

Rola prolaktyny w utrzymaniu ciąży u psów

Andrzej Max

Psy należą do zwierząt monoestralnych, wielopłodowych o owulacji spontanicznej i długich fazach czynności jajników: *prooestrus* (5–20 dni), *oestrus* (5–15 dni) i *dioestrus* (50–80 dni) oraz bardzo długiej, kilkumiesięcznej fazy nieczynności jajników – *anoestrus* (80–240 dni). Pomimo że brak jest u tego gatunku charakterystycznej dla zwierząt poliestralnych cyklicznej aktywności jajników, np. w okresach 21-dniowych, niektórzy autorzy łączą wszystkie cztery wymienione fazy, nazywając je cyklem rujowym (estralnym) lub jajnikowym, którego całkowita długość wynosi 160–370 dni (1). W aspekcie ciąży najbardziej interesująca jest faza lutealna – *dioestrus* (u psów zwana także *metoestrus*, chociaż u zwierząt poliestralnych te dwa terminy nie są jednoznaczne). W odróżnieniu od zwierząt poliestralnych, u których faza lutealna jest krótka i wynosi kilkanaście dni, a wydłuża się tylko przy zaistnieniu ciąży, u suk zarówno będących, jak i niebędących w ciąży ciążka żółte są czynne przez co najmniej kilkadziesiąt dni. Aby ciąża utrzymała się, konieczne jest odpowiednio wysokie stężenie progesteronu (P₄), którego źródłem w *dioestrus* są u psów – też w odróżnieniu od innych gatunków – tylko ciążka żółte. Progesteron jest hormonem niezbędnym dla rozwoju ciąży ze względu na jego biologiczne działanie. Przejawia się ono w stymulacji rozwoju gruczołów błony śluzowej macicy, utrzymaniu zamkniętej szyjki macicy, bloku progesteronowym *myometrium* (niewrażliwości na endogenne czynniki kurczące) i wspomaganiu mechanizmów immunosupresji, chroniących zarodki i płody przed układem immunologicznym matki. Do utrzymania ciąży do 45. dnia pożądane jest stężenie P₄ w granicach 10–20 ng/ml (31,8–63,6 nmol/l). Przed dniem 55. stężenie P₄ nie powinno spadać poniżej 4–5 ng/ml (2). Następnie utrzymuje się ono na poziomie powyżej 2 ng/ml (6,36 nmol/l) do czasu przedporodowej luteolizy, kiedy spada poniżej tej wartości granicznej. Niedobór progesteronu (hipoluteoidyzm) może stanowić przyczynę obumieralności zarodków i płodów. Konieczne jest zatem sprawne działanie mechanizmów utrzymujących wydzielniczość ciałek żółtych na niezbędnym poziomie. Do niedawna uważano, że to LH jest tym stymulatorem, podobnie jak u wielu innych gatunków zwierząt. Gonadotropina ta obok prolaktyny uchodziła za niezbędny czynnik luteotropowy u suk w fazie *dioestrus*, zarówno ciężarnych, jak i nieciężarnych (1). W świetle nowszych badań okazuje się, że w pierwszych tygodniach *dioestrus* ciążka żółte są niezależne od wpływu gonadotropowego i do ich utrzymania nie jest wymagane wsparcie ze strony przysadki. Uważa się, że w tym czasie czynnikiem wspierającym tkankę luteinową na drodze autokrynowej jest prostaglandyna E₂ produkowana miejscowo w ciałkach żółtych (3, 4). Następnie głównym czynnikiem luteotropowym staje się prolaktyna (PRL), która działa za pośrednictwem swoistych receptorów PRLr. Hormon luteotropowy (LH) odgrywa tu znacznie mniejszą rolę, co odróżnia psy od zwierząt poliestralnych, takich jak bydło, świnie, konie,

The role of prolactin in maintaining pregnancy in dogs

Max A.

