

ZMIANY W ORGANIZMIE MATKI W CZASIE CIĄŻY I HORMONALNA REGULACJA PORODU

Jakub J. Guzek

Szkola Główna Gospodarstwa Wiejskiego, Biotechnologia, Nr. albumu: 195528

WSTĘP

Ciąża, poród, a także inne procesy związane z rozrodem u ssaków są kontrolowane przez skomplikowany system, w którym ściśle współpracuje ze sobą wiele hormonów i substancji regulujących, przy jednoczesnej współpracy układu nerwowego. Taka regulacja neurohormonalna działająca na wielu poziomach, umożliwia dokładną kontrolę skomplikowanych procesów rozwojowych zachodzących w rozwijającym się zarodku oraz interakcję między procesami zachodzącymi w organizmie matki i dziecka. Wiele z substancji biorących udział w tej regulacji wykazuje działanie wielotorowe na wiele różnych tkanek zarówno u matki, jak i u dziecka i dodatkowo obecne są znaczne różnice w ich działaniu między gatunkami. Z tego powodu omówienie działania poszczególnych hormonów oddzielnie, zaciera istotę interakcji jakie zachodzą w tych procesach na wielu poziomach – znacznie korzystniejsze jest omówienie działania tych substancji w ujęciu systemicznym, jako dynamicznego biologicznego systemu, którego struktura ulega znacznym zmianom w czasie. Omówienie jednak tego zagadnienia w ujęciu biologii systemów jest skomplikowane – należy bowiem pamiętać, że sieć interakcji między hormonami i ich receptorami w czasie ciąży i porodu nie jest odizolowana od innych tego rodzaju sieci w reszcie organizmu oraz że wiele interakcji w takim układzie ma charakter zmienny nie tylko w zależności od czasu ale także od czynników środowiskowych.

PRZED CIĄŻĄ

Oogeneza rozpoczyna się u samic wielu gatunków ssaków już na etapie życia płodowego. Pierwotne komórki płciowe są po migracji do zawiązków gonad przekształcane w oogonia. Oogonia ulegają w dalszej kolejności wielu podziałom mitotycznym po których rozpoczyna się podział mejotyczny, który ulega zatrzymaniu na etapie profazy mejozy I – komórka taka nazywa się oocytem I rzędu i może pozostawać w takim stadium przez długi czas aż samica osiągnie dojrzałość płciową. [1]

Po osiągnięciu przez samicę dojrzałości płciowej oocyty rosnących pęcherzyków jajnikowych przechodzą dalsze etapy podziału mejotycznego aż do ponownego zatrzymania procesu na etapie metafazy mejozy II [2]. Dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych zachodzi cyklicznie od kiedy samica osiągnie dojrzałość płciową.

Regulacja czynności jajnika i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych

Najwięcej pęcherzyków jajnikowych występuje jako pierwotne pęcherzyki jajnikowe – pozostają one w tym stadium przez kilka do kilkunastu lat (w zależności od ga-

Box 1 Wyjaśnienie skrótów

ACTH – hormon adenokortykotropowy (*ang. adrenocorticotrophic hormone*)

AMH – *anti-Müllerian hormone*

CRH – kortykoliberyna (*ang. corticotropin-releasing hormone*)

DHT – dihydroksytosteron

eCG – końska gonadotropina kosmówkowa (*equine chorion gonadotropin*)

FSH – hormon folikulotropowy (*ang. follicle-stimulating hormone*)

GH – hormon wzrostu (*ang. growth hormone*)

GnRH – gonadoliberyna (*ang. gonadotropin-releasing hormone*)

hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (*ang. human chorion gonadotropin*)

LEP – leptyna (*ang. leptin*)

LH – hormon luteinizujący (*ang. luteinizing hormone*)

OX – oksytocyna (*ang. oxytocin*)

PG – prostaglandyny

PRL – prolaktyna (*ang. prolactin*)

tunku). Niektóre z pęcherzyków pierwotnych ulegają przekształceniu w pęcherzyki rosnące, pęcherzyki antralne i na koniec w pęcherzyki przed owulacyjne. Ważną rolę w dalszych etapach dojrzewania pęcherzyków (po przekształceniu przez pęcherzyk otoczki przejrzystej, wieńca promienistego, błony ziarnistej oraz otoczek zewnętrznej i wewnętrznej) odgrywają komórki osłonki wewnętrznej i błony ziarnistej (tzw. komórki ziarniste). Wykształcają one na swojej powierzchni receptory hormonów gonadotropowych (tj. LH i LSH). Receptory te umożliwiają tym komórkom reakcje na hormony gonadotropowe, która polega na rozpoczęciu przez komórki jajnika syntezy hormonów steroidowych. [1]

