

MORFOLOGICZNE ZMIANY W UKŁADZIE ROZRODCZYM LOSZEK  
PO PODANIU DITHIOCARBAMOYLHYDRAZYNY  
(TURISYNCHRONU)

*Andrzej Bielański*

Zakład Fizjologii Rozrodu i Sztucznego  
Unasieniania Zwierząt Instytutu Zootechniki  
Balice k. Krakowa  
Kierownik: prof. dr hab. Stefan Wierzbowski

Wprowadzenie do medycyny gestagenów oraz doświadczenia na zwierzętach domowych w celu uzyskania synchronizacji rui i owulacji są jednym z głównych problemów w nowoczesnej reprodukcji zwierzęcej.

Doświadczenia na świniami wykazały, że preparaty gestagenowe (pochodne testosteronu i progesteronu) powodują na ogół tworzenie się cyst jajnika oraz są przyczyną niskiej płodności [7].

Zastosowany przez Polga [13] preparat Methallibur (ICI 33828), będący pochodną hydrazyny, powodował hamowanie rui i owulacji bez ubocznych widocznych klinicznie objawów. Również mocno zaawansowane są prace nad praktycznym wykorzystaniem preparatu Turisynchron produkcji Veb Jenapharm [3, 5]. Niewiele jest natomiast prac dotyczących mechanizmu działania tego związku na gruczoły wewnętrzne wydzielania oraz na układ rozrodczy loszek [4, 11].

Celem pracy było poznanie wpływu preparatu Turisynchron na układ rozrodczy loszek.

MATERIAŁ I METODA

Do badań użyto 24 loszki rasy wielka biała polska, o wadze około 100 kg. Zwierzęta podzielono na cztery grupy: trzy doświadczalne (po 5 loszek) oraz jedną kontrolną (9 sztuk). Zwierzęta trzymane były pojedynczo przez cały okres badań. Przed rozpoczęciem doświadczenia wszystkie loszki obserwowano przez dwa kolejne cykle rujowe. Cykl rujowy u loszek trwał średnio  $21 \pm 1,2$  dni, a ruja  $2 \pm 1,2$  dnia.

Preparat — 2% *Turisynchron talcum premix* (prod. Veb Jenapharm)

— podawano zwierzętom w ilościach: I grupa — 1 mg/kg, II grupa — 5 mg/kg oraz III grupa — 10 mg/kg ciężaru ciała. Turisynchron zmieszany z paszą podawano raz dziennie przez okres 20 dni. Grupa kontrolna loszek nie otrzymywała preparatu. Doświadczenie rozpoczęto na wszystkich zwierzętach w 5 dniu cyklu rujowego (ruja = pierwszy dzień cyklu). W celu określenia stopnia zahamowania objawów rujowych w okresie zadawania Turisynchronu, loszki były codziennie poddawane próbie przy użyciu knura. W 20 dniu podawania preparatu zwierzęta poddano ubojowi.

Bezpośrednio po uboju pobierano macice, jajowody i jajniki, które ważono oraz mierzono. Wycinki z narządów utrwalano w płynie Bouina, zatapiano w parafinie, a następnie cięto na mikrotomie na skrawki o grubości 5  $\mu$ . Preparaty barwiono hematoksyliną i eozyną. Wykonano również pomiary histometryczne wysokości nabłonka błony śluzowej macicy i jajowodu oraz ilości gruczołów i naczyń krwionośnych w błonie śluzowej macicy, w warstwach powierzchniowej i głębokiej. W preparatach z jajników oceniano wielkość pęcherzyków i ciałek żółtych oraz stopień ich rozwoju. Pęcherzyki klasyfikowano wg podziału przyjętego przez Mariona i wsp. [9].

