS w śródbłonku tętnicy macicznej owariotomizowanych owiec oraz że ekspresja eNOS jest silniejsza w fazie pęcherzykowej niż w fazie lutealnej cyklu, co może być wynikiem lokalnego wzrostu stosunku estrogenów do progesteronu w fazie pęcherzykowej i objawia się zwiększeniem

przepływu krwi przez macicę. W doświadczeniach prowadzonych na świnkach morskich wykazano zwiększenie aktywności cNOS w tętnicy macicznej po podaniu egzogenego estradiolu, natomiast nie stwierdzono takiego wpływu po podaniu progesteronu i testosteronu (32). W badaniach przeprowadzonych przez Rupnowa i wsp. (29) wzrost ekspresji eNOS w śródbłonku tętnicy macicznej owcy stwierdzono zarówno po podaniu progesteronu, jak i estradiolu oraz obu tych hormonów równocześnie. Z uwagi na różnicowanie wpływu jajnikowych hormonów steroidowych na produkcję NO w naczyniach narządu rodnego, obserwowane w dotychczasowych badaniach, wyjaśnienie ich roli w regulacji syntezy NO wymaga dalszych badań.

W badaniach własnych wykazano, że egzogenne podanie donora NO – nitroprusydku sodowego (NP) wywiera zależny od dawki efekt naczyniorozkurczowy w tętnicy jajnikowej i tętnicy macicznej w warunkach *in vitro* oraz powoduje obniżenie ciśnienia krwi w tętnicy macicznej *in vivo*. Ponadto wykazano, że naczyniorozkurczowe działanie NP jest zależne od fazy cyklu rujowego, co potwierdza wyniki wcześniejszych badań, że efekt naczyniorozkurczowego działania NO jest modulowany przez hormony pochodzenia jajnikowego (1). Ponadto dostępne dane literaturowe wskazują, że poziom NO, uwalnianego w warunkach fizjologicznych u królików i szczurów zależy od płci (jest wyższy u samic niż u samców) oraz że usunięcie jajników zmniejsza uwalnianie NO (11).

W badaniach histochemicznych przeprowadzonych na naczyniach narządu rodnego bydła wykazano, że aktywność NADPH-d w komórkach śródbłonka i komórkach mięśniowych tętnicy jajnikowej jest większa w naczyniach pobranych w fazie lutealnej niż w fazie pęcherzykowej cyklu rujowego oraz w naczyniach zaopatrujących ciało żółte (CL) w porównaniu z naczyniami po stronie przeciwległej (13). Ponadto w fazie pęcherzykowej aktywność NADPH-d była wyższa w tętnicy macicznej niż w tętnicy jajnikowej. Sugeruje to, że również u bydła ilość NO uwalnianego ze śródbłonka tętnic jajnikowej i macicznej jest zależna od statusu hormonalnego. Ponadto uzyskane wyniki badań wskazują, że aktywność NADPH-d w śródbłonku i komórkach mięśniówki gładkiej tętnic macicznej i jajnikowej pobranych od jałówek we wczesnej ciąży jest kilkakrotnie wyższa w porównaniu z naczyniami pobranymi od zwierząt nieciążarnych (13). Wyniki tych badań są zgodne z danymi uzyskanymi przez Xiao i wsp. (34), którzy obserwowali zwiększone uwalnianie NO ze śródbłonka tętnicy macicznej ciężarnych owiec. Ponadto wykazano, że w tętnicy macicznej ciężarnych owiec dochodzi do wzrostu ekspresji eNOS (zarówno mRNA, jak i białek dla mRNA) (18), a podanie inhibitora NOS (L-NAME) zmniejsza przepływ krwi w tym naczyniu w warunkach *in vivo* (21). Zatem w czasie ciąży dochodzi do zwiększenia uwalniania NO w naczyniach doprowadzających krew do

macycy, czego efektem jest ich rozszerzenie i wzrost przepływu krwi w tym obszarze.

Podsumowując, dotychczasowe wyniki badań wskazują na istotną rolę NO w regulacji wielu ważnych procesów fizjologicznych zachodzących w organizmie ssaków. Dzięki tej wiedzy pojawiają się nowe możliwości kontrolowania lub eliminacji zaburzeń zachodzących w komórkach, u których podstawy leży dysfunkcja syntezy NO. Ponadto wydaje się, że NO odgrywa istotną rolę w regulacji przepływu krwi w naczyniach narządu rodowego, co w dużym stopniu warunkuje prawidłową funkcję wydzielniczą jajników oraz prawidłowy przebieg ciąży. Dokładne poznanie roli tej cząsteczki w regulacji funkcji narządu rodowego może być podstawą poszukiwania nowych metod diagnostycznych, jak również preparatów farmakologicznych kontrolujących przebieg cyklu rujowego i ciąży.

