

MECHANIZMY CHRONIĄCE CIAŁKO ŻÓŁTE PRZED LUTEOLIZĄ W CZASIE CYKLU I WCZESNEJ CIĄŻY

Tadeusz Krzymowski

Instytut Fizjologii Zwierząt

Akademia Rolniczo-Techniczna w Olsztynie

Mechanizm powstrzymujący luteolizę ciała żółtego w czasie wczesnej ciąży nie został dotychczas wyjaśniony. Tak zwane rozpoznanie ciąży przez matkę /maternal recognition of pregnancy/, a więc powstrzymanie procesu luteolizy w pierwszych dniach ciąży występuje u wszystkich gatunków zwierząt domowych w okresie, gdy blastocysta nie posiada jeszcze morfologicznych związków z macicą, a jej kontakt z błoną śluzową macicy jest zupełnie luźny.

Liczne doświadczenia wykazały, że czynnikiem decydującym o przedłużeniu czynności ciała żółtego jest obecność w macicy zarodka w określonym i nieco różnym dla każdego gatunku dniu rozwoju. W 1966 r. Moor i Rowson [62] wykazali, że u owiec antyluteolityczne działanie wywiera zarodek w 12-15 dnia jego rozwoju. Usunięcie zarodka z macicy przed 12 dniem zapewnia normalny przebieg cykliczny luteolizy, natomiast usunięcie zarodka po 13-15 dniu przedłuża czynność CL [63]. U świni zachowanie czynności CL wymaga obecności zarodków w obu rogach macicy w 10-12 dniu ciąży, przy czym muszą to być przynajmniej trzy zarodki [13]. U krów hamowanie luteolizy uzyskiwano przez przeniesienie zarodka do nieciążarnej macicy w 12-16 dniu cyklu. Jeśli zabieg wykonano po 17 dniu cyklu, zarodek nie był w stanie zahamować trwającej już luteolizy [9, 10]. U kłaczy rozpoznanie ciąży przez matkę występuje w 14-16 dniu [37], u królików w 10-12 dniu ciąży [66, 11].

Wpływ zarodka w tak wczesnych jego stadiach rozwojowych na zachowanie czynności CL sugerowało wydzielanie przez blastocystę antyluteolitycznych substancji. Podjęto więc liczne badania nad wpływem na czynność CL infuzji domacicznej zhomogenizowanych zarodków w różnych dniach ich rozwoju, bądź też nad określeniem sekrecji ciał czynnych przez zarodki w różnym wieku.

ANTYLUTEOLIZYNA, TROFOBLASTYNA, LAKTOGEN

Infuzja homogenatów zarodków świnki morskiej z 12-14 dnia ich rozwoju [57] lub homogenatów zarodków owczych z 14-16 dnia ciąży [53] chroniła ciaśko żółte przed luteolizą przez okres prawie 2 miesięcy. Nie wywierały jednak antyluteolitycznego skutku infuzje homogenatów sporządzone z zarodków w wieku 21-23 dni [56]. W innych badaniach domaciczna infuzja homogenatów z 14-15-dniowych owczych zarodków zapobiegała luteolizie [18, 61], wówczas gdy infuzja tego samego homogenatu do żyły jajnikowej nie wywierała antyluteolitycznego działania [18].

Domaciczne infuzje homogenatów zarodków świń lub wyodrębnionych błon płodowych, pobranych w 16-25 dnia rozwoju zarodka, wywierały również antyluteolityczne działanie [2, 3].

W roku 1979 Martel i wsp. [56] zaproponowali dla substancji, wydzielanej przez zarodek nazwę trofoblastyna. Uważali oni, że jest to substancja białkowa. Z doświadczeń jednak Mappletofta i wsp. [53] wynikało, że przenikanie antyluteolitycznej substancji wytwarzanej przez zarodek odbywa się lokalnie, po stronie rogu macicy zawierającego blastocystę, poprzez ściankę żyły maciczo-jajnikowej i ściśle przylegającej do niej tętnicy jajnikowej. Wydawało się jednak mało prawdopodobne, aby cząsteczka białkowa o znacznych wymiarach przestrzennych mogła przedostawać się tą drogą.

Z uwagi na to, że u naczelnych zarodek już w bardzo wczesnych stadiach rozwojowych wytwarza gonadotropinę kosmówkową /hCG/ u zwierząt domowych i laboratoryjnych poszukiwano przede wszystkim, choć bezskutecznie, podobnych gonadotropin łożyskowych.

W 1973 r. wykryto w zarodku krowy obecność białkowej substancji, nazwanej laktogenem łożyskowym [wg 21]. Laktogen łożyskowy stwierdzono również w zarodku owiec [55]. Prolaktynopodobna substancja nieidentyczna z PRL, wytwarzana była u owiec i krów nie wcześniej niż 16-17 dnia ciąży /w okresie pojawiania się tzw. dwujądraztych komórek trofoblastu/, to jest po przekazaniu płodowego sygnału rozpoznawczego do ciaśka żółtego [21]. Również gonadotropina łożyskowa klaczy /PMSG nazywana obecnie mCG/, wydzielana między 40 a 160 dniem ciąży, nie może być sygnałem płodowym.

PROSTAGLANDYNA E JAKO CZYNNIK ANTYLUTEOLITYCZNY

W licznych doświadczeniach wykazano, że blastocysty krów [51, 77, 83], owiec [40], świń [52] i królików [34] wytwarzają prostaglandyny E i F. Szczególne znaczenie w działaniu antyluteolitycznym mogą mieć PGE₁ i PGE₂, które rozszerzając naczynia krwionośne zwiększają przepływ krwi przez macicę [71] oraz stymulują sekrecję progesteronu w izolowanych komórkach lutealnych [80, 54]. Poziom PGE₂ we krwi żyły maciczo-jajnikowej owiec jest znacznie

podwyższony w 13 dniu ciąży [67] oraz w 15-17 dniu ciąży [19]. Według Ellinwooda i wsp. [19] poziom PGE_2 u owiec wynosi 1071 ± 161 pg/ml osocza w ciąży, wobec 453 pg/ml osocza w 15-17 dniu cyklu. Według Silvia i wsp. [79] poziom PGE_2 wzrastał u owiec w początku 13 dnia ciąży trzykrotnie w stosunku do owiec nieciążarnych. Zwiększony w krwi żyły maciczo-jajnikowej poziom PGE_2 mógł być wynikiem jej wydzielania zarówno przez zarodek, jak i endometrium. Komórki endometrium z 12 dnia ciąży uwalniają bowiem w hodowli in vitro znacznie więcej PGE_2 niż komórki endometrium owiec nieciążarnych [19]. Uwalnianie prostaglandyn jest uzależnione od estrogenów [4], toteż bardziej prawdopodobne jest, że PGE_2 nie jest pierwotnym sygnałem płodowym, lecz wtórnym czynnikiem, wytwarzanym pod wpływem estrogenów lub wręcz ogniwem pośrednim, które uczestniczy w podtrzymywaniu funkcji ciężowego ciała żółtego poprzez rozszerzanie naczyń krwionośnych macicy i jajnika.

ESTROGENY JAKO SYGNAŁ PŁODOWY

W licznych badaniach nad wytwarzaniem ciał czynnych przez zarodek zwrócono uwagę na wydzielane przez blastocystę drobnocząstkowe substancje, to jest hormony sterydowe. Syntezę estrogenów przez blastocystę [20, 35, 36, 68, 69] oraz obecność aromatazy umożliwiającej tę syntezę [28, 35] wykryto u zarodków krowy, owcy i świni w bardzo wczesnych etapach rozwoju zarodka, np. u świni w 10-12 dniu ciąży [22, 81]. Zarodek krowy w 13, 15 i 16 dniu ciąży wytwarza progesteron, testosteron i estradiol- 17β [17, 77] oraz przetwarza androstendion w estradiol [16, 17].

Wykazano również, że wytwarzane w zarodku estrogeny nie przenikają do krwi matki w postaci wolnych cząsteczek, lecz w błonie śluzowej macicy pod wpływem enzymu sulfotransferazy podlegają konwersji do związków skoniugowanych z siarczanem. U świni w 15 dniu ciąży głównym estrogenem zarodkowym jest siarczan estronu [72, 73, 81].