## WYNIKI

**M a c i c a.** W długości oraz ciężarze macic zwierząt doświadczalnych (tab.) stwierdzono istotne różnice w porównaniu z grupą kontrolną loszek ( $p < 0,01$ ). Nabłonek błony śluzowej macicy loszek kontrolnych był cylindryczny, miejscami orzęsiony (rys. 1). Wysokość komórek nabłonka loszek doświadczalnych obniżała się w miarę wzrostu dawki Turisynchronu ( $p < 0,01$ ). Jądra komórek nabłonkowych leżały u podstawy i sprawiały wrażenie ściśniętych. W nabłonku zwierząt otrzymujących 10 i 5 mg preparatu zaobserwowano pojedyncze komórki o wydłużonym kształcie i silnie kwasochłonnej cytoplazmie (rys. 2). W grupie kontrolnej loszek komórki te były niewidoczne. Gruczoły błony śluzowej u zwierząt doświadczalnych były małe, o niewyraźnym świetle i było ich znacznie mniej niż w grupie kontrolnej ( $p < 0,01$ ). Liczba naczyń krwionośnych w endometrium zwierząt otrzymujących Turisynchron była znacznie większa niż kontrolnych ( $p < 0,01$ ).

**J a j o w o d y.** Długość jajowodów zwierząt z grup doświadczalnych była znacznie mniejsza ( $p < 0,01$ ) w porównaniu z grupą kontrolną. Różnica w wysokości nabłonka jajowodu była największa po podaniu 10 mg/kg ( $p < 0,01$ ) oraz 5 mg/kg ( $p < 0,05$ ) Turisynchronu (tab.).