Piśmiennictwo

1. Barszczewska B.: Wpływ tlenu azotu na sekrecję progesteronu i przepływ krwi przez tętnicę jajnikową i tętnicę maciczną świni. Praca dokt., Wyzd. Med. Wet. UWM, Olsztyn 2003.
2. Bruck H., Gossel M., Spithover R., Schafers R. F., Kohnle M., Philipp T., Wenzel R. R.: The nitric oxide synthase inhibitor L-NMMA potentiates noradrenaline-induced vasoconstriction: effects of the α 2-receptor antagonist yohimbine. *J. Hypertens.* 2001, 19, 907-911.
3. Bull H. A., Bunker C. B., Terenghi G., Springall D. R., Zhao Y., Polak J. M., Dowd P. M.: Endothelin-1 in human skin; immunolocalization, receptor binding, mRNA expression, and effects on cutaneous microvascular endothelial cells. *J. Invest. Dermatol.* 1991, 97, 618-623.
4. Busse R., Mülsch A., Fleming I., Hecker M.: Mechanism of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation* 1993, 87 (Suppl V), 18-25.
5. Durante W., Liao L., Iftikhar I., O'Brien W. E., Schafer A. I.: Differential regulation of L-arginine transport and nitric oxide production by vascular smooth muscle and endothelium. *Circ. Res.* 1996, 78, 1075-1082.
6. Dynarowicz I., Dzięgielewski M.: Udział układu cholinergicznego w regulacji przepływu krwi przez narząd rodny świni w przebiegu cyklu rujowego. *Pol. Arch. Wet.* 1987, 27, 69-83.
7. Dynarowicz I., Mortensen A., Watkowski T.: Udział receptorów adrenergicznych w regulacji przepływu krwi przez narząd rodowy świni w przebiegu cyklu płciowego. *Pol. Arch. Wet.* 1988, 28, 115-127.
8. Ford S. P.: Control of uterine and ovarian blood flow throughout the estrous cycle and pregnancy of ewes, sows and cows. *J. Anim. Sci.* 1982, 55 (Suppl. 2), 32-42.
9. Ford S. P., Chenault J. R., Echternkamp S. E.: Uterine blood flow of cows during the oestrous cycle and early pregnancy: effect of the conceptus on the uterine blood supply. *J. Reprod. Fert.* 1979, 56, 53-62.
10. Furchgott R. F., Zawadzki J. V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980, 288, 373-376.
11. Hayashi T., Fukuto J. M., Ignarro L. J., Chaudhuri G.: Basal release of nitric oxide from aortic rings is greater in female rabbits than in male rabbits: implications for atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 11259-11263.
12. Ignarro L. J., Buga G. M., Wood K. S., Byrns R. E., Chaudhuri G.: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, 84, 9265-9269.
13. Jaroszewski J. J., Barszczewska B., Wojtkiewicz J., Majewski M., Timmermans J. P.: Histochemical localization of NADPH-d-positive structures in bovine uterine and ovarian arteries during the oestrous cycle and early pregnancy. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2002, 40, 143-144.
14. Kolb H., Kolb-Bachofen V.: Nitric oxide in autoimmune disease: cytotoxic or regulatory mediator? *Immunol. Today* 1998, 19, 556-561.
15. Kroncke K. D., Fehsel K., Kolb-Bachofen V.: Inducible nitric oxide synthase in human diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 1998, 113, 147-156.
16. Lakomy M., Kaleczyński J., Majewski M., Sienkiewicz W.: Peptidergic innervation of the bovine vagina and uterus. *Acta Histochem.* 1995, 97, 53-66.
17. Magness R. R., Ford S. P.: Estrone, estradiol-17 β and progesterone concentration in uterine lymph and systemic blood throughout the porcine estrous cycle. *J. Anim. Sci.* 1983, 57, 449-455.
18. Magness R. R., Sullivan J. A., Li Y., Phernetton T. M., Bird L. M.: Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. VI. Ovarian and pregnancy effects on eNOS and NO_x. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001, 280, 1692-1698.
19. Majewski M., Sienkiewicz W., Kaleczyński J., Mayer B., Czaja K., Lakomy M.: The distribution and co-localization of immunoreactivity to nitric oxide synthase, vasoactive intestinal polypeptide and substance P within nerve fibers supplying bovine and porcine female genital organs. *Cell. Tissue Res.* 1995, 281, 445-464.
20. Markiewicz W., Jaroszewski J. J., Barszczewska B., Sienkiewicz W.: Localization of neuropeptide Y and norepinephrine in the porcine ovarian artery and their influence on the local blood pressure. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2003, 41, 73-81.
21. Miller S. L., Jenkin G., Walker D. W.: Effect of nitric oxide synthase inhibition on the uterine vasculature of the late-pregnant ewe. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999, 180, 1138-1145.
22. Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A.: Nitric oxide: Physiology, pathology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 1991, 43, 109-142.
23. Navar L. G., Ichihara A., Chin S. Y., Inig J. D.: Nitric oxide-angiotensin II interactions in angiotensin II-dependent hypertension. *Acta Physiol. Scand.* 2000, 168, 139-147.
24. Palmer R. M., Ashton D. S., Moncada S.: Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988, 333, 664-666.
25. Palmer R. M., Ferrige A. G., Moncada S.: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987, 327, 524-526.
26. Razandi M., Pedram A., Rubin T., Levin E. R.: PGE₂ and PGI₂ inhibit ET-1 secretion from endothelial cells by stimulating particulate guanylate cyclase. *Am. J. Physiol.* 1996, 270, 1342-1349.
27. Rees D. D., Palmer R. M., Schulz R., Hodson H. F., Moncada S.: Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthases in vitro and in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 1990, 101, 746-752.
28. Roliński Z.: Tlenek azotu – domniemana substancja neuroprzekaznikowa. *Medycyna Wet.* 1998, 54, 517-519.
29. Rupnow H. L., Phernetton T. M., Shaw C. E., Modrick M. L., Bird I. M., Magness R. R.: Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. VII. Estrogen and progesterone effects on eNOS. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001, 280, 1699-1705.
30. Vagnoni K. E., Shaw C. E., Phernetton T. M., Meglin B. M., Bird I. M., Magness R. R.: Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. III. Ovarian and estrogen effects on NO synthase. *Am. J. Physiol.* 1998, 275, 1845-1856.
31. Van Buren G. A., Yang D. S., Clark K. E.: Estrogen-induced uterine vasodilation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992, 167, 828-833.
32. Weiner C. P., Lizasoain I., Baylis S. A., Knowles R. G., Charles I. G., Moncada S.: Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 5212-5216.
33. Wise T. H., Caton D., Thatcher W. W., Barron D. H., Fields M. J.: Ovarian function during the estrous cycle the cow: ovarian blood flow and progesterone release rate. *J. Anim. Sci.* 1982, 55, 627-637.
34. Xiao D., Liu Y., Pearce W. J., Zhang L.: Endothelial nitric oxide release in isolated perfused ovine uterine arteries: effect of pregnancy. *Eur. J. Pharmacol.* 1999, 367, 223-230.
35. Zezula-Szpyra A.: Morfologiczne przystosowania naczyń krwionośnych i limfatycznych wędzadła szerokiego macicy owcy do lokalnych regulacji czynności narządu rodowego. Praca hab., Acta Acad. Agricult. Tech. Olszt. Suppl. A, 1998, 25, 1-105.