Rola estrogenów wydała się szczególnie znacząca po stwierdzeniu, że rozszerzają one naczynia tętnicze macicy i zwiększają maciczny przepływ krwi. Wzrost przepływu krwi po obwodowym lub domacicznym podaniu estrogenów wykazano u owiec [38, 39], krów [74] i świń [14, 25]. Estradiol wprowadzony do tętnicy macicznej w ilości 1 μg lub dożylnie /do krwi obwodowej/ w dawce 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała powodował u owcy 10-15-krotny wzrost przepływu krwi przez tętnicę maciczną [71]. W tym samym czasie stwierdzono znacznie wyższy przepływ krwi przez macicę ciężarną w 13-15 dniu ciąży u owiec [33] i w 12-13 dniu ciąży u świń, u których przepływ krwi przez tętnicę maciczną wzrastał 3-4-krotnie w porównaniu z odpowiednim okresem w cyklu [24]. Wykazano również, że estrogeny redukują zarówno zawartość noradrenaliny w sympatycznych, naczyniozwężających nerwach, które przebiegają wzdłuż tętnicy macicznej w tunica adventitia [75], jak też aktywność alfa-adrenergicznych receptorów w mięśniówce tętnicy [5, 23].

W świetle powyższych faktów wydawało się wysoce prawdopodobne, że wytwarzane przez zarodki estrogeny rozszerzają naczynia macicy i że to one są odpowiedzialne za zwiększony przepływ krwi w ciężarnej macicy. Nasuwało się jednak pytanie, jaki jest związek między zahamowaniem luteolizy w 10-15 dniu ciąży, czyli procesem ochrony ciała żółtego, a zwiększonym przepływem krwi przez tętnicę maciczną? Problem ten pozostaje nadal otwarty.

Interesującym uzupełnieniem wspomnianych poszukiwań było wykazanie, że domięśniowe wstrzyknięcie egzogennych estrogenów w czasie fazy lutealnej chroni ciało żółte przed luteolizą [26, 27, 29, 41]. Codzienna iniekcja 5 mg walerianianu estradiolu przez 5 kolejnych dni od 11 do 15 dnia cyklu, przeciwdziała luteolizie u świni [26, 27] i zachowuje czynne ciało żółte w jej obu jajnikach /pseudociąży indukowana estradiolem/.

Pierwszą teorię, usiłującą wyjaśnić związek między estradiolem endogennym, wytwarzanym przez zarodek lub egzogennym, podawanym w iniekcjach, a przedłużeniem życia ciała żółtego i przeciwdziałaniem luteolizie - przedstawili w 1977 r. Bazer i Thatcher [6]. Opiera się ona w części na faktach udokumentowanych, w części zaś na hipotezie, która do dziś nie została doświadczalnie potwierdzona.

TEORIA BAZERA I THATCHERA

Podstawą teorii Bazera i Thatcher'a [6] jest stwierdzenie, że we wczesnym okresie ciąży oraz w indukowanej estradiolem pseudociąży zachowaniu ciała żółtego towarzyszy znaczny wzrost poziomu prostaglandyny $F_{2\alpha}$ w świetle macicy. Istotnie, po wyptukaniu macicy świni np. w 18 dniu cyklu w płynie znajdowano 465 ± 38 ng, zaś w tym samym dniu ciąży $22,688 \pm 177$ ng $PGF_{2\alpha}$ [86]. U krowy w 16 i 19 dniu cyklu znaleziono w płynie po ptukaniu macicy odpowiednio 27 i 111 ng $PGF_{2\alpha}$; w tych samych zaś dniach ciąży aż 482 i 1188 ng $PGF_{2\alpha}$ [82]. Biorąc pod uwagę wytwarzanie $PGF_{2\alpha}$ przez blastocystę można było sądzić, że wykazywany w licznych doświadczeniach wzrost poziomu $PGF_{2\alpha}$ w świetle ciężarnej macicy jest wynikiem sekrecji blastocysty. Zasadniczym jednak doświadczeniem, które zaprzeczyło temu pogładowi, było oznaczenie $PGF_{2\alpha}$ w płynie po wyptukaniu macicy u świń kontrolnych w 11, 13, 15, 17 i 19 dniu cyklu, a następnie w tych samych dniach cyklu po wywołaniu pseudociąży indukowanej estradiolem [27]. Uzyskane przez Franka i wsp. [27] wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Prostaglandyna $F_{2\alpha}$ uznawana jest powszechnie za luteolizynę, która na zasadzie mechanizmu przeciwprądowego [58] przedostaje się z żylnych naczyń macicy do tętnicy jajnikowej, a stamtąd z krwią tętniczą do ciałek żółtych. Istotnie, u różnych gatunków zwiększony poziom $PGF_{2\alpha}$ w krwi żyłnej pobranej z żyły maciczno-jajnikowej wykazano w okresie luteolizy [26, 32, 42, 43, 59, 60, 64, 84, 85]. We wczesnej ciąży nie stwierdzono natomiast istotnego

wzrostu poziomu $\text{PGF}_{2\alpha}$ w żyły maciczo-jajnikowej [7, 19, 85] ani jej metabolitu /13, 14 dihydro-15 keto PGF_2 / w krwi obwodowej [78]. W czasie pseudociąży świń, indukowanej estradiolem 26, 27 oraz w 14 dniu ciąży u kłaczy [8, 15, 76] wykazano obniżenie poziomu $\text{PGF}_{2\alpha}$ w żyły maciczo-jajnikowej. Ponadto, znaczne wahania koncentracji $\text{PGF}_{2\alpha}$ w krwi żyły maciczo-jajnikowej wskazały na pulsacyjny charakter uwalniania $\text{PGF}_{2\alpha}$ z macicy [1, 4, 44, 70, 85]. Wydaje się bardzo prawdopodobne, co sugerował już w 1978 r. Nett i wsp. [65], że częstotliwość pulsacyjnych wyrzutów $\text{PGF}_{2\alpha}$ z macicy i ich amplituda, a nie średnia koncentracja $\text{PGF}_{2\alpha}$ w odpływającej z macicy krwi żyłnej, jest czynnikiem decydującym w przenikaniu $\text{PGF}_{2\alpha}$ do krwi tętnicy jajnikowej, a stamtąd do ciała żółtego.

Poszukując teoretycznego wyjaśnienia mechanizmu, który prowadzi do omówionego wyżej wzrostu stężenia $\text{PGF}_{2\alpha}$ w czasie ciąży i pseudociąży w świetle macicy przy obniżonej koncentracji prostaglandyny w krwi żyły maciczo-jajnikowej, Bazer i Thatcher przedstawili w 1977 r. swoją teorię [6]. Zakładali oni, że $\text{PGF}_{2\alpha}$, wytwarzana w komórkach endometrium, kierowana jest w cyklu do światła włosowatych naczyń krwionośnych /wydzielanie wewnętrzne/. W ciąży zaś, pod wpływem wytwarzanych przez płód estrogenów lub w pseudociąży pod wpływem egzogennych estrogenów podawanych w iniekcjach, zmienia się kierunek wydzielania $\text{PGF}_{2\alpha}$ i zamiast do naczyń kapilarnych jest ona wydzielana do światła macicy /wydalanie zewnętrzne/. Zmiana kierunku wydzielania $\text{PGF}_{2\alpha}$ przez komórki endometrium stanowi zatem istotę teorii Bazera i Thatchera. Niestety, nie znalazła ona dotychczas potwierdzającego dowodu w innych eksperymentach fizjologicznych ani też potwierdzenia histochemicznego. Mimo, że upłynęło 9 lat od ogłoszenia w "Prostaglandins" tej interesującej i szeroko cytowanej teorii, nadal jedynym dowodem wskazującym na istnienie wewnątrz wydzielniczej bądź zewnątrzwydzielniczej aktywności komórek endometrium jest zmienna zawartość $\text{PGF}_{2\alpha}$ w świetle macicy w cyklu, w ciąży i pseudociąży.

