

FIZJOLOGIA I PATOLOGIA ROZRODU ORAZ SZTUCZNE UNASIENIANIE

ANDRZEJ BIELAŃSKI

Rola prostaglandyn w procesach rozrodu

Z Instytutu Stosowanej Fizjologii Zwierząt AR w Krakowie

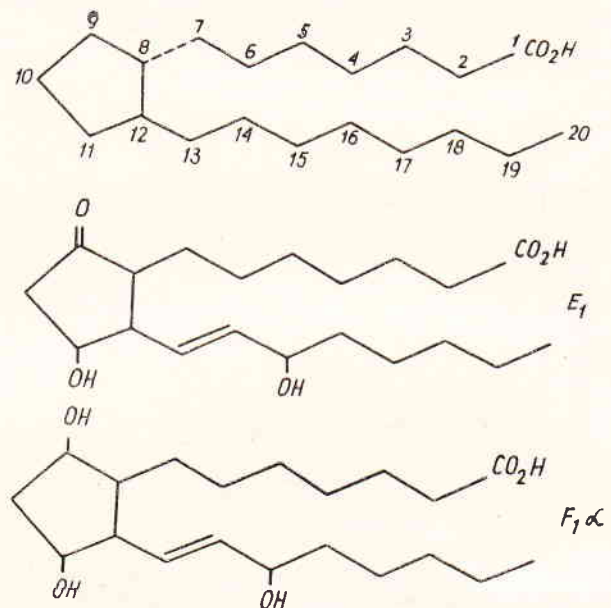
Prostaglandyny są związkami o specyficznych właściwościach biologicznych, które poznane zostały bliżej i docenione dopiero w ostatnich latach. Kurzrok i Lieb (cyt. za 21) odkryli, że podziałanie na skrawek macicy płynem nasennym mężczyzny powoduje zmianę jej kurczliwości. Podobne badania prowadzili kilka lat później Euler z Szwecji i Goldblatt w Anglii. Przypuszczali, że zaobserwowane zjawisko nie było wynikiem działania jednej substancji, lecz kilku składników plazmy nasienia w tym cholin i dwu innych, które Euler nazwał prostaglandyną i vesiglandyną. Około 20 lat później Bergstrom i Sjvall izolowali w krystalicznej formie dwie aktywne biologicznie prostaglandyny PGE₁ i PGF₁ z pęcherzyków nasiennych tryka.

Budowa chemiczna i metabolizm

Obecnie znamy co najmniej 13 związków chemicznych zaliczanych do prostaglandyn. Można je podzielić na 4 główne grupy A, B, E i F różniące się między sobą strukturą. Prostaglandyny zostały zidentyfikowane jako nienasycone hydroksy kwasy tłuszczowe o 20 atomach węgla z pierścieniem cyklopentanu C8-C12. Przekształcenie kwasów tłuszczowych w prostaglandyny polega na cyklizacji i utlenianiu. Materiałem wyjściowym mogą być kwasy tłuszczowe o 20 atomach węgla i 3, 4, 5-ciu wiązaniami nienasyconych. Najważniejsze grupy prostaglandyn to PGE i PGF różniące się między sobą obecnością grupy ketonowej lub hydroksylowej przy węglu C9 (ryc. 1). W obecności słabych kwasów lub zasad prostaglandyny PGE szybko ulegają odwodnieniu wewnątrz pierścienia i w rezultacie następuje uformowanie prostaglandyny PGA. Te z kolei w obecności mocnych zasad przegrupowują podwójne wiązania pomiędzy C10 a C11 i powstaje prostaglandyna typu PGB.

Endogenne prostaglandyny ulegają szybko degradacji podobnie jak w przypadku podania egzogennej. Metabolizm ich badano w organizmach zwierząt przy pomocy izotopów a produkty metaboliczne identyfikowano na podstawie analizy chromatografii gazowej. W pierwszym etapie następuje utlenienie grupy hydroksylowej przy węglu C15 do grupy ketonowej, następnie podwójne wiązanie pomiędzy C13 a C14 zostaje zredukowane a związek ulega beta-oksydacji. Zmiany w macierzystej strukturze dają w rezultacie obniżenie aktywności a szybki metabolizm zapewnia tym związkom przejściową aktywność farmakologiczną. Z klinicznego punktu widzenia ważne jest, że podobnie jak catecholaminy prostaglandyny szybko ulegają wydalaniu z organizmu. Po dożylnym podaniu znakowane prostaglandyny w ciągu kilku minut znikają z krwiobiegu. Wydalane są głównie przez wątro-

bę, płuca oraz z moczem i kałem (21). W obecnej chwili prostaglandyny otrzymywane są przez liczne firmy farmaceutyczne na drodze syntezy chemicznej.



