

# FIZJOLOGIA I PATOLOGIA ROZRODU ORAZ SZTUCZNE UNASIENIANIE

REMIGIUSZ FITKO

Warszawa

## Fizjopatologia procesu owulacji

Dojrzewanie i pęknięcie pęcherzyka Graffa wyzwalające komórkę jajową jest podstawowym procesem rozrodczym u samic. Pomimo blisko stuletnich badań nad tym zjawiskiem mechanizm tego procesu nie został do dnia dzisiejszego dostatecznie poznany. W procesie tym, jak wykazują badania, bierze udział wiele czynników i układów o skomplikowanym mechanizmie działania.

Dojrzewanie i pęknięcie pęcherzyka Graafa uwarunkowane jest np. czynnością układu nerwowego, hormonalnego, enzymatycznego oraz działaniem różnych czynników natury fizycznej. Wydaje się, że w procesie tym niezbędne jest działanie wszystkich tych czynników jednocześnie lub w odpowiedniej kolejności. Nieznaczne odchylenia w ustalonym łańcuchu przemian i zjawisk prowadzić mogą do zakłóceń w procesie owulacji. Wyrazem tego może być zarośnięcie (atrezja), zanik (atrofia) pęcherzyka lub zniszczenie komórki jajowej, które połączone jest zazwyczaj z niepęknięciem pęcherzyka. Pęcherzyk taki wykazuje po pewnym czasie zanik wykładziny komórkowej osłonek, często zwłóknienie ścianek oraz nagromadzenie dużej ilości płynu o charakterze przesącza.

Pęcherzyk może pęknąć w kilka lub w kilkanaście dni po minionym okresie owulacji. Pęcherzyk taki nazywa się pęcherzykiem przetrwałym. Jeżeli niepęknięty pęcherzyk wykazuje duże rozmiary (np. u krów powyżej 1,5 cm średnicy) i znaczne nagromadzenie płynu lub pogrubienie otoczki, to określa się go mianem torbieli (cysty). Płyn torbieli może być otoczony osłonką włóknistą z resztkami zanikłej błony ziarnistej (torbiel właściwa lub pęcherzykowa) lub różnego pochodzenia warstwą komórek luteinowych (torbiel luteinowa).

Od torbieli tych należy odróżnić torbiel ciała żółtego, która powstaje na innym podłożu i posiada odmienne znaczenie fizjopatologiczne. Obecność torbieli pęcherzykowych lub luteinowych w jajnikach świadczy o zaburzeniach w procesie owulacji. Pojawiają się wtedy zwykle zaburzenia w rytmie i nasileniu cykli płciowych (brak występowania cykli płciowych lub ich przedłużenie, cykle nieregularne, ruje „ciche” lub nasilone — tzw. snębica). Stany takie prowadzą zazwyczaj do nieplodności samicy. U gryzoni lub owiec pojawiają się one bardzo rzadko lub prawie wcale nie występują.

Do bardzo ciekawych zjawisk należy porównanie sprawności procesów owulacji u dwóch zbliżonych do siebie gatunków zwierząt a mianowicie u owiec i u krów. O ile u krowy procesy te są bardzo chwytne, łatwo ulegające zakłóceniu, to u owiec obserwuje się bardziej stały i zrównoważony ich przebieg. Owce, w odróżnieniu od krów mają bardziej stabilny układ regulacji czynności rozrodo. Związane to jest zapewne z zachowaniem u owcy, pomimo znacznego ich udomowienia, pewnych cech prymitywnych, do których należy m. in. ustalona płodność w każdym warunkach środowiska i brak zaburzeń w czynnościach rozrodo. Ostatnie badania przeprowadzone przez Shorta i wsp. (100) oraz Fitkę i wsp. (27) wykazały również znacznie obniżoną wrażliwość jajników u owiec na stymulację gonadotropinową. Przejawia się to niewielkim wzrostem produkcji progesteronu oraz zupełną niezdolnością sekrecji estrogenów przez jajnik po długotrwałym pobudzeniu za pomocą PMSG. Proces znacznego udomowienia i

uszlachetnienia bydła wpłynął zatem na obniżenie sprawności układów regulujących czynności rozrodo.

W ciągu ostatnich kilku lat ukazało się szereg nowych, wartościowych prac z zakresu badania mechanizmów owulacji u ssaków. Pozwoliły one na bliższe poznanie tych procesów, a tym samym na zrozumienie wielu zjawisk patologicznych z tego zakresu. Celem niniejszego artykułu jest przytoczenie współczesnych poglądów na fizjopatologię procesu owulacji u ssaków. Zagadnienia te poruszane są bowiem bardzo rzadko na łamach naszych czasopism naukowych, a wiadomości z tego zakresu w podręcznikach akademickich są niewystarczające dla szerszego ogółu lekarzy.

Owulacja u ssaków może nastąpić w sposób prowokowany przez akt krycia (np. u królików, kotów) lub odbywać się może spontanicznie i niezależnie od woli zwierzęcia (klacze, krowy, świnię, psy, szczury itp.). W pierwszym przypadku zasadniczym układem biorącym udział w mechanizmie owulacji jest układ nerwowy. Pobudzenia nerwowe wywołane w drogach rodnych aktem krycia docierają do pewnych ośrodków w podwzgórzu (w *eminentia mediana*), gdzie wyzwalają mają bliżej nieznaną czynnik humoralny. Ciało to zwalniać ma z komórek zasadochłonnych przysadki hormon luteinizujący (LH lub ICHS), który w ciągu kilku godzin doprowadza do gwałtownego dojrzewania pęcherzyka i jego pęknięcia (68—70, 97).