Późniejsze nasze badania [47, 48] wykazały, że odpływająca z krwią żylną i limfą prostaglandyna $\text{F}_{2\alpha}$ może przenikać w obszarze więzadła szerokiego macicy do naczyń tętniczych i w znacznych ilościach jest zwrotnie przenoszona z krwią tętniczą do macicy w okresie fazy lutealnej cyklu, we wczesnej ciąży i pseudociąży indukowanej estradiolem. Wobec tych stwierdzeń teoria Bazera i Thatchera o wewnątrzwydzielniczym i zewnątrzwydzielniczym procesie w endometrium [6] wydaje się bardzo problematyczna. Odkrycie zwrotnego przenoszenia $\text{PGF}_{2\alpha}$ z obszaru mezometrium do macicy z krwią tętniczą pozwoliło w nowym zupełnie świetle widzieć koncepcję Bazera i Thatchera i przedstawić nowy pogląd na mechanizm procesu ochrony ciała żółtego przed luteolizą w czasie ciąży i pseudociąży.

Tabela 1

PGF_{2α} /ng/ wyłukana z obu rogów macicy w niezakłóconym cyklu i po iniekcjach estradiolu w 11, 12, 13, 14 i 15 dniu cyklu rujowego /wg Franka i wsp. [27]/

Dzień cyklu	Całkowita ilość PGF _{2α} wyłukana z obu rogów macicy w ng	
	świnie kontrolne	świnie, którym w 11-15 dniu wstrzykiwano estradiol
11	2,0 ±0,9	1,9 ±0,8
13	27,1 ±7,5	18,5 ±3,0
15	31,3 ±10,4	2504,4 ±676,0
17	210,2 ±58,7	4505,9 ±1136,9
19	66,2 ±29,6	5113,3 ±1735,1

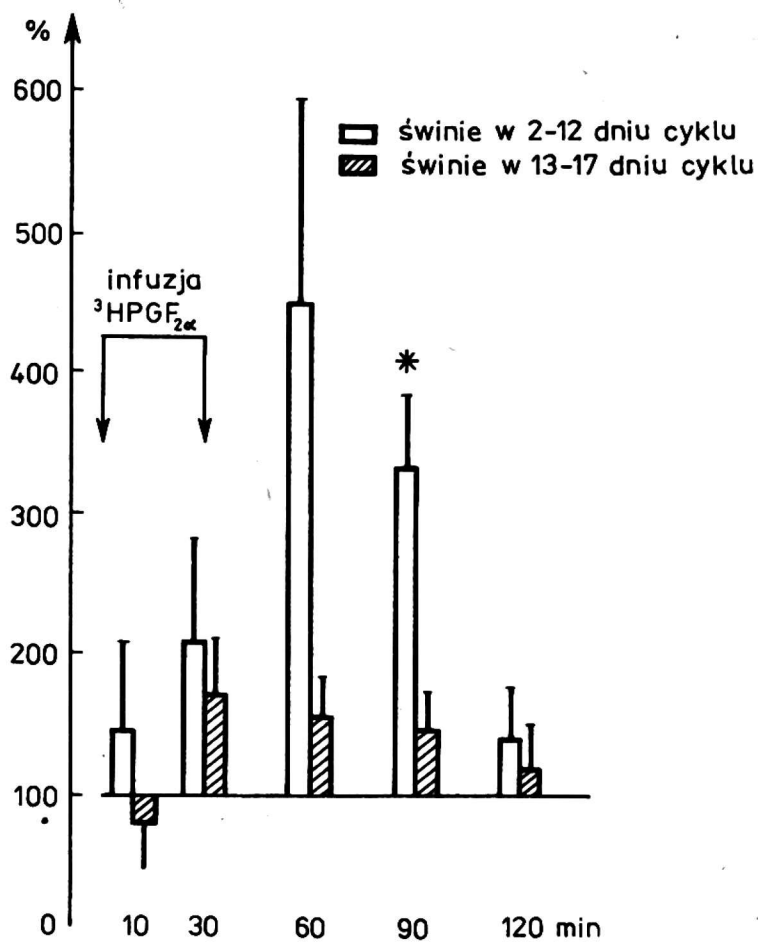
TEORIA ZWROTNEGO PRZENOSZENIA PGF_{2α} Z OBSZARU WIĘZADŁA SZEROKIEGO DO MACICY

We wcześniejszych pracach przedstawiliśmy schemat ukrwienia krezki macicy /mesometrium [47, 48]/, wskazując, że w tej największej części więzadła szerokiego macicy istnieją szczególne przystosowania morfologiczne, podobne do obecnych w obszarze krezki jajnikowej /mesovarium [46, 47]/. Mogą one tworzyć warunki do przeciwprądowej wymiany drobnocząsteczkowych związków chemicznych. Liczne odgałęzienia tętnicy macicznej zaopatrują bowiem mięśniówkę mezometrium, a po kapilaryzacji tworzą naczynia żyłne, nawiązujące kontakt z delikatnym utkaniem żylnym, pokrywającym powierzchnię tętnicy macicznej i jej odgałęzień. Sieć żylna, pokrywająca powierzchnię naczyń tętniczych, jest morfologicznie bardzo zbliżona do sieci opisanej przez nas w obszarze tętnicy jajnikowej, gdzie odbywa się przeciwprądowe przenoszenie sterydów i PGF_{2α} [46, 47]. Naczynia limfatyczne tworzą bogatą, powierzchownie /pod perimetrium/ ułożoną sieć, połączoną z większymi, zaopatrzonymi w zastawki naczyniami, które przebiegają w pobliżu tętnic i żył. Większość tętnic i drobnych tętniczek tego obszaru jest okrywana lub bardzo ściśle "opłaszczana" przez towarzyszące im żyły. Obecność wymienionych struktur anatomicznych pozwalała przypuszczać, że w tej części więzadła szerokiego macicy odbywa się, podobnie jak w obszarze krezki jajnikowej, przeciwprądowa wymiana między odpływającą od macicy krwią żylną i limfą, a płynącą do macicy krwią tętniczą.

Aby sprawdzić powyższą roboczą hipotezę, wykonano doświadczenie ze znakowaną trytem prostoglandyną F_{2α}, którą wstrzykiwano do światła macicy lub infundowano przez 60 minut do powierzchownej warstwy myometrium /tuż pod perimetrium/, a następnie poszukiwano jej

w krwi tętniczej obszaru krezki macicy, to jest w odgałęzieniach tętnicy macicznej, zaopatrującej róg macicy. Odnajdowaną radioaktywność identyfikowano chromatograficznie [12, 45], wykazując, że w ponad 70% była to prostaglandyna $F_{2\alpha}$. Resztę radioaktywności stanowiły jej metabolity.

