

34. Parusov W. P.: Veterinarija, Moskwa 11, 77, 1973.
 35. Romel W.: Proc. 4th Int. Congress Anim. Reprod. 3, 503, 1961.
 36. Roslanowski K., Łosiński K., Michałkiewicz M.: Medycyna Wet. 33, 33, 1977.
 37. Thal E., Bane A.: 16th Int. Vet. Congress, Madrid, May 21, 1959.
 38. Vernavski A. N.: Životnovodstvo 10, 66, 1963.
 39. Vernavski A. N.: Proc. 5th Int. Congress Anim. Reprod. 6, 187, 1964.
 40. Voloskov P. A.: Veterinarija, Moskwa 11, 38, 1953.
 41. Wierzbowski S., Kruczek G., Gądkiewicz A., Wierżchoś E.: Proc. Danish — Polish Conf. Actual Biol. Hyg. Problems of A.I. in Cattle. Pawłowice 1973, s. 60.
 42. Wierzbowski S., Szmyd D.: Medycyna Wet. 32, 339, 1976.
 43. Wierzbowski S., Nowakowski W., Furowicz A.: Proc. 3rd Int. Symp. Pseudomonas species. Poznań 1977, s. 214.
 44. Wierzbowski S., Nowakowski W., Furowicz A., Heczko P.: Proc. 9th Int. Congress Anim. Reprod. 3, 221, 1980.
 45. Wierzbowski S., Nowakowski W., Furowicz A., Heczko P.: Proc. 9th Int. Congress Anim. Reprod. 3, 322, 1980.
 46. Wierzbowski S., Nowakowski W., Smorąg Z., Katska L.: Proc. 9th Int. Congress Anim. Reprod. 3, 443, 1980.
 47. Wierzbowski S.: dane nie publikowane.

Adres autora: prof. dr Stefan Wierzbowski, 32-083 Ballice k/Krakowa 1/5.

ADAM ZIĘCIK

Rola macicy i zarodka w kontroli funkcji lutealnej jajnika

Instytut Fizjologii i Biochemii Zwierząt Wydziału Zootechnicznego AR-T, 10-718 Olsztyn-Kortowo

Utrzymywanie ciąży u ssaków jest warunkowane przedłużeniem funkcjonowania aktywnego ciała żółtego. Wydzielany przez ciało żółte progesteron jest bowiem niezbędny do podtrzymania receptywności *endometrium* i ograniczenia skurczów *miometrium*. Rozwój i podtrzymanie funkcji ciała żółtego odbywa się pod wpływem hormonów luteotropowych, u większości gatunków — LH.

U zwierząt domowych ciało żółte ulega regresji w końcu 16—21-dniowego cyklu płciowego w efekcie działania luteolizyny, wytwarzanej przez macicę, którą u owcy najprawdopodobniej jest prostaglandyna $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$), wytwarzana w macicy i transportowana do jajnika na zasadzie krążenia przeciwprądowego. Do tej pory nie ustalono, czy ten sam związek jest naturalną luteolizyną u krowy i świni. Obecność żywego zarodka u owcy, krowy oraz przynajmniej 4 zarodków u świni (41) zapobiega cyklicznej regresji ciała żółtego i jest to zasadniczy warunek stabilizujący ciążę u tych gatunków. W 1969 r. Roger Short nazwał to zjawisko „matczym rozpoznaniem ciąży” (49) ang. — the maternal recognition of pregnancy (tab. 1). Z przedstawionej tabeli wynika, że już przed implantacją blastocysta wytwarza jakiś czynnik (względnie czynniki), który działa bezpośrednio lub pośrednio na jajnik, podtrzymując funkcję ciała żółtego.