The aim of this article was to present prolactin, the hormone secreted by the anterior pituitary, having positive influence on the gestation in dogs. In pregnant, as well as non-pregnant bitches, *diestrus* phase is associated with high blood progesterone concentration. This elevated progesterone level is necessary for the maintenance of gestation. During the first weeks, luteal support is provided by PGE₂. Later, prolactin is the main factor maintaining corpora lutea and their function. Prolactin concentration increases dynamically throughout the second half of pregnancy, toward parturition and early lactation. The suppression of prolactin in advanced gestation leads to dramatic decrease in progesterone concentration. Thus the anti-prolactin ergot derivatives of dopaminergic activity like bromocriptine and cabergoline, act as abortive drugs in dogs.

Keywords: diestrus, pregnancy, prolactin, abortion, dogs.

u których LH jest głównym czynnikiem luteotropowym (5). Eksperymentalne zablokowanie LH podczas ciąży u psów w okresie gonadotropino-zależnym nie spowodowało trwałego spadku stężenia progesteronu. Zatem u tego gatunku LH nie wpływa bezpośrednio na wydzielanie P₄, może natomiast w pewnym stopniu modyfikować wydzielanie prolaktyny (6). Jednocześnie uważa się, że PRL nie jest hormonem swoistym dla ciąży, ponieważ pewien wzrost jej stężenia obserwuje się także u suk nieciężarnych, szczególnie widoczny u wykazujących objawy ciąży urojonej (2, 7). Ciekawe też jest, że pomimo wysokiego stężenia prolaktyny i jej wsparcia luteotropowego, po pewnym czasie dochodzi jednak do przedporodowej luteolizy (i zakończenia ciąży), co jest uwarunkowane wzrostem stężenia PGF_{2α}, u psów produkowanej przez łożysko (5).

Prolaktyna jest jednołańcuchowym hormonem polipeptydowym, zbudowanym z blisko 200 aminokwasów. Jest wydzielana w przednim płacie przysadki przez wyspecjalizowane komórki – laktotrofy. Hormon jest uwalniany w sposób pulsacyjny. Główne wydzielanie PRL zachodzi w drugiej połowie fazy lutealnej, około miesiąca po owulacji zarówno u suk ciężarnych, jak i tych niebędących w ciąży. Prolaktyna stymuluje wydzielanie P₄ przez ciążka żółte (8). Podczas ciąży często obserwuje się wzrost stężenia P₄ po 25. dniu, co przypisuje się stymulującemu działaniu rosnącego stężenia PRL (1). Początek wydzielania prolaktyny na początku drugiej połowy ciąży (a także fazy lutealnej przy braku ciąży) zbiega się w czasie z rozpoczynającym się spadkiem stężenia progesteronu we krwi, który to spadek właśnie wydaje się pobudzać wydzielanie PRL (6). Już dawno wykazano, że nawet we wczesnej ciąży spadki stężenia P₄ skutkowały wzrostem stężenia PRL, co potwierdza relację między tymi hormonami (9).

Wydzielanie PRL jest stymulowane przez różne czynniki, w tym hormonalne, jak gonadoliberyna, tyreoliberyna, estrogeny, oksytocyna. Pewne peptydy

określa się jako peptydy uwalniające prolaktynę (PrRPs – prolactin releasing peptides) lub czynniki uwalniające prolaktynę (PRFs – prolactin releasing factors). Te ostatnie mają bezpośredni wpływ na laktotrofy. Jak dotąd nie zidentyfikowano substancji o typowym charakterze hormonu uwalniającego, czyli PRL-liberyny (10).

Na krótko przed wzrostem stężenia prolaktyny podwyższa się stężenie relaksyny (RLN) pochodzenia łożyskowego (u psów), którego najwyższą wartość notuje się około połowy ciąży, po czym pozostaje ono wysokie aż do porodu. Ten peptydowy hormon przez przebudowę tkanki łącznej przygotowuje organizm matki do porodu, powodując rozluźnienie aparatu więzadłowego miednicy i dróg rodnych. Niedawno wykazano ekspresję RLN w psich komórkach lutealnych podczas ciąży. Jednocześnie stwierdzono obecność RLN i jej receptorów w części gruczołowej przysadki, umiejscowionych w tej samej lokalizacji co laktotrofy, co może wskazywać na regulacyjną rolę relaksyny w wydzielaniu prolaktyny oraz innych hormonów przysadkowych (11).