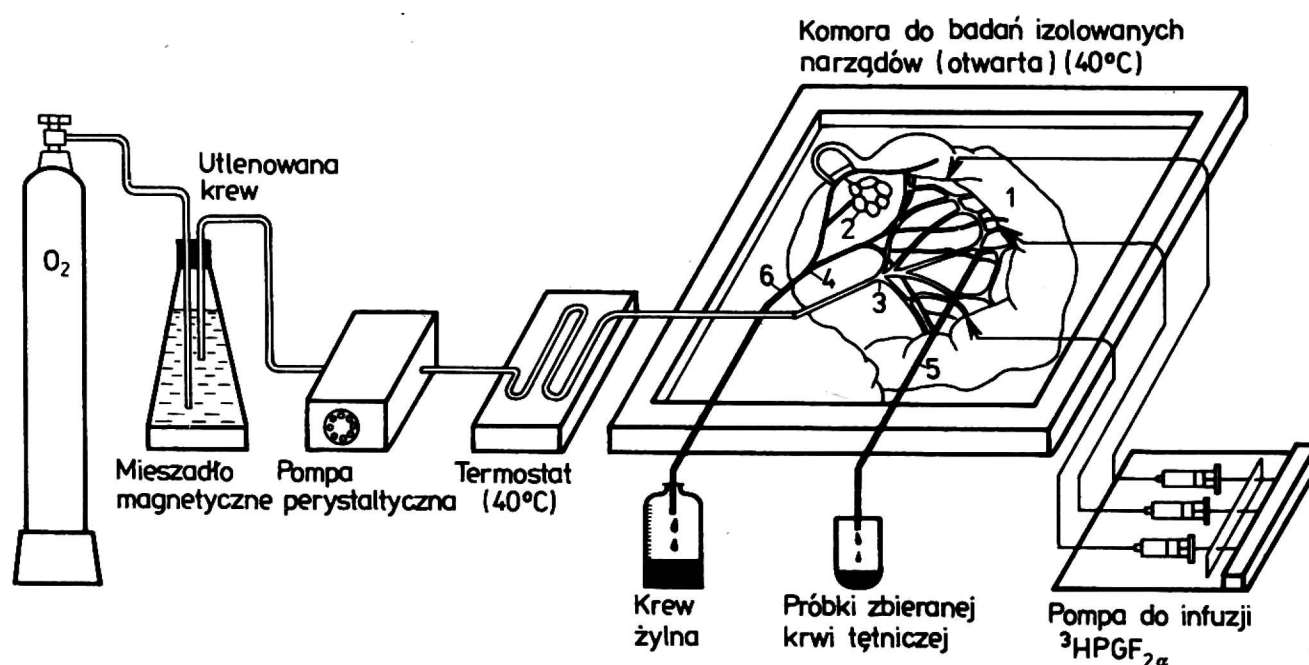
W doświadczeniach *in vivo*, wykonanych w narkozie, po podaniu $^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$ do światła macicy wykazano znacznie wyższą koncentrację $^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$ w odgałęzieniu tętnicy macicznej, skaniulowanej w obszarze mezometrium, niż w krwi tętnicy szyjnej [48]. Wyniki ilustruje rysunek 1.



Rys. 1. Radioaktywność w osoczu krwi pobranej z odgałęzienia tętnicy macicznej wyrażona w procentach radioaktywności znalezionej w osoczu krwi pobranej z tętnicy szyjnej wspólnej. Radioaktywność w krwi tętnicy szyjnej wspólnej przyjęto za 100%, * istotna różnica przy $P < 0,05$ /wg Krzymowskiego i wsp. [48]/

Aby bliżej i szczegółowiej prześledzić proces zwrotnego przenoszenia $^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$ z obszaru naczyń mezometrium do macicy, przeprowadzono doświadczenia na izolowanych macicach. Macice, łącznie z więzadłem szerokim i głównymi pniami naczyń, izolowano natychmiast po zabiciu świni /w ustalonym wcześniej dniu cyklu rujowego/ i umieszczano w ogrzanej komórze. Przy użyciu pompy perystaltycznej z regulowaną szybkością przepływu wprowadzano do tętnicy macicznej ogrzaną i utlenowaną własną krew świni doświadczalnej, pobraną wcześniej z tętnicy szyjnej wspólnej. W takich warunkach izolowana macica i więzadło szerokie przez okres

ponad 3 godzin zachowywały fizjologiczne zabarwienie i normalną kurczliwość mięśniówki. Do światła macicy wstrzykiwano jednorazowo $50 \mu\text{Ci } ^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$ /około 7×10^7 cpm/, co odpowiadało $180 \text{ ng PGF}_{2\alpha}$. Krew tętniczą zbierano w 5-minutowych próbkach przez okres 2 godzin poprzez cienką kaniulę, włożoną do nadciętego odgałęzienia tętnicy macicznej w obszarze krezki macicy w odległości około 10 centymetrów od rogu macicy. W tym samym czasie zbierano krew żylną, odpływającą żyłą maciczno-jajnikową /rys. 2/. Tabela 2 wykazuje wysoką radioaktywność krwi tętniczej, pobranej w obszarze mezometrium w pobliżu rogu macicy, po wstrzyknięciu $^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$ do światła macicy.



Rys. 2. Schemat doświadczenia z izolowanym rogiem macicy: 1 - róg macicy, 2 - jajnik, 3 - tętnica maciczna i jej odgałęzienie, 4 - żyła maciczno-jajnikowa, 5 - kaniula włożona do odgałęzienia tętnicy macicznej kilka centymetrów od rogu macicy, 6 - kaniula wprowadzona do żyły maciczno-jajnikowej do zbierania krwi żylnych /wg Krzymowskiego i wsp. [48]

W innych doświadczeniach taką samą ilość $^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$ infundowano przez 60 min do najbardziej powierzchniowej warstwy mięśniówki macicy, w pobliżu krezki macicy [48]. W krwi tętniczej, pobranej w identyczny sposób, jak w wyżej opisanym doświadczeniu z wstrzykiwaniem $^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$ do światła macicy, stwierdzono wysoką radioaktywność /rys. 3/. Z rysunku 3 wynika statystycznie istotna różnica między radioaktywnością odnajdywaną u świń w fazie lutealnej /od 0-12 dnia cyklu/ i w okresie luteolizy, to jest w 13-17 dniu cyklu.

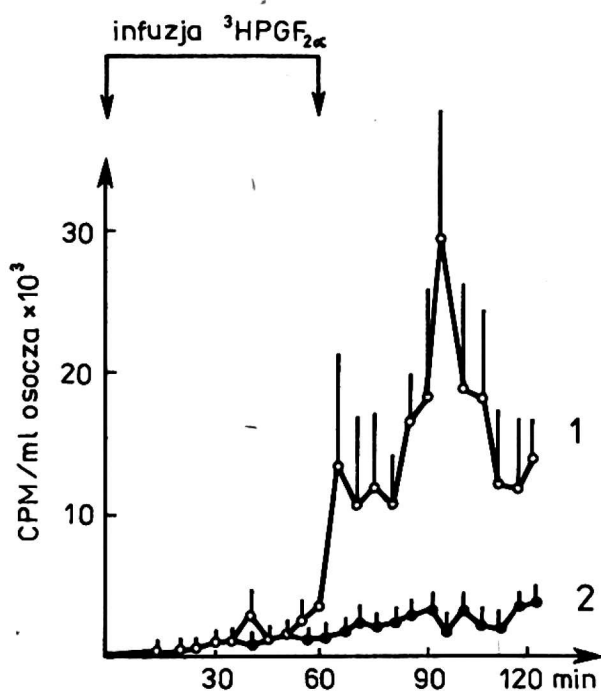
Uzyskane wyniki dowodziły, że w okresie aktywności ciała żółtego proces zwrotnego przenoszenia prostaglandyny z obszaru naczyń mezometrium do macicy był znacznie większy niż w okresie luteolizy. Sugerowało to, że czynny proces zwrotnego przenoszenia $\text{PGF}_{2\alpha}$ aż do 12 dnia cyklu może redukować pulsacyjne uwalnianie prostaglandyny do naczyń żylnych i lim-

Tabela 2

Radioaktywność /cpm/min/ 1 ml osocza krwi pobranej z odgałęzienia tętnicy macicznej w obszarze krezki macicy w pobliżu rogu macicy, do światła którego wstrzyknięto 7×10^6 cpm $^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$

Średnie wartości dla 4 przedziałów czasowych obliczone z prób pobieranych co 5 minut

Czas /min/ od wstrzyknięcia do światła macicy	$^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$	Średnia wartość i błąd standardowy cpm
0-30	—	191 \pm 43
30-60	—	10 377 \pm 4040
60-90	—	21 336 \pm 4936
90-120	—	9 904 \pm 1578