U naczelnych takim czynnikiem luteotropowym pochodzenia zarodkowego, odpowiedzialnym za przedłużenie funkcji lutealnej, jest gonadotropina kosmówkowa (CG) — hormon podobny w strukturze i działaniu do LH. Ludzki płód produkuje CG w tym samym czasie, kiedy rozpoczyna się implantacja tzn. w 6 dni po owulacji. U kobiet można wykryć CG we krwi obwodowej już pomiędzy 6—12 dniem po owulacji (5, 44, 47) przy użyciu specyficznej metody radioimmunologicznej. Aktywna lub pasywna immunizacja przeciwko CG powoduje poronienie u szeregu naczelnych (20, 36). Gonadotropina kosmówkowa, u ssaków naczel-

nych, może więc być uważana za główny czynnik o działaniu luteotropowym pochodzenia embrionalnego. Znacznie mniej wiemy natomiast o czynnikach kontrolujących cykliczność zmian zachodzących w jajnikach podczas cyklu menstruacyjnego u tych zwierząt. Ponieważ histerektomia nie przerywa cyklicznych, fizjologicznych procesów zachodzących w jajnikach, można przypuszczać, że miejscem wytwarzania $PGF_2\alpha$ u naczelnych są jajniki (25).

Ze względu na różnorodność mechanizmów przeciwstawiających się regresji ciała żółtego w okresie wczesnej ciąży u zwierząt gospodarskich, mechanizmy te zostaną omówione dla każdego gatunku oddzielnie.

Owca. Moor i Rowson (34) wykazali, że obecność zarodka w macicy owiec w 13 dniu *post coitum*, czyli w 4—5 dni przed rozpoczęciem zagnieżdżenia zapobiega luteolizie. Homogenaty sporządzone z 14—15 dniowych zarodków, po podaniu ich do światła macicy, były zdolne do przedłużenia funkcji lutealnej. W homogenatach tych, przy użyciu metod radioimmunologicznych i radioreceptorowych, nie stwierdzono jednak czynników luteotropowych, podobnych do LH czy prolaktyny (12), co nie potwierdziło wcześniejszych sugestii o istnieniu takich substancji. Na podstawie pierwszych prac Thorbourna i wsp. (54) oraz Barcikowskiego i wsp. (2) sądzono, że zarodek redukuje syntezę względnie sekrecję $PGF_2\alpha$ przez oddziaływanie na *endometrium* macicy. Jednakże szereg autorów (7, 27, 37, 40) nie stwierdziło różnic w zawartości $PGF_2\alpha$ w żyłce i tętnicy jajnikowej u „cyklicznych” i ciężarnych owiec w 13—17 dniu *po rui*, a Wilson i wsp. (53) oznaczyli wręcz wyższą koncentrację $PGF_2\alpha$ w tym okresie u owiec ciężarnych. Na skutek tych sprzecznych rezultatów Nett i wsp. (37) sugerowali, że nie tyle średnia zawartość $PGF_2\alpha$ w krążeniu maciczno-jajnikowym, co częstotliwość pojawiających się wysokich stężeń tej prostaglandyny może być istotna w procesie luteolizy ciała żółtego.

W obszernej pracy Ellinwood i wsp. (13) wykazali, że obecność zarodka u owcy pobudza en-

dometrium do syntezy $\text{PGF}_2\alpha$ w warunkach *in vivo* i *in vitro*. Oryginalnym odkryciem tych autorów było natomiast stwierdzenie bardzo wysokiej sekrecji innej prostaglandyny — PGE_2 przez *endometrium* macicy począwszy od 13 dnia ciąży. Wcześniej już stwierdzono antyluteolityczne działanie tej prostaglandyny (42). PGE_2 ma właściwości wazodylatacyjne (6, 9), pobudza syntezę cAMP i wytwarzanie progesteronu w skrawkach tkanki lutealnej *in vitro* (30, 31, 50). Dowiedziono również, że PGE_2 znosi luteolityczny wpływ $\text{PGF}_2\alpha$, kiedy oba te związki podawane są równocześnie do tętnicy jajnikowej u owiec w czasie cyklu rujowego (23). Nie ulega wątpliwości, że wytwarzana w macicy PGE_2 podobnie jak $\text{PGF}_2\alpha$ (32) i progesteron (33, 52) może docierać do jajnika za pośrednictwem krążenia przeciwprądowego. Stwierdzenie faktu zdolności *endometrium* do syntezy PGE_2 i jej antyluteolityczne właściwości skłoniły Ellinwooda, Netta i Niswendera do wysunięcia hipotezy (13), że prostaglandyna E_2 jest czynnikiem odpowiedzialnym za przedłużenie funkcji ciała żółtego w okresie wczesnej ciąży u owiec.