Pod wpływem hormonu luteinizującego komórki osłonki wewnętrznej wytwarzają androgeny (androstedion i testosteron). Hormony androgenne przenikają następnie przez błonę podstawia pęcherzyka jajnikowego do błony

ziarnistej, w której pod wpływem FSH aktywowany jest enzymatyczny kompleks aromatazy [3]. Kompleks ten katalizuje przemianę testosteronu do 17β -estradiolu, który następnie wydzielany jest do naczyń włosowatych, skąd przedostaje się do krwi żyłnej [4]. 17β -estradiol jest hormonem wydzielanym przez dojrzałe pęcherzyki jajnikowe, i jego wysoki poziom w osłonce wewnętrznej jest dobrym wymiennikiem dojrzałości danego pęcherzyka [5], przynajmniej w wypadku pęcherzyków jajnikowych kobiet. Stężenie estradiolu jest najwyższe tuż przed owulacją – rośnie ono przez cały okres dojrzewania pęcherzyka w miarę jego rozwoju. Hormon ten wykazuje hamujące działanie na receptory LH w komórkach ziarnistych – na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego wysokie stężenie estradiolu doprowadza więc do hamowania syntezy testosteronu z cholesterolu przez te komórki.

Ta krótka, parakrynowa pętla regulacyjna czynności jajnika przez wzrastające stężenie estrogenów nie jest jedynym takim mechanizmem. Komórki ziarniste są zdolne do wytwarzania peptydowych związków, o wzajemnie antagonistycznym działaniu – inhibiny i aktywiny. Inhibina dostaje się z krwią do przysadki mózgowej, gdzie hamuje uwalnianie FSH. Ma to ujemny wpływ na wydzielanie hormonów przez komórki ziarniste. [1, 6, 7]

W dojrzewającym pęcherzyku są również obecne inne hormony steroidowe wydzielane przez komórki ziarniste. Są to m. in. progesteron i estron, które stanowią produkty pośrednie w syntezie 17β -estradiolu z cholesterolu.

Prócz wymienionych wyżej hormonów steroidowych na regulację czynności jajnika i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych ma także wpływ wiele innych substancji działających para- i autokrynowo w obrębie tych struktur, a także wiele substancji peptydowych takich jak czynniki wzrostu (IGF-I, IGF-II), czynniki martwicy nowotworów, interferony i interleukiny (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8). IGF-I i IGF-II wpływają na proliferację i różnicowanie oraz steroidogenezę w komórkach oraz biorą udział w regulacji angiogenezy pęcherzyka jajnikowego i tworzącego się po jego pęknięciu ciała żółtego. [1, 8–10]

Owulacja

W czasie owulacji dojrzałe pęcherzyki jajnikowe pękają. W tym czasie z pękniętego pęcherzyka uwalniana do jamy brzusznej jest komórka jajowa, która przechwytywana jest przez kosmki jajowodu i wprowadzana jest do jego światła [2].

