

XI.

Farmakologia układu rozrodczego

W grupie środków farmakologicznych oddziałujących na układ rozrodczy główne miejsce zajmują hormony płciowe i syntetyczne związki o podobnym do nich działaniu oraz środki kurczące macicę i hamujące skurcze w okresie przedporodowym.

Układ rozrodczy samca znajduje się pod wpływem gonadotropin przysadkowych oraz testosteronu powstającego w jądrach, w komórkach śródmiąższowych (Leydiga). Natomiast zespół hormonów układu żeńskiego jest bardziej złożony. Oprócz hormonów przysadkowych — gonadotropin i oksytocyny — występują jeszcze co najmniej 3 hormony wytwarzane przez kolejne, okresowo zjawiające się gruczoły wewnątrzwydzielnicze — pęcherzyk jajnikowy wytwarzający estradiol, ciało żółte — progesteron oraz łożysko produkujące gonadotropinę łożyskową.

1. Gonadotropiny

a. Gonadotropiny przysadkowe

Hormon dojrzewania pęcherzyka (FSH, folikulotropina, Prolan A) i hormon luteinizujący (LH, lutropina, Prolan B) — dawniej często stosowane, obecnie rzadko używane jako leki. Pierwszy kieruje wzrostem i rozwojem gonad oraz dojrzewaniem nabłonków generatywnych — u samic pobudza rozwój pęcherzyka jajnikowego, wytwarzającego hormony estrogenne, jak estradiol, a u samców spermatogenezę. Drugi hormon odpowiedzialny jest za prawidłowe funkcjonowanie narządów rozrodczych. Kieruje u samic rozwojem ciała żółtego i wytwarzaniem progesteronu,

a u samców testosteronu. Wpływa zarówno na komórki śródmiąższowe jajników, jak i jąder, i oznaczany jest u samców symbolem ICSH (interstitial cells stimulating hormone). Istnieje także pogląd, że ICSH jest odrębnym związkiem, a nie identycznym z LH. Trzecią gonadotropiną jest **hormon laktotropowy (PRL, prolaktyna)** czynny w okresie laktacji.

Warto nadmienić, że uwalnianie gonadotropin przysadkowych podporządkowane jest hormonom podwzgórzowym RF (releasing factors), których wydzielanie zależy od neuronów noradrenergicznych, a hamowanie wydzielania od hormonów IF (inhibiting factors) — od neuronów wytwarzających dopaminę. Między innymi działanie środków antykoncepcyjnych zawierających związki estrogenne i pochodne nortestosteronu hamuje owulację przez pobudzenie neuronów dopaminergicznych w podwzgórzu. Pod ich wpływem dochodzi do wzrostu obrotu dopaminy w *eminentia mediana*, co wywołuje zmniejszenie wydzielania LH-RF i FSH-RF, a to z kolei powoduje hamowanie uwalniania LH i FSH. Podobnie środki blokujące receptory adrenergiczne lub hamujące czynności przedsynaptyczne (rezerpina, str. 205) hamują owulację i obniżają poziom LH we krwi. Blokadą receptorów dopaminowych w podwzgórzu tłumaczy się mlekoopędne działanie metoklopramidu (str. 394).

b. Gonadotropiny pozaprzysadkowe

W lecznictwie stosowane są gonadotropiny pozaprzysadkowe, a mianowicie gonadotropina kosmówkowa i gonadotropina surowicy żrebnych kłaczy.

Gonadotropina kosmówkowa (HCG, Gonadotrophin * chorionic, Biogonadyl W, Choriogonadol) wydzielana jest przez łożysko i wydalana z moczem. Uzyskuje się ją z moczu ciężarnych kobiet. Dzięki temu hormonowi, w pierwszym okresie ciąży silnie rozwija się ciałko żółte ciążywe odpowiedzialne za utrzymanie ciąży za pośrednictwem powstającego w nim progesteronu (str. 417). Ta gonadotropina podana samicy nieciążarnej wywiera działanie jak FSH — przyspiesza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych i owulację, natomiast u samców działa jak LH — pobudza komórki śródmiąższowe do produkcji testosteronu, co powoduje wzmożenie popędu płciowego. Ogólnie można przyjąć, że wykazuje ona właściwości obydwu hormonów przysadkowych — FSH i LH.

Gonadotropinę kosmówkową stosuje się u samicy: do wywołania rui i owulacji, w nadmiernym popędzie płciowym, braku laktacji po porodzie, niedorozwoju gonad, torbielowatości jajników, w stanie zagrożenia poronieniem, do hamowania rui u zwierząt mięsożernych i jej wywołowania w okresie bezruiowym. Niekiedy uprzednio uczula się jajniki za pomocą stylbestrolu; często podaje się HCG łącznie z gonadotropiną surowicy żrebnych kłaczy. U samców hormon ten służy do wzmożenia popędu płciowego i leczenia wnetrostwa oraz przerostu prostaty. Wstrzy-

kuje się go w postaci zawiesiny olejowej domięśniowo, co warunkuje powolne wchłanianie, a zarazem przedłużone działanie. Przeciwwskazanie użycia tego hormonu dotyczy okresu rui, jeśli nie istnieje potrzeba jej zahamowania.

Gonadotropina surowicy żrebných klaczy (PMSG, Serogonadotropin W, Serogonadol) wytwarzana przez kubki endometrialne błony śluzowej ciężarnej macicy pobudza przede wszystkim, podobnie jak FSH, rozwój i dojrzewanie pęcherzyka jajnikowego, ale wzmaga również — jak LH — wytwarzanie hormonów gonadowych. Gdy hormon ten zastosowany zostanie w pęcherzykowej fazie cyklu rujowego, występuje owulacja bez objawów rui, natomiast w innej fazie cyklu pod jego wpływem objawy rui nasilają się. Ponadto ma on sprzyjać zawiązywaniu się ciąży mnogiej.

Wskazania do stosowania serogonadolu dotyczą braku owulacji i rui na tle niedorozwoju jajnika lub przedłużenia fazy lutealnej w rui bezobjawowej. Owulacja i ruja występują wtedy po 2 dniach. U samców pobudza on popęd płciowy (*libido*).

