

Rola prolaktyny w rozrodzie koni

AGATA ZAGRAJCZUK, ADAM OKÓLSKI

Katedra Rozrodu i Anatomii Zwierząt Wydziału Hodowli i Biologii Zwierząt AR, Al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków

Zagrajczuk A., Okólski A.

Role of prolactin in horse reproduction

Summary

Prolactin (PRL) is known for the diverse role it plays in the preparation, maintenance and secretor activity of the mammary glands during lactation. It plays a role in processes such reproduction, fat metabolism, hair shedding and immune response. In humans, prolactin is able to inhibit GnRH secretion and has an antagonistic activity on ovarian function in comparison to GnRH. The role of prolactin during the estrous cycle has not been established, although there are few reports on increased follicular growth in anestrus mares, which have been administered prolactin. In mares, prolactin concentration is related to the length of daylight photoperiod periods, and its highest concentrations coincide with periods of maximum reproductive activity.

Keywords: prolactin, mare

Prolaktyna jest hormonem peptydowym przedniego płata przysadki. Znana jest przede wszystkim ze swojego wpływu na laktację. Ponadto pełni funkcję w takich procesach, jak: rozród, metabolizm tłuszczów i odpowiedź immunologiczna organizmu. U kobiet hamuje sekrecję GnRH i ma supresyjny wpływ na aktywność jajników. Hyperprolaktynemia jest częstą dysfunkcją u ludzi i objawia się zaburzeniami cyklu płciowego oraz płodności (9, 30).

Prolaktyna ssaków jest pojedynczym łańcuchem peptydowym, złożonym ze 197-199 aminokwasów. Sekrecja hormonu podlega regulacji przez podwzgórze na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego, a obwodowo przez gonady oraz tarczycę (9, 14, 18). Podczas laktacji indukcja prolaktyny jest zapoczątkowana ssaniem oseska. Generowane impulsy nerwowe są przenoszone do centralnego układu nerwowego i oddziałują na wyspecjalizowane neurony sekrecyjne zlokalizowane w podwzgórzku. W efekcie informacja zapoczątkowana przez proces ssania jest przekazywana do przysadki poprzez neurotransmitery, które stymulują lub hamują wydzielanie prolaktyny (19).

Czynniki wpływające na sekrecję

Do czynników pobudzających biosyntezę i uwalnianie prolaktyny *in vitro* i *in vivo* zalicza się podwzgórzowy hormon uwalniający hormon tyreotropowy (TRH), wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), zidentyfikowany w przewodzie pokarmowym i w centralnym układzie nerwowym oraz angiotensynę II (28, 29). Inne czynniki, takie jak: bradykinina, neurotensyna, bombezyna, oksytocyna również stymulują prolaktynę, chociaż ich fizjologiczna rola nie jest w pełni wyjaśniona.

Prolaktyna samoistnie reguluje swoje wydzielanie na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego. W regulacji obwodowej syntezy i sekrecji prolaktyny istotną rolę od-

grywa estradiol i hormony tarczycy. Estradiol stymuluje hipertrofię komórek laktotropowych przysadki i wzrost syntezy prolaktyny na drodze aktywacji transkrypcji genu. U kobiet ciężarnych prawdopodobnie estrogeny są odpowiedzialne za prawie 3-krotny wzrost liczby komórek laktotropowych. U szczurów chroniczne stosowanie estrogenów prowadzi do rozwoju gruczolaka przysadki (30). Prolaktyna działa synergistycznie z estrogenami na rozrost gruczołów sutkowych, natomiast antagonistycznie w przypadku wytwarzania mleka (9). Dodatkowo, estrogeny mogą także regulować wrażliwość komórek przysadki na inne czynniki, mające wpływ na wydzielanie prolaktyny. Z kolei trójiodotyronina (T_3) hamuje syntezę prolaktyny na poziomie transkrypcji genu.

Największe znaczenie wśród czynników hamujących uwalnianie prolaktyny (prolactin inhibiting factor – PIF) ma dopamina. Jej agoniści, apomorfina oraz bromokryptyna, hamują uwalnianie prolaktyny zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Ten efekt może być blokowany przez leki neuroleptyczne. Podobną rolę spełnia kwas gamma aminomasłowy, który hamuje prolaktynę niezależnie od dopaminy i podwzgórzowy peptyd – somatostatyna.