Krowa. Stosunkowo niewiele badań przeprowadzono nad mechanizmami podtrzymującymi przetrwanie ciała żółtego u krów. Do tej pory przyjmowano, że tzw. rozpoznanie ciąży u krowy następuje około 16 dnia po inseminacji (35). Jednakże wyniki badań Łukaszeńskiej (28) oraz Łukaszeńskiej i Hansela (29) wydają się wskazywać, że już od 10 dnia ciąży obecność zarodka wpływa pobudzająco na wytwarzanie progesteronu przez ciało żółte. Nie udokumentowano wprawdzie obecności we wczesnych zarodkach hormonu luteotropowego typu CG, stwierdzono natomiast występowanie laktogenu łożyskowego w 17-dniowych blastocystach (14). Obecność laktogenu łożyskowego w tym stadium rozwoju blastocysty bydłowej jest prawdopodobnie wynikiem obecności dwujądrazastych komórek trofoblastu, a nie efektem zagnieżdżenia i implantacji, co następuje później (tab. 1). Rola laktogenu łożyskowego nie jest znana, jakkolwiek istnieje możliwość, że uczestniczy on w podtrzymaniu funkcji ciała żółtego przez zmniejszenie oddziaływania luteolitycznego macicy. Przypuszcza się, że $\text{PGF}_2\alpha$ nie jest jedyną luteolizyną u bydła. W ciałku żółtym stwierdzono bowiem duże ilości kwasu arachidonowego (48), prekursora prostaglandyn. Hansel i wsp. (18) sugerowali, że macica krowy wywiera wpływ luteolityczny dostarczając prekursorów zamienianych następnie w prostaglandynę lub inną luteolizynę w obrębie ciała żółtego. Wydaje się, że zarówno w macicy, jak i w ciałku żółtym u krowy (54) istnieją możliwości syntezy różnych pochodnych prostaglandyn o działaniu zarówno luteolitycznym, jak i antyluteolitycznym oraz luteotropowym.

Świnia. W mechanizmie przeciwstawiania się luteolitycznemu oddziaływaniu macicy dużą

rolę odgrywa rozmieszczenie zarodków w obu rogach macicy świni (1, 16). Kiedy zarodki zajmują tylko jeden róg lub połowę każdego z nich w 12—14 dniu po pokryciu, wówczas ciąży nie jest podtrzymywana i u zwierząt występuje ruja (8, 11). Sądzi się, że w okresie od 10 do 12 dnia ciąży ok. 70% powierzchni macicy musi być zajęte przez zarodki, żeby przeciwstawić się luteolitycznemu wpływowi macicy. U świni podobnie jak u owcy (32, 33, 52) i krowy (24) istnieją anatomiczne warunki by luteolizyna, być może również prostaglandyna $\text{F}_2\alpha$ mogła docierać do jajnika za pomocą krążenia przeciwprądowego w macicy (26). Badania z zastosowaniem autotransplantacji jajników dostarczają dowodów, że luteolizyna świni może również działać za pośrednictwem krążenia ogólnego (19). Z ostatnich doświadczeń wynika, że w przeciwieństwie do owiec $\text{PGF}_2\alpha$ tylko w 60% ulega niszczeniu w płucach świń (22) potwierdzając tym samym możliwość dodarcia do jajnika nie tylko na drodze krążenia przeciwprądowego.