Przeciwwskazania: ruje nasilone i nieregularne oraz lutealna faza cyklu rujowego, gdyż użycie hormonu w tym okresie powoduje powstanie torbieli jajnikowych.

Skuteczność działania gonadotropin zależy w dużej mierze od okresu, w którym się je stosuje w cyklu rujowym, oraz od szeregu innych czynników — od fizjologicznego stanu gruczołów wewnętrznego wydzielania i narządów rozrodczych, od wieku i rasy zwierzęcia. Starsze zwierzęta i mniej rasowo uszlachetnione reagują słabiej na te hormony niż osobniki młode i rasowe. Również znaczną rolę może odgrywać sposób podania. Często dopiero dożylnie wstrzyknięcie roztworu liofilizowanego proszku gonadotropiny wywołuje pożądane efekty, podczas gdy domięśniowe zastrzyki w roztworze olejowym nie są skuteczne.

Gonadotropiny mają budowę białkową, toteż podane w iniekcji wywołują w organizmie zwierząt powstanie przeciwciał — antygonadotropin, które hamują działanie następnych dawek. Surowica zwierzęcia, które otrzymało wielokrotnie gonadotropinę, podana innym osobnikom powoduje u nich zahamowanie czynności i zanik gonad.

Czas działania gonadotropiny jest różny u poszczególnych gatunków zwierząt, wynosi on jednakże nie mniej niż 48 godz. U myszy i szczurów pełne działanie PMSG występuje jeszcze po upływie 70 godz.

Do indukowania rui u loszek i macior stosuje się preparat PG-600, złożony z PMSG i HCG w stosunku 2 : 1.

Hormony płciowe dzieli się na 3 grupy: **androgeny** — grupa testosteronu (grec. *andrós* — mężczyzna); **estrogeny** — grupa estradiolu (łac. *oestrus* — szal, giez); **gestageny** — grupa progesteronu (łac. *gestatio* — noszenie). Podobnie jak naturalne hormony płciowe, również i syntetyczne mają budowę przeważnie sterydową. Są one słabo rozpuszczalne w wodzie, natomiast dobrze w tłuszczach i rozpuszczalnikach.

organicznych. Dzięki temu nie wchłaniają się zbyt szybko podane podskórnice w roztworze olejowym.

2. Androgeny

Testosteron (Testosterone*) — 17 β -hydroksy-4-androsten-3-on — jest stosowany pod postacią propionianu, cyklopentylopropionianu, fenylopropionianu, cykloheksylooctanu, enantanu; najczęściej wykorzystuje się propionian testosteronu (Testosterone* propionate, *Testosteronum propionicum*^o). Hormon ten pobudza rozwój wtórnych cech samczych i dodatkowych gruczołów płciowych, jest też odpowiedzialny za zstąpienie jąder (*descendes testicularum*) u młodych samców oraz za rozwój zewnętrznych narządów płciowych. Podawany samicom wywołuje maskulinizację. Testosteron, metylotestosteron (Methyltestosterone*, Mesteron^o), drostanolon (Drostanolone* propionate, Masteril) i inne związki androgenne działają anabolicznie. Pobudzają rozwój mięśni i tkanki kostnej, wpływają dodatnio na bilans azotowy. Działanie androgenów na przemianę białkową i elektrolitową jest przeciwstawne do wpływu hormonów glikokortykosteroidowych kory nadnerczy. Pochodne testosteronu wykazujące wzmocnione działanie anaboliczne — metandienon (Metandienone* Metanabol^o), metanolon (Metanolone* acetate, Primobolan) są stosowane u ludzi i zwierząt w okresie rekonwalescencji po chorobach wyniszczających organizm (składnik preparatu **Vitanabol W**). Leki przyspieszające procesy odnowy i poprawiające kondycję chorego nazywane są *plastica*. Próby wykorzystania metanobolu w żywieniu zwierząt w celu zwiększenia przyrostu ciała nie dały w pełni zadowalających rezultatów. Zapewne pomiędzy mechanizmami procesów odnowy a mechanizmami procesów wzrostu oraz rozrostu ponad normę — występują różnice. Skuteczniej w tym kierunku działa trenbolon (str. 448).

Podstawą do leczniczego stosowania testosteronu jest stwierdzenie jego niedoboru, będącego przyczyną: zaburzeń czynności gruczołów rozrodczych i niewydolności płciowej samców, przedwczesnego wytrysku nasienia, wnetrostwa, braku popędu i zaniku narządów płciowych. Testosteron wszczepia się podskórnice w postaci tabletki lub podaje w iniekcji. Implantat resorbuje się bardzo powoli i utrzymuje długotrwale poziom leczniczy hormonu. Taki proces wchłaniania zbliżony jest najbardziej do naturalnego wydzielania hormonu do krwiobiegu. Niskie fizjologiczne dawki mogą wzmacniać *libido* i pobudzać spermatogenezę, ale łatwo o przekroczenie poziomu fizjologicznego i wtedy występuje hamowanie wydzielania gonadotropin przysadkowych i w ślad za tym hamowana jest spermatogeneza.

Dawkowanie propionianu testosteronu w g — *i.m.*; trzy razy w tygodniu: ogiery, buhaje 0,1—0,3; tryki, knury 0,025; psy 0,005—0,02.

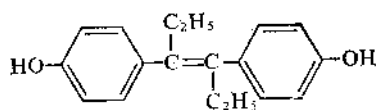
3. Estrogeny

Naturalnym hormonem estrogenym (r u j o w y m) jest hormon pęcherzykowy **estradiol** (Estradiol*, Dihydrofolliculin) — estra-1,3, 5/10/-trieno-3,17-diol. Jest on stosowany również pod postacią benzoesu, cyklopropionianu, dipropionianu, enantanu, undecylanu, walerianianu, dihemibursztynianu. Naturalny hormon jest wytwarzany okresowo przez pęcherzyki jajnikowe w ciągu całego okresu rozwoju od chwili pęknięcia pęcherzyka i wydostania się żeń jaja. Hormon ten produkowany jest w pęcherzyku obok estronu i estrionu.