Rola prolaktyny w laktacji

Stężenie prolaktyny znacząco wzrasta w ostatnim tygodniu ciąży i pozostaje wysokie do 1.-2. miesiąca po porodzie. W miarę wzrostu oseska i wprowadzania innego pożywienia, kiedy obniża się częstotliwość ssania, poziom prolaktyny spada do wartości wyjściowej. Wzorec fluktuacji stężenia prolaktyny u kłaczy w tym okresie jest podobny jak u innych gatunków zwierząt. Oprócz roli w samej laktacji, wysokie jej wartości mają związek z opóźnionym powrotem do cykli u niektórych gatunków zwierząt (np. owce) i człowieka (33). U kłaczy jednak pierwsza ruja i owulacja występuje ok. 7.-11. dnia po porodzie.

Doświadczenia przeprowadzone na świniami i owcach, polegające na hamowaniu sekrecji prolaktyny przez podanie bromokryptyny wykazały, że prolaktyna podczas ostatnich miesięcy ciąży jest niezbędna do całkowitego rozwoju gruczołu mlekowego i sekrecji mleka. Przypisuje się jej również wyzwalanie instynktu macierzyńskiego. Dodatkowo, u kłaczy wzrost wydzielania prolaktyny ma miejsce przy jednoczesnym podwyższeniu zawartości niektórych składników mleka m.in.: laktozy, trójglicerydów i białka (8, 25).

U królików i szczurów wysoki poziom prolaktyny jest niezbędny do utrzymania wysokiej produkcji mleka, natomiast u przeżuwaczy nie zaobserwowano takiej zależności (cyt. 33). U kłaczy nie prowadzono tego rodzaju badań, ale spadek stężenia prolaktyny do wartości podstawowej po 1-2 miesiącach po porodzie, podczas gdy zachowana jest laktacja i ssanie, wskazuje że jej rola u koni nie jest tak istotna. Obserwacje karmiących samic, których młode były oddzielone od matek tuż po porodzie, świadczą o tym, że uwalnianie prolaktyny jest zależne od ssania przez oseska (33).

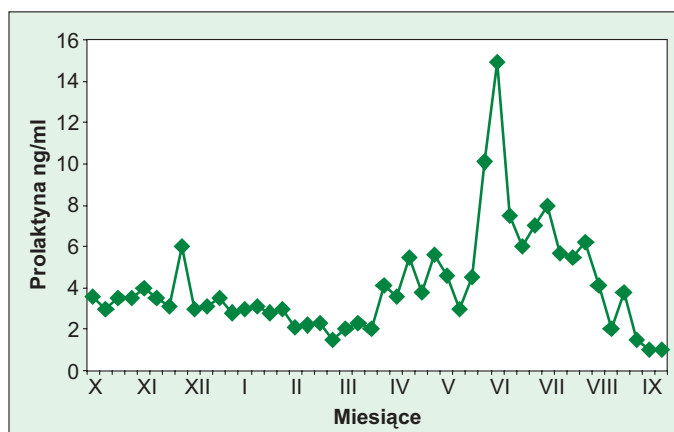
Dotychczas nieznanym jest czynnik warunkujący nagły wzrost poziomu prolaktyny u kłaczy. Podczas ostatnich 2-3 dni ciąży następuje szereg hormonalnych zjawisk, w tym spadek poziomu progesteronu i estrogenów oraz wzrost stężenia prostaglandyny $F_{2\alpha}$ tuż przed porodem. Zależności pomiędzy tymi wydarzeniami są jednak niejasne (33).

Doświadczenie Worthy'ego i wsp. (33) nie wyjaśniło w pełni korelacji pomiędzy prolaktyną a pierwszą rują po porodzie. Jednak u kłaczy, która straciła źrebię zaraz po porodzie, ruja wystąpiła wcześniej (4 dni po porodzie) i trwała dłużej niż u pozostałych kłaczy (7-9 dni). Świadczy to o tym, że wysokie stężenie prolaktyny, utrzymujące się w tym czasie, nie blokuje całkowicie aktywności jajników. Dodatkowo, nie zaobserwowano znaczących zmian w stężeniu prolaktyny podczas rui źrebięcej. Tylko u jednej z kłaczy po rui wystąpił późniejszy niż normalnie wzrost sekrecji progesteronu i wydłużony okres *anestrus*. U tej kłaczy stwierdzono wyższe stężenie prolaktyny po wyźrebieniu niż u pozostałych zwierząt.