Ryc. 1. Wzór strukturalny podstawowy prostaglandyn oraz prostaglandyna E₁ i F_{1α}.

Występowanie

Prostaglandyny występują w tkankach wielu gatunków ssaków, ptaków a nawet koralu (*Plexuara homomalia*). Zostały stwierdzone w nasieniu małp, kóz, tryków i mężczyzn, natomiast nie wykryto ich w nasieniu ogierów, buhajów, knurów, kotów i psów, jak również licznych gryzoni (21). Poza układem rozrodczym prostaglandyny występują w takich narządach i tkankach jak: centralny układ nerwowy, płuca, grasicca, nerki, żołądek, jelita, układ krwionośny itp. W normalnych warunkach poziom prostaglandyny w organizmie jest niski. Podwyższony stwierdzono w czasie porodu oraz stanach patologicznych.

Prostaglandyny wykazują szerokie działanie farmakologiczne *in vivo* i *in vitro* warunkując wiele przejściowych procesów fizjologicznych. Wpływają między innymi na hamowanie procesów lipolizy, zmianę ciśnienia krwi poprzez

rozszerzanie naczyń tętniczych obwodowych i wieńcowych serca a kurczenie naczyń żylnych, pobudzenie mięśni jelit, zwężanie źrenicy, procesy hamowania w centralnym układzie nerwowym (21).

Mechanizm działania

Obserwowane specyficzne działanie prostaglandyny zależne jest od jej struktury. Aktywność zależna jest od długości łańcucha węglowego jak również od podstawienia grup przy węglach C9, C11 i C15. Stymulacja komórek czy tkanek przez mechaniczne drażnienie lub przez hormony czy nerwy powoduje w rezultacie wzrost biosyntezy prostaglandyn. W tkankach gdzie prostaglandyny naśladują działanie hormonów obserwuje się wzrost CAMP*), natomiast tam, gdzie hamują reakcje hormonalne obniżają akumulację CAMP indukowanego przez hormony. Tak więc jedną z znacznych właściwości prostaglandyn jest to, że są wszędzie obecne i spełniają rolę wewnątrzkomórkowych regulatorów działania hormonów przez wpływ na akumulację CAMP (18).

Wpływ prostaglandyn na procesy rozrodcze

Działanie prostaglandyn na układ rozrodczy jest wielokierunkowe i zostało ono poznane lepiej w odniesieniu do samic. Stwierdzono, że związki te wpływają na procesy regresji ciała żółtego, zapłodnienia, implantacji, owulacji, przesuwania się komórki jajowej itp.

W nasieniu mężczyzn stwierdzono kilkanaście różnych prostaglandyn, które są syntetyzowane i formowane przez pęcherzyki nasienne. Niejasna jest jednak rola jaką odgrywają te prostaglandyny w procesie ejakulacji lub płodności, jakkolwiek wiadomo, że prostaglandyny dostające się do pochwy z nasieniem po wchłonięciu wpływają na stan napięcia macicy i jajowodu. Macica jest bardziej wrażliwa na działanie prostaglandyny PGE w okresie owulacji. Prostaglandyny PGF kurczą macicę i wszystkie odcinki jajowodu a wrażliwość tych narządów zwiększona jest w okresie ciąży. Podanie prostaglandyny PGF_{2α} krowom od 40–120 dnia ciąży powoduje ronieenie w ciągu kilku dni (11). U kobiet stosowanie prostaglandyny domacicznej, *per vaginam* lub nawet *per os* powoduje ronieenie lub prowokuje porody. Zastosowanie praktyczne tych związków na większą skalę ograniczają efekty uboczne takie jak wymioty, biegunki itp.

Zależność pomiędzy macicą a czasem funkcjonowania ciała żółtego były badane od wielu lat. Obserwacje poczyniona przez Loeb, że hysterektomia w czasie lutealnej fazy u świnki

morskiej powoduje utrzymanie się ciała żółtego, potwierdzona została później na innych gatunkach zwierząt spontanicznie owulujących. Eksperymentalne badanie polegające na autotransplantacji jajników owcy na szyję powodowały stan retencji ciała żółtego przez 20–65 dni zamiast normalnego czasu trwania 14 dni. Z drugiej strony gdy podobnemu eksperymentowi poddano całą macicę wraz z jajnikami czas utrzymywania się ciała żółtego był normalny (13). Te i inne badania sugerowały, że macica produkuje luteolityczną substancję działającą lokalnie. Przypuszczano, że może to być prostaglandyna PGF_{2α} (5, 15). Substancja ta wytwarzana w błonie śluzowej macicy powoduje układ krwionośny dociera do jajników hamując czynność ciała żółtego. Po podaniu tej prostaglandyny jak również PGE₁ u wielu gatunków zwierząt laboratoryjnych obserwowano działanie luteolityczne tego związku (2, 8). Za kryteria efektu działania przyjmowano zwykle obniżenie poziomu progesteronu we krwi oraz morfologiczną degenerację ciała żółtego (10).