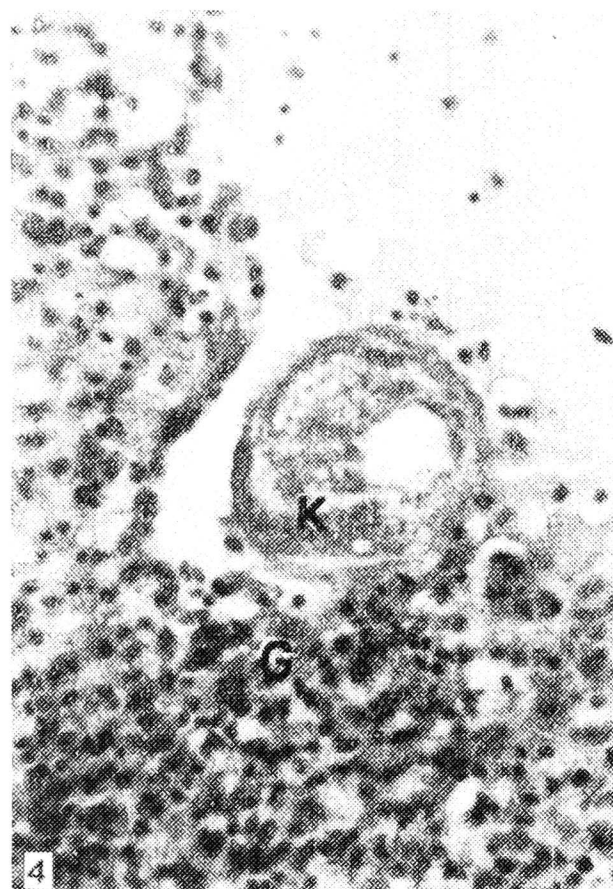
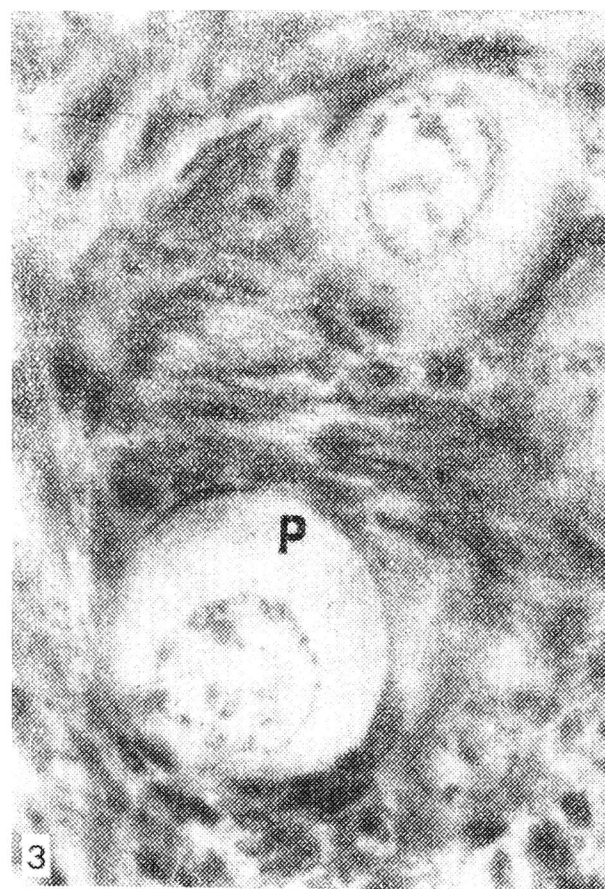
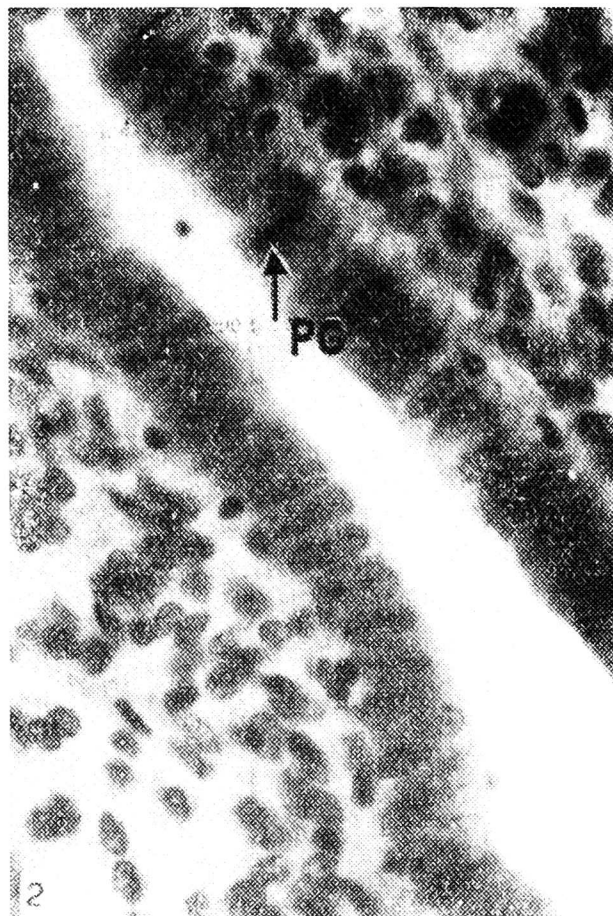
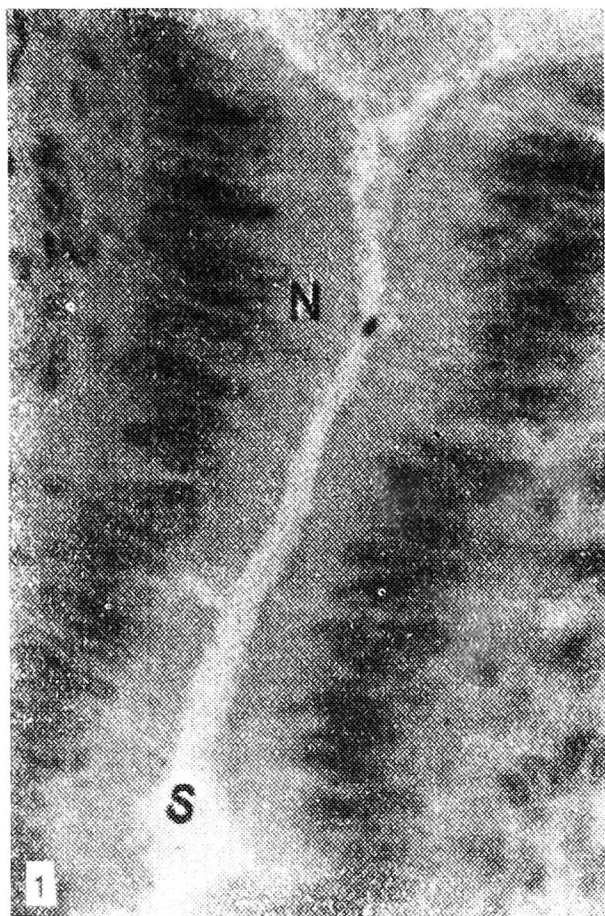
**J a j n i k i.** Ciężar jajników (tab.) zwierząt doświadczalnych był znacznie mniejszy niż kontrolnych ( $p < 0,01$ ). Jajniki były małe (fot. 7),