Estrogeny są odpowiedzialne za rozwój i rozrost żeńskich narządów płciowych i ukształtowanie somatycznych i psychicznych cech samicy. Estradiol, podobnie jak testosteron, choć słabiej, wywiera także pewien wpływ anaboliczny na przemianę białkową i mineralną ustroju. Pod wpływem hormonu pęcherzykowego przerasta błona śluzowa macicy i rozszerzają się naczynia krwionośne. Macica i jej śluzówka stają się lepiej ukrwione, rozpułchnione i nasycone płynem surowicznym. Dawkowanie *Oestradiolum benzoicum*^o: wszystkie gatunki 0,06 mg/km i.m. 2 razy dziennie przez 2 dni.

Syntetycznym hormonem pochodnym estronu jest Estropin^o (*Piperazinum oestronum benzoicum*). Lek ten jest oporny na rozkład enzymatyczny i dzięki temu wykazuje działanie przedłużone. Pobudza on układ podwzgórzowo-przysadkowy, co przyczynia się do wystąpienia owulacji w przypadkach niepłodności na tle zaburzeń hormonalnych.

Niektóre pochodne stylbenu, jak **dietylostylbestrol** (Diethylstilbestrol*, *Stilboestrolum W*, Syntofolin, Cyren A) — 3,4-di-p-hydroksy-fenylloheks-3-en oraz heksoestrol (Hexestrol*, Dihydrostilboestrol) i dienestrol (Dienestrol*, *Dienoestrolum*^o) wykazują działanie estrogenne, takie jak



Dietylostylbestrol

naturalne estrogeny o budowie sterydowej. Zwłaszcza stylbestrol jest stosowany w weterynarii. Wstrzykuje się go domięśniowo, ale także praktykowane jest podskórne wszczepianie tabletek stylbestrolu. Stosuje się go w małych dawkach w celu: podniesienia wrażliwości macicy na kurczące działanie oksytocyny, pobudzenia popędu płciowego, rozwarcia szyjki macicy przy ropomaciczu. Ponadto jest on podawany w gruczolaku odbytu i przeroście gruczołu krokowego oraz w celach pozaleczniczych do hormonalnej kastracji loch i kogutów, a także do przerywania ciąży u suk. U samców hormony estrogenne hamują spermiogenezę i zmniejszają ruchliwość plemników.

Nie zaleca się stosowania dużych dawek stylbestrolu, gdyż może to wywołać niepożądane zaburzenia w fizjologii narządu rodnego i gruczołu mlecznego. Pod wpływem większych dawek estrogenu nabłonek pochwy silnie rogowacieje, macica zaś kurczy się (poronienia), pojawiają się krwawienia maciczne, następuje przerost gruczołowo-torbielowaty błony śluzowej trzonu macicy. Obserwuje się też zahamowanie czynności przedniego płata przysadki. W doświadczeniach polegających na stosowaniu jednorazowych dużych dawek stylbestrolu lub małych, lecz wielokrotnych, a także implantatów, zaobserwowano szereg niepożądanych reakcji i zmian, jak: wypadanie pochwy i morfologiczne zmiany w układzie kostnym miednicy prowadzące do pęknięć kości miednicznych, zanik jajników powstawanie torbieli jajnikowych. W niektórych krajach wycofano preparaty zawierające w swym składzie dietylostylbestrol i inne pochodne stylbenu ze względu na ich rakotwórcze właściwości uboczne.

Pewne odmiany roślin (koniczyna, lucerna) zawierają ciała estrogenne mogące powodować, jak w Australii, zaburzenia w rozrodzie. W krajowych odmianach koniczyny czerwonej również znajdują się pewne ilości związków zarówno o działaniu estrogennym, jak i antyestrogennym.

Na przykładzie heksoestrolu znakowanego izotopem węgla wykazano, że związki estrogenne osiągają najwyższe stężenie w tkankach układu rozrodczego i nerkach, a ponadto w przysadce, w której stężenie tego estrogenu przewyższało 9-krotnie jego poziom w pozostałych częściach mózgu.

4. Gestageny

Progesteron (Progesterone*, *Corpus luteum*-Hormon, *Progesteronum*^o) — pregn-4-eno-3,20-dion- i inne naturalne hormony gestagenne są wytwarzane w ciałku żółtym, a podczas ciąży także przez łożysko. U klaczy progesteron powstaje głównie w łożysku. W cyklu płciowym działanie gestagenów przypada na okres, kiedy organizm samicy został już uprzednio przygotowany przez estrogeny. Progesteron jest hormonem ciążyowym. Obniża on wrażliwość macicy na kurczące wpływy neurohumoralne i hamuje proces rogowacenia komórek nabłonkowych błony śluzowej pochwy i szyjki macicznej powodowany przez hormony estrogenne. Pod jego wpływem następuje wzmożone wydzielanie śluzu — gruczoły śluzowe rozgałęziają się i wytwarzają gęsty śluz, utrudniający wejście plemników przez szyjkę do jamy macicy. Gestageny w dużych dawkach hamują wydzielanie gonadotropin przez przedni płatek przysadki i wstrzymują owulację. Nie jest natomiast pewne, czy wywierają one wpływ na śluzówkę trzonu macicy, utrudniając implantację zapłodnionego ja-

ja (efekt antynidacyjny). Progesteron działa zatem antagonistycznie do estrogenów. Podaje się go po owulacji i zapłodnieniu u samic ze skłonnością do nawykowego ronienia, umożliwia on wtedy mocniejsze wszczęcie się zarodka w błonę śluzową macicy i utrzymanie ciąży. Łącznie ze stylbestrolem środek ten stosowany jest w celu pobudzenia rozrostu wymienia i zwiększenia laktacji oraz w nimfomanii krów, u których występują torbiele jajnikowe. Hormon ten wstrzykuje się domięśniowo w roztworach olejowych lub podskórnie. Dawkowanie w mg/zwierzę: konie, bydło 25—50; owce 10—15; świnię 15—25; psy, koty 2—5. Stosowany jest także w formie podskórnego implantatu. Podany doustnie nie działa. Preparatem o przedłużonym działaniu jest kapronian — 17- α -hydroksyprogesteronu (Hydroxyprogesterone* caproate, Kaprogest^o), który po podaniu domięśniowym działa 7—14 dni.