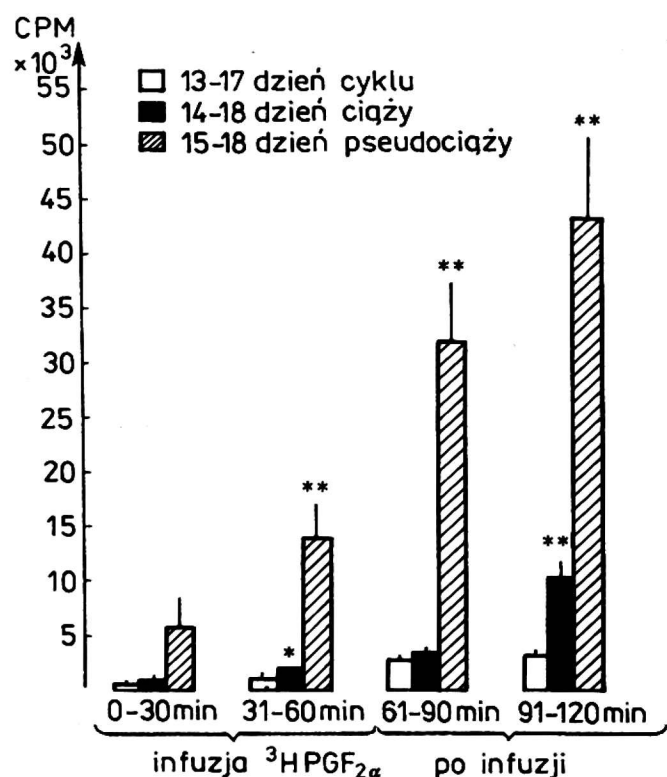


Rys. 3. Średnia radioaktywność /cpm/ w 1 ml osocza krwi pobranej z odgałęzienia tętnicy macicznej w czasie i po infuzji $^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$ do powierzchniowej warstwy mięśniówki macicy. Świnie /n=5/ w 2-12 dniu /1/ i w 13-17 dniu cyklu rujowego /2/ /n=4/. Istotne różnice /P < 0,01 albo P < 0,05/ występują między 80 a 120 minutą doświadczenia /wg Krzymowskiego i wsp. [48]/

fatycznych. Ograniczenie intensywności zwrotnego przenoszenia $\text{PGF}_{2\alpha}$ po 12 dniu cyklu może być czynnikiem zapewniającym swobodny odpływ z krwią żylną i limfą większych stężeń $\text{PGF}_{2\alpha}$ na obszar graniczący z tętnicą jajnikową, a tym samym umożliwiać przeciwną jej przenikanie do ciała żółtego i powodować w następstwie luteolizę.

W kolejnej serii doświadczeń wykazaliśmy, że proces zwrotnego przenoszenia prostaglandyny jest czynny, podobnie jak w fazie lutealnej, w okresie od 12 do 18 dnia ciąży, to jest

w dniach, w których następuje zahamowanie luteolizy /rys. 4/. Mechanizm oddziaływania zarodka na zwrotne przenoszenie $\text{PGF}_{2\alpha}$ z obszaru więzadła szerokiego do macicy pozostawał niewyjaśniony. Wcześniejsze badania Franka i wsp. [26, 27] wykazywały, że estrogeny podawane w iniekcjach mogą zapobiegać luteolizie, a jednocześnie znane były prace o wytwarzaniu estrogenów przez zarodek. Przystąpiliśmy zatem do zbadania wpływu estrogenów na aktywność procesu zwrotnego przenoszenia prostaglandyny z obszaru naczyń mezometrium do macicy. Indukcję tzw. pseudociąży uzyskiwaliśmy, podobnie jak Frank i wsp. [27], wstrzykując domięśniowo benzoesan estradiolu w 11, 12, 13, 14 i 15 dniu cyklu. W 16-17 dnia cyklu wszystkie świny miały czynne ciała żółte. Wyniki wykonanych doświadczeń przedstawiono na rysunku 4. Wskazują one, że po iniekcjach estradiolu w okresie zahamowanej luteolizy proces zwrotnego przenoszenia prostaglandyny był wyjątkowo aktywny.



Rys. 4. Średnia radioaktywność w cpm w 1 ml osocza krwi pobranej co 5 minut z odgałęzienia tętnicy macicznej świń w cyklu, ciąży i pseudociąży. Średnia wartość uzyskana dla czterech 30-minutowych przedziałów czasowych doświadczenia podczas i po infuzji 7×10^7 cpm $^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$ do powierzchniowej warstwy mięśniówki macicy. Istotne różnice w stosunku do wyników z 13-17 dnia cyklu: $P < 0,05$ - * , $P < 0,001$ - ** /wg Krzymowskiego i wsp. [49]

Jeżeli w okresie fazy lutealnej cyklu, a szczególnie w okresie ciąży i pseudociąży indukowanej estradiolem tak znaczne ilości prostaglandyny przenikają do krwi tętnicy macicznej, to nasuwają się następujące wnioski:

1. $\text{PGF}_{2\alpha}$ znaleziona w krwi tętniczej obszaru mezometrium musi docierać do macicy, bowiem tętnica maciczna narząd ten zaopatruje. Znajdowane więc przez Franka i wsp. [26,

27] oraz Bazera i Thatcher [7] znaczne ilości $\text{PGF}_{2\alpha}$ w świetle macicy w czasie wczesnej ciąży /22688 \pm 117 ng/ lub w indukowanej estradiolem pseudociąży mogły pochodzić nie z komórek endometrium, które według Bazera i Thatcher miałyby wydzielać $\text{PGF}_{2\alpha}$ wprost do światła macicy, a z krwi tętniczej, zaopatrującej macicę. Wskazane przez nas inne źródło pochodzenia znajdującej w macicy prostaglandyny $\text{F}_{2\alpha}$ podważa podstawy teorii Bazera i Thatcher o wewnątrzwydzielniczej lub zewnątrzwydzielniczej aktywności wytwarzających $\text{PGF}_{2\alpha}$ komórek endometrium.

2. Aktywny proces zwrotnego przenoszenia $\text{PGF}_{2\alpha}$ z naczyń więzadła szerokiego do rogów macicy w okresie ciąży i pseudociąży musi redukować amplitudę pulsacji wyrzutowej prostaglandyny do krwi żyłnej w obszarze żyły maciczno-jajnikowej. Istotnie w okresie wczesnej ciąży, mimo intensywnej produkcji prostaglandyny w endometrium i wytwarzania jej przez zarodek [34, 40, 51, 52, 77, 83], nie wykazywano wzrostu zawartości $\text{PGF}_{2\alpha}$ w krwi żyły maciczno-jajnikowej [7, 19, 85] lub wręcz wykazywano tam obniżoną jej koncentrację [8, 15, 76]. W świetle naszych badań jest to oczywiste, że przepływająca przez obszar mezometrium krew żylna przy tak aktywnym w okresie ciąży zwrotnym przenoszeniu $\text{PGF}_{2\alpha}$ do macicy /rys. 4/ mogła oddawać niesioną prostaglandynę do krwi tętniczej. Poziom $\text{PGF}_{2\alpha}$ w odległej od rogu macicy żyły maciczno-jajnikowej musiał więc ulegać redukcji.

3. Mechanizm przenikania cząsteczek $\text{PGF}_{2\alpha}$ z naczyń żylnych i limfatycznych do naczyń tętniczych nie jest poznany. Przedstawione wyniki naszych badań wskazują, że egzogenne estrogeny, a prawdopodobnie w czasie ciąży i estrogeny endogenne /wytwarzane przez zarodek/ lub też estrogeny osiągające wysoki poziom koncentracji we krwi przed owulacją w fazie pęcherzykowej cyklu mogą wywierać znaczny wpływ na zwrotne przenoszenie $\text{PGF}_{2\alpha}$. Jak wiadomo, estrogeny rozszerzają tętnicę maciczną i jej odgałęzienia, powodując wzrost przepływu krwi przez macicę [14, 24, 25, 38, 39, 71, 74], jak również przez tkanki więzadła szerokiego macicy /zaopatrywane przez odgałęzienia tętnicy macicznej/. Można zatem sądzić, że rozbudowana sieć naczyń krwionośnych i zwiększony przepływ krwi przez mezometrium wpływają istotnie na intensywność zwrotnego przenoszenia $\text{PGF}_{2\alpha}$ z mezometrium do macicy.

Proces ten wspomagają ponadto wymienione wyżej warunki morfologiczne w obszarze mezometrium.

W takim ujęciu najbardziej pierwotnym sygnałem płodowym, uruchamiającym proces przeciwdziałania luteolizie, byłyby sugerowane wcześniej estrogeny [69], jednakże ich rola nie sprowadza się do zmiany kierunku wydzielania $\text{PGF}_{2\alpha}$ przez komórki endometrium - jak sądzą Bazer i Thatcher - a polega na spowodowaniu zmian w ukrwieniu więzadła szerokiego macicy i zaktywizowaniu zwrotnego przenoszenia $\text{PGF}_{2\alpha}$ z naczyń żylnych i limfatycznych obszaru więzadła szerokiego macicy do naczyń tętniczych i tą drogą do światła macicy.