U pozostałych gatunków zwierząt owulacja przebiega rytmicznie, co pewien czas i niezależnie od woli zwierzęcia. Układ nerwowy u tych zwierząt odgrywa w procesach owulacji niewielką rolę. Działania tego układu w tych procesach nie można jednakże wykluczyć. Istnieją bowiem liczne dowody świadczące o roli centralnego systemu nerwowego w procesach rozrodo. Znany jest na przykład wpływ czynników środowiska na te procesy. Wpływ ten wykazują np. temperatura otoczenia (64, 112), natężenie światła (7, 8, 9, 50, 71, 95), obecność osobnika płci przeciwnej (68, 73, 83) itp.

Wrażenia odbierane przez zmysły analizowane są w korze mózgowej. Powstałe tam odpowiednie pobudzenie przechodzi bliżej nieznaną drogą poprzez izw. układ limbiczny do podwzgórza, a stąd do przysadki i innych gruczołów biorących udział w procesach rozrodo. Czynniki środowiska regulują w ten sposób libido, rytmikę cykli płciowych, ich nasilenie oraz mogą oddziaływać pośrednio na proces owulacji. Główną rolę w procesie owulacji spontanicznej u samicy odgrywa jednak układ hormonalny a w szczególności hormony gonadotropowe przysadki. Szczególna rola przypada tu hormonowi dojrzewania pęcherzyka (FSH) oraz hormonowi luteinizującemu (LH lub ICSH).

FSH jest ciałem o charakterze glikoproteidowym produkowanym przez komórki zasadochłonne przysadki. Główne działanie tego hormonu u samicy polega na pobudzaniu rozwoju i dojrzewania pęcherzyka Graafa począwszy od stadium „jamki” (*stadium antrum*) aż do momentu przed samą owulacją. Wzmagając rozwój i żywotność komórki jajowej oraz przyspieszając wzrost i różnicowanie komórek warstwy ziarnistej i osłonek pęcherzyka wzmagają on, w obecności innych hormonów, produkcję hormonów rujotwórczych (estrogeny). Ciało to zastosowane bez innych hormonów nie wyzwała owulacji.

Hormon luteinizujący (LH) znany także pod synonimem hormonu pobudzającego tkankę śródmiąższową

wą (ICSH) jest hormonem, podobnie jak poprzedni, o charakterze glikoproteidowym produkowanym przez komórki zasadochłonne przysadki. Działanie tego hormonu jest bardziej złożone. U samic, wspólnie z FSH, jest on hormonem niezbędnym do wywołania owulacji oraz do produkcji estrogenów. Po pęknięciu pęcherzyka Graafa powoduje on wytworzenie ciała żółtego oraz wspólnie z prolaktyną (LTH) stymuluje sekrecję progesteronu i w mniejszym stopniu estrogenów przez ciało żółte.

Owulacja zachodzi jedynie przy ściśle określonym dla każdego gatunku zwierząt stosunku ilościowym FSH:LH. Wg przybliżonych danych stosunek ten w warunkach prawidłowej owulacji wynosić ma: u kłaczki 4:1, u bydła 1:3, u owiec 2:4, u świń 3:2. Wszelkie, nawet nieznaczne, odchylenia w tym ilościowym układzie hormonów zarówno ze strony FSH jak i LH powodować mogą występowanie różnych zaburzeń w owulacji. Np. zmniejszenie ilości FSH lub zwiększenie poziomu LH przejawiać się może luteinizacją jajnika bez uprzedniej owulacji (występuje brak owulacji i rui u samic lub ruje „ciche”). Zmniejszenie natomiast ilości LH lub zwiększenie poziomu FSH powodować może brak owulacji, pojawienie się zaburzeń w cyklach płciowych oraz brak luteinizacji jajników. To ostatnie przejawiać się może rują nasiloną i nieregularną, nimfomanią i torbielami.

Wspomnieć należy również o trzecim hormonie gonadotropowym przysadki a mianowicie o prolaktynie (hormon luteotropowy, LTH). Poza wzmaganiem wydzielania mleka hormon ten bierze również udział w wytwarzaniu ciała żółtego oraz wzmagając sekrecję progesteronu i estrogenów. Rola tego hormonu w procesie owulacji jest mało poznana.

Sekrecja hormonów gonadotropowych przysadki podlega regulacji półautomatycznej za pomocą tzw. sprzężenia zwrotnego (feedback) z wytworzonymi przez siebie produktami (hormony gonadowe). Innym ważnym i niedawno odkrytym mechanizmem kontroli ich produkcji i wydzielania z przysadki jest regulujące działanie hipotalamus. W licznych badaniach wykazano, że w *eminentia mediana*, tj. w przedniej części dolnego podwzgórza leżącego najbliższej przysadki, wytwarzane są substancje prawdopodobnie o charakterze polipeptydowym, regulujące wydzielanie hormonów tropowych przysadki, w tym i hormonów gonadotropowych. Substancje te dostawać się mają do przedniego płata przysadki poprzez system krążenia wrotnego lejka przysadki (*infundibulum*) łączącego ten gruczoł z podwzgórzem.