Dokładny mechanizm działania luteolitycznego prostaglandyny PGF_{2α} nie jest znany. Pewną rolę odgrywać może obserwowany skurcz naczyń krwionośnych w macicy i jajnikach (16). O'Grady i wsp. (14) stwierdzili zahamowanie steroidogenezy po podaniu PGF_{2α} *in vitro*. Berhman i wsp. (1) wykazali, że PGF₂ hamuje aktywność syntezy cholesterolu w następstwie czego obniża się poziom cholesterolu potrzebny dla syntezy sterydów. Również luteolityczne działanie prostaglandyny na drodze centralnej poprzez zmianę sekrecji LH jest niewykluczone (7).

Uwalnianie prostaglandyny PGF_{2α} z macicy u owiec może tłumaczyć luteolityczne działanie IUFB*) powodujące skrócenie cyklu rujowego (20).

Inne podobne rodzaje stymulacji macicy jak rozciąganie mechaniczne, irygacje alkoholem lub jodyną, zastrzyki hormonów mogą działać na wspólnej drodze poprzez uwalnianie lub syntezę prostaglandyn (12). Mechanizm uwalniania prostaglandyny z macicy nie jest w pełni poznany. Wiadomo jest, że u owiec sekrecji estrogenów towarzyszy wzrost uwalnianej z macicy prostaglandyny PGF₂ (12). Również u świnki morskiej egzogeny estrogen powoduje uwolnienie z macicy PGF_{2α} (2).

Smeaton i Robertson (19) stwierdzili cykliczność dojrzewania pęcherzyków u owcy w czasie lutealnej fazy cyklu rujowego. Być może, że pęcherzyki będące źródłem estrogenów pobudzają uwalnianie PGF_{2α}, która powoduje degenerację ciała żółtego i nowy cykl rujowy (12).

*) domaciczny środek z mas plastycznych (intrauterine foreign body).

*) cykliczny AMP (adenozyno 3'5' monofosforan)

Prostaglandyny z grupy PGE i PGF mogą powodować zaburzenia w płodności tzw. „antifertility effect” we wczesnym okresie ciąży u wielu gatunków zwierząt laboratoryjnych. Prostaglandyna PGE₁ i PGF_{2α} u szczurów opóźnia zagnieżdżanie komórki jajowej, obniża ilość implantacji, powoduje resorpcję po implantacji i przyspiesza zanikanie ciała żółtego.

Wystąpienie owulacji obserwowano u zwierząt laboratoryjnych po podaniu im PGF₂ lub PGE₂ (7). U chomików owulacja występowała po podaniu PGF₂ w ciągu 48 godz. w 4—6 dniu ciąży (9).

Ostatnio Rowson i wsp. (17) przeprowadzili próby synchronizacji rui u bydła stosując domacicznie PGF_{2α}. Autorzy ci otrzymali korzystne wyniki gdy prostaglandynę podano 5—16 dnia cyklu rujowego. Nie wykazali oni wpływu tego związku w pierwszych dniach cyklu. Ruja występowała u krów w 3 dni po ostatniej infuzji PGF_{2α}.

Na podstawie innych obserwacji dotyczących wpływu prostaglandyn na układ rozrodczy stwierdzono, że są one odpowiedzialne za skurcze spontaniczne jąder u królików *in vitro* (4).

Przypadki niepłodności u kobiet i mężczyzn niektórzy badacze przypisują nadmiarowi lub niedostatkowi prostaglandyn (3, 6). Dotychczas odkryte właściwości prostaglandyn oraz bardzo

intensywne badania na całym świecie zdają się wskazywać, że w krótkim czasie związki te znajdują szerokie zastosowanie także w medycynie weterynaryjnej a szczególnie w pracach nad podniesieniem płodności zwierząt.