LITERATURA

1. Baird D.T., Land R.B., Scaramuzzi R.J., Wheeler A.G.: Endocrine changes associated with luteal regression in the ewe: The secretion of ovarian estradiol, progesterone and androstenedione and uterine prostaglandin $F_{2\alpha}$ throughout the estrous cycle. *J. Endocr.* 1976, 69, 275.
2. Ball G.D., Day B.N.: Bilateral luteal maintenance in unilaterally pregnant pigs with infusion of embryonic extracts. *J. Anim. Sci.* 1982, 54, 142-149.
3. Ball G.D., Day B.N.: Local effects of $PGF_{2\alpha}$ and embryonic extract on luteal function in swine. *J. Anim. Sci.* 1982, 54, 150-154.
4. Barcikowski B., Carlson J.C., Wilson L., McCracken J.H.: The effect of endogenous and exogenous estradiol 17β on the release of prostaglandin $F_{2\alpha}$ from the ovine uterus. *Endocrinology* 1974, 95, 1340-1349.
5. Barton M.D., Killam A.P., Meschia G.: Response of ovine uterine blood flow to epinephrine and norepinephrine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1974, 145, 996.
6. Bazer F.W., Thatcher W.W.: Theory of maternal recognition of pregnancy in swine based on estrogen controlled endocrine versus exocrine secretion of prostaglandin $F_{2\alpha}$ by the uterine endometrium. *Prostaglandins* 1977, 14, 397-401.
7. Bazer F.W., Geisert R.D., Thatcher W.W., Roberts R.M.: The establishment and maintenance of pregnancy W: Cole D.S.A., Foxcroft /wyd./ Control of pig reproduction. Butterworth Scientific. 1982, London str. 227-252.
8. Berglund L.A., Sharp D.C., Vernon M.W., Thatcher W.W.: Effect of pregnancy and collection technique on prostaglandin F in the uterine lumen of Pony mares. *J. Reprod. Fert.* 1982, Suppl. 32, 335-341.
9. Betteridge K.J., Eaglesome M.D., Randall G.C.B., Mitchell D.: Collection, description and transfer of embryos cattle 10-16 days after oestrus. *J. Reprod. Fert.* 1980, 59, 205-216.
10. Betteridge K. J., Randall G.C.B., Eaglesome M.D., Sugden E.A.: The influence of pregnancy on $PGF_{2\alpha}$ secretion in cattle. I. Concentrations of 15 keto-13, 14-dihydro- $F_{2\alpha}$ and progesterone in peripheral blood of recipients of transferred embryos. *Anim. Reprod. Sci.* 1984, 7, 195-216.
11. Browning J.Y., Wolf R.C.: Maternal recognition of pregnancy in the rabbit: effect of conceptus removal. *Biol. Reprod.* 1981, 24, 293-297.
12. Caldwell B.W., Burnstein S., Brock W., Speroff L.: Radioimmunoassay of the F prostaglandin. *J. Clin. Endocr.* 1971, 33, 171-175.

13. Dhindsa D.S., Dziuk P.J.: Effect on pregnancy in the pig after killing embryos or fetuses in on uterine horn during early gestation. *J. Anim. Sci.* 1968, 27, 122-126.
14. Dickson W.M., Bosc M.J., Locatelli A.: Effect of estrogen and progesterone on uterine blood flow in castrate sows. *Am. J. Physiol.* 1969, 217, 1431-1434.
15. Douglas R.H., Ginther O.J.: Concentration of prostaglandin F in uterine venous of anesthetized mares during estrous cycle and early pregnancy. *Prostaglandins* 1976, 11, 251-260.
16. Eley R.M., Thatcher W.W., Bazer F.W., Fields M.J.: Metabolism of progesterone and androstenedione in vitro by bovine endometrium and conceptus. *J. Anim. Sci.* 1979, 49, Suppl. 1, 294.
17. Eley R.M., Thatcher W.W., Bazer F.W.: Hormonal and physical changes associated with bovine conceptus development. *J. Reprod. Fert.* 1979, 55, 181-190.
18. Ellinwood W.E., Nett T.M., Niswender G.D.: Maintenance of the corpus luteum of early pregnancy in the ewe. I. Luteotrophic properties of embryonic homogenates. *Biol. Reprod.* 1979, 21, 281-288.
19. Ellinwood W.E., Nett T.M., Niswender G.D.: Maintenance of the corpus luteum of early pregnancy in the ewe. II. Prostaglandin secretion by the endometrium in vitro and in vivo. *Biol. Reprod.* 1979, 21, 845-856.
20. Flint A.P.F., Burton R.D., Gadsby G.E., Saunders P.T.K., Heap R.B.: Blastocyst oestrogen synthesis and the maternal recognition of pregnancy. W: *Maternal Recognition of Pregnancy*, Ciba Foundation Symposium. Excerpta Medica, Amsterdam 1979, 64, 209-238.
21. Flint A.P.F., Henville A., Christie W.B.: Presence of placental lactogen in bovine conceptuses before attachment. *J. Reprod. Fert.* 1979, 55, 305-308.
22. Flood P.L., Betteridge K.J., Irvine D.S.: Oestrogens and androgens in blastocoelic fluid and cultures of cell from equine conceptuses of 10-22 days gelation. *J. Reprod. Fert.* 1979, Suppl. 27, 413-420.
23. Ford S.P., Weber L.J., Stormshak F.: Role of estradiol-17 β and progesterone in regulating constriction of ovine uterine arteries. *Biol. Reprod.* 1977, 17, 480-483.
24. Ford S.P., Christenson R.K.: Blood flow to uteri of sows during estrous cycle and early pregnancy. Local effect of the conceptus on the uterine blood supply. *Biol. Reprod.* 1979, 21, 617-624.
25. Ford S.P., Christensen R.K., Ford J.J.: Uterine blood flow and uterine arterial, venous and luminal concentrations of estrogens on days 11, 13 and 15 after oestrus in pregnant and nonpregnant sows. *J. Reprod. Fert.* 1982, 64, 185-190.
26. Frank M., Bazer F.W., Thatcher W.W., Wilcox C.J.: A study of prostaglandin F₂ as

- the luteolysin in swine: III. Effects of estradiol valerate on prostaglandin F, progesterins, estrone and estradiol concentrations in the utero-ovarian vein of nonpregnant gilts. *Prostaglandins* 1977, 14, 1183-1196.
27. Frank M., Bazer F.W., Thatcher W.W., Wilcox C.J.: A study of prostaglandin F_{2α} as the luteolysin in swine. IV. An explanation for the luteotrophic effect of estradiol. *Prostaglandins* 1978, 15, 151-160.
 28. Gadsby J.E., Heap R.B., Burton R.D.: Oestrogen production by blastocyst and early embryonic tissue of various species. *J. Reprod. Fert.* 1980, 60, 409-417.
 29. Gardner M.L., First M.L., Casida L.E.: Effect of exogenous estrogens on corpus luteum maintenance in gilts. *J. Anim. Sci.* 1963, 22, 132-134.
 30. Gleeson A.R., Thorburn G.D.: Plasma progesterone and prostaglandin F concentrations in the cyclic sow. *J. Reprod. Fert.* 1973, 32, 343-344.
 31. Gleeson A.R.: Luteal function in the cyclic sow after infusion of prostaglandin F_{2α} through a uterine vein. *J. Reprod. Fert.* 1974, 36, 487-488.
 32. Gleeson A.R., Thorburn G.D., Cox R.I.: Prostaglandin F concentration in the utero-ovarian venous plasma of the sow during the luteal phase of the oestrous cycle. *Prostaglandins* 1974, 5, 521-529.
 33. Greiss F.C., Anderson S.G.: Uterine blood flow during early ovine pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynaec.* 1970, 106, 30-38.
 34. Harper M.J.K., Norris C.J., Rajkumar K.: Prostaglandin release by zygotes and endometria of pregnant rabbits. *Biol. Reprod.* 1983, 28, 350-362.
 35. Heap R.B., Perry J.S.: The maternal recognition of pregnancy. *Br. J. Hosp. Medicine* 1974, 12, 8-14.
 36. Heap R.B., Hammon M., Allen W.R.: Studies oestrogen synthesis by the pre-implantation equine conceptus. *J. Reprod. Fert.* 1982, Suppl. 32, 343-352.
 37. Harshman L., Douglas R.H.: The critical period for the maternal recognition of pregnancy in pony mares. *J. Reprod. Fert.* 1979, Suppl. 27, 395-401.
 38. Huckabee W.E., Crenshaw C., Curet L.B., Barron D.H.: Blood flow and oxygen consumption of the uterus of the non-pregnant ewe. *Quart. J. Exp. Physiol.* 1968, 53, 349-355.
 39. Huckabee W.E., Crenshaw C., Curet L.B., Mann L., Barron D.H.: The effect of exogenous oestrogen on the blood flow and oxygen consumption of the uterus of the nonpregnant ewe. *Quart. J. Exp. Physiol.* 1970, 55, 16-24.
 40. Hyland J.H., Manns J.G., Hunphrey W.D.: Prostaglandin production by ovine embryos and endometrium in vitro. *J. Reprod. Fert.* 1982, 65, 277-304.