Zmiany w układzie rozrodczym loszek po 20 dniach podawania Turisynchronu ( $\bar{x}$ ,  $\pm$ SE)

Narząd	Dzienna dawka Turisynchronu w mg/kg ciężaru ciała			
	10	5	1	Kontrola
Ciężar jajników (g)	2,01 $\pm$ 0,20**	2,30 $\pm$ 0,29**	2,43 $\pm$ 0,79**	7,02 $\pm$ 0,94
Ciężar macicy (g)	350,80 $\pm$ 30,20*	380,00 $\pm$ 76,10	340,00 $\pm$ 60,50*	570,44 $\pm$ 31,79
Długość rogów macicy (cm)	240,00 $\pm$ 14,34*	259,80 $\pm$ 32,78*	227,40 $\pm$ 21,92*	333,33 $\pm$ 22,33
Wysokość nabłonka macicy ( $\mu$ )	15,89 $\pm$ 0,24**	18,67 $\pm$ 0,29**	21,67 $\pm$ 0,75**	31,96 $\pm$ 0,92
Liczba naczyń krwionośnych w macicy w warstwie powierzchniowej	5,51 $\pm$ 0,69*	5,68 $\pm$ 0,77**	5,32 $\pm$ 0,63**	13,28 $\pm$ 1,05
Liczba naczyń krwionośnych w macicy w warstwie głębokiej	20,86 $\pm$ 1,39*	24,61 $\pm$ 1,86	11,00 $\pm$ 1,96**	29,05 $\pm$ 1,62
Liczba gruczołów macicy w warstwie powierzchniowej	6,88 $\pm$ 0,48**	5,15 $\pm$ 0,47	5,65 $\pm$ 0,54	4,40 $\pm$ 0,33
Liczba gruczołów macicy w warstwie głębokiej	4,98 $\pm$ 0,49*	4,56 $\pm$ 0,38	4,84 $\pm$ 0,64*	3,06 $\pm$ 0,24
Długość jajowodów (cm)	41,40 $\pm$ 3,79*	42,40 $\pm$ 3,94*	35,00 $\pm$ 2,12*	50,44 $\pm$ 2,54
Wysokość nabłonka jajowodu ( $\mu$ )	16,26 $\pm$ 0,21**	20,52 $\pm$ 0,27*	23,19 $\pm$ 0,57	23,18 $\pm$ 0,30

\* p &lt; 0,05 w porównaniu z grupą kontrolną.

\*\* p &lt; 0,01



Rys. 1. Przekrój poprzeczny przez błonę śluzową macicy loszki z grupy kontrolnej: S — światło macicy, N — nabłonek (powiększenie 160 ×)