Synchronizacja rui. Efekt hamowania przez progesteron wytwarzania gonadotropin przysadkowych został wykorzystany do odwlekania rui w celu synchronizacji zapłodnień zwierząt w dużych fermach hodowlanych, a dzięki temu do wyznaczenia okresu porodów na dogodny czas.

Do synchronizacji rui u przeżuwaczy nadają się syntetyczne pochodne progesteronu (progestageny). Odblokowanie owulacji następuje po upływie jednego miesiąca od daty odstawienia preparatu. Występująca wówczas ruja, zwana synchronizacyjną, może być nasilana za pomocą małych dawek estrogenu lub gonadotropiny. Ujemną stroną synchronizacji rui u bydła jest stosunkowo niski odsetek zacielen podczas pierwszej rui synchronizacyjnej (zwłaszcza u jałówek). Dopiero druga ruja synchronizacyjna daje wysoki odsetek zacielen, większy niż druga ruja naturalna.

Do synchronizacji rui stosuje się najczęściej chlormadinon i metalibur.

Chlormadinon (Chlormadinone* acetate, Synchrogest W) — jest pochodną progesteronu (octan 6-chloro-6-dehydro-17 α -acetoksyprogesteronu). Do synchronizacji rui u jałówek stosuje się go przez 14 dni. Ponadto może służyć do regulacji zaburzeń cyklu rujowego u kłaczy i do hamowania ciecarki u suk. Podnosi plenność macior, co jak się przypuszcza — związane jest z hiperowulacją, która następuje prawdopodobnie wskutek odblokowania układu przysadkowo-podwzgórzowego po zakończeniu podawania leku. Pochodne progesteronu nie są stosowane do synchronizacji rui u świń, gdyż działają słabiej niż ditiosemikarbazony, jak metalibur.

Metalibur (Methallibure*, Turisynchron) -1-(1-metyloal-lylo-tiokarbamoilo)-2-(metylotiokarbamoilo)-hydrazyna oraz Zinc-Methallibure (Suisynchron) hamują w sposób odwracalny czynność przysadki, przy czym niższe dawki blokują tylko wpływ gonadotropowy. Związek ten wykorzystuje się do synchronizacji oprosień. Maciorom podaje się lek z po-

karmem. Po 3—4 dniach stosowania metaliburu nie dochodzi już do owulacji i rui. Ruja pojawia się po 4—10 dniach od ostatniej dawki, najczęściej jednak pomiędzy 5—7 dniem. Inseminacja powinna mieć miejsce w następnym dniu po wystąpieniu rui.

Objawy uboczne działania metaliburu manifestują się częściową utratą apetytu i zwolnieniem szybkości przyrostu masy ciała zależnie od wielkości dawki leku. Zwierzęta stają się bardziej spokojne, co wiąże się z depresyjnym wpływem ośrodkowym metaliburu, zwłaszcza na układ podwzgórzowo-przysadkowy. Ten hamujący wpływ ośrodkowy prowadzi do obniżenia czynności tarczycy i powstrzymuje wydzielanie hormonów estrogennych do krwiobiegu. U samic ciężarnych metalibur może spowodować obumarcie płodu i wykazuje działanie teratogenne, co prawdopodobnie pozostaje w związku z właściwościami antygestagennymi i hamowaniem czynności gruczołu tarczowego. Ponadto wywołuje senność, utratę apetytu, a u samców osłabia *libido* i zmniejsza ilość ejakulatu. Zmiany te są odwracalne. Metalibur jest eliminowany z ustroju w ciągu 3 dni w 85%, a w ciągu 8 dni w 98%. Ponieważ związek ten jest łatwo wchłaniany przez błony śluzowe i skórę, dlatego na jego toksyczne działanie są narażone osoby (kobiety!) zatrudnione przy podawaniu preparatu zwierzętom. Sól cynkowa metaliburu jest bardziej bezpieczna, gdyż wchłonięta przez drogi oddechowe i skórę nie jest aktywna. Substancja czynna uwalniana jest z tej soli dopiero w środowisku kwaśnym, a więc jedynie w przypadku dostania się do żołądka.

Synchronizacja rui w gospodarstwie wielkostatnym zmierza do podniesienia efektów gospodarczych. Chodzi tu bowiem o lepszą organizację hodowli, jaką można uzyskać przez skrócenie okresu krycia lub sztucznej inseminacji całego stada zwierząt, a tym samym przez koncentrację prac i wprowadzenie ich rytmiczności w gospodarstwie. Jednakże mimo dużych postępów badań nad złożonym zagadnieniem farmakologicznej synchronizacji rui obecnie odczuwa się jeszcze brak takich środków, które byłyby w pełni skuteczne i jednocześnie nieszkodliwe dla zdrowia ludzi i zwierząt.

W celu hamowania ciecarki i zapobiegania ciąży u suk i kotek mogą być użyte preparaty antykoncepcyjne stosowane u kobiet: Femigen^o lub Gestranol^o zawierające w swym składzie octan chlormadinonu (progestagen) i mestranol (związek estrogeny). Środki te wywołują zmiany w błonie śluzowej macicy polegające m. in. na regresji gruczołów endometrialnych, wzmagają lepkość śluzu szyjkowego, hamują owulację. U suk lek stosuje się w karmie. Podawanie środka rozpoczyna się w pierwszych 5 dniach ciecarki i kontynuuje przez 4—10 dni; kotkom daje się go od 2—3 dnia ciecarki przez 3—5 dni. Ponadto wchodzi w rachubę środki antykoncepcyjne oparte na innych syntetycznych związkach hormonalnych. Głównym składnikiem np. antykoncepcyjnego preparatu An gravid^o jest etynodiol (Etyndiol* diacetate). Związek ten jest po-

chodną testosteronu o silnym działaniu gestagennym, nie wykazujących przy tym właściwości androgennych i anabolicznych. Hamuje on wytwarzanie gonadotropin, a w większych dawkach również owulację.