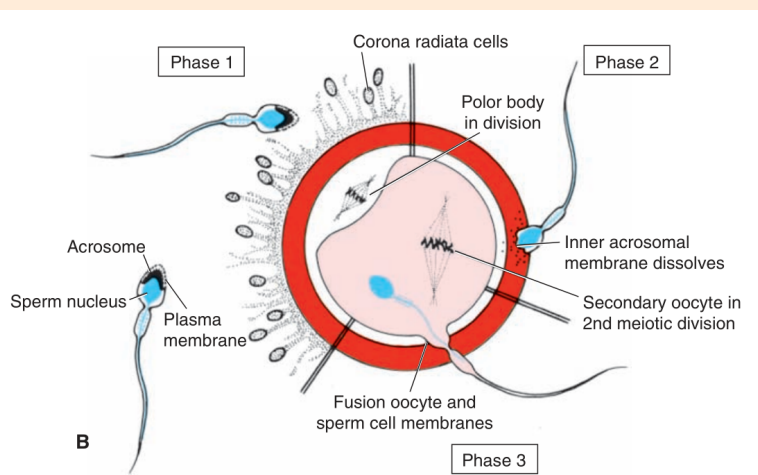
Proces owulacji bezpośrednio poprzedza wydzielanie GnRH, które stymuluje gwałtowny, i długotrwały (trwający ok. kilka do kilkunastu godzin) wyrzut LH z przedniego płata przysadki do krwi. Wysokie stężenie LH w krwiobiegu powoduje unieczynnienie znajdującego się w jamie pęcherzyka jajnikowego inhibitora dojrzewania pęcherzyka. W tym samym czasie we krwi wzrasta również stężenie FSH i PRL. FSH indukuje wytwarzanie w komórkach ziarnistych receptorów dla LH, a LH z pomocą PRL po połączeniu z tymi receptorami rozpoczyna proces luteinizacji tych komórek. Jednocześnie zlokalizowane z jajnika komórki układu odpornościowego wydzielają histaminę co prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych doprowadzających krew do pęcherzyka. Wysokie stężenie FSH i LH prowadzi do uczynienia plazminogenu do plazminy, która następnie wraz z aktywowaną przez progesteron, $\text{PGF}_{2\alpha}$ i PGE_2 kolagenazą rozluźniają połączenia między tworzącymi zrąb otoczki fibroblastami. Na skutek tego następuje osłabienie struktury otoczki zewnętrznej i wewnętrznej pęcherzyka jajnikowego, co prowadzi do jego pęknięcia i uwolnienia komórki jajowej [1, 2]

Do całego tego procesu dochodzi na skutek dodatniego sprzężenia zwrotnego między estrogenami a wydzielaniem LH, FSH i PRL. Jak wspomniano wcześniej stężenie estrogenów (zwłaszcza 17β -estradiolu) we krwi rośnie wraz dojrzewaniem pęcherzyków jajnikowych i w pewnym momencie doprowadza do wylewu LH do krwi, rozpoczynając wyżej opisane zmiany hormonalne i biochemiczne prowadzące do owulacji.

kontrolą mechanizmu pęknięcia dojrzałego pęcherzyka jajnikowego biorą również udział interleukiny (zwłasz-



(a)



(b)

Rysunek 1: (a) Fotografia ze skaningowego mikroskopu elektronowego przedstawiająca plemniki wiążące się do osłonki przejrzystej oocyta. (b) Trzy fazy penetracji oocyta. W fazie pierwszej plemniki przedostają się przez wieniec promienisty; w fazie drugiej jeden lub więcej plemników przedostają się przez otoczkę przejrzystą. W fazie trzeciej jeden plemnik dostaje się do oocyta, tracąc przy tym własną plazmolemę. Na podstawie (Sadler, 2012)

cza IL-1 β), która pobudza syntezę PGE₂ i PGF_{2 α} oraz uwalnianie tlenu azotu. Na syntezę prostaglandyn ma też wpływ czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α). Co interesujące cytokiny te wykazują podobne działanie u innych grup kręgowców np. ryb doskonałokostnych [11–14].

Regulacja powstawania, zanikania i utrzymania ciała żółtego

Po owulacji pęknięty pęcherzyk jajnikowy wypełnia się skrzepliną, wgląb której zaczynają wnikać drobne naczynia krwionośne. Rozwój tych naczyń ułatwia zanik błony podstawnej nabłonka pęcherzyka. W tym samym czasie we krwi dalej utrzymuje się wysokie stężenie LH, które jak wspomniano już stymuluje luteinizację komórek ziarnistych i komórek osłonki wewnętrznej. U niektórych gatunków (np. świni, szczura i chomika) działanie luteinizujące wykazuje nie tylko LH ale także PRL. Komórki ziarniste ulegają przekształceniu do dużych komórek luteinowych (lub po prostu komórek luteinowych), a komórki osłonki wewnętrznej do małych komórek luteinowych (lub inaczej paraluteinowych) [1, 2, 15]