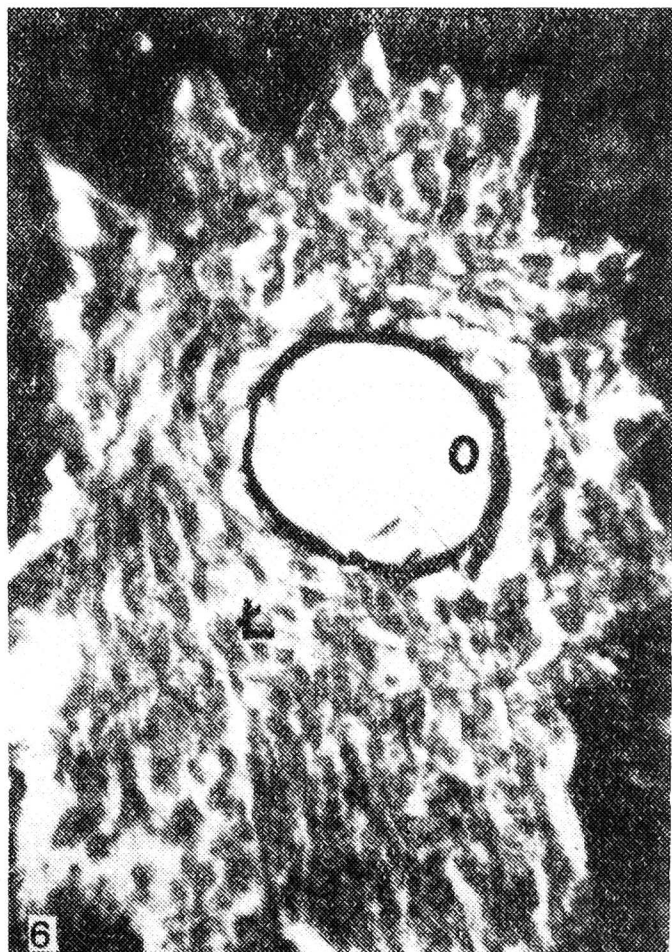
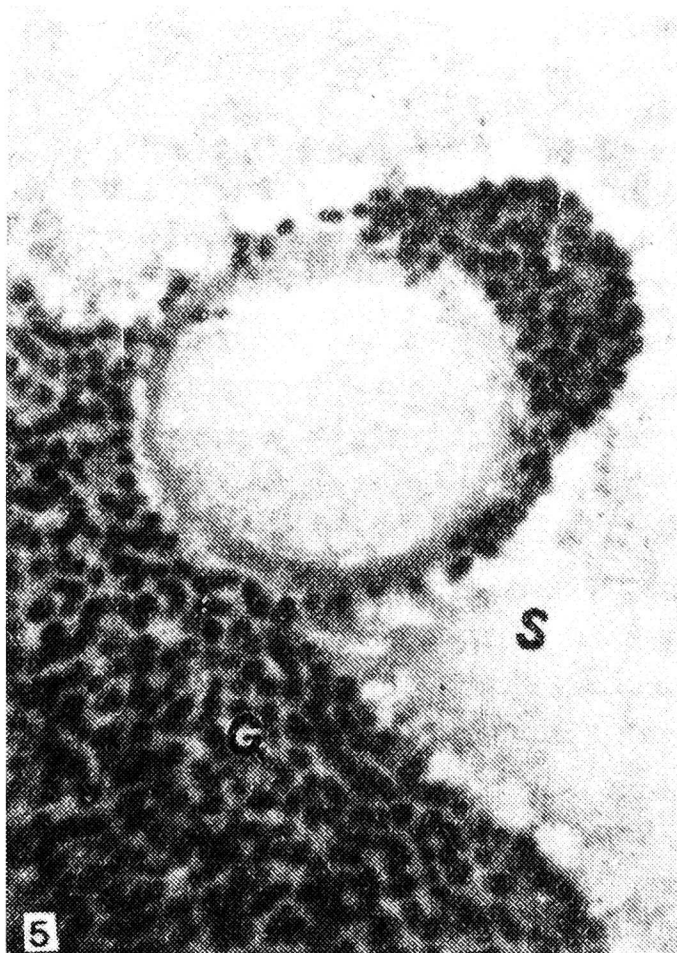
Rys. 2. Przekrój poprzeczny przez błonę śluzową loszki z grupy doświadczalnej po 20 dniach podawania Turisynchronu. Pomiędzy jądrami komórek nabłonka widoczne „peg cells” (powiększenie 160 ×)

Rys. 3. Pęcherzyki pierwotne (P) w jajniku loszki po 20 dniowym podawaniu Turisynchronu (powiększenie 160 ×)

Rys. 4. Pęcherzyk Graafa w okresie zaawansowanej atrezji w jajniku loszki z grupy doświadczalnej. Komórka jajowa (K) oraz komórki warstwy ziarnistej (G) ze zmianami degeneracyjnymi (powiększenie 80 ×)

o powierzchni gładkiej, barwy białej. Na powierzchni występowały małe jasne punkty. Jajniki loszek kontrolnych były duże z dobrze rozwiniętymi na powierzchni ciałkami żółtymi koloru czerwonego. W preparatach z jajników zwierząt, które otrzymywały Turisynchron brak było dojrzałych pęcherzyków Graafa oraz ciałek żółtych. Licznie występowały natomiast pęcherzyki pierwotne (rys. 3), wzrastające, oraz małe — Graafa. Stopień rozwoju tych ostatnich nie przekraczał 3 mm. We wszystkich pęcherzykach Graafa oraz w dużej liczbie pęcherzyków wzrastających stwierdzono zmiany degeneracyjne. Zmiany te występowały głównie w warstwie ziarnistej (*stratum granulosum*), której komórki ulegały oddzieleniu i wnikaniu do światła pęcherzyków (rys. 4). Jądra i ich cytoplazma były zwyrodniałe i ulegały rozpadowi, tworząc w świetle pęcherzyka kaszowate masy, zwane ciałkami atrezyjnymi. We wszystkich stadiach atrezji występowała degeneracja komórek jajowych (rys. 4, 6), jednak nie zawsze równocześnie ze zmianami zachodzącymi w ścianach pęcherzyków.