Właściwości opisanych naturalnych hormonów i ich pochodnych syntetycznych, jak również podobnie działających związków o budowie niesterydowej, pozwalają osiągać pożądane efekty w okresie cyklu rurowego u zwierząt.

1. W celu wywołania rui (działanie terapeutyczne) można stosować: a) gonadotropinę kosmówkową lub gonadotropinę surowicy żrebnych kłaczy; b) estrogeny naturalne lub syntetyczne (pochodne stylbenu) łącznie z androgenami w małych dawkach, jako że tylko małe dawki działają pobudzająco na przysadkę za pośrednictwem podwzgórza; c) analogi prostaglandyny $F_{2\alpha}$ o luteolitycznym działaniu (str. 422).

2. W celu hamowania rui (synchronizacja rui) stosuje się: a) pochodne progesteronu w dużych dawkach lub b) niesterydowe związki gestagenne, jak ditiosemikarbazony. Prostaglandyny i ich analogi są rzadziej wykorzystywane do tego celu.

5. Środki kurczące macicę (*oxytocica et ecbolica*)

Związki kurczące macicę (*ecbolica, abortiva*) zastosowane u samicy ciężarnej wywołują poronienie. Należą tutaj przede wszystkim naturalne alkaloidy sporyszu z ergometryną i grupą ergotaminy. Opisano je w rozdziale o środkach adrenolitycznych (str. 202), gdyż mają także zdolność porażania α -receptorów adrenergicznych. Ergotamina kurczy wszystkie mięśnie gładkie, ergometryna zaś silnie kurczy macicę, a znacznie słabiej inne mięśnie gładkie. W odróżnieniu od działania oksytocyny (patrz niżej) alkaloidy sporyszu wywołują długotrwały spastyczny skurcz macicy, zagrażający jej pęknięciem. Dlatego w żadnym razie nie można ich stosować przed rozwarciem ujścia macicy. Skurcz macicy pod wpływem ergometryny występuje po 10—15 min. i trwa długo — ustępuje powoli przez około 1,5 godz. Potem dopiero obserwuje się energiczne skurcze rytmiczne trwające przez 3—4 godz. Zarówno ergotaminę, jak i ergometrynę stosuje się do hamowania krwawień macicy po zabiegu chirurgicznym lub przeciw krwawieniom poporodowym. Podaje się najczęściej *Ergometrinum maleinicum* (Ergometrine* maleate) domięśniowo — u dużych zwierząt 1—3 mg, u suk 0,2—0,5 mg, u kocię 0,07—0,2 mg.

W macicy świnki morskiej, szczura, królika, psa, człowieka stwierdzono regulację adrenergiczną. Pobudzenie α -receptora wywołuje wzrost napięcia mięśni macicy, natomiast hamowanie skurczu następuje po pobudzeniu β -receptora. Tak więc środki β -adrenolityczne wzmagają skur-

cze macicy, a α -adrenolityczne osłabiają je. Do łagodzenia nadmiernych skurczów macicy, a zwłaszcza hamowania skurczów w okresie przedporodowym (skurcze przedwczesne) służą spazmolityki, jak efozyna (str. 249), środki β -adrenomimetyczne: izoprenalina, orcyprenalina, bufenina i bametan (str. 200), zwane w położnictwie tokolitykami (grec. *tókos* — poród). Progesteron nie wykazuje tutaj pożądanego działania. Jako środki wspomagające podaje się związki psychosedatywne (anksjolityki, str. 290). Prawidłowa kurczliwość macicy w czasie porodu i po porodzie jest bardzo istotna dla normalnego wydalenia płodu oraz odejścia łożyska i inwolucji macicy we właściwym czasie.

Do celów położniczych, tj. do wywoływania skurczów porodowych macicy, stosuje się wyciąg z tylnego płata przysadki, zawierający naturalną oksytocynę, lub podaje się **oksytocynę** syntetyczną (Oxytocin*, Syntocinon) — cykliczny oktapeptyd. Hormon ten wywodzi swoją nazwę od słowa grec. *oksytókos* — szybki poród. Oksytocyna nie działa na macicę w okresie ciąży, ponieważ narząd ten znajduje się wtedy pod osłoną hormonalną progesteronu (str. 417). Pobudliwość i ruchliwość macicy rośnie przed porodem w miarę wzrostu stężenia estrogenów i jonów magnezowych we krwi, a zanikania progesteronu. Podana w celu pobudzenia skurczów porodowych wywołuje skurcze krótkotrwałe nie zagrażające pęknięciem macicy, pod warunkiem, że stosuje się ją, gdy rozwarła już jest szyjka maciczna. W razie potrzeby wzmacnia się działanie oksytocyny przez przygotowanie macicy za pomocą stylbestrolu. Wzmaga on reaktywność macicy i wtedy po podaniu oksytocyny skurcze macicy są dwukrotnie silniejsze. Również na tle blokady β -receptorów adrenergicznych propranololem oksytocyna wywołuje silniejsze skurcze macicy. Oksytocynę stosuje się przy braku bólów porodowych w niedowładzie macicy celem wywołania skurczów, po cesarskim cięciu, przy usuwaniu łożyska, a także przy obecności *lochii* i wysięku ropnego.

W przypadku ciężkiego lub zbyt powolnego porodu u macyory wstrzykuje się domięśniowo 20—40 j.m. oksytocyny i w razie potrzeby dawkę tę powtarza się po kilku minutach. U innych gatunków stosuje się następujące dawki: konie 75—150, bydło — 75—100, owce 30—50, psy 5—25 j.m.

Ani wyciąg z tylnego płata przysadki, ani też sama oksytocyna nie działają na proces tworzenia się mleka, lecz są pomocne w pobudzaniu jego wydzielania u macior i krów. Podobnie jak mięsień macicy, również komórki mięśni gładkich gruczołu mlecznego reagują silnym skurczem na iniekcję oksytocyny. Wskutek tego dochodzi do tzw. puszczenia mleka (*let down*) po porodzie, zwłaszcza u pierwiastek, u których odruch oddawania mleka jest słabo rozwinięty i nie został jeszcze uruchomiony w naturalny sposób (drażnienie strzyków albo wymienia w czasie dojenia lub ssania). Po dożylnym wstrzyknięciu oksytocyny (10 j.m.) mleko zjawia się po kilkudziesięciu sekundach. Oksytocyna ma odgrywać isto-

tną rolę w wydajności udojowej. Są też dane doświadczalne, że dodanie oksytocyny do nasienia przy inseminacji zwiększa zapłodnienie loch.