Sekrecja prolaktyny po porodzie u kobiet, kiedy to jej stężenie gwałtownie wzrasta, jest silnie determinowane przez karmienie dziecka piersią. U kobiet, które rezygnują z karmienia, poziom prolaktyny szybko spada w ciągu 7-14 dni, a pierwsza owulacja występuje przeciętnie w 9.-10. tygodniu po porodzie. Natomiast u kobiet karmiących wysoki poziom prolaktyny powoduje utrzymywanie się cykli bezowulacyjnych, przypuszczalnie przez supresję wydzielania GnRH. Procentowo cykle menstruacyjne u 70% kobiet nie karmiących pojawiają się w ciągu 12 tygodni po porodzie, podczas gdy taki sam odsetek wśród kobiet karmiących jest osiągnięty dopiero po 36 tygodniach (10).

Wpływ sezonowości w rozrodzie na sekrecję prolaktyny

Stężenie prolaktyny we krwi i przysadce wzrasta podczas sezonu rozrodczego zgodnie z wydłużaniem się dnia świetlnego. Najwyższe stężenie prolaktyny w surowicy krwi kłaczy przypada na okres od maja do sierpnia, a naj-



Ryc. 1. Średnie, tygodniowe stężenie prolaktyny u kłaczy w ciągu roku (cyt. 34)

niższe od września do lutego (ryc. 1) (34). Zmiany sezonowe są ściśle związane zarówno z długością dnia świetlnego, jak i temperaturą (2, 13, 34).

Odrębnym zagadnieniem, mogącym mieć związek z sekrecją prolaktyny i sezonowością w rozrodzie, jest problem tzw. *anestrus* laktacyjnego. Doświadczenie Palmera i Driancourta (24) na dużej grupie kłaczy wykazało, że sezon wyźrebienia ma istotny wpływ na poporodową aktywność jajników. Zgodnie z powyższym, u kłaczy źrebiących się na początku roku (styczeń–luty) częściej występuje zimowy brak aktywności jajników. U wszystkich kłaczy w okresie późnej ciąży poddanych działaniu sztucznie wydłużonego dnia świetlnego w miesiącach grudzień–styczeń nie zaobserwowano tzw. *anestrus* laktacyjnego (31).

Rola melatoniny w wydzielaniu prolaktyny

Na szczególną uwagę zasługuje rola melatoniny jako modulatora sekrecji prolaktyny. U gatunków sezonowo poliestralnych długość dnia świetlnego jest głównym czynnikiem środowiska regulującym roczny rytm stężeń prolaktyny, a informacja o jego zmianach jest dostarczana do osi prolaktynowej drogą zmian stężenia melatoniny (15, 17). U owiec i chomików potwierdzono, że ciągłe stosowanie melatoniny jest sygnałem krótkiego dnia świetlnego i prowadzi do supresji prolaktyny (22, 26, 27).

Doświadczenia przeprowadzone na kłaczach, z użyciem implantów uwalniających melatoninę wykazały, że narastające stężenie tego hormonu hamuje wydzielanie prolaktyny tylko podczas wiosny i miesięcy letnich (kwiecień–sierpień). W innych porach roku stężenie prolaktyny było podobne u kłaczy z grupy kontrolnej i doświadczalnej. Obecność implantu melatoniny nie zakłóciła rocznego rytmu stężenia prolaktyny (7). Rezultaty tych doświadczeń sugerują, że oś prolaktynowa u kłaczy jest wrażliwa na hamujące działanie egzogennej melatoniny tylko podczas pewnych pór roku. Krótkoterminowe stosowanie melatoniny w miesiącach maj–lipiec obniżało stężenie krążącej we krwi prolaktyny (1). W przeciwieństwie do tego, przy ciągłym podawaniu melatoniny między czerwcem a grudniem nie stwierdzono jej hamującego działania na uwalnianie prolaktyny (32).