Luteinizacja tych komórek i przekształcenie się ciała żółtego z pęcherzyka jajnikowego ma duże znaczenie dla właściwej regulacji hormonalnej w pierwszych etapach ciąży i jej utrzymania. Komórki luteinowe mają na swojej powierzchni wiele receptorów dla LH i wydzielają bardzo wiele hormonów. Pojedyncza komórka luteinowa wydziela więcej progesteronu niż komórka paraluteinowa ale tych drugich jest znacznie więcej dlatego też one są głównymi producentami tego hormonu. Dodatkowo komórki duże prócz progesteronu wydzielają wiele innych hormonów takich jak: oksytocyna, wazopresyna i relaksyna. Mają one receptory dla PGF_{2 α} i PGE₂. U przeżuwaczy komórki te w czasie fazy ciała żółtego dostarczają do krwiobiegu więcej OX niż podwzgórze. Komórki luteinowe ciała żółtego zawierają więcej mRNA oksytocyny niż komórki podwzgórze. U większości innych ssaków zawartość tego mRNA w ciałku żółtym jest wielokrotnie niższa [1, 16, 17].

U większości ssaków ciało żółte jest jedynym miejscem syntezy relaksyny.

W wypadku braku ciąży ciało żółte ulega relatywnie szybkiemu zanikowi. Jego utrzymanie jest zależne od stężenia gonadotropin we krwi, które pobudzają to ciało do wydzielania. Również wydzielany przez samo ciało żółte progesteron pobudza komórki luteinowe do wydzielania na drodze autokrynowej. Proces zanikania ciała żółtego zwany luteolizą jest skomplikowany i nie będzie tutaj omówiony. W ciałku żółtym oprócz komórek luteinowych znajdują się też komórki układu immunologicznego i tkanki łącznej, a także komórki śródbłonka budujące naczynia włosowate [1, 2].

Zapłodnienie

Hormony sterujące dojrzewaniem pęcherzyków jajnikowych, owulacją i powstawaniem oraz zanikaniem ciała żółtego biorą także udział w regulacji cyklu rujowego u większości ssaków i cyklu menstruacyjnego u naczelników. W fazie owulacyjnej tych cykli oocyt II-rzędu jest wydzielany z pęcherzyków i łapany do światła jajowodu, a następnie ulega tam przemieszczeniu w kierunku macicy

i zatrzymaniu na 1/3 długości górnego odcinka jajowodu, gdzie czeka na zapłodnienie. Oocyt jednak szybko się starzeje i po kilku lub kilkunastu godzinach (w zależności od gatunku) jest niezdolny do zapłodnienia¹. Transport komórki jajowej wzdłuż jajowodu jest możliwy dzięki skurczom ścian jajowodu i działaniu rzęsek pokrywających nabłonek tego narządu. Jest to regulowane przez wysoki poziom hormonów jajnikowych (estrogenów i OX) oraz LH i PGF_{2 α} . [1]

Zaplemnienie i zapłodnienie jest złożonym procesem, w którym na skutek kopulacji plemniki są dostarczane do jajowodu gdzie odnajdują komórkę jajową. Przechodzą one po drodze selekcję i kapacytację w skutek czego zmienia się ich morfologia i fizjologia (zwłaszcza akrosomu plemnika). Dokładny przebieg tego procesu nie będzie omówiony.

Plemnik po wnikięciu do oocytu zmienia jego fizjologię – powoduje aktywację oocytu przez indukcję uwolnienia jonów Ca²⁺ z ER oocytu, oraz uruchomienie bloku przeciwko polispermii (Rysunek 1a). Dokończona zostaje w tym czasie mejoza oocytu, wydzielone zostaje ciało kierunkowe II i powstaje przedjądrze żeński. Dochodzi do wymieszania materiału genetycznego pochodzącego od samca i samicy w procesie zwanym kariogamią (Rysunek 1b). Zostaje przywrócona diploidalna ilość chromosomów i rozpoczynany jest pierwszy podział mitotyczny nowego organizmu – zygoty [1, 18].