41. Kidder H.E., Casida L.E., Grummer R.H.: Some effects of estrogen injections on estrual cycle of gilts. *J. Anim. Sci.* 1955, 14, 470.
42. Kindahl H., Granstrom E., Edquist L.E., Eneroth P.: Prostaglandin levels in peripheral plasma during the reproductive cycle. W: Samuelsson B., Paoletti R. /wyd./: Advances in prostaglandin and thromoxane research. t. 2, Raven Press: N. J. 1976, 657-671.
43. Kindahl H., Lindell J.O., Edquist L.E.: Release of prostaglandin $F_{2\alpha}$ during the oestrous cycle. *Acta Vet. Scand.* 1981. Suppl. 77, 143-158.
44. Kindahl H.S., Basu G., Fredriksson G., Goff A., Kunavongkrit A., Edqvist L.E.: Levels of prostaglandin $F_{2\alpha}$ metabolites in blood and urine during early pregnancy. *Anim. Reprod. Sci.* 1984, 7, 133-148.
45. Kotwica J., Krzymowski T., Stefańczyk S., Koziorowski M., Czarnocki J., Ruszczyk T.: A new route of prostaglandin $F_{2\alpha}$ transfer from the uterus into the ovary in swine. *Anim. Reprod. Sci.* 1982/83, 5, 303-309.
46. Krzymowski T., Kotwica J., Stefańczyk S., Czarnocki J., Dębek J.: A subovarian exchange mechanism for the counter-current transfer of ovarian steroid hormones in pig. *J. Reprod. Fert.* 1982, 65, 457-465.
47. Krzymowski T.: Rola naczyń krwionośnych i limfatycznych więzadła szerokiego macicy w hormonalnej regulacji czynności jajnika. *Zesz. Probl. Post. Nauk Rolniczych* 1984, 309, 29-48.
48. Krzymowski T., Czarnocki J., Koziorowski M., Kotwica J., Stefańczyk S.: Counter current transfer of 3H -PGF $_{2\alpha}$ in mesometrium: a possible mechanism for prevention of luteal regression *Anim. Reprod. Sci.* 1986, 11, 259-272.
49. Krzymowski T., Kotwica J., Stefańczyk S., Czarnocki J., Koziorowski M.: Prostaglandin $F_{2\alpha}$ back transfer from mesometrium vasculature into the uterus during early pregnancy and estrogen - induced pseudopregnancy. *Anim. Reprod. Sci.* /w druku/.
50. Lewis G.S., Jenkins P.E., Fogwell R.L., Inskoop E.K.: Concentration of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ and their relationships to luteal function in early pregnant ewes. *J. Anim. Sci.* 1978, 47, 1314-1323.
51. Lewis G.S., Thatcher W.W., Bazer F.W., Curl J.S.: Metabolism of arachidonic acid in vitro by bovine blastocyst and endometrium. *Biol. Reprod.* 1982, 27, 431-439.
52. Lewis G.S., Watermann R.A.: Metabolism of arachidonic acid in vitro by porcine blastocyst and endometrium. *Prostaglandins* 1983, 25, 871-880.
53. Mapletoft R.P., Lapin D.R., Ginther O.J.: The ovarian artery as the final component of the local luteotrophic pathway between a gravid uterine horn and ovary in ewes. *Biol. Reprod.* 1976, 15, 414-421.

54. Marsh J.M.: The stimulatory effect of PGE₂ on adenyl cyclase in the bovine corpus luteum FEBS. Lett. 1970, 7, 283-286.
55. Martal J., Djiane J.: The production of chorionic somatomammotropin in sheep. J. Reprod. Fert. 1977, 49, 285-289.
56. Martal J., Lacroix M.C., Loudes C., Saunier M., Wintenberger - Torres S.: Trophoblastin, an antiluteolytic protein present in early pregnancy in sheep. J. Reprod. Fert. 1979, 56, 63-73.
57. Maule Waleker F.M., Poyser N.L.: Production of prostaglandins by the early pregnant guinea - pig uterus in vitro. J. Endocr. 1974, 61, 265-271.
58. McCracken J.A., Carlson J.C., Glew M.E., Goding J.R., Green K., Samuelsson N.: Prostaglandin F_{2α} identified as a luteolytic hormone in sheep. Nature, New Biol. 1972, 238, 129-134.
59. Moeliono M.P.E., Bazer F.W., Thatcher W.W.: A study of prostaglandin F_{2α} as the luteolysin in swine. I. Effect of prostaglandin F_{2α} in hysterectomized filts. Prostaglandins 1976, 11, 737-743.
60. Moeliono M.P.E., Thatcher W.W., Bazer F.W., Frank M., Owens L.J., Wilcox: A study of prostoglandin F_{2α} as the luteolysin in swine. II. Characterization and comparison of prostaglandin F, estrogens and progesterin concentrations in utero-ovarian vein plasma of non pregnant and pregnant filts. Prostaglandins 1977, 14, 543-555.
61. Moor R.M., Rowson L.E.A.: The influence of embrionic tissue homogenate infused into the uterus on the lifespan of the corpus luteum in sheep. J. Reprod. Fert. 1967, 13, 511.
62. Moor R.M., Rowson L.E.A.: The corpus luteum of the sheep: Functional relationship between the embryo and the corpus luteum. J. Endocr. 1966, 34, 233-239.
63. Moor R.M.: Effect of embrio on corpus luteum function. J. Anim. Sci. 1968, Suppl. 1, 97-118.
64. Neely D.P., Kindhal H., Stabenfeldt G.H., Edqvist L.E., Hughes J.P.: Prostaglandin release patterns in the mare: Physiological pathophysiological and therapeutic responses. J. Reprod. Fert. 1979, 27, 181-189.
65. Nett T.M., McClellan M.C., Niswender C.D.: Effects of prostaglandins on the ovine corpus luteum: blood flow, secretion of progesterone and morphology. Biol. Reprod. 1978, 15, 66-78.
66. Nowak R.A., Bahr J.M.: Maternal recognition of pregnancy in the rabbit. J. Reprod. Fert. 1983, 69, 623-627.
67. Ottobre J.S., Vincent D.L., Silvia W.J., Inskeep E.K.: Aspects of regulation of uterine secretion of prostaglandins during the oestrous cycle and early pregnancy.