Hamowanie wydzielania prolaktyny podlega wpływowi podwzgórza za pośrednictwem neuroprzekaznika – dopaminy, zwanej z tego względu czynnikiem hamującym prolaktynę (PIF – prolactin inhibiting factor). Dopamina przez swoje bezpośrednie działanie na laktotrofy, wiążąc się ze swoistymi receptorami ich błon komórkowych, wpływa hamująco na sekrecję PRL. Z kolei przeciwnie do dopaminy działa serotonina (12).

W pierwszej połowie *dioestrus* u suk nieciążarnych stężenie prolaktyny wynosi średnio około 4,5 ng/ml, a w drugiej połowie około 10 ng/ml. We wczesnej ciąży stężenie PRL utrzymuje się na poziomie podstawowym 1–5 ng/ml, chociaż niekiedy spotyka się jego wzrosty. W drugiej połowie ciąży zaznacza się stały wzrost do 50–60, a nawet 120 ng/ml w okresie okołoporodowym (9, 13, 14). Prolaktyna wraz z innymi hormonami, między innymi progesteronem i hormonem wzrostu, pobudza rozrost gruczołów sutkowych, a po porodzie warunkuje laktację, kiedy to stężenie PRL we krwi jeszcze wzrasta (pobudzone przez ssanie), osiągając maksimum we wczesnej laktacji. Hormon ten bierze także udział w przejawianiu instynktu macierzyńskiego.

W badaniach przeprowadzonych przez Kowalewskiego i wsp. (5) wykazano ekspresję receptorów dla prolaktyny w ciałkach żółtych zarówno suk ciężarnych, jak i nieciążarnych w fazie *dioestrus*. Przy braku ciąży najwyższą ekspresję wykazano w 15. dniu po owulacji, po czym następował jej stopniowy spadek aż do 2,1-krotnie mniejszej wartości w dniu 65. U suk ciężarnych najwyższą ekspresję PRLr stwierdzono w okresie przedimplantacyjnym (8.–12. dzień ciąży) oraz poimplantacyjnym (18.–25. dzień ciąży). Później następował spadek do wartości 2,4-krotnie mniejszej w czasie przedporodowej luteolizy. Pozostaje niewyjaśnione, czy obniżona ekspresja lub czynność PRLr pozostaje w związku przyczynowo-skutkowym z luteolizą i czy może być jej czynnikiem wyzwalającym, czy też skutkiem. Ponieważ jednak prolaktyna działa na komórki ciałek żółtych za pośrednictwem receptorów, to zmniejszenie ich puli, powodujące spadek wrażliwości na prolaktynę, może być jednym z czynników powodujących luteolizę. Wykazano ponadto ekspresję PRLr w kompartmentie maciczno-łożyskowym, także wysoce zależną od terminu. Najniższe wartości notowano

w okresie przedimplantacyjnym. Wraz z rozwojem ciąży i formowaniem się łożyska rosły one do wielkości maksymalnych w środkowej ciąży (35.–45. dzień), a spadek przedporodowy nie był statystycznie istotny. Zastosowanie blokera receptorów progesteronowych – aglepristonu w 40.–45. dniu ciąży spowodowało wyraźny spadek ekspresji PRLr zarówno w komórkach lutealnych, jak i w kompartmentie maciczno-łożyskowym. Autorzy sugerują, że u psów prolaktyna przez swoje receptory bierze udział w rozwoju łożyska oraz, podobnie jak u innych gatunków, może wpływać stymulująco na komórki wydzielnicze gruczołów macicznych, które to procesy warunkują prawidłowy przebieg ciąży.