Obecność tych substancji w tkance podwzgórza wykazali np. w odniesieniu do ACTH *Saffran* i wsp. (96), *Guillemín* i wsp. (44—47), *Briggs* (12), *De Garzthe* (21), do TSH — *Guillemín* i wsp. (48), do hormonów gonadotropowych — *Mc Cann* i *Teilesnik* (74—76), *Ramirez* (86), *Suzuki* i wsp. (103), *Moszkowska* (80), *Kobayashi* i wsp. (60), *Domański* i *Fitko* (22, 23) i inni. Dla niektórych z tych substancji przyjęła się nawet nazwa np. Gonadotropin Releasing Factor (LH-Releasing Factor, FSH-Releasing Factor), Corticotropin Releasing Factor, Tyrotropin Releasing Factor itp. Obecność tych substancji w podwzgórzu u zwierząt wykazano stosując metodę przecięcia szypuły przysadki, niszczenia pewnych ośrodków w podwzgórzu lub pobudzania ich słabym prądem elektrycznym, wstrzykiwaniem zwierzętom ekstraktów z hipotalamus lub metodą inkubacji przysadek z tymi wyciągami.

Zwężenie ustalonej nad wyraz precyzyjnie równowagi hormonalnej w procesach owulacji prowadzi niemal zawsze do zaburzeń w rozrodcie. Może to być spowodowane zaburzeniami w regulacji sekrecji hormonów gonadotropowych przysadki wskutek zmian miejscowych lub oddziaływaniami z obwodu ciała. W pierwszym przypadku istota zaburzeń polegać może na zwężeniu w produkcji ciał pobudzających sekrecję gonadotropin z przysadki

wskutek uszkodzenia pewnych ośrodków w podwzgórzu. Na tę możliwość wskazują doświadczenia z elektrycznym pobudzaniem lub niszczeniem pewnych ośrodków w podwzgórzu u zwierząt doświadczalnych. *Harris* (49) wywoływał np. zaburzenia w owulacji i pojawienie się torbieli w jajnikach królic po elektrycznej stymulacji guza szarego.

Zwężenie czynności podwzgórza może być spowodowane nadmiernym stężeniem we krwi pewnych hormonów sterydowych (np. estrogenów, progesteronu lub androgenów). Wydaje się, że hormony te blokują sekrecję gonadotropin z przysadki bezpośrednim działaniem na ten gruczoł lub poprzez zmianę aktywności pewnych ośrodków w podwzgórzu. Uważa się również, że działanie tych ciał na przysadkę przenoszone jest poprzez pobudzenie układu cholinergicznego lub adrenergicznego w podwzgórzu.

Czynność gonadotropowa przysadki może ulec również zaburzeniu wskutek oddziaływania stresu. Czynniki stresotwórcze, wskutek wzmagania produkcji ACTH obniżają, wg *Selyego*, produkcję i sekrecję hormonów gonadotropowych jako zbędnych w danej chwili. Zaburzenia w sekrecji gonadotropin przez przysadkę mogą być spowodowane poza tym mechanizmem tzw. sprzężenia zwrotnego, wskutek nadmiaru lub zmniejszenia ilości hormonów gonadotropowych we krwi obwodowej. Wspomniane powyżej różne możliwości zakłóceń w czynności przysadki powodują zmiany w stosunku ilościowym wydzielanego FSH:LH, a w wyniku tego zaburzenia w owulacji.

Piśmiennictwo dotyczące powstawania zaburzeń w owulacji i pojawiania się torbieli pęcherzykowych w jajnikach jest bardzo obszerne. Znane są od dawna przykłady wywoływania torbieli w jajnikach u kobiet po stosowaniu FSH i PMSG (4, 5, 25, 113), PMSG u krów (24, 41, 67, 98), PMSG, testosteronu lub progesteronu u owiec (82, 90, 91) oraz po stosowaniu estrogenów, stilbestrolu lub testosteronu. Mechanizm torbielotwórczego działania tych hormonów polega, jak wspomniano już, na wytwarzaniu w organizmie zaburzeń we wzajemnym stosunku hormonów biorących udział w owulacji a mianowicie FSH i LH.

W rozpamiętywaniu procesów rozrodcu i owulacji nie można pominąć również roli szyszynki. Gruczoł ten, jak wiadomo, odgrywa ważną rolę w procesach rozrodcu. Ostatnie badania nad szyszynką wskazują, że wydziela ona hormon zapobiegający wydzielaniu FSH lub hamujący jego obwodowe działanie (77). Wg *Milcou* gruczoł ten wydzielać ma również czynnik antyestrogenowy. *Moszkowska* (80) wykazała natomiast w ekstraktach z tego gruczołu obecność czynnika przeciwdziałającego sekrecji LH z przysadki. Stosując u zwierząt wyciąg z tego gruczołu obserwowano ona zaburzenia w owulacji i powstawanie torbieli pęcherzykowych.

Działanie czynnika anty-FSH z szyszynki znane jest już od dawna w praktyce. Wyciągu z szyszynki młodych zwierząt używa się np. z dużym powodzeniem w leczeniu nimfomanii, hyperestrogenizmu i torbielowatości jajników u ludzi i zwierząt. Badania *Thieblota* (105) wykazały, że gruczoł ten posiada wyraźne połączenia nerwowe z podwzgórzem i pośrednio z przysadką oraz z wyższymi piętrami układu nerwowego, a być może i z korą mózgową poprzez tzw. układ limbiczny. Nie ulega zatem dziś wątpliwości, że gruczoł ten odgrywa poważną rolę w procesach rozrodcu i owulacji. Obniżenie czynności tego gruczołu lub jego zniszczenie przez toczyć się w nim proces patologiczny powoduje, jak wiadomo, przedwczesną dojrzałość płciową oraz objawy hyperfollikulinizmu wskutek braku hamowania działania FSH. Nadczynność wydaje się natomiast hamować procesy dojrzewania płciowego oraz obniżać nasilenie i występowanie cykli płciowych.