Adres autora: dr Beata Barszczewska, ul. Oczapowskiego 13, 10-957 Olsztyn; e-mail: beatabar@wp.pl

KRAMETTER R., HASSAN J., MAYRHOFER E., BAUMGARTNER W.: Zanikowe zapalenie nosa u owiec w Austrii. (Atrophic rhinitis in sheep in Austria). *Vet. Rec.* 154, 147-148, 2004 (5)

U dwóch jagniąt rasy merynos w wieku 2 i 12 miesięcy pochodzących ze stada, w którym u dużej liczby jagniąt i owiec występowały nawracające obfite wycieki surowiczno-słuzowe z nosa, występował obustronny wyciek z nosa, kichanie, zapalenie spojówek o niewielkim nasileniu i nieregularny wilgotny kaszel. Ponadto u jagnięcia 12-miesięcznego występowały zmiany osłuchowe nad płucami i duszność. Przeciwciała dla wirusa parainfluenzy typ 3 występowały u młodszego jagnięcia. Nie stwierdzono obecności wirusów w wymazach z błony śluzowej jamy nosowej w preparatach z mikroskopu elektronowego. Badanie radiologiczne czaszki tylko u starszego jagnięcia wykazało średniego stopnia zanik jednej małżowiny nosowej. Badanie sekcyjne potwierdziło wynik badania radiologicznego.