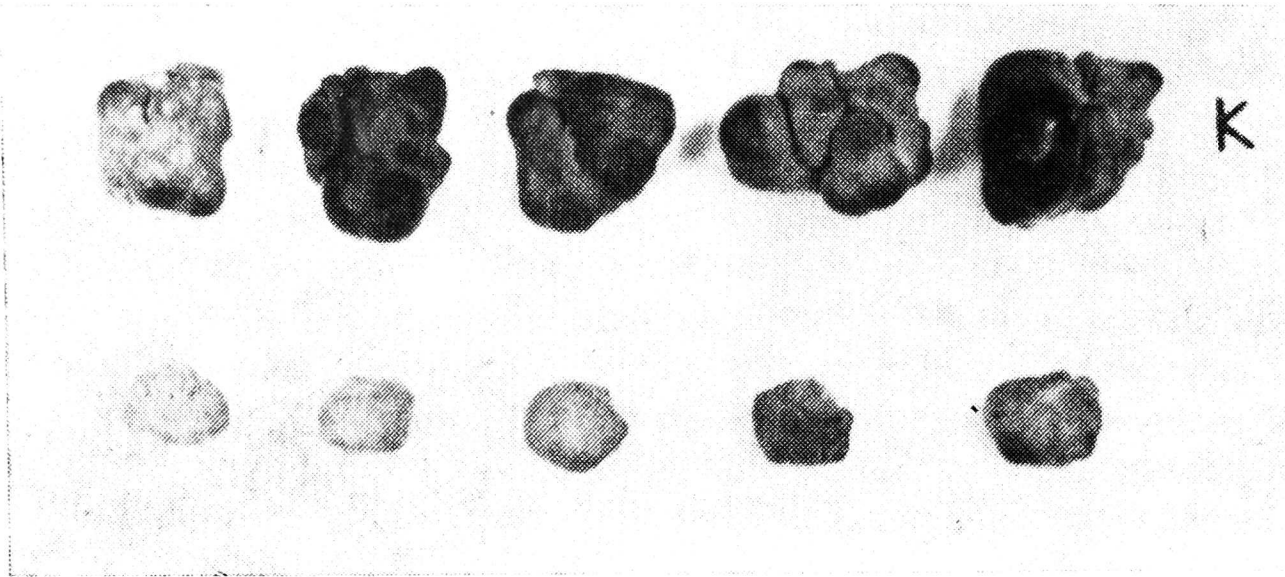
Jajniki zwierząt kontrolnych zawierały wszystkie formy rozwojowe



Rys. 5. Komórka jajowa w pęcherzyku Graafa loszki z grupy kontrolnej: S — światło pęcherzyka, G — warstwa ziarnista (powiększenie 80 ×)

Rys. 6. Pęcherzyk Graafa w okresie późnej atrezji w jajniku loszki z grupy doświadczalnej: Ł — Światło pęcherzyka wypełnione komórkami tkanki łącznej, O — osłonka przejrzysta oocytu pofałdowana (powiększenie 80 ×)

pęcherzyków (rys. 5, 7) oraz ciałek żółtych. Zmiany atrezyjne występowały nielicznie. Ciała żółte były duże, o dobrze rozwiniętych komórkach luteinowych.



Rys. 7. Jajniki loszek z grupy kontrolnej (K) oraz z grupy doświadczalnej po 20-dniowym podawaniu Turisynchronu w ilości 10 mg/kg