Rola tarczycy w procesach owulacji i rozrodcu znana jest już od dawna. Tarczycę poprzez wydzielane hormony wydaje się regulować rozwój pę-

cherzyków Graafa, wpływać na wzrost jajeczka i jego dojrzewanie oraz oddziaływać na żywotność płodu. Reguluje ona również cykl płciowy u samic oraz wpływa na sekrecję gonadotropin z przysadki. Niedoczynność przysadki wiąże się z obniżeniem płodności samic oraz ze zmniejszeniem czynności jajników powodując ich zanik oraz powstawanie w tym narządzie zmian wstecznych.

Badania autora (28—34) i innych badaczy (40, 55, 58, 63, 111) wykazały, że w stanie niedoczynności tarczycy działanie gonadotropin na jajniki, macicę, przysadkę, jądra, pęcherzyki nasienne i prostatę jest znacznie wzmożone. Nadczynność tarczycy powoduje natomiast osłabienie wrażliwości gonad, dodatkowych narządów płciowych i niektórych gruczołów wewnętrznego wydzielania na działanie gonadotropin. W stanie nadczynności tarczycy obserwuje się również wzrost aktywności płciowej oraz pojawienie się niekiedy różnych objawów patologicznych w czynnościach płciowych (np. ronienia, zanik gonad itp.).

Zjawisko antagonizmu tarczycowo-gonadotropinowego obserwowane przez autora (28—34) i innych badaczy (40, 55, 58, 63, 111) u zwierząt doświadczalnych występuje również u owiec (34). Znaczenie tarczycy w regulacji czynności rozrodu i nieśności u drobiu oraz mleczności u bydła wydaje się również faktem bezspornym. Wzmaganie działania gonadotropin na jajniki i powstawanie torbieli w stanie niedoczynności tarczycy wskazuje na znaczenie hormonów tarczycy w owulacji. Wg *Roszkowskiego* (92), *Chu* (15) oraz *Atalli* i *Reineke* (3) torbielotwórcze działanie obniżonego poziomu tyroksyny w ustroju polegać ma na hamowaniu wydzielania LH z przysadki. Są dane przemawiające za tym, że hormony tarczycy wzmagać mają poprzez hypotalamus wydzielanie z przysadki LH.

Autor w ostatnich swych badaniach rozpatrywał możliwości antagonistycznego działania hormonów tarczycy i gonadotropin w pewnych procesach metabolicznych w tkankach gonad (35, 36). Badania te wykazały, że tyroksyna i gonadotropiny wykazują na ogół przeciwstawne działanie w procesach oddychania tkanek gonad in vitro. Stwierdzono poza tym, że zwiększone działanie gonadotropin na tkanki gonad w stanie niedoczynności tarczycy i obniżone w stanie nadczynności tego gruczołu nie polega na różnym „zużyciu” lub „wiązanu” tych hormonów przez te narządy, jak to starali się wykazać *Mortimer* i *Heller* (79).\*)

Pomimo znanej już roli czynników hormonalnych w procesie owulacji sam mechanizm działania tych ciał w jajniku nie został dotychczas poznany. Mało pojawiło się prac z zakresu badań nad istotą działania gonadotropin w jajnikach. Wg *Rayan* (84) gonadotropiny nie regulują bezpośrednio syntezy hormonów gonadowych a powodują u samic tylko rozwój pęcherzyków, owulację i powstawanie ciała żółtego. Ciała te pobudzać mają syntezę enzymów lub wzmagać ich aktywność. Poza tym udostępniać one mają w komórkach niektóre substraty (np. 6-fosforoglukozę) do powstawania TPNH będącego niezbędnym do syntezy hormonów. Gonadotropiny zmieniać również mają przepuszczalność błon komórkowych w jajnikach i ułatwiać lub utrudniać w ten sposób przenikanie pewnych substancji.

Wg *Balboni* (6) obecność PMS w środowisku in vitro przedłuża życie jajnika, wzmaga żywotność i konserwuje nabłonek pęcherzyków i oocyty oraz organizuje powstawanie pęcherzyków pierwotnych. HCG wzmaga natomiast powstawanie tkanki lutealnej. Wg *Kuzina* i *Lebediewej* (62) działanie HCG w procesie fosforylacji oksydacyjnej nie polega na podwyższeniu pobierania tlenu przez tkankę jajnika, lecz na zwiększaniu wiązania anionów  $PO_4$ . Dla

tego też hormon ten powoduje, podobnie jak tyroksyna, rozkojarzenie fosforylacji utleniającej.

*Armstrong*, *Greep* i *Kilpatrick* (2) stwierdzili natomiast, że hormon luteinizujący (LH) zwiększa zużycie glikozy w jajnikach in vitro i in vivo. FSH wykazuje natomiast w tym kierunku słabe działanie i tylko in vitro. *Mc Cann* i *Teilesnik* (74—76) oraz inni (85) wykazali, że LH powoduje zwiększenie zużycia (zwalniania) kwasu askorbinowego z jajników. Wg *Yatvin* i *Leathem* (114) jajniki zwierząt hypotarczyczych zwiększały wcielenie do tkanki jajnika  $S^{32}$  a jajniki torbielowate — obniżały. HCG powodowała wzrost ilości kwasów nukleinowych w niedojrzałych jajnikach. FSH powodował natomiast wzmoczenie wcielenia  $C^{14}$ -leucyny do białek w jajnikach torbielowatych oraz wzrost suchej masy i kwasów nukleinowych w tych narządach.