Poronne działanie inhibitorów prolaktyny

Biorąc pod uwagę, że wysokie stężenie prolaktyny jest koniecznym warunkiem utrzymania się ciąży w jej drugiej połowie, zablokowanie działania PRL musi prowadzić do przedterminowego zakończenia ciąży i śmierci płodów. Od około 30. dnia po pokryciu psie ciałka żółte reagują na zahamowanie działania prolaktyny przez jej inhibitory (bromokryptyna, kabergolina, metergolina) trwałą regresją lutealną. Antyluteotropowe działanie inhibitorów prolaktyny wykorzystuje się więc u suk do przerywania ciąży w jej drugiej połowie. Powodują one spadek stężenia PRL, a w konsekwencji także progesteronu poniżej wartości koniecznej dla utrzymania ciąży (15).

Iniekcje bromokryptyny w dawce dziennej 0,1 mg/kg m.c. od 42. dnia ciąży przez 6 dni spowodowały spadek stężenia progesteronu do wartości poniżej 2 ng/ml i w rezultacie poronienie (16). Iniekcyjne podanie kabergoliny spowodowało wyraźny spadek najpierw stężenia PRL, a w ślad za nim także P4 u suk w środku fazy lutealnej, w ciąży i nieciążarnych. Potwierdza to istotne oddziaływanie luteotropowe prolaktyny. Odbywa się ono raczej drogą pośrednią, przez podtrzymanie zdolności funkcjonalnej ciałek żółtych, nie zaś przez bezpośrednią stymulację wydzielania progesteronu. Wykazano więc negatywny wpływ kabergoliny na stężenie P4 (17). Zastosowanie kabergoliny w późnej fazie lutealnej, tj. około 6.–7. tyg. ciąży w dawce 5 µg/kg m.c. przez 5 dni spowodowało spadek stężeń prolaktyny i progesteronu oraz poronienie (18). Połączenie kabergoliny (5 mg/kg m.c. dziennie doustnie) z analogiem PGF2α kloprostolem (1 mg/kg m.c. podskórnie co drugi dzień) dało efekt w postaci 100% resorpcji płodów, gdy podawanie preparatów rozpoczęto 27. dnia po kryciu i kontynuowano łącznie przez 5 dni (19). Skuteczne okazało się również skojarzone działanie metergoliny (0,4–0,5 mg/kg m.c. dwa razy dziennie) podawanej od 18.–20. dnia *dioestrus*. Przy braku efektu w czasie 5 dni kontynuowano postępowanie przez kolejne 3 dni. U jednej spośród 8 suk wystąpiło samoistne poronienie. U pozostałych 7 spowodowano je przy użyciu PGF2α (dinoprost w dawce 250 mg/kg m.c. dwa razy dziennie). Całkowite poronienie wystąpiło po średnio 4,8 iniekcjach prostaglandyny (20). Równie skuteczne było połączenie podawanej podskórnie kabergoliny w dawce dziennej 1,65 µg/kg m.c. z podawanym także podskórnie innym analogiem PGF2α – alfaprostolem w dawce dziennej 20 µg/kg m.c. przez 5 dni od 32. dnia po wylewie LH, co także zaowocowało 100% likwidacją ciąży (21).

Podsumowanie

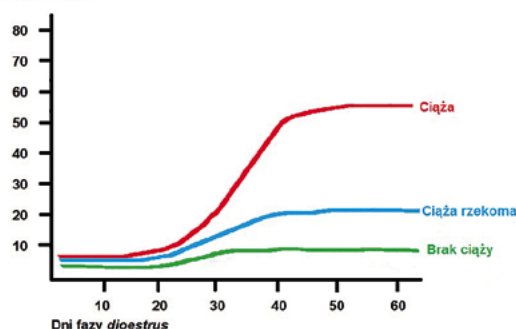
Stężenie prolaktyny rośnie podczas *dioestrus* u suk w ciąży i nieciążarnych, u tych drugich osiąga jednak dużo niższe wartości. Przy braku ciąży z jednocześnie wysokim stężeniem prolaktyny może się rozwinąć ciąża rzekoma. Schematycznie przedstawia to **rycina 1**. W jednym z badań stwierdzono, że u suk rasy chart afgański stężenie PRL przy objawach ciąży rzekomej wynosiło średnio 35,5 ng/ml, podczas gdy u suk bez tych objawów było znacznie niższe, a mianowicie 6,3 ng/ml (22). Obserwacje kliniczne na większej grupie zwierząt wykazały średnie stężenie PRL przy ciąży rzekomej 16,0 ng/ml w porównaniu z 2,9 ng/ml w grupie kontrolnej (23). Suki z objawami ciąży rzekomej pozostają bezspornie pod wpływem prolaktyny. Może się to jednak wiązać albo ze zwiększonym stężeniem tego hormonu albo może być wynikiem zwiększonej wrażliwości na PRL (24). Ciąża rzekoma może się też pojawić przy niskich stężeniach PRL, co jednak nie zawsze jest w pełni miarodajne z uwagi na pulsacyjne uwalnianie tego hormonu.