Niektóre naczynia krwionośne, np. naczynia nerkowe, rozszerzają się bardzo wyraźnie po oksytocynie. Przy czym działanie to jest antagoni-
styczne w stosunku do wazopresyny.

Oksytocyna jako cykliczny oktapeptyd ulega pod wpływem działania enzymów rozkładowi i dlatego podaje się ją dożylnie, nigdy zaś *per os*. Wydalana jest przez nerki. U naczelnych (*Primates*) stwierdzono w osoczu samic ciężarnych i łożysku obecność swoistego enzymu — oksytocynazy; natomiast brak jest jednoznacznego potwierdzenia na istnienie tego enzymu u zwierząt domowych. Rezerpina i chloropromazyna hamują uwalnianie oksytocyny z przysadki. Do uwalniania przyczyniają się natomiast prawdopodobnie prostaglandyny, których poziom — jak wspomniano — wzrasta przed porodem. Sam zaś odruch uwalniania oksytocyny występuje pod wpływem wzrostu napięcia ścian kanału rodowego wskutek przesuwania się płodu. Najwyższe stężenie oksytocyny we krwi stwierdza się w momencie wyparcia płodu. Okres półtrwania oksytocyny we krwi jest bardzo krótki, wynosi 0,4—1,35 minuty.

Molekularny mechanizm działania oksytocyny wydaje się polegać na wywoływaniu zmian w transporcie jonów przez błonę komórkową. Zwiększa ona przenikanie jonów sodowych i wody do wnętrza komórki, stosownie do zmian w stężeniu jonowym, przy czym w tym działaniu prawdopodobnie bierze udział cAMP.

W ostatnich latach notuje się intensywne badania nad rolą prostaglandyn E_2 i $F_{2\alpha}$ (str. 220) w położnictwie i ginekologii. Prostaglandyny otrzymuje się syntetycznie z nienasyconych kwasów tłuszczowych. Podane w czasie porodu wzmagają rytmiczne skurcze macicy, ale nie podnoszą jej napięcia tonicznego. Przyspieszają i ułatwiają akcję porodową. Działają synergicznie z oksytocyną. Macica ciężarna kurczy się pod wpływem PGE_2 i PGE_2 , natomiast macica nieciążarna tylko pod wpływem (PGE_2 , PGE_2 działa rozkurczająco).

W weterynarii najczęściej stosowana jest $PGF_{2\alpha}$ i jej analogi w celu spowodowania luteolizy i wywołania owulacji i rui — preparaty: Lutalyse, Dinolytic, Estrumate, Enzaprost E. Preparat Estrumate jest znany pod nazwą międzynarodową jako Cloprostenol*. Zastosowany u krów i jałówek w fazie lutealnej cyklu rujowego między 4 i 16 dniem wywołuje zanik ciała żółtego i ruję po upływie 48—72 godz. Warto nadmienić, że u kobiet nie stwierdzono luteolitycznego działania syntetycznych prostaglandyn. Służą one natomiast do przerywania ciąży i wywoływania porodu. Preparaty prostaglandynowe używane w leczeniu ludzkim mają inne nazwy (Prostin, Dinoprost).

Z powodzeniem czynione są próby stosowania prostaglandyn u krów do leczenia zapalenia macicy przy obecności ciała żółtego. W tym celu wykorzystano luteolityczne działanie prostaglandyny $F_{2\alpha}$. Po podaniu

np. preparatu **Lutalyse** (Dinoprost-Tromethamine) w dawce domięśniowej 25 mg ruja następuje w 3 dni po iniekcji.

Metabolizm prostaglandyn syntetycznych jest powolniejszy niż związków naturalnych i dlatego są one co najmniej 40-krotnie i więcej aktywniejsze. *In vivo* działają w stężeniu 10 µg/kg, a *in vitro* 0,01 µg/ml.

Istnieją przesłanki, że hamowanie biosyntezy prostaglandyn (str. 220 — ryc. III.14) może zapobiegać poronieniom i przedwczesnemu porodowi, a stąd wniosek, że podawanie leków przeciwprostaglandynowych w okresie przedporodowym może spowodować osłabienie naturalnych mechanizmów porodowych samicy.

6. Środki wpływające na pobudliwość płciową (*aphrodisiaca et anaphrodisiaca*)

Środki należące do tej grupy leków spełniają rolę pomocniczą w farmakologicznej regulacji funkcji rozrodczych samicy i samca. Dzielą się je na pobudzające popęd i odruchy płciowe (*aphrodisiaca*) oraz na hamujące pobudliwość płciową (*anaphrodisiaca*).

Układ przywspółczulny (ośrodek nerwu miedniczego znajduje się w odcinku krzyżowym rdzenia) jest odpowiedzialny za wzwód prącia (*erectio*). Pod wpływem tego układu następuje rozszerzenie naczyń i wypełnienie krwią zatok żylnych ciał jamistych.

Układ współczulny (unerwienie ze splotu podbrzusznego, ośrodek w lędźwiowym odcinku rdzenia) jest odpowiedzialny za skurcz naczyń prącia i hamowanie wzwodu oraz wspólnie z układem cholinergicznym za odruch wytrysku nasienia (*ejaculatio*).

U samicy lechtaczka (*clitoris*) i wejście do pochwy są unerwione analogicznie, te same więc związki, które pobudzają wzwód prącia, wywołują wzwód lechtaczki. Są to środki parasympatykomimetyczne (pilocarpina) i α -sympatykolityczne (dihydroergotamina i johimbina) — odwrotnie działają parasympatykolityki, jak atropina. Z kolei z grupy sympatykomimetyków te związki, które wywierają ośrodkowe działanie pobudzające, jak np. efedryna, zwiększają popęd płciowy i wywołują wzwód prącia i lechtaczki.