Wg *Ahren* i *Kostyo* (1) podanie FSH zwierzętom in vivo wzmaga w jajnikach pobieranie kwasu alfa-aminobutyrowego. Zużycie tlenu i glikozy przez jajniki nie wzrasta w tych warunkach. LH nie powoduje wzmoczonego pobierania przez jajniki kwasu alfa-aminobutyrowego in vivo, podwyższa natomiast pobór glikozy, nawet in vitro.

Do niezmiernie ciekawych i wyjaśniających w części mechanizm działania gonadotropin należą prace badaczy skandynawskich nad procesami owulacji. Wg *Thorsoe* (106, 107) w płynie pęcherzykowym przed owulacją wzrasta ilość cząsteczek mukopolisacharydów wskutek depolimeryzacji spowodowanej pojawieniem się hialuronidazy. Powstały stąd wzrost ciśnienia onkotycznego wzmaga napływ płynów z otoczenia ułatwiając w ten sposób pęknięcie pęcherzyka. Wg *Zachariae* i *Jensena* (54, 116) estrogeny pobudzają produkcję mukopolisacharydów w jajnikach a progesteron proces ten obniża. Hialuronidaza pojawia się w płynie pęcherzykowym tuż przed owulacją wskutek stymulacji jej syntezy przez LH (ma to się odbywać za pośrednictwem testosteronu jajnika).

Z prac *Zachariae* można wnioskować, że brak aktywowania syntezy hialuronidazy przez obniżony poziom LH powoduje zahamowanie depolimeryzacji mukopolisacharydów, zatrzymanie wzrostu ciśnienia onkotycznego, brak owulacji i pojawienie się torbieli jajnikowych. *Ogawa* i *Pincus* (84) natomiast dużą rolę w procesach fizjologii narządów rozrodu przypisują anhidrazie tlenkowo-węglowej, której synteza podlegać ma kontroli ze strony hormonów steroidowych. Dużą rolę w procesach owulacji przypisuje się również enzymom proteolitycznym. Badaniem tych ciał w płynie pęcherzykowym świń zajmowali się *Jung* i *Nüsheim* (56) oraz *Jung* i *Held* (57). Stwierdzili oni najwyższą aktywność tych enzymów w zakresie katapsyn przy pH 3,5. Dużą ich aktywność stwierdzono w młodych pęcherzykach.

Badaniem proteinaz w jajnikach zajmował się również *Reichert* (88). Wg tego badacza enzymy te wydają się wywierać wpływ na metabolizm pewnych hormonów. Stwierdzono również, że ilość tych enzymów w tkance jajnika zwiększa się pod wpływem stosowania gonadotropin przysadkowych.

Przytoczone wyżej dane świadczą o roli i znaczeniu niektórych enzymów w procesach fizjologicznych jajników. Jedną z teorii owulacji zakłada, że proces ten polega z jednej strony na litycznym działaniu hialuronidazy na substancję podstawową tkanki łącznej (kwas hialuronowy) oraz proteinaz na białko w ścianie pęcherzyka Graafa i z drugiej strony na jednoczesnym gwałtownym wzroście ciśnienia w płynie pęcherzykowym powodującym mechaniczne rozerwanie osłabionego wiązania ścianki pęcherzyka. Teoria ta wydaje się obecnie najbardziej wiarogodna, dysponuje bowiem niezbitymi dowodami o roli wspomnianych enzymów w czynności jajnika.

Warto podkreślić, że działanie enzymatyczne rozpoczyna się wzmoczoną syntezą tych ciał pod wpły-

\*) Znaczenie tarczycy w procesach rozrodu omówił autor szerzej w oddzielnej pracy (37).

wem prawdopodobnie odpowiedniego stosunku ilościowego FSH: LH w organizmie oraz wytwarzaniem się tzw. plamki (*stigma*) w pewnym miejscu ścianki pęcherzyka. Stigma jest znacznie mniej ukrwiona, wykazuje procesy wsteczne (zwyrodnienie, martwica), co niewątpliwie sprzyja rozpoczęciu procesu litycznego ścianki. Pozostałe miejsca ścianki pęcherzyka, będąc dobrze ukrwione i nie wykazujące procesów wstecznych, nie podlegają działaniu enzymatycznemu. Wynikało by z tych danych, że działanie gonadotropin na ściankę jajnika odbywa się za pośrednictwem układu enzymatycznego. Działanie to dotyczyć może syntezy hormonów sterydowych lub rozgrywać się w zakresie procesów energiodających (spalanie cukrów, powstawanie ADP, ATP) i w sferze bezpośredniego działania litycznego na ściankę pęcherzyka. Badania autora przeprowadzone ostatnio wskazują również, że hormony gonadotropowe oraz tyroksyna zwiększają przepuszczalność błon pęcherzyka Graafa (prace nie publikowane).