CIAŻA

Opisane w poprzedniej sekcji zmiany hormonalne zachodzące w czasie cykli rozwoju pęcherzyków jajnikowych mają wpływ nie tylko na funkcjonowanie jajników, ale także na inne narządy rozrodcze, całą resztę organizmu, rosnący zarodek a także na zachowanie samicy. Wzrastający we krwi poziom estrogenów (zwłaszcza 17 β -estradiolu) prowadzi do rozrostu błony śluzowej macicy w przygotowaniu na implantację zarodka. Dochodzi do rozrzedzenia śluzu w szyjce macicy w celu ułatwienia przepływu plemników. [2, 19]

Wczesna ciąża

Późna ciąża

PORÓD

LAKTACJA

PODSUMOWANIE

BIBLIOGRAFIA

1. Krzymowski (red.), T. & Przała (red.), J. *Fizjologia Zwierząt* (Państwowe wydawnictwo Rolnicze i Leśne, Warszawa, 2005).
2. Sawicki, W. & Malejczyk, J. *Histologia* (PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, 2017).

¹w skrajnym wypadku – u suki oocyt może być zdolny do zapłodnienia przez nawet 5 dni

3. Erickson, G. F. & Hsueh, A. J. W. Stimulation of Aromatase Activity by Follicle Stimulating Hormone in Rat Granulosa Cells in *in Vivo* and *in Vitro*. *Endocrinology* **102**, 1275–1282 (1978).
4. Abubakar, A. S. Estrone and Estradiol Levels in the Ovarian Venous Blood from Rats During the Estrous Cycle and Pregnancy. *Biology of Reproduction* **5**, 297–307 (1971).
5. Thorneycroft, I. H. *i in*. The relation of serum 17-hydroxyprogesterone and 17 β -estradiol levels during the human menstrual cycle. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **111**, 947–951 (1971).
6. Woodruff, T. K. & Mather, J. P. Ihibin, activin and the female reproductive axis. *Annual Review of physiology* **57**, 219–244 (1995).
7. Findlay, J. K. An Update on the Roles of Inhibin, Activin and Follistatin as Local Regulators of Folliculogenesis. *Biology of Reproduction* **48**, 15–23 (1993).
8. Erickson, G. F. *i in*. The Effects of Insulin-Like Growth Factors -I and -II on Estradiol Production by Granulosa Cells of Polycystic Ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **70**, 894–902 (1990).
9. Gottshall, P. E. *i in*. Interleukin-1 inhibits follicle stimulating hormone-induced differentiation in rat granulosa cells *in Vitro*. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **149**, 502–509 (1987).
10. Alpizar, E. & Spicer, L. J. Effects of Interleukin-6 on proliferation and Follicle-Stimulating Hormone-induced Estradiol Production by Bovine Granulosa Cells *in Vitro*: Dependence on Size of Follicle. *Biology of Reproduction* **50**, 38–43 (1994).
11. Watanabe, H. *i in*. Concentration of interleukin-1 β correlates with prostaglandin E₂ and F_{2 α} in human pre-ovulatory follicular fluid. *Human Reproduction* **9**, 9–12 (1994).
12. Crespo, D., Geotz, F. W. & Planas, J. V. Luteinizing hormone induces ovulation via tumor necrosis factor α -dependent increase in prostaglandin F_{2 α} in non-mammalian vertebrate. *Scientific Reports* **5** (2015).
13. Brännström, M. *i in*. Rat ovary produces cytokines during ovulation. *Endocrinology* **140**, 2685–2695 (1994).
14. Brännström, M. *i in*. Effects of tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) on ovulation in the rat ovary. *Reproduction, Fertility and Development* **7**, 67–73 (1995).
15. Greenwald, G. S. Further Evidence for a Luteotropic Complex in the Hamster: Progesterone Determinations of Plasma and Corpora Lutea. *Endocrinology* **92**, 235–242 (1973).
16. Jones, D. S. C. & Flint, A. P. F. Concentrations of oxytocin-neurophysin prohormone mRNA in *corpora lutea* of sheep during the oestrous cycle and in early pregnancy. *Endocrinology* **117**, 409–414 (1988).
17. Invell, R. & Richter, D. The gene for the hypothalamic peptide hormone oxytocin is highly expressed in the bovine *corpus luteum*: biosynthesis, structure and sequence analysis. *The EMBO Journal* **3**, 2351–2354 (1984).
18. Bielańska-Osuchowska, Z. *Embriologia* (Państwowe Wydawnictwo Rolnicze i Leśne, Warszawa, 2001).
19. Sadler, T. W. *Langman's Medical Embryology* (Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins., Philadelphia, 2012).