Piśmiennictwo

- Berhman H. R., MacDonald G. J., Greep R. O.: Lipids 6, 791, 1971.
- Blathley F. R., Donovan B. T., Poyser N. L., Horton E. W., Thompson J. C. Los M.: Nature Lond. 230, 243, 1971.
- Eliasson R., Posse N.: Acta obst. gynec. scand. 39, 112, 1960.
- Ellis L. C., Johnson J. M., Hargrove J. L., Seeley R. R.: Res. in reprod. 4, 2, 1972.
- Harrison F. A., Heap, R. B., Horton E. W., Poyser N. L.: J. Endocr. 53, 215, 1972.
- Hawkins D. F., Labrum A. H.: J. Reprod. Fert. 2, 1, 1961.
- Labhsetwar A. P.: J. reprod. Fert. 23, 155, 1970.
- Labhsetwar A. P.: Nature Lond. 230, 528, 1971.
- Labhsetwar A. P.: J. Endocr. 53, 201, 1972.
- Labhsetwar A. P.: Res. in prostagland. 2, 1, 1972.
- Lauderdale J. W.: J. Anim. Sci. 35, 246, 1972.
- MacCracken J. A.: Res. in prostagland. 1, 4, 1972.
- MacCracken J. A., Baird D. T., Goding J. R.: Rec. Progr. Horm. Res. 27, 537, 1971.
- O'Grady J. P., Kohorn E. I., Glass R. H., Caldwell B. W., Brock W. A., Sperof L.: J. Reprod. Fert. 30, 153, 1970.
- Pharriss B. B., Cornette J. C., Gutkecht G. D.: Reprod. Fert. suppl. 10, 97, 1970.
- Pharriss B. B., Wyngarden L. C.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130, 93, 1969.
- Rowson L. E., Tervit R., Brand A.: J. Reprod. Fert. 29, 145, 1972.
- Shaw J. E., Ramwell P. W.: Res. in prostagland. 1, 1, 1971.
- Smeaton T. C., Robertson H. A.: J. Reprod. Fert. 25, 243, 1971.
- Wilson L., Cenedella R. J., Buther R. L., Inskeep E. K.: J. Anim. Sci. 34, 93, 1972.
- Wolfe L. S.: Fund. Bioch. Pharm. Pergamon Press, Oxford, 1971.

Adres autora: dr Andrzej Bielański, 31-328 Kraków, ul. Stachiewicza 40/115.

ANDRZEJ DUBIEL

Obserwacje nad uzyskiwaniem nasienia od królików

Z Kliniki Położniczej Instytutu Chorób Niezakaźnych Wydziału Weterynarii AR we Wrocławiu

Sztuczne unasienianie u gryzoni z wyjątkiem królików w porównaniu z innymi zwierzętami gospodarskimi, takimi jak bydło i świnię ma praktycznie mniejsze znaczenie. Z drugiej strony doświadczalne badania nad fizjologią rozrodu gryzoni prowadzone są bardziej intensywnie aniżeli pozostałych gatunków zwierząt, głównie celem wyjaśnienia mechanizmu zapłodnienia.

Fakt, że w czasie owulacji u gryzoni uwalnia się duża ilość komórek jajowych (superowulacja jest także możliwa) umożliwia krytycznie i tanio prześledzić fazy wymienionego zagadnienia. Koszt bowiem otrzymania komórek jajowych od innych zwierząt jest bardzo wysoki. Sztuczne unasienianie u gryzoni jest niezastąpioną metodą w takich badaniach, jak: zjawisko dojrzewania plemników (3, 5, 6, 7, 16), doświadczenia przy użyciu plemników oznakowanych radioaktywnie (18), obserwacje nad hybrydyzacją (1) i heterospermia (4), a także dla określenia wpływu różnych czynników na plemniki *in vitro* (8, 9, 11, 17).

Wymienioną metodę można także stosować przy unasienianiu niedorozwiniętych samic i krzyżowaniu dużych i małych ras między sobą, gdzie duża różnica w wielkości uniemożliwia kopulację. Główne trudności stosowania sztucznego unasieniania u gryzoni (wyłączając króliki) związane są nie tylko z otrzymywaniem ejakulatu bez uśmiercania dawcy nasienia, lecz także z techniką unasieniania samic i wykrywania rui.

Królik jest idealnie odpowiednim zwierzęciem do celów sztucznego unasieniania, ze względu na łatwość pobierania nasienia i fakt, że królice znajdują się przez dłuższy okres czasu w stadium *estrus*, a owulację u nich można łatwo sprowokować przez krycie samcem z podwiązanyimi nasieniowodami, lub dożylnie podawanie luteinizującego hormonu (LH). Biorąc pod uwagę ważność tego zagadnienia przeprowadzono własne obserwacje nad techniką pobierania nasienia od królików.