Poważna rola w wytwarzaniu zaburzeń w owulacji przypada również różnym czynnikom fizyko-chemicznym. Znane jest np. torbielotwórcze działanie pikrotoksyny (72), białka i toksyn (43) oraz promieni gamma i Rentgena (42, 52, 99). Trudno jest ustalić mechanizm torbielotwórczego działania tych czynników. Białko wzmagają, być może, sekrecję FSH z przysadki, lub obniża wydzielanie LH, zaś pikrotoksyna lub toksyny biologiczne mogą uszkadzać komórki jajową, komórki otoczki lub układy enzymatyczne biorące udział w dojrzewaniu i pęknięciu pęcherzyka Graafa.

Bardzo ciekawe z punktu widzenia teoretycznego byłoby poznanie mechanizmu torbielotwórczego działania promieni gamma i Rentgena. Jak wiadomo, wielokrotne naświetlanie promieniami Rentgena okolicy jajników u szczurów powoduje po kilku miesiącach pojawienie się w jajnikach torbielek pęcherzykowych (42, 53, 102). Mechanizm tego działania nie jest znany. Opierając się jednakże na dotychczasowych wiadomościach z zakresu działania na ustrój promieni gamma i Rentgena należy przyjąć, że ich torbielotwórcze działanie może polegać na: a) bezpośrednim uszkodzeniu komórki jajowej i jej obumarciu prowadzącym do rozwoju torbieli, b) uszkodzeniu enzymów biorących udział w owulacji (hialuronidaza, enzymy proteolityczne), c) niszczeniu generacji komórek w otoczkach pęcherzyka, co prowadzi do zatrzymania rozwoju pęcherzyków i powstawania torbieli, d) na zaburzeniach w sekrecji hormonów gonadotropowych z przysadki wskutek pobudzenia ze strony naświetlanych jajników.

Poważnym czynnikiem należącym do tej grupy i wpływającym na proces owulacji jest również grubość osłonek pęcherzyka Graafa. W pęcherzyku dojrzewającym pęknięcie następuje w normalnych warunkach w miejscu składającym się tylko z osłonki białawej i osłonek pęcherzykowych, łatwo dających się przerwać pod wpływem ciśnienia płynu pęcherzykowego. Znaczne pogrubienie otoczki pęcherzyków powodujące utrudnienie w owulacji prowadzące do powstawania torbieli występuje zwykle w stanach zapalnych jajnika i narządów rozrodczych. Pojawianie się torbieli w jajnikach u kobiet w stanach zapalnych narządów rozrodczych znane jest już od dawna. Zmiany torbielotwórcze w jajnikach pojawiają się po zapaleniu błony śluzowej macicy, wiązadeł, jajowodu, okolicznej krezki i otrzewnej lub innych narządów rozrodczych. Stan zapalny tych narządów przenosi się przez ciągłość lub styczność na ściankę jajnika powodując pogrubienie otoczki białawej zapalnym naciekami tkanki łącznej.

Z praktyki weterynaryjnej wiadomo również, że stany zapalne narządów rozrodczych u zwierząt gospodarskich prowadzą do zaburzeń w owulacji i powstawania torbieli. Np. częste i zbyt brutalne zgniatanie torbieli jajnikowych lub wygniatanie przetrwałego ciała żółtego może powodować stan za-

palny jajnika i pojawienie się torbieli. *Hidiroglou* (51) opisał przypadek nimfomanii i torbielotwórczości jajników u 6 krów w Gujanie Brytyjskiej, powstałych po zapaleniu jajników i jajowodów.

Znane są również fakty powstawania torbieli po fragmentacji, nacinaniu lub częściowym usuwaniu jajników u zwierząt doświadczalnych (13, 109). Świadczą o tym również doświadczenia przeprowadzone przez autora (39). W badaniach tych uraz jajników szczurów zastosowany bez innych zabiegów powodował występowanie w tym narządzie typowych zmian torbielotwórczych wywodzących się bądź z mięszu jajnika lub z pęcherzyków. Zabieg ten wzmagal również znacznie ilość i wielkość torbieli powstałych po stosowaniu PMSG. Wycięcie tarczycy w znacznym stopniu hamowało powstawanie torbieli pourazowych, wzmagalo natomiast torbielotwórcze działanie PMSG. Uraz macicy nie powodował pojawienia się torbieli. Zmniejszał on natomiast czynności fizjologiczne jajnika i powodował w związku z jego zanikiem znaczne obniżenie liczby i wielkości torbieli powstałych po stosowaniu PMSG.

W innej pracy (38) torbiele jajnikowe u szczurów otrzymywano również po jednoczesnym zakażeniu macicy drobnoustrojami ropotwórczymi i urazie tego narządu. Powstawał wtedy silny odczyn zapalny macicy, który przynosił się na jajniki powodując utrudnienie owulacji i powstawanie torbieli. Niektórzy autorzy (przyt. za 10, 93, 116) sądzą, że pojawienie się torbieli może być związane z zaburzeniami we wzroście osłonek pęcherzyka Graafa, ze wzrostem ciśnienia w naczyniach pęcherzykowych (wzrostem ciśnienia przesiękowego), wzmożonym wydzielaniem płynu pęcherzykowego a nawet zaburzeniami w zawartości oksytocyny w tym płynie.