Efekty stałego stosowania melatoniny u zwierząt wykazują dużą zmienność gatunkową (20, 27). Istnieją dwie

hipotezy tłumaczące brak zmian w stężeniu prolaktyny podczas ciągłego podawania melatoniny. Według pierwszej, stałe dostarczanie organizmowi melatoniny nie działa na zasadzie fizjologicznego sygnału i oś prolaktynowa nie „interpretuje” informacji o krótkim dniu świetlnym. Druga hipoteza zakłada, że oś prolaktynowa może wykazywać zmienność sezonową w reakcji na stężenie melatoniny. Wiadomo, że u klaczy reakcja na podanie melatoniny jest mniejsza niż u innych gatunków zwierząt poliestralnych sezonowo, np. owce i chomiki (16, 17). Podczas stosowania melatoniny stężenie prolaktyny jest podobne do poziomu w okresie zimowym. Świadczy to, że oprócz melatoniny w sezonowej regulacji wydzielania prolaktyny mogą grać rolę czynniki niezależne od szyszynki. Hamujące działanie melatoniny jest szczególnie nasilone w okresie wiosny i lata. Wraz ze skracaniem się dnia świetlnego jej podawanie nie wpływało na poziom prolaktyny u klaczy (7). Interesujące jest spostrzeżenie, że u młodych klaczy ciągle stosowanie melatoniny rozpoczęte w lipcu przyspiesza początek sezonowego zaniku aktywności jajnikowej. Pozostaje jednak niewyjaśniony endokrynologicznie fakt, że niektóre klacze wykazują cykle rujowe poza sezonem rozrodczym i u tych zwierząt stwierdza się wyższe stężenia gonadotropin w porównaniu z klaczami będącymi w fazie *anestrus*. Obserwacje te sugerują, że sezonowy spadek sekrecji prolaktyny nie musi być związany ze zmianami w aktywności płciowej (13). Zatem sezonowa fluktuacja poziomu prolaktyny jest modulowana także przez czynniki inne niż długość dnia świetlnego, np. odżywianie i temperaturę.

Przyczyny hiperprolaktynemii

Wzrost stężenia prolaktyny może wywołać stres, wysiłek fizyczny oraz hypoglikemia. Hiperprolaktynemia (stężenie > 30 ng/ml) jest częsta u kobiet z klinicznymi objawami zaburzeń podwzgórzowo-przysadkowych. Występuje szczególnie w wyniku stosowania środków farmakologicznych lub obecności gruczolaka przysadki. Inne schorzenia, takie jak hipertyreoidyzm, niedoczynność nerek i wielocystyczność jajników, są również związane z niektórymi formami hiperprolaktynemii (30). Do środków farmakologicznych prowadzących do hiperprolaktynemii należą antagoniści dopaminy, np.: neuroleptyki, inhibitory biosyntezy dopaminy, leki antydepresyjne, stymulujące serotoninę, antyhistaminowe działające na receptor H_2 i inhibitory uwalniania dopaminy, np. opioidy. Liczne pochodne sterydowe także podnoszą poziom prolaktyny. Najczęściej występującym objawem klinicznym u pacjentek z hiperprolaktynemią jest brak miesiączki, owulacji i mlekotok. Niekiedy występuje tylko jeden typ objawów. Prawie zawsze notuje się zaburzenia w cyklu menstruacyjnym. Niepłodność na tym tle sięga blisko 20% (9, 30).

Prolaktyna prawdopodobnie hamuje wydzielanie GnRH, zmniejszając jego wpływ na przysadkę oraz poprzez antagonistyczne, w stosunku do gonadotropin, działanie na jajniki. Zahamowaniu ulega owulacja, a tym samym stężenie progesteronu i estrogenów spada do bardzo niskich wartości (9). Zależność tę można wyjaśnić wpływem peptydu związanego z GnRH (GAP), zawar-

tego w prekursorze cząsteczki GnRH. *In vitro* składnik ten jest zdolny do stymulacji sekrecji LH i hamowania prolaktyny w przysadce szczurów w znacznie niższym stężeniu niż dopamina. Może stanowić fizjologiczny PIF (30).