Szereg surowców roślinnych (pieprz) drażniących zakończenia nerwowe i wywołujących przekrwienie narządów płciowych wpływa pobudzająco na popęd płciowy — jest to jednak działanie słabe.

Przez wiele lat jako *aphrodisiacum* stosowano johimbinę — alkaloid mający właściwości leku α -adrenolitycznego, a ponadto mającego pobudzać ośrodki parasympatyczne w rdzeniu krzyżowym. Wątpliwe jednak efekty działania spowodowały wycofanie jej z lekospisu. Można zatem

przyjąć, że nie ma dotąd leku o niekwestionowanych właściwościach do-
rażnego wzmaganie pobudliwości płciowej.

Do środków hamujących pobudliwość płciową należą związki o bar-
dziej aktywnym neurodepresyjnym wpływie ośrodkowym (środki neuro-
leptyczne, nasenne, narkotyczne leki przeciwbólowe). Stosuje się je głów-
nie w nimfomanii.

7. Współdziałanie hormonów w przebiegu cyklu rujowego

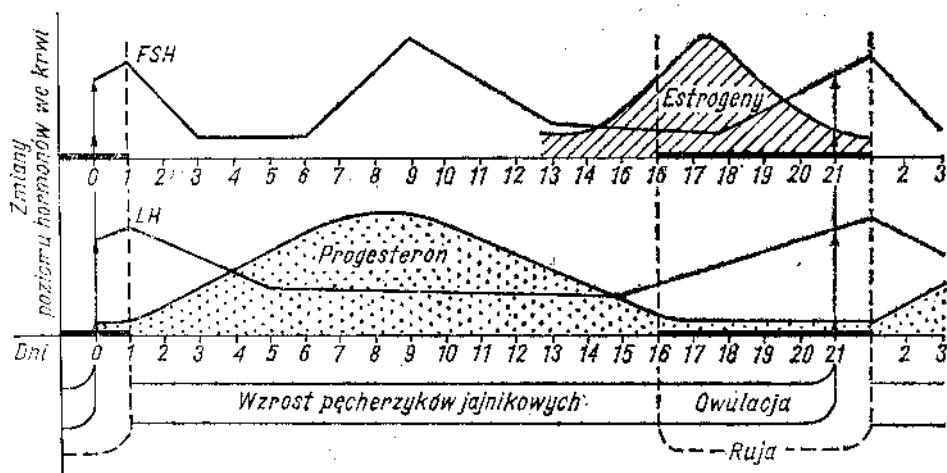
Cykle rujowe nie występują u wszystkich ssaków. U krowy, owcy, świni,
koniu, świnki morskiej i naczelnych (zwierzęta poliestralne) cykl wy-
stępuje w regularnych odstępach czasu ze spontanicznym jajeczkowaniem
i wytwarzaniem ciała żółtego. U niektórych innych zwierząt — szczura,
chomika i myszy samoistna jest jedynie cykliczna owulacja, natomiast
wytwarzanie ciała żółtego uwarunkowane jest pobudzeniem związanym
z aktem kopulacji. U innych gatunków (królika, kota, łasicy) cykl nie
występuje — akt kopulacji warunkuje jajeczkowanie (owulacja induk-
wana), a ciało żółte zawiązuje się dopiero z chwilą zapłodnienia.

Wytwarzany w pęcherzyku jajnikowym estradiol powoduje przerost
błony śluzowej macicy, a przez rozszerzenie naczyń lepsze jej ukrwienie
i rozpułchnienie. Po pęknięciu pęcherzyka i zawiązaniu się na jego miej-
scu ciała żółtego produkowany przez to ciało hormon, zwany proge-
steronem, dokonuje dalszych zmian w macicy, a zwłaszcza przyczynia
się do wzmożonego wydzielania śluzu przez jej błonę śluzową. Obydwa
te hormony działając wspólnie przygotowują macicę do wszczęcia jaja,
kiedy zaś nie dojdzie do zapłodnienia komórki jajowej i jej zagnieżdżenia
się w błonie śluzowej macicy, wówczas zanika ciało żółte menstruacyj-
ne i ustaje produkcja progesteronu, co stwarza warunki do rozwoju
i dojrzewania nowego pęcherzyka jajnikowego. Cykl rozpoczyna się
od początku.

Podobnie pod wpływem tych dwóch hormonów rozrasta się gruczoł
mleczny, a w czasie ciąży dalszym jego rozrostem kieruje gonadotropina
łożyskowa.

Czynność pęcherzyka jajnikowego i ciała żółtego, jak wspomniano
na wstępie, regulowana jest przez gonadotropiny przysadkowe. Pomędzy
zaś hormonami tych okresowych gruczołów a przysadką istnieje zależ-
ność na zasadzie sprzężenia zwrotnego. Wzrost poziomu tych hormonów
we krwi hamuje wydzielanie gonadotropin. W ten sposób utrzymywana
jest u samic równowaga pomiędzy stężeniem we krwi danego hormonu
tropowego a płciowym hormonem okresowym.

Ponadto wykazano doświadczalnie, że proces owulacji jest prawdo-
podobnie hamowany przez serotoninę, pobudzany zaś przez aminy kate-



Ryc. XI.1. Współdziałanie hormonów podczas cyklu rujowego

cholowe, które przy udziale niskich dawek estradiolu wzmagają proces przekazywania przez podwzgórze do przysadki neurohormonów kierujących funkcją gonadotropową przysadki. Czynniki wzmagające wytwarzanie i uwalnianie serotoniny, jak stresy, mogą wobec tego stanowić istotną składową złożonej przyczyny zaburzeń płodności u zwierząt.

W przypadku zapłodnienia i implantacji jaja w błonie śluzowej macicy zawiązuje się i rozrasta łożysko. Produkuje ono własny hormon zwany łożyskowym (kosmówkowym). Hormon łożyskowy hamuje wytwarzanie gonadotropin przysadkowych, dzięki czemu uniemożliwia dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych w czasie ciąży. Powoduje on dalszy rozrost ciałałka żółtego oraz wzmożoną produkcję progesteronu, który z kolei na zasadzie sprzężenia zwrotnego podtrzymuje funkcje łożyska. Progesteron kieruje ciążą i przeciwnie do estradiolu czyni macicę niewrażliwą na podniety kurczące. Łožysko ponadto wytwarza prostacyklinę (str. 219), która antagonizuje działanie prostaglandyn kurczących macicę.