Bardzo ważną rolę w owulacji odgrywają również prawidłowe stosunki troficzne i nerwowo-mięśniowe w jajnikach. Wg nowych poglądów warunkiem prawidłowego procesu owulacji jest gwałtowny wzrost ciśnienia w pęcherzyku spowodowany wzmożeniem sekrecji płynu przez komórki warstwy ziarnistej i komórki tekalne oraz podwyższeniem ciśnienia onkotycznego, spowodowanym enzymatyczną depolimeryzacją mukopolisacharydów. Niezbędnym czynnikiem w tym zjawisku jest rozluźnienie błony pęcherzyka w miejscu tzw. „plamki” działaniem enzymów proteolitycznych i hialuronidazy oraz skurcz pasm mięśni gładkich umieszczonych w okolicy pęcherzyka, powodujący wzrost ciśnienia płynu.

Do dalszych czynników niezbędnych w procesie owulacji podwyższających ciśnienie w pęcherzykach należą: wzrost ciśnienia krwi tętniczej w naczyniach pęcherzyka (zamknięcie odpływu krwi żyłnej) (14, 16), rozplem komórek wzgórką jajonośnego i jego obrzęk, wpochwienie błony ziarnistej w okolicy podwzgórza (115) oraz obrzęk osłonki wewnętrznej i jej otoczenia (20, 108).

Z powyższych danych wynika, że w procesie owulacji ważna rola przypada czynnikom troficznym i nerwowo-mięśniowym. Za znaczeniem tych czynników przemawiają liczne obserwacje i doświadczenia. *Soszka* i *Świątecki* (101) wywoływali np. zaburzenia w owulacji i powstawanie torbieli po uszkodzeniu pęczka naczyniowo-nerwowego jajnika u szczurów. Podobne zmiany otrzymał *Zwoliński* (117), *Fitko* (39), *Linding* (65), *Takakusa* (104), *Schubert* (99) i *Cornil* (17) po wycięciu macicy. W doświadczeniu autora (39) wycięcie macicy u szczurów, zastosowane z jednoczesnymi zabiegami torbielotwórczymi (stosowanie PMSG) powodowało zahamowanie powstawania torbieli wskutek znanych współzależności czynnościowych pomiędzy jajnikami a macicą.

Torbiele w jajnikach i zaburzenia w owulacji u zwierząt doświadczalnych obserwowano również po wycięciu części krezki jajnikowej (110), po podwiązaniu pęczka naczyniowo-nerwowego jajnika (26) lub po obustronnym podwiązaniu rogów macicy (11).

Reynold (89) twierdzi, że istnieje związek przyczynowy pomiędzy powstawaniem torbieli a rozszerzeniem naczyń krwionośnych pęcherzyka spowodowanym działaniem gonadotropin. Czeizel i Palkowich (19) otrzymali również zmiany torbielowate w jajnikach psów po podwiązaniu naczyń limfatycznych odchodzących z tego narządu. Z doświadczeń tych widoczne jest zatem, że rola ukrwienia i prawidłowych stosunków troficznych w procesach owulacji jest bezsporna.

O roli układu mięśniowego w procesach owulacji świadczą między innymi badania Kellera (59) i Höfjuigera (52) przeprowadzone na jajnikach krów. Na podstawie tych badań autorzy twierdzą, że pęknięcie pęcherzyka uzależnione jest od gwałtownego wzrostu ciśnienia w całym jajniku w wyniku ogólnego zastoju krwi w tym narządzie spowodowanego zwiększonym napięciem mięśniówki jajnika i całego rusztowania łącznotkankowego. Napięcie w jajniku regulowane jest dwoma mechanizmami, do których należy skurcz mięśniówki gładkiej wnikażącej do narządu od krezki i mięśni gładkich żył. Wg badań tych autorów osłonka biaława i tkanka łączna jajnika łączą się za pośrednictwem elastycznych ścięgien z pęczkami włókien gładkich ułożonych równolegle do osi jajnika. Elastyczna tkanka łączna tworzy system łuków wychodzących z wnętrza jajnika. Łuki te w miarę dojrzewania pęcherzyka otrzymują coraz większą krzywiznę, tak że krzyżują się w końcu ze sobą. Otaczają one pęcherzyki łącząc je między sobą i z otoczką białawą. Pęcherzyk dojrzewający nie ma skrzyżowania włókien na biegunie zewnętrznym i dotyka bezpośrednio osłonki białawej.

W mechanizmie jajczkowania wg tych autorów odgrywa rolę obrzęk całego jajnika. Jest on następstwem skurczu mięśniówki krezki jajnika i mięśni gładkich żył. Skurcz mięśniówki zamyka żyły i naczyń chłonne powodując obrzęk jajnika. Dzięki połączeniu mięśniówki krezki jajnika z osłonką białawą i tkanką łączną okołonaczyniową następuje zwiększenie ciśnienia wewnątrz jajnika. Pęcherzyk spychany jest na obwód i pęka w najcieńszym miejscu wskutek wytworzonego ciśnienia. Znaczenie mięśniówki jajnika w procesie owulacji podkreślają również Thompson, Frei, Guttmacher, Rondell i Kraus (przyt. wg 10). Na obecność mięśniówki gładkiej w jajnikach królic i roli tego układu w owulacji wskazują również badania Lippnera i Maxwella (66).

Biorąc pod uwagę powyższą przytoczoną interpretację mechanizmu owulacji łatwo zrozumiałe wydają się wyniki poprzednio przytoczonych doświadczeń. Chirurgiczne zabiegi na jajniku i krezce musiały wywoływać torbiele, zakłócały bowiem kurczliwość mięśniówki jajnika, powodowały zmiany troficzne i zmiany w ciśnieniu płynu pęcherzykowego.