W drugiej połowie fazy lutealnej ciąży prolaktyna warunkuje utrzymanie się ciałek żółtych i odpowiednie stężenie progesteronu, działając jako gonadotropina. Ponadto PRL najprawdopodobniej wpływa na rozwój i funkcjonowanie łożyska, przyczyniając się również na tej drodze do utrzymania ciąży. Hipoprolaktynemia, czyli obniżone stężenie prolaktyny we krwi, jest rzadką przypadłością u ludzi i prawdopodobnie także u zwierząt. Może być skutkiem chorób lub niedoczynności samej przysadki albo zjawiskiem wtórnym wobec innych zaburzeń endokrynologicznych, jak np. niedoczynność tarczycy (25), choroby nerek, nowotwory. Przy tak znacznych dysfunkcjach płodność często bywa upośledzona, dlatego też trudne może być uzyskanie ciąży u takich zwierząt. Nie ma zatem opracowanych metod postępowania mających na celu uzupełnienie ewentualnych niedoborów PRL. Przy spadku stężenia progesteronu pozostaje więc jego uzupełnianie przez stosowanie egzogennych gestagenów (26). Natomiast w praktyce można wykorzystać działanie leków antyprolaktynowych jako środków poronnych w drugiej połowie ciąży. Należy przy tym pamiętać, aby unikać stosowania wszelkich środków poronnych w końcowej części ciąży, gdyż mogą one prowadzić do wypierania płodów żywych, ale z niedojrzałymi płucami i zwierzęta te giną z powodu niedotlenienia, co z humanitarnego punktu widzenia jest nie do zaakceptowania.

Piśmiennictwo

1. Concannon P.W.: Reproductive cycles of the domestic bitch. *Anim. Reprod. Sci.* 2010, doi:10.1016/j.anireprosci.2010.08.028.
2. Concannon P.W.: Understanding and monitoring canine pregnancy. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proc. 2005. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3854215&pid=11196&print=1>.
3. Kowalewski M.P., Mutembei H.M., Hoffmann B.: Canine prostaglandin E2 synthase (PGES) and its receptors (EP2 and EP4): expression in the corpus luteum during dioestrus. *Anim. Reprod. Sci.* 2008, **109**, 319–329.
4. Kowalewski M.P., Fox B., Gram A., Boos A., Reichler I.: Prostaglandin E2 functions as a luteotrophic factor in the dog. *Reproduction* 2013, **145**, 213–226.
5. Kowalewski M.P., Michel E., Gram A., Boos A., Guscetti F., Hoffmann B., Aslan S., Reichler I.: Luteal and placental function in the bitch: spatio-temporal changes in prolactin receptor (PRLr) expression at dioestrus, pregnancy and normal and induced parturition. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011, **9**, doi: 10.1186/1477-7827-9-109.

Prolaktyna ng/ml



Ryc. 1.