Prolaktyna w cyklu jajnikowym klaczy

Badania prowadzone na klaczach wykazały tendencje wzrostowe prolaktyny przed rują. Wzrost ten może być spowodowany przez sekrecję prostaglandyny $F_{2\alpha}$ podczas luteolizy (34). U nieciążarnych klaczy bromokryptyna (agonista dopaminy D_2) obniża stężenie prolaktyny w maju, ale nie w listopadzie. U klaczy w laktacji leczenie bromokryptyną powoduje redukcję poziomu prolaktyny i LH. Pojedyncza iniekcja 100 mg bromokryptyny nie wpływa na cykl rujowy. Nie udowodniono jednoznacznie, że prolaktyna jest odpowiedzialna za laktacyjny brak cyklu u klaczy. Z drugiej jednak strony, krótkoterminowe leczenie bromokryptyną w okresie wiosny może indukować owulację u klaczy nie karmiących i klaczy w *anestrus* laktacyjnym (cyt. 2). Doświadczenie Besogneta i wsp. (2) nie potwierdza jednak tej hipotezy. Bromokryptyna obniża stężenie prolaktyny u wielu gatunków zwierząt, włączając konia, ale redukcja u nieżrebnych klaczy miała miejsce tylko podczas wysokiego poziomu prolaktyny (2). Nadmienić jednak trzeba, że doświadczenie prowadzono od 19 lutego do 3 marca, a więc w okresie, kiedy utrzymuje się jeszcze niski poziom prolaktyny charakterystyczny dla tej pory roku. Patologicznie wysokich stężeń prolaktyny, zdolnych hamować owulację należałoby spodziewać się raczej w okresie najdłuższego dnia świetlnego, tj. od maja do sierpnia.

Prolaktyna pełni u zwierząt funkcję gonadotropową, ale informacje na temat jej wpływu na regulację rozrodu są sprzeczne. Doświadczenie Besogneta i wsp. (2) dowodzi, że rozpoczęcie sezonu rozrodczego może być niezależne od wzrostu stężenia prolaktyny. W odróżnieniu od innych gatunków, u klaczy prolaktyna nie wydaje się mieć funkcji luteotropowej ani określonej roli we wzroście pęcherzyków i owulacji podczas okresu rozrodczego. Jednakże doświadczenie, prowadzone w lutym i marcu, z zastosowaniem antagonisty dopaminy (sulpiryd 200 mg) udowodniło, że podniesienie poziomu prolaktyny podczas sezonowej acykli przyspiesza sekrecję LH i FSH oraz pierwszą owulację po okresie zimowym (3). Efekt doświadczenia sugeruje, że dopamina ma hamujący wpływ na pobudzanie aktywności rozrodczej klaczy podczas sezonowego *anoestrus* (5). Stężenie dopaminy w płynie mózgowo-rdzeniowym klaczy jest niższe w czasie fizjologicznego sezonu rozrodczego niż w czasie sezonowego braku cyklu i jest odwrotnie proporcjonalne do stężenia LH. U owiec w okresie *anestrus* hamuje sekrecję gonadotropin na zasadzie sprzężenia zwrotnego z estradiolem, co wskazuje na bezpośredni związek między dopaminą a funkcjonowaniem jajników (3).

U klaczy w *anoestrus* sezonowym, którym w lutym podawano sulpiryd, średni czas do owulacji był znacznie krótszy. Klacze doświadczalne i kontrolne nie różniły się długością cyklu ani stężeniem progesteronu. Znaczny wzrost prolaktyny obserwowano na 2-9 godzin po podaniu sulpirydu, przy czym wracał on do poziomu wyjścio-

wego po upływie 24 godzin (3). Zastosowanie antagonistów dopaminy u klaczy anestranych podnosi stężenie prolaktyny poprzez stymulację ekspresji receptorów gonadotropinowych w jajnikach (5). Potwierdza to wcześniejsze doświadczenia Nequina i wsp. (21), w którym sztuczne podniesienie poziomu endogennej prolaktyny podczas *anestrus* powodowało wzrost pęcherzyków jajnikowych. Dowodzi to, że prolaktyna wpływa stymulując bezpośrednio na jajniki. Podanie klaczom domperidonu, antagonisty receptorów dopaminowych, wpływa także na wzrost stężenia prolaktyny, LH, estrogenów oraz szybszy rozwój pęcherzyków bez równoczesnej zmiany stężenia FSH. Taki rezultat wskazuje, że domperidon lub prolaktyna oddziałują bezpośrednio na jajniki (4).