68. Perry J.S., Heap R.B., Amoroso E.C.: Steroid hormone production by pig blastocysts. *Nature* 1973, 245, 45-47.
69. Perry J.S., Heap R.B., Burton R.D., Gadsby J.E.: Endocrinology of the blastocyst and its role in the establishment of pregnancy. *J. Reprod. Fert.* 1976. Suppl. 25, 85-104.
70. Petterson A.J., Tervit H.R., Fairclough R.J., Havik P.G., Smith J.E.: Jugular levels of 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin F and progesterone around luteolysis and early pregnancy in the ewe. *Prostaglandins* 1976, 12, 551-558.
71. Resnik R., Brink G.W.: Effects of prostaglandins E_1 , E_2 and $F_{2\alpha}$ on uterine blood flow in nonpregnant sheep. *J. Physiol.* 1978, 234, 557-561.
72. Robertson H.A., King G.J.: Plasma concentrations of progesterone, oestrone, oestradiol- 17β and of oestrone sulphate in the pig at implantation, during pregnancy and at parturition. *J. Reprod. Fert.* 1974, 40, 133-141.
73. Robertson H.A., King G.J., Dyck G.W.: The appearance of oestrone sulphate in the peripheral plasma of the pig early in pregnancy. *J. Reprod. Fert.* 1978, 52, 337-338.
74. Roman - Ponce H., Thatcher W.W., Caton D., Barron D.H., Wilcox C.J.: Thermal stress effects on uterine blood flow in dairy cows. *J. Anim. Sci.* 1978, 46, 175-180.
75. Shabanah E.H., Toth A., Maughan G.B.: The role of the autonomic nervous system in uterine contractility and blood flow. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1964, 89, 841-858.
76. Sharp D.C., Zavy M.T., Vernon M.W., Bazer F.W., Thatcher W.W., Berglund L.A.: The role of prostaglandins in the maternal recognition of pregnancy in mares. *Anim. Reprod. Sci.* 1984, 7, 269-282.
77. Shemesh M., Milaquir F., Ayalon N., Hansel W.: Steroidogenesis and prostaglandin synthesis by cultured bovine blastocysts. *J. Reprod. Fert.* 1979, 56, 181-185.
78. Shille V.M., Karlbom I., Einarsson S., Larsson K., Kindahl H., Edqvist L.E.: Concentrations of progesterone and 15-keto-13, 14-dihydro- $F_{2\alpha}$ in peripheral plasma during the oestrous cycle and early pregnancy in gilts. *Zbl. Vet. Med. A.* 1979, 26, 169-181.
79. Silvia W.J., Ottobre J.S., Inskeep E.K.: Concentrations of prostaglandins E_2 , $F_{2\alpha}$ and 6-keto prostaglandin F_1 in the uteroovarian venous plasma of early pregnant and cycling ewes. *Biol. Reprod.* 1981, 24, Suppl. 1, 99A.
80. Silvia W.J., Fitz T.A., Mayan M.H., Niswender G.D.: Cellular and molecular mechanisms involved in luteolysis and maternal recognition of pregnancy in the ewe. *Anim. Reprod. Sci.* 1984, 7, 57-74.
81. Stoner C.S., Geisert R.D., Bazer F.E., Thatcher W.W.: Characterisation of estrogen patterns in early pregnant and estrous gilts. *J. Anim. Sci.* 1981, 55. Suppl. 1, 370.

82. Thatcher W.W., Lewis G.S., Eley R.M., Bazer F.W., Fields M.J., Williams W.F., Wilcox C.J.: Contribution to the bovine conceptus to the endocrinological phenomenon existing at implantation, during gestation and around parturition. Proc. 9th Int. Congr. Anim. Reprod. Madrid. 1980, str. 9-22.
83. Thatcher W.W., Wolfenson D., Curl J.S., Rico L.E., Knickerbocker J.J., Bazer F.W., Drost M.: Prostaglandin dynamics associated with development of the bovine conceptus. Anim. Reprod. Sci. 1984, 7, 149-176.
84. Shorburn G.D., Cox R.I., Currie W.B., Restall B.J., Schneider W.: Prostaglandin F concentration in the utero-ovarian venous plasma of the ewe during the oestrous cycle. J. Endocr. 1972, 53, 325-326.
85. Thorburn G.D., Cox R.I., Currie W.B., Restal B.J., Schneider W.: Prostaglandin F and progesterone concentration in the uteroovarian venous plasma of the ewe during the oestrous cycle and early pregnancy. J. Reprod. Fert. 1973, Suppl. 18, 151-158.
86. Zavy M.T., Bazer F.W., Thatcher W.W., Wilcox C.J.: A study of prostaglandin $F_{2\alpha}$ as the luteolysin in swine: V. Comparison of prostaglandin F, progestins estrone and estradiol in uterine flushings from pregnant and nonpregnant gilts. Prostaglandins 1980, 20, 837-851.

T. Krzymowski

THE MECHANISMS PROTECTING THE CORPUS LUTEUM DURING ESTROUS CYCLE AND EARLY PREGNANCY

Summary

Discussion has been presented on the current state of knowledge on the so-called embryonic signal and maternal recognition of pregnancy during the first weeks of pregnancy.

Attention has been given to the possibility that substances produced by the embryo /trophoblastin, lactogen, prostaglandin E and estrogens/ take part in this processes. Basing on the results of own studies, a theory has been presented with respect to corpus luteum protection during estrous cycle and pregnancy. The theory is based on the recently discovered mechanism of a back-transfer of prostaglandin $F_{2\alpha}$ from the broad ligament vasculature to the uterus, and on estrogen participation in this mechanism. It was established that the most intensive $PGF_{2\alpha}$ back-transfer from ligamentum latum vasculature to the uterus took place after estradiol injection and in early pregnancy.

According to the mentioned theory, vasculature of the ligamentum latum of the uterus underwent some functional changes under the effect of estrogens produced during preovulation period of the estrous cycle, in early pregnancy /secretion by the embryo/ or in estrogen-induced pseudopregnancy. As a result, part of $\text{PGF}_2\alpha$ flowing out from the uterus with venous blood and lymph, penetrated into the arterial blood in the area of ligamentum latum and returned to the uterus.

It has also been suggested that the process of $\text{PGF}_2\alpha$ backtransfer may reduce the amplitude of pulsatory prostaglandin secretion and reduce its penetration into the ovary artery in the mesovarium. The results of studies, and the resulting theory on corpus luteum protection during luteal phase of the estrous cycle, pregnancy and estrogen-induced pseudopregnancy, contradicts the theory presented by Bazer and Thatcher in 1977 on exocrine and endocrine secretion of $\text{PGF}_2\alpha$ by the endometrium cells.

T. KШИМОВСКИ

МЕХАНИЗМЫ, ПРЕДОХРАНЯЮЩИЕ ЖЕЛТОЕ ТЕЛО ОТ ЛУТЕОЛИЗА
ВО ВРЕМЯ ЦИКЛА И РАННЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Р е з ю м е

В статье обсуждено имеющиеся до настоящего времени данные по отношению к так называемому эмбриональному сигналу и распознаению беременности организмом матери в первые недели жизни эмбриона.

Рассмотрено возможность участия в этом процессе антилютеолитических веществ, производимых эмбрионом: трофобластический лактоген, простагландин Е и эстрогенов.

На основании результатов собственных исследований, представлено теорию предохранения желтого тела во время цикла и беременности. Эта теория основывается на обнаруженном в последние годы механизме обратного переноса простагландина F_2 из области сосудов широкой связки в матку и участия в этом эстрогенов. Наиболее обильный обратный перенос

$\text{PGF}_{2\alpha}$ из области сосудов широкой связки в матку констатировали после инъекции эстрадиола и во время ранней беременности.

Согласно представленной теории, под влиянием эстрогенов, производимых в предовуляционный период цикла, в ранней беременности (секреция эмбриона) или индуцированной эстрадиолом псевдобеременности — деятельность сосудистой системы широкой связки матки подвергается изменениям. В результате этих изменений часть $\text{PGF}_{2\alpha}$, оттекающего из матки с венозной кровью и лимфой, проникает в артериальные сосуды в области *ligamentum latum* и вместе с артериальной кровью возвращается в матку. Предполагается, что процесс обратного переноса $\text{PGF}_{2\alpha}$ может редуцировать амплитуду пульсов простагландина и ограничивать его проникновение в яичниковую артерию в области *mesovarium*.

Представленные результаты исследований и основанная на них теория предохранения желтого тела во время лютеальной фазы цикла, беременности и индуцированной эстрогенами псевдобеременности оспаривают теорию наружного и внутреннего выделения $\text{PGF}_{2\alpha}$ клетками *endometrium*, опубликованную в 1977 г. Bazer 'ом и Thatcher 'ом.