Tab. 1. Porównanie czasu rozpoznania ciąży przez organizm matki z okresem rozpoczęcia i zakończenia zagnieżdżenia się zarodków i długością ciąży u zwierząt gospodarskich wg Heapa i wsp. (21) i Sauera (46)

Gatunek	Dni po pokryciu		Długość ciąży
	Rozpoznanie ciąży	Zagnieżdżenie	
Krowa	16	18—45	282
Owca	12—13	15—16	145
Świnia	10—12	13—18	114

Naturalna regresja ciałek żółtych u świń występuje w 14—15 dniu cyklu rujowego. Spadek poziomu progesteronu we krwi poprzedza bardzo duży wyrzut prolaktyny występujący w 16—17 dniu cyklu (10). Podawanie maciom estrogenów począwszy od 11 dnia cyklu zapobiega luteolizie i powoduje przetrwanie ciałek żółtych (15). Z drugiej strony wiadomo, że blastocysty świni rozpoczynają wytwarzanie estrogenów począwszy od 12 dnia ciąży (39). Estrogeny te przedostają się do macicy i poziom ich progresywnie wzrasta w żyłę maciczno-jajnikowej ciężarnych zwierząt (35). We krwi krążącej estrogeny pojawiają się w postaci słabo aktywnego siarczanu estrogenu, osiągając szczytową zawartość około 25 dnia *post coitum* (43). W oparciu o wyżej cytowane i własne obserwacje Bazer i Thatcher (3) opublikowali w 1977 r. znaną już szeroko teorię rozpoznania ciąży u świni. Jest ona oparta na następujących założeniach:

- prostaglandyna $\text{F}_2\alpha$ syntetyzowana i wydzielana jest przez komórki nabłonka *endometrium* macicy,
- może następować zmiana kierunku sekrecji $\text{PGF}_2\alpha$ tzn. jest ona wydzielana do naczyń żylnych macicy i następnie za pośrednic-

twem lokalnego krążenia maciczno-jajnikowego dociera do ciałek żółtych (tzw. kierunek endokryny), lub $\text{PGF}_{2\alpha}$ może być wydzielana do światła macicy (sekrecja w kierunku egzokrynym),

— zmiana kierunku sekrecji $\text{PGF}_{2\alpha}$ z endokryny na egzokryny występuje pod wpływem wysokiej zawartości estrogenów wytworzonych przez rozwijające się blastocysty.

W ostatnich latach teoria ta została częściowo potwierdzona przez Bazera i wsp. (4). Wykazali oni mianowicie, że wzrost zawartości prostaglandyny F we krwi żyły maciczno-jajnikowej występuje w okresie luteolizy i spadku poziomu progesteronu we krwi nieciążarnych swni, czego nie obserwowano zarówno u macior ciężarnych, jak i rzezkociążowych, u których przedłożono funkcjonowanie ciała żółtego stosując iniekcje estradiolu. Zawartość PGF w wydzielinach macicy ciężarnych i rzezkociążowych macior wskazuje, że ani estrogeny wytwarzane przez blastocysty, ani estrogeny egzogenne nie hamują syntezy PGF przez *endometrium* macicy. Na podstawie tych wyników autorzy wnioskują, że dokrewne wydzielanie PGF , jakie ma miejsce u macior nieciążarnych zostaje u zwierząt ciężarnych i rzezkociążowych zastąpione wydzielaniem zewnętrznym, do światła macicy, co zapobiega pojawieniu się PGF w żyły maciczno-jajnikowej, a w konsekwencji regresji ciałek żółtych.