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

**Jajniki.** Efekt działania Turisynchronu na jajniki wyrażał się przede wszystkim znacznym obniżeniem ich ciężaru. Jest to zgodne z obserwacjami poczynionymi przez innych autorów [6]. Paget i wsp. [13] sugerują, że wpływ Methalliburu na jajniki odbywa się poprzez przysadkę lub podwzgórze. Działanie to jest okresowe i po zaprzestaniu podawania preparatu czynność fizjologiczna jajnika zostaje wznowiona [3]. Zmiany histologiczne w jajnikach, w okresie podawania Turisynchronu, wskazują na zahamowanie ich czynności. Wyrazem tego są zmiany degeneracyjne w pęcherzykach, pod postacią różnych form atrezji przy równoczesnym braku dojrzałych pęcherzyków Graafa oraz funkcjonalnych ciałek żółtych. Nasilenie atrezji w pęcherzykach u loszek po Turisynchronie przekracza w znacznym stopniu normy fizjologiczne. Dotyczy to jednak tylko pęcherzyków wzrastających i Graafa. W pęcherzykach pierwotnych nie było zmian wstecznych, z czego wnioskuje się o korzystnym wpływie tego preparatu na funkcje rozrodcze jajnika. Brak występowania cyst jajnika jest również cechą dodatnią.

**Macica i jajowód.** Zmniejszanie się ciężaru macicy jest zgodne z obserwacją Derivaux [6]. Wysokość nabłonka błony śluzowej macicy w grupie kontrolnej loszek odpowiada rozmiarom podanym dla wczesnej fazy lutealnej cyklu rujowego świń [15], natomiast wysokość nabłonka macicy i jajowodu zwierząt doświadczalnych jest znacznie niższa i nie

odpowiada żadnej z faz cyklu. Zmniejszona liczba naczyń krwionośnych w macicy wskazuje na zahamowanie czynności tego narządu.

Zaobserwowane w nabłonku macicy komórki o wydłużonym kształcie podobne są do opisanych przez Bala i Getty [2] „peg cells” w jajorodzie. Troscher [16] uważa je za formy komórek degenerujących. Za tym poglądem przemawia w przedstawionym przypadku ich brak w grupie kontrolnej loszek (nie otrzymujących Turisynchroonu).

Na podstawie uzyskanych wyników można przypuszczać, że zmiany wsteczne, obserwowane w układzie rozrodczym po podaniu Turisynchroonu, są wywołane zahamowaniem uwalniania gonadotropin. Nawet częściowe zahamowanie uwalniania gonadotropin prowadzi do wstrzymania dojrzewania pęcherzyków Graafa, a to z kolei do obniżenia poziomu estrogenów [11] i zahamowania cyklu rujowego przez wywołanie zmian wstecznych w narządach rozrodczych. Zmiany te mogą tłumaczyć antygestacyjny wpływ Methalliburu wtedy, gdy podawany jest on w pierwszych okresach ciąży [8, 9].

#### PIŚMIENNICTWO

1. Akpokodje J. U., Barker C. A. V.: Observations on the antigestation effect of Aimax (Methallibure) in recently bred gilts. *Can. vet. J.* 12, 110, 1971.
2. Bal H. S., Getty R.: Changing morphology of the uterine tubes of the domestic pig (*Sus scrofa domesticus*). *J. Geront.* 4, 347, 1970.
3. Bielański A.: Wstępne wyniki synchronizacji rui u młodych loszek preparatem Turisynchroonu. *Medycyna Wet.* 27, 432, 1971.
4. Bielański A.: Effect of 1- $\alpha$ -dithiocarbamoylhydrazine (Methallibure) on the hypophysis, thyroid and suprarenal. *Bull. Acad. pol. Sci. Ser. biol.* 1973 XXI, 445.
5. Bielański A., Wierzchoś E.: Unasienianie loszek bez względu na zewnętrzne objawy rui po zastosowaniu Turisynchroonu i gonadotropin. *Medycyna Wet.* 9, 550, 1972.
6. Derivaux J.: Etude comparative histo-patologique sur l'emploi d'acetate de medroxy-progesterone et de methallibure dans la truie. II Cong. Inter. Veb. Jaenapharm, Weimar, 1971.
7. First N. L., Stratman F. W., Rigor S. M., Casida L. E.: Factors affecting ovulation and follicular cyst formation in sows and gilts fed 6-methyl-7-acetoxypregesterone. *J. Anim. Sci.* 22, 66, 1963.
8. Harper M. J. K.: Effect of 1- $\alpha$ -methylallylthiocarbamoyl-2-methylthiocarbamoylhydrazine (ICI33828) on early pregnancy in the rat. *J. Reprod. Fert.* 7, 211, 1964.
9. Marion G. B., Gier H. T., Choudary J. B.: Micromorphology of the bovine ovarian follicular system. *J. Anim. Sci.* 27, 2, 451, 1968.
10. Minar M., Kudlac E.: The excretion of gonadotrophic hormones (FSH and LH) and estrogens in the urine of gilts during application of dithiocarbamoylhydrazine (ICI33828). *Acta. vet. Brno.* 40, 193, 1971.
11. Oettel M., Chemmitius K. H., Robiller F.: Der Einfluss von Turisynchroon