Sulpiryd przechodzi barierę krew–mózg i potencjalnie wpływa na aktywność sekrecyjną podwzgórza i przysadki, a tym samym jajników. Domperidon przeciwnie, nie ma zdolności przekroczenia bariery krew–mózg (23), a mimo to jego stosowanie prowadzi do znacznego i przedłużonego (> 24 h) wzrostu stężenia prolaktyny. Regulacja dopaminergiczna aktywności płciowej została opisana u owiec (11). Jej istotą jest obecność synaps pomiędzy neuronami dopaminergicznymi i neuronami uwalnającymi GnRH w wyniosłości pośrodkowej podwzgórza. Negatywne sprzężenie zwrotne z estradiolem działa przez receptory dopaminowe D2, gdzie mediatorem jest dopamina (12).

Podsumowanie

Podsumowując powyższe rozważania o roli prolaktyny w cyklu rozrodczym klaczy można przypuszczać, że najbardziej prawdopodobne jest wystąpienie zespołu hiperprolaktynemii w okresie długiego dnia świetlnego, tj. późną wiosną i latem. Podwyższone stężenie prolaktyny może być odpowiedzialne za klinicznie stwierdzone przypadki mlekotoku, a także za jałowość objawiającą się trudnościami w zażebieniu mimo prawidłowego, rujoowego behawioru. Problemem w zdiagnozowaniu hiperprolaktynemii jest jednak brak norm i wzoru fluktuacji stężeń prolaktyny w czasie cyklu. Opracowanie takich norm nie jest łatwym zadaniem ze względu na mnogość czynników wpływających na stężenie i wahania PRL. Objawy kliniczne hiperprolaktynemii mogą zależeć od indywidualnej wrażliwości zwierzęcia i wywoływać je mogą nawet wartości nieznacznie wyższe od fizjologicznych.

Biorąc pod uwagę skąpe dane piśmiennictwa wydaje się, że niezbędne są dokładne studia nad określeniem roli prolaktyny w rozrodczym cyklu klaczy, szczególnie jej wpływu na *anestrus* laktacyjny i sezonowe.

Piśmiennictwo

1. Aurich A., Lange J., Hoppen H. O., Aurich J.: Influence of melatonin and oestradiol on the opioids regulation of LH and prolactin release in pony mares. *J. Endocrinol.* 1997, 154, 241-248.
2. Besognet B., Hansen B., Deals P.: Prolactin Secretion during the Transitional Phase and the Relationship to Onset of Reproductive Season in Mares. *Biol. Reprod. Mono.* 1995, 1, 459-467.
3. Besognet B., Hansen B., Deals P.: Induction of reproductive function in anestrus mares using a dopamine antagonist. *Theriogenology* 1997, 47, 467-480.
4. Brendemuehl J. P., Cross D. L.: Influence of the dopamine antagonist domperidone on the vernal transition in seasonally anoestrous mares. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 2000, 56, 185-193.