Teoria Bazera i Thatchera uwzględnia również rolę jonów wapnia, które pojawiają się w dużej ilości w świetle macicy pomiędzy 11 a 12 dniem ciąży. Wapń, wg tych autorów, może odgrywać rolę mediatora pośredniczącego w zmianie kierunku wydzielania $\text{PGF}_{2\alpha}$ przez komórki nabłonka *endometrium* macicy.

Przedstawioną powyżej teorię „rozpoznania ciąży” u swni trudno uznać za w pełni uzasadnioną. Za takim stanowiskiem przemawiają następujące względy:

- twierdzenie, że $\text{PGF}_{2\alpha}$ jest naturalną luteolizyną u swni nie zostało w pełni udowodnione (17).
- niewyjaśniony jest sposób docierania luteolizyny do jajnika swni — drogą krążenia przeciwwądowego w macicy, czy też układem krążenia ogólnego,
- teoria ta, uwzględniając niewątpliwą, luteostatyczną rolę estrogenów u swni, nie bierze pod uwagę możliwości luteotropowego oddziaływania innych czynników. Nie wiadomo np. jaką rolę w procesie rozpoznania ciąży u swni pełni prostaglandyna E_2 , czy też wykryty niedawno w blastocystach, łożysku i płynie omoczniovym czynnik o działaniu podobnym do CG (45).

Piśmiennictwo

1. Anderson L. L., Bland K. P., Melampy R. M.: Recent Prog. Horm. Res., 25, 57, 1968.
2. Barcikowski B., Carlson J. C., Wilson L., Mc Cracken J. M.: Endocrinology 95, 1340, 1974.

