

STRESZCZENIE

Ciało żółte (CL) jest przejściowym gruczołem wydzielania wewnętrznego, którego główną funkcją jest produkcja progesteronu (P4) niezbędnego dla utrzymania ciąży u wielu gatunków zwierząt. Podanie prostaglandyny ($\text{PGF}_{2\alpha}$) oraz jej analogów wywołuje regresję CL w środkowej- i późno-lutealnej fazie cyklu rujowego. Jednakże, CL była jest oporne na luteolityczne działanie tego eikozanoidu w fazie wczesno-lutealnej cyklu rujowego. Mechanizmy odpowiedzialne za różnorodne efekty działania $\text{PGF}_{2\alpha}$ podanej w różnych okresach rozwoju CL, jak również różnymi drogami nie są w pełni poznane. Dlatego celem badań było określenie roli $\text{PGF}_{2\alpha}$ podczas procesów odpowiedzialnych za rozwój (angiogeneza), funkcje wydzielnicze CL (steroidogeneza) i śmierć komórek CL u krowy w zależności od sposobu podania oraz dnia cyklu rujowego.

Materiał do badań stanowiły próby krwi oraz CL, pobrane od krów będących odpowiednio w 4 (grupa I) lub 10 (grupa II) dniu cyklu rujowego, którym podano $\text{PGF}_{2\alpha}$ w iniekcji bezpośrednio do CL oraz domięśniowo (*i.m.*). U zwierząt wykonywano pomiary przepływu krwi przez CL przy użyciu aparatu USG z funkcją Color Doppler. W osoczu krwi obwodowej oznaczono stężenie P4 metodą RIA oraz oksytocyny metodą EIA. W pobranej tkance CL oznaczono ekspresję na poziomie mRNA i białka czynników zaangażowanych w: (I) szlak angiogenezy; (II) szlak steroidogenezy; (III) szlaki śmierci komórkowej: apoptozy i nekroptozy (odpowiednio metodą Real Time PCR oraz Western Blotting i/lub immunohistochemicznie).

Wyniki przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej wykazują, że iniekcja $\text{PGF}_{2\alpha}$ bezpośrednio do CL działa luteotropowo indukując szlak steroidogenezy oraz powodując wzrost czynników sieci naczyniowej w 4 dniu cyklu rujowego. Lokalne działanie $\text{PGF}_{2\alpha}$ wywołuje luteolizę u krów w 10 dniu cyklu rujowego. Minimalną luteolityczną dawką $\text{PGF}_{2\alpha}$ w iniekcji bezpośrednio do CL jest 2,5 mg dinoprostu (stanowiąc 10% zalecanej dawki *i.m.*). W CL u krowy po raz pierwszy przedstawiono ekspresję białka deubikwitynazy (CYLD) i pseudo kinazy (MLKL), czynników zaangażowanych w proces śmierci komórkowej. Zarówno lokalne, jak i obwodowe działanie $\text{PGF}_{2\alpha}$ wywołało zmiany w ekspresji genów związanych ze szlakiem steroidogenezy i towarzyszącym im zaburzeniom w wydzielaniu P4 w osoczu krwi obwodowej u krów w 10 dniu cyklu rujowego, jednakże lokalne działanie $\text{PGF}_{2\alpha}$ spowodowało wcześniejsze zahamowanie wydzielania P4 w osoczu krwi obwodowej niż po działaniu obwodowym.

Podsumowując za luteolityczne działanie $\text{PGF}_{2\alpha}$ na CL krowy mogą odpowiadać przede wszystkim lokalne (auto-parakryne) mechanizmy w CL. W fazie wczesno-lutealnej cyklu rujowego, $\text{PGF}_{2\alpha}$ działając lokalnie w CL może odgrywać funkcję luteotropową, pobudzać steroidogenezę, rozwój unaczynienia CL poprzez stymulację czynników angiogenetycznych, jednocześnie hamując mechanizmy odpowiedzialne za śmierć komórek. W fazie środkowo-lutealnej cyklu rujowego niezależnie od sposobu działania $\text{PGF}_{2\alpha}$ indukuje kaskadę luteolityczną doprowadzając do zahamowania steroidogenezy (luteoliza funkcjonalna) i indukcji śmierci komórek w procesie apoptozy i nekroptozy (luteoliza strukturalna). Intensywność działania luteolitycznego zależy od drogi podania $\text{PGF}_{2\alpha}$.