5. Duchamp G., Deals P.: Combined effect of sulpiride and light treatment on the onset of cyclicity in anestrus mares. *Theriogenology* 2002, 58, 599-602.
6. Evans M. J., Alexander S. L., Irvine C. H. G., Livesey J. H., Donald R. A.: In vitro and in vivo studies of equine prolactin secretion throughout the year. *J. Reprod. Fert.* 1991, 44, 27-35.
7. Fitzgerald B. P., Davison L. A., McManus C. J.: Evidence for a seasonal variation in the ability of exogenous melatonin to suppress prolactin secretion in the mare. *Dom. Anim. Endocrinol.* 2000, 18, 395-408.
8. Forsyth I. A., Rossdale P. D., Thomas C. R.: Studies on milk composition and lactogenic hormones in the mare. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1975, 23, 631-635.
9. Ganong W. F.: Fiziologia. Podstawy fizjologii lekarskiej. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 1994.
10. Greenspan F. S., Gardner D. G.: Endokrynologia ogólna i kliniczna. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004.
11. Havern R. I., Whisnant C. S., Goodman R. L.: Hypothalamic sites of catecholamine inhibition of luteinizing hormone in the ewe. *Biol. Reprod.* 1991, 44, 476-482.
12. Havern R. I., Whisnant C. S., Goodman R. L.: Dopaminergic structures in the ovine hypothalamus mediating estradiol negative feedback in ewes. *Endocrinology* 1994, 134, 1905-1914.
13. Johnson A. L.: Serum concentrations of prolactin, thyroxine and triiodothyronine relative to season and the estrous cycle in the mare. *J. Anim. Sci.* 1986, 62, 1012-1020.
14. Knobil E., Neill J. D.: Encyclopedia of Reproduction. Academic Press, San Diego 1999.
15. Lincoln G. A.: Effects of placing micro-implants of melatonin in three pars tuberalis, pars distalis and the lateral septum of the forebrain on the secretion of FSH and prolactin, and testicular size in rams. *J. Endocrinol.* 1994, 142, 267-276.
16. Lincoln G. A., Clarke I. J.: Photoperiodically-induced cycles in the secretion of prolactin in hypothalamo-pituitary disconnected rams: evidence for translation of the melatonin signal in the pituitary gland. *J. Neuroendocrin.* 1994, 6, 251-260.
17. Lincoln G. A., Clarke I. J.: Evidence that melatonin acts in the pituitary gland through a dopamine independent mechanism to mediate effects of daylength on the secretion of prolactin in the ram. *J. Neuroendocrinol.* 1995, 7, 637-643.
18. McKinnon A. O., Voss J. L.: Equine Reproduction. Lea & Febiger, Philadelphia, London 1993.
19. Nagy G. M., Neill J. D.: The Physiology of Reproduction. Prolactin Secretion and Its Control. Raven Press, New York 1994.
20. Nagy T. R., Gower B. A., Stetson M. H.: Response of collared lemmings to melatonin: 1. Implants and photoperiod. *J. Pineal Res.* 1994, 17, 177-184.
21. Nequin L. G., King S. S., Johnson A. L., Gow G. M., Ferreira-Dias G. M.: Prolactin may play a role in stimulating the equine ovary during the spring transition. *J. Equine Vet. Sci.* 1993, 13, 631-635.
22. O'Callaghan D., Karsch F. J., Boland M. P., Roche J. F.: What photoperiodic signal is provided by a continuous-release melatonin implant? *Biol. Reprod.* 1991, 45, 927-933.
23. Olin R. B., Hebel S. K., Connel S. I.: Drug Facts and Comparisons. JB Lipincott, St. Louis 1991, s. 2561.
24. Palmer E., Driancourt M. A.: Some interactions of season of foaling, photoperiod and ovarian activity in the equine. *Livestock Prod. Sci.* 1983, 10, 197-210.
25. Peaker M., Rossdale P. D., Forsyth I. A., Falk M.: Changes in mammary development and composition of secretion during late pregnancy in the mare. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1979, 27, 555-561.
26. Poulton A. L., English J., Symons A. M., Arendt J.: Effects of various melatonin treatments on plasma prolactin concentrations in the ewe. *J. Endocrinol.* 1986, 108, 287-292.
27. Poulton A. L., English J., Symons A. M., Arendt J.: Plasma prolactin concentrations in pinealectomized ewes receiving melatonin treatment and in pineal intact ewes maintained under a non-24 h photoperiod. *J. Pineal. Res.* 1989, 6, 243-252.
28. Thompson D. I. Jr., Johnson L. St., George R. I., Garza F. Jr.: Concentrations of prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in pituitary and serum of horses: effects of sex, season and reproductive state. *J. Anim. Sci.* 1986, 63, 854-860.
29. Thompson D., Nett T.: Thyroid stimulating hormone and prolactin secretion after thyrotropin releasing hormone administration to mares: dose response during estrus in summer. *Domest. Anim. Endocrinol.* 1984, 1, 263-268.
30. Thibault C., Levasseur M. C., Hunter R. H. F.: Reproduction in Mammals and Man. Ellipses, Paris 1993.
31. Witkowski M., Tischner M.: Effect of increased daylight during late pregnancy on the reproductive performance of mare after parturition. *J. Reprod. Fert. 2 Suppl.*, 2000, 51, 673-677.
32. Wheeler S. E., Fitzgerald B. P.: Prolactin concentrations are not suppressed in mares administered constant exogenous melatonin. *J. Equine Vet. Sci.* 1998, 18, 44-47.
33. Worthy K., Escreet R., Renton J. P., Eckersall P. D., Douglas T. A., Flint D. J.: Plasma prolactin concentrations and cyclic activity in pony mares during parturition and early lactation. *J. Reprod. Fert.* 1986, 77, 569-574.
34. Worthy K., Colquhoun K., Escreet R., Dunlop M., Renton J. P., Douglas T. A.: Plasma prolactin concentrations in non-pregnant mares at different times of the year and in relation to events in the cycle. *J. Reprod. Fert.* 1987, 35, 269-276.