3. Bazer F. W., Thatcher W. W.: Prostaglandins 14, 397, 1977.
4. Bazer F. W., Geisert R. D., Thatcher W. W., Roberts R. M.: 34th School in Agricultural Science. Univ. of Nottingham, 1981.
5. Beiling C. G., Cederqvist L. L., Fuchs F.: Am. J. Obstet. Gynecol. 125, 885, 1976.
6. Bergstrom S., Carlson L. A., Weeks J. R.: Pharmacol. Rev. 20, 1, 1968.
7. Cerini J. C., Cerini M. E., Cumming I. A., Findlay J. K., Lawson R. A. J.: J. Reprod. Fert. 46, 553, 1976.
8. Dhindsa D. S., Dziuk P. J.: J. Anim. Sci. 27, 122, 1968.
9. Dunham E. W., Haddox M. K., Goldbert N. D.: Proc. Soc. natn. Acad. Sci., USA 71, 815, 1974.
10. Dusza L., Krzymowska H.: J. Reprod. Fert. 57, 511, 1979.
11. Dziuk P. J.: J. Anim. Sci. 27, 673, 1968.
12. Ellinwood W. E., Nett T. M., Niswender G. D.: Biol. Reprod. 21, 281, 1979.
13. Ellinwood W. E., Nett T. M., Niswender G. D.: Biol. Reprod. 21, 845, 1979.
14. Flint A. P. F., Henville A., Christie W. B.: J. Reprod. Fert. 56, 305, 1979.
15. Gardner M. L., First N. L., Casida L. E.: J. Anim. Sci. 22, 132, 1963.
16. Ginther O. J.: J. Anim. Sci. 39, 550, 1974.
17. Guthrie H. D., Rexroad C. E.: J. Reprod. Fert. 60, 157, 1980.
18. Hansel W., Shemesh M., Hixon J. E., Łukaszewska J. H.: Biol. Reprod. 13, 30, 1975.
19. Harrison F. A., Heap R. B.: J. Physiol. 226, 39, 1972.
20. Hearn J. P., Short R. V., Lunn S. F., Edwards R. G., Johnson M. H.: Physiological effects of immunity against reproductive hormones. Cambridge Univ. Press. Cambridge, 1976, s. 229—243.
21. Heap R. B., Flint A. P., Gadsby J. E.: Brit. med. Bull. 35, 129, 1979.
22. Heap R. B.: Informacja osobista 1981.
23. Henderson K. M., Scaramuzzi R. J., Baird D. T.: J. Endocr. 72, 379, 1977.
24. Hixon J. E., Hansel W.: Biol. Reprod. 11, 543, 1974.
25. Knobil E.: Biol. Reprod. 8, 246, 1973.
26. Krzymowski T., Kotwica J., Stefańczyk S.: J. Reprod. Fert. 61, 317, 1981.
27. Lewis G. S., Jenkins P. E., Fogwell R. L., Inskip E. K.: J. Anim. Sci. 47, 1314, 1978.
28. Łukaszewska J.: Zesz. nauk. ART Olsztyn Zoot. 20, 9, 1980.
29. Łukaszewska J., Hansel W.: J. Reprod. Fert. 59, 485, 1980.
30. Maeyama M., Saita B., Ichihara K., Munemura M., Mon N.: J. Steroid Biochem. 7, 295, 1976.
31. Marsh J.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 416, 1971.
32. Mc Crocken J. A., Einer-Jensen N.: Proc. 5th Int. Congr. Endocrinol. Abstr. 775, 320, Hamburg, 1976.
33. Moor R. M., Rowson L. E. A.: J. Endocr. 34, 233, 1966.
34. Moejono M. P. E., Thatcher W. W., Bazer F. W., Frank M., Owens L. J., Wilcox C. J.: Prostaglandins 14, 543, 1977.
35. Moudgal N. R., Mac Donald G. J., Greep R. O.: J. clin. Endocrinol. Metab. 32, 579, 1971.
36. Nett T. M., Staigmler R. B., Akbar A. M., Diekman M. A., Ellinwood W. E., Niswender G. D.: J. Anim. Sci. 42, 876, 1976.
37. Northey D. L., French L. R.: J. Anim. Sci. 50, 289, 1980.
38. Perry J. S., Heap R. B., Burton R. D., Gadsby J. E.: J. Reprod. Fert. 25, 85, 1976.
39. Pexton J. E., Weems C. W., Inskip E. K.: Prostaglandins 9, 501, 1975.
40. Polge C., Rowson L. E. A., Chang M. C.: J. Reprod. Fert. 12, 395, 1966.
41. Prat B. R., Butcher R. L., Inskip E. K.: J. Anim. Sci. 46, 784, 1977.
42. Robertson H. A., King G. J.: J. Reprod. Fert. 40, 133, 1974.
43. Ross E. T.: Maternal recognition of pregnancy 53—74. Excerpta Medica, Amsterdam, 1979.
44. Saunders P. T. K., Zięćk A. J., Flint A. P. F.: J. Endocrinol. 85, 25P, 1980.
45. Sauer M. J.: J. Reprod. Fert. 56, 725, 1979.
46. Saxena B. B., Hason S. H., Haour F., Schmidt-Gollwitzer M.: Science 184, 793, 1974.
47. Scott T. W., Hansel W., Donaldson L. E.: Biochem. J. 108, 317, 1968.
48. Short R. V., Wolstenholme G. E. W., O'Connor M.: Foetal autonomy. Ciba Foundation Symp. Churchill, London, 1969, s. 2—66.
49. Speroff L., Ramweel P. W.: J. clin. Endocrinol. Metab. 30, 345, 1970.
50. Thorburn G. D., Coar R. J., Currie W. B., Restall B. J., Schneider W.: J. Reprod. Fert. 18, 151, 1973.
51. Walsh S. W., Yutrenka C. J., Davis J. S.: Biol. Reprod. 20, 1107, 1979.
52. Wilson Jr. L., Butcher R. L., Inskip E. K.: Prostaglandins 1, 479, 1972.
53. Wlodawer P., Kündhal H., Hamberg M.: Biochim. Biophys. Acta 431, 603, 1976.

Adres autora: dr Adam Zięćk, ul. Rybaki 25, 10-149 Olsztyn.