Liczne są badania nad rolą obwodowego układu nerwowego w procesie owulacji. Przykładem takich prac są np. doświadczenia Roszkowskiego (93). Autor ten blokując u królic przy pomocy nowokainy pęczek nerwowy zaopatrujący jajniki wywoływał w ten sposób zaburzenia w owulacji i powstawanie torbieli pęcherzykowych. W innym doświadczeniu (94) blokował on owulację u królików stosowaniem largaktolu. Wiadomo też, że uszkodzenie odpowiedniego segmentu rdzenia kręgowego lub spłotu Fraknhausera (18) może również powodować zaburzenia w owulacji.

Niektóre badania świadczą również o roli układu nerwowego wegetatywnego w procesie owulacji. Napięcie układu współczulnego hamować ma dojrzewanie pęcherzyków Graafa. Wzmocnienie czynności układu przywspółczulnego powodować ma natomiast przyspieszone dojrzewanie pęcherzyków, co sprzyjać może powstawaniu torbieli. W związku z tym ciekawe obserwacje przeprowadził Krawul (61). Autor ten wytwarzał torbiele pęcherzykowe u zwierząt doświadczalnych stosowaniem pilokarpiny oraz hamował owulację i powstawanie torbieli podawaniem adrenaliny.

Z przytoczonych w artykule danych wynika, że istnieją różnorodne przyczyny zaburzeń w owulacji. Biorąc w tym procesie udział gruczoły wewnętrzne wydzielania takie jak przysadka, tarczyca i szyszynka oraz układ nerwowy poprzez korę mózgową, podwzgórze oraz zakończenia nerwowe w jajnikach. W procesie owulacji ważne jest również działanie czynników fizyko-chemicznych, nerwowo-mięśniowych i troficznych. Głównym przejawem zaburzeń w owulacji są torbiele pęcherzykowe.

Sposób powstawania zmian torbielowatych można by porównać, z pewnymi zastrzeżeniami, z etiologią nowotworów. W procesie powstawania torbieli odgrywa bowiem rolę różnorodne czynniki etiologiczne, zaś obraz patologiczny jest zawsze jednakowy. Jednakowe są zatem torbiele powstałe wskutek zakłóceń w sekrecji hormonów gonadotropowych, działania promieni gamma lub Rentgena, lub zaburzeń neuro-troficznych w jajnikach. Z tego też względu nasuwa się wniosek, że w procesie powstawania torbieli, niezależnie od przyczyny, naruszony jest zawsze ten sam istotny proces wzrostowy i metaboliczny pęcherzyka Graafa.

Wszelkie wspomniane wyżej przyczyny powstawania torbieli działanie swoje sprowadzają zawsze do zaburzeń w tych procesach jajnika. Działanie gonadotropin, promieni Rentgena, zaburzeń troficznych jest zatem tylko pośrednim ogniwem w powstawaniu torbieli. Istota tego ostatniego ogniwa nie została dotychczas poznana. Można by jednak przyjąć, że są to zaburzenia enzymatyczne w tkance pęcherzyka prowadzące do obumarcia komórki jajowej, zatrzymania wzrostu i różnicowania osłonek pęcherzyka lub zahamowania działalności enzymów proteolitycznych w ścianie pęcherzyka. Są również podstawy do twierdzenia, że działanie czynników torbielotwórczych może być wielotorowe. Do powstania zmian torbielowatych może być również konieczne współistnienie jednocześnie wielu czynników, z których każdy wywołuje odpowiedni rodzaj zaburzeń metabolicznych w jajnikach. Wiadomo bowiem, że zmiany torbielowate nie pojawiają się u wszystkich zwierząt, którym stosuje się jednakowe zabiegi torbielotwórcze.

Przedstawiona powyżej przez autora koncepcja metaboliczna podłoża procesów torbielowatych w jajnikach oparta jest na wynikach ostatnich prac niektórych autorów. Wymaga ona jednak jeszcze dalszego uzasadnienia i badań. Konieczne jest przede wszystkim podjęcie odpowiednich badań nad metabolizmem jajników torbielowatych w celu uchwycenia istotnego podłoża i przyczyn tego procesu.

Przeprowadzone dotychczas w tym zakresie przez różne ośrodki naukowe badania są zbyt fragmentaryczne i niepełne. Niemniej jednak świadczą one nabyt wyraźnie, że metabolizm tkanki torbielowatej przebiega w niektórych torach zupełnie odmiennie, niż w normalnym pęcherzyku. Należy mieć nadzieję, że datujące się ostatnio nasilenie zainteresowania badaczy w tym kierunku pozwoli wkrótce na poznanie bezpośredniej przyczyny powstawania torbieli i ułatwi zrozumienie istoty tego ciekawego procesu patologicznego.

Piśmiennictwo złożone ze 117 pozycji znajduje się u autora.

Adres autora: doc. dr Remigiusz Fitko, Warszawa 45, Al. Zjednoczenia 13/19.

**GÜNZLER O.: Leczenie torbieli jajnikowych u bydła. (Zur Problematik u. Methodik der Behandlung der Ovarialzyste des Rindes).** Vet. Med. Nachr. S. 22 (1964).

Dla leczenia torbieli jajnika zaleca autor podskórne podawanie 5000 jedn. prolanu (gonadotropina łożyskowa) lub bezpośrednio podanie prolanu w dawce 1000—1500 jedn. do torbieli. Do tego celu najlepiej nadaje się strzykawka opracowana przez Clemente. Z. Z.