Pod koniec ciąży zanika ciałačko żółte. Wzrasta wtedy produkcja estrogenów ponad 20-krotnie, a 10-krotnie więcej wydala się związków gestagennych. Macica staje się podatna na kurczące wpływy oksytocyny, prostaglandyn i histaminy powstającej wskutek pęknięcia tkanek w czasie porodu. Prostaglandyny i histamina działają synergicznie z oksytocyną i razem z nią są odpowiedzialne za porodowe skurcze macicy. Do działania oksytocyny na macicę niezbędna jest obecność jonu magnezowego. Z kolei wapń wewnątrzkomórkowy warunkuje uwalnianie prostaglandyn inicjujących poród.

Regresja ciałačka żółtego następuje pod wpływem czynnika powstającego w macicy. Najprawdopodobniej tym luteolitycznym czynnikiem są prostaglandyny. Okazało się bowiem, że PGF_2 wstrzyknięta do tętnicy

zaopatrującej jajnik powoduje zmniejszenie w nim przepływu krwi i zanik ciała żółtego, co warunkuje pojawienie się rui. Badania wskazują też, iż kontakt naczyń żylnych macicy z tętnicą zaopatrującą jajnik stwarza możliwość przenikania czynnych substancji zawartych we krwi żylny macicy do tętnic unaczyniających jajnik (mechanizm przeciwpływu). Ponadto wykazano, że zastrzyk progesteronu zwiększa poziom prostaglandyn w śluzówce macicy i krowy i przedłuża luteolityczną czynność tego narządu. Wynika stąd, że istnieje sprzężenie zwrotne pomiędzy prostaglandynami macicy i progesteronem, zmierzające do ograniczenia czasu, w którym czynne jest ciało żółte. Przypuszcza się ponadto, że prostaglandyna, zwłaszcza $PGF_2\alpha$, jest również odpowiedzialna za wytwarzanie hormonu luteotropowego (LH) w przysadce i jego działanie.

W czasie ciąży przygotowanie gruczołu mlekowego do okresu laktacyjnego następuje pod kontrolą hormonu łożyskowego. Pod koniec ciąży wzrasta produkcja hormonu laktogennego (prolaktyny), która jeszcze bardziej nasila się po porodzie w okresie ssania, a słabnie wraz z wygasaniem laktacji. Małe dawki estrogenów wzmagają wytwarzanie prolaktyny, wysoki zaś poziom estrogenów i progesteronu we krwi działa na ten proces hamująco. Przyjmuje się, że podwzgórze oddziałuje na wydzielanie prolaktyny. Powstaje tam czynnik hamujący uwalnianie hormonu laktotropowego z przysadki (PIF — prolactin inhibiting factor). Stężenie tego inhibitora obniża się w podwzgórz pod wpływem podniecia ssania, co jednocześnie uruchamia proces uwalniania prolaktyny z przysadki. Dalsze przypuszczenia zakładają również obecność w podwzgórz czynnika uwalnającego prolaktynę z przysadki (PFR — prolactin releasing factor). Pod wpływem rezerpiny i chlorpromazyny wzmagają się wydzielanie prolaktyny, natomiast hamowane jest uwalnianie oksytocyny, toteż ustaje jej wpływ na wydzielanie mleka (str. 421). ACTH i STH osłabiają wydzielanie prolaktyny. Wynika z tego, że za proces tworzenia mleka i jego wydzielania odpowiedzialny jest neurohormonalny układ podwzgórzowo-przysadkowy i że wobec tego czynniki farmakologiczne wpływające na ten układ wywierają swe działanie również na laktację i laktokinęzę. U ludzi w leczeniu hiperprolaktynemii połączonej z zaburzeniami czynności jajników lub jąder oraz w akromegalii stosuje się bromokryptynę (Parlodel) działającą przez pobudzenie receptorów dopaminy (p. str. 413 metoklopramid).

Wyniki badań na temat współdziałania hormonów w regulacji procesu rozrodczego u zwierząt produkcyjnych dostarczyły już wielu bardziej szczegółowych danych. Stwierdzono np. u loch (czas trwania cyklu rujowego około 21 dni), że w okresie trwania rui (44—55 godz.) w przysadce spada zawartość hormonów FSH i LH do najniższego poziomu. W tym samym czasie we krwi wzrasta do maksimum tylko poziom LH, podczas gdy stężenie FSH jest bardzo niskie. Wzrost zawartości tej gonadotropi-

ny we krwi następuje dopiero w 2—3 dniu cyklu. Wskazuje to, że w czasie rui zwiększa się zapotrzebowanie na hormon luteotropowy, podczas gdy hormon pęcherzykotwórczy jest potrzebny w okresie pomujowym. Pod wpływem LH w czasie rui stopniowo wzrasta poziom progesteronu we krwi aż do maksymalnego stężenia między 10 o 15 dniem cyklu. Wydzielane przez dojrzewające pęcherzyki jajnikowe hormony estrogenne wywołujące ruję osiągają najwyższy poziom we krwi w dniu poprzedzającym wystąpienie objawów rujowych.

Stwierdzono, że macica wytwarza i wydziela do krwi dwa aktywne związki, z których jeden (prawdopodobnie prostaglandyna F_2 — opisana poprzednio) działając luteolitycznie prowadzi do zaniku ciałek żółtych wytwarzających progesteron i znosi blok progesteronowy na działanie oksytocyny, natomiast drugi — o budowie białkowej — warunkuje rozwój komórki jajowej przez okres kilku dni po zapłodnieniu. Wydzielanie tego hormonu jest uzależnione od obecności progesteronu.

W czasie laktacji u karmiących loch na drodze odruchu wywołanego ssaniem zostaje zahamowane występowanie rui. Z chwilą odłączenia miotu od lochy przestaje działać ten odruchowy mechanizm i przysadka wznowia biosyntezę i uwalnianie hormonów gonadotropowych.