- (Methallibure) und Turisynchron Z auf den Radiojod-Zweiphasentest und die Schilddrüsenzintigraphie beim Hund. Arch. exp. Vet. Med. 26, 141, 1972.
12. Paget G. E., Walpole A. L., Richardson D. N.: Non steroid inhibitors of pituitary gonadotrophic function. Nature, Lond. 192, 191, 1961.
  13. Polge C.: Synchronization of estrus in pigs by oral administration of ICI33828. Proc. 5th. Inter. Cong. Anim. Reprod. Trento. 2, 388, 1964.
  14. Steinbach J., Smidt D.: Untersuchungen über die Wirkungen von zwei gestagenen Substanzen auf die Fortpflanzungsfunktionen und auf die Struktur der Genitalorgane junger Sauen. Zentbl. Vet. Med. A. 71, 42, 1970.
  15. Troscher H.: Über den Bau und Funktionen des Tubenepithelis beim Menschen. Monatss. Geburts. Gynakol. Berlin. 45, 205, 1971.

### Streszczenie

Doświadczenie przeprowadzono na 24 loszkach. Zwierzętom podawano preparat Turisynchron (Methallibur) z paszą w dawkach 1,5 i 10 mg/kg ciężaru ciała przez okres 20 dni. Doświadczenie rozpoczęto w 5 dniu cyklu rujowego. Stwierdzono znaczne obniżenie ciężaru macicy, jajowodów i jajników. Wysokość nabłonka macicy i jajowodu, jak również liczba gruczołów macicy i naczyń krwionośnych była mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną. W jajnikach stwierdzono znaczną ilość pęcherzyków degenerujących i ciałek żółtych białawych. Stwierdzone zmiany wskazują na zahamowanie aktywności układu rozrodczego loszek. Zmiany te mogą również tłumaczyć antygestacyjne działanie Methalliburu, gdy podawany jest on w pierwszych okresach ciąży.

*А. Бельяньски*

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЛОВЫХ ОРГАНАХ СВИНЕЙ ПОСЛЕ ПОДАЧИ ДИТИОКАРБОМОИЛГИДРАЗИНА (ТУРИСИНХРОН)

#### Резюме

Исследование проводилось на 24 свинках. Животным давали в течение 20 дней препарат Турисинхрон (металлибор) вместе с кормом в длзах 1,5 и 10 мг/кг живого веса. Опыт начали на 5-й день полового цикла. Установлено значительное снижение веса матки, яйцевод и яичников. Эпителий матки и яйцеводов, как и число желёз матки и сосудов, снизились по сравнению с контрольной группой. В яичниках установлено значительное количество дегенерирующих пузырьков и жёлтых беловатых телец. Установленные изменения указывают на торможение активности половых органов свиней. Эти изменения также могут объяснить антигестагенное влияние препарата Металлибур, если его давали в начальном периоде беременности.



*A. Bielański*

MORPHOLOGICAL CHANGES OF REPRODUCTIVE TRACT IN GILTS AFTER  
ADMINISTRATION OF DITHIOCARBAMOYLDRAZINE (TURISYNCHRON)

Summary

The experiment was carried out on 24 gilts. Gilts were fed normal ration supplemented with Turisynchron (Methallibure) at doses of 1.5 and 10 mg/kg b.w. for 20 days beginning with the 5th day of cycle. A significant decrease was found in the weight and size of the uterus, oviducts and ovaries. The epithelia of the uteri and oviducts as well as the number of uterine glands and vessels were much lower than in control group. A marked number of degenerating follicles and corpora albicans were found in the ovaries. It has been found that Turisynchron inhibits activity of the reproductive organs in the gilts. These changes may partly explain the antigestation effect of Methallibure when administered in the early period of pregnancy.