Stężenie prolaktyny podczas *dioestrus* u suk

6. Onclin K., Verstegen J.P., Concannon P.W.: Time-related changes in canine luteal regulation: in vivo effects of LH on progesterone and prolactin during pregnancy. *J. Reprod. Fertil.* 2000, **118**, 417–424.
7. Kooistra H.S., Okkens A.C.: Secretion of prolactin and growth hormone in relation to ovarian activity in the dog. *Reprod. Domest. Anim.* 2001, **36**, 115–119.
8. Rufo J.G., Gazzano A., Mariti C.: Prolactin in female domestic dogs: A mini-review. *M. J. Vetr.* 2016, **1**, 1–3.
9. Gräf K.-J.: Serum oestrogen, progesterone and prolactin concentrations in cyclic, pregnant and lactating beagle dogs. *J. Reprod. Fertil.* 1978, **52**, 9–14.
10. <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/prolactin-releasing-hormone>.
11. Nowak M., Boos A., Kowalewski M.P.: Luteal and hypophyseal expression of the canine relaxin (RLN) system during pregnancy: Implications for luteotropic function. *PLoS One* 2018, **24**, doi: 10.1371/journal.pone.0191374.
12. Fitzgerald P., Dinan T.G.: Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J. Psychopharmacol.* 2008, **22** (2 Suppl.), doi: 10.1177/0269216307087148.
13. De Coster R., Beckers J.F., Beerens D., De Mey J.: A homologous radioimmunoassay for canine prolactin: plasma levels during the reproductive cycle. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1983, **103**, 473–478.
14. Overgaauw P.A.M., Okkens A.C., Bevers M.M., Kortbeek L.M.: Incidence of patent *Toxocara* infection in bitches during the oestrus cycle. <https://dspace.library.uu.nl:8443/bitstream/handle/1874/255/66.pdf>.
15. Onclin K., Silva L.D., Donnay I., Verstegen J.P.: Luteotrophic action of prolactin in dogs and the effects of a dopamine agonist, cabergoline. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1993, **47**, 403–409.
16. Concannon P.W., Weinstein P., Whaley S., Frank D.: Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocriptine. *J. Reprod. Fertil.* 1987, **81**, 175–180.
17. Onclin K., Verstegen J.P.: In vivo investigation of luteal function in dogs: effects of cabergoline, a dopamine agonist, and prolactin on progesterone secretion during mid-pregnancy and -diestrus. *Domest. Anim. Endocrinol.* 1997, **14**, 25–38.
18. Post K., Evans L.E., Jöchle W.: Effects of prolactin suppression with cabergoline on the pregnancy of the bitch. *Theriogenology* 1988, **29**, 1233–1243.
19. Onclin K., Verstegen J.P.: Practical use of a combination of a dopamine agonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 1996, **37**, 211–216.
20. Gerstenberg C., Nöthling J.O.: The effects of metergoline combined with PGF2a treatment on luteal function and gestation in pregnant bitches. *Theriogenology* 1995, **44**, 649–659.
21. Onclin K., Silva L.D., Verstegen J.P.: Termination of unwanted pregnancy in dogs with the dopamine agonist, cabergoline, in combination with a synthetic analog of PGF2alpha, either cloprostenol or alphaprostol. *Theriogenology* 1995, **43**, 813–822.
22. Okkens A.C., Dieleman S.J., Kooistra H.S., Bevers M.M.: Plasma concentrations of prolactin in overtly pseudopregnant Afghan hounds and the effect of metergoline. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1997, **51**, 295–301.
23. Tsutsui T., Kirihara N., Hori T., Concannon P.W.: Plasma progesterone and prolactin concentrations in overtly pseudopregnant bitches: a clinical study. *Theriogenology* 2007, **67**, 1032–1038.
24. Feldman E.C., Nelson R.W.: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Third Edition, Saunders, St. Louis 2004, 809.
25. Diaz-Espíñeira M.M., Mol J.A., van den Ingh T.S., van der Vlugt-Meijer R.H., Rijnberk A., Kooistra H.S.: Functional and morphological changes in the adenohipophysis of dogs with induced primary hypothyroidism: loss of TSH hypersecretion, hypersomatotropism, hypoprolactinemia, and pituitary enlargement with transdifferentiation. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2008, **35**, 98–111.
26. Max A.: Poród odroczoney – cel i metody. *Magazyn Wet.* 2017, **26** (235), 39–43.

Dr hab. Andrzej Max, e-mail: max@t8.pl