EFFECT OF OXYTOCIN AND BROMOCRIPTINE

ON CORPORA LUTEA AND PSEUDOPREGNANCY IN MICE

N. A. S. AL- Khadi, A. S. AL- Janabi and A. A. J. Flaih.
Department of Physiology, College of Veterinary Medicine,
University of Baghdad.

SUMMARY

Oxytocin adminstered on the fifth day of pseudopregnancy daily at a dose of 200 mU for 4 days, caused an extension in pseudopregnancy length. Concomitant adminstration of bromocriptine (10 mg) caused reduction in pseudopregnancy length. Ovarian and uterine changes associated with oxytocin adminstration included: an increase in weight and percentage of active corpora lutea in animals sacrificed 48 and 72 hours post treatment.

14. Tan, G.J.S., Tweedale, R. and Biggs, J.S.G. (1982b). Effects of oxytocin on the bovine corpus luteum of early pregnancy. J. Reprod. Fert. 66:75-78.

16. Redmond, A.F. and Pepe, G.J. (1986). Uterine progesterone metabolism during early pseudopregnancy in the rat. Biol. Reprod. 35: 949-955.

17. Al-Janabi, A.S. and Yousif, W.H. (1987). Changes in ovarian function associated with oxytocin injection to immature rate. Ann. Rech. Vet. 18:58-61.

15. Wathes, D.C. (1984). Possible actions of gonadal oxytocin and vasopressin. J. Reprod. Fert. 71:315-345.

5. Hansel, W. and Wagner, W.C. (1960). Luteal inhibition in the boving as a result of oxytocin injection, uterine dilatation and intra uterine infusion of seminal and preputial fluids. J. Dairy Sci. 43:796-805.

6. Anderson, L.L., Bowerman, A.M. and Melampy, R.M. (1965). Oxytocin on ovarian function in cycling and hysterectomized heifers. J. Anim. Sci. 24: 964-968.

7. Flint, A.P.F., Mitchell, M.D. and Sheldrick, E.L. (1979). Delayed luteal regression in ewes immunized against oxytocin. J. Physiol. 269: 85-86.

8. Snedecor, G.W. and Cochran, W.G. (1967). Statistical methods. 6th edition. The Iowa State College Press, Ames, Iowa.

9. Hilliard, J. (1973). Corpus luteum function in guinea pigs, hamesters, rats, mice and rabbits. Biol. Reprod. 8:203-221.

10. Nalbandov, A.V. (1976). Reproductive physiology of mammals and birds. 3rd edition. Freeman and company, San Fransisco.

11. Garland, H.O., Atherton, J.C., Baylis, C., Morgan, M.R.A. and Milne, C.M. (1987). Hormones profiles for progesterone, and oestradiol, prolactin, plasma renin activity, aldosterone and corticosterone during pregnancy and pseudopregnancy in two strains of rats: correlation with renal studies. J. Endocrinol. 113: 435-444.

12. Thorner, M.O., Fluckiger, E. and Clane, D.B. (1980) Bromocriptine, a clinical and pharmacological review. Raven Press, New York.

13. Tan, G.J.S., Tweedale, R. and Biggs, J.S.G. (1982a). Oxytocin may play a role in the control of the human corpus luteum. J. Endocrinol. 95: 65-70.

يؤثر مباشرة على خلايا الجسم الأصفر لتعزيز افراز البروجستيرون (١٣و١٤). ويعتقد بعض الباحثين ان كمية التأثير هذه تتلخص بتحفيزه للأنزيمات المسؤولة عن صنع الهرمونات الستيرويدية في المبيض وتثبيط تحول البروجستيرون المنتج من الخلايا القرابية الى اندروجينات وبالتالي زيادة الانتاج الكلي لهرمون البروجستيرون (١٥). ويتضمن هذا التأثير ايضاً مساهمة الأوكسي توسين المخلق في المبيض (١٥).

اما بالنسبة الى التغيرات الرحيمه فان الزيادة المعنوية الحاصلة في وزن الرحم بعد ٤٨ و ٧٢ ساعة من الحقن (جدول رقم ٢) يمكن ان تفسر على اساس انها نتجت عن الزيادة المعنوية الحاصلة في سمك الجدار العضلي للفئران المحقونة (جدول رقم ٤). ولما كان نمو مختلف طبقات الرحم خاصة الجزء العضلي منها يتنظم بشكل اساسي بهرموني البرجستيرون والأستروجين (١٠و١٦)، وان هرمون الاوكسي توسين يسبب زيادة في افراز الأستروجين في الجرذان (١٧) وبناء على ذلك يمكن الأفتراض بأن الأوكسي توسين في دراستنا هذه سبب ليس فقط زيادة في افراز البروجستيرون وانما في الاستروجين ايضاً.

ان اجراء دراسات اخرى مستقبلاً يتم فيها تعيين مستويات مختلف الهرمونات المعنية يمكن ان يساهم في توضيح مسارات تأثير الأوكسي توسين.

REFERENCES

1. Sheldrick, E.L. and Flint, A.P.F. (1981). Circulating concentrations of oxytocin during the estrus cycle and early pregnancy in sheep. Prostaglandins. 22: 631-636.

2. Wathes, D.C. and Swann, R.W. (1982). Is oxytocin an ovarian hormone? Nature (London). 297: 255-227.

3. Harrison, L.M., Kenny, N. and Niswender, G.D. (1987). Progesterone production, LH receptors and oxytocin secretion by ovine luteal cell types on days 6, 10 and 15 of the oestrus cycle and day 25 of pregnancy. J. Reprod. Fert. 79: 539-548.

4. Schams, D., Kruip, Th. A.M. and Koll, B. (1985). Oxytocin determination in steroid production tissues and in vitro production in ovarian follicles. Acta Endocrinol. (Copenh.). 109: 530-536.

جدول رقم (٤). تأثير حقن الأوكسي توسين بجرعة ٢٠٠ ملي يونت ابتداء من اليوم الخامس من الحمل الكاذب على بعض مكونات جدار الرحم للفئران المقتولة بمواعيد مختلفة بعد الحقن.

الفترة	المعاملة	سمك طبقات الرحم/ مايكرون		
		ارتفاع الخلايا المبطنة للرحم	بطانة الرحم	الجدار العضلي
حقن لمدة ٢٤ ساعة	سيطرة	١ر٦٠٠ + ١٢٩ر٠	٢٢ر٨٤٦ + ١ر٢٥٢	٧ر٨٥٨ + ١٤٠ر٠
	هرمون	٢ر٠٤٨ a + ٢٨٢ر٠	٢١١ر٢٨ a + ٣ر١٩٦	٦ر٧١٣ a + ٧٤٦ر٠*
حقن لمدة ٤٨ ساعة	سيطرة	١ر٣٣٨ + ١٩٣ر٠	٢٣ر٦٧٩ + ١ر٤٠٢	٧ر٨٥٣ + ٧١٠ر٠
	هرمون	١ر٣٤٤ b + ٠٥٠ر٠	٢٦ر٤٦١ a + ١ر٦٩٤	٩ر٧١١ a + ٥١١ر٠*
حقن لمدة ٧٢ ساعة	سيطرة	١ر٦٩٢ + ١٣١ر٠	٢١ر١١٨ + ٢ر٤٠٢	٨ر١٦٠ + ٢١٩ر٠
	هرمون	٢ر٣٧٨ A + ٢٨١ر٠*	٢٦ر٤٣٩ a + ٢ر١٨١	١١ر٣٨٩ a + ٩٦٥ر٠**

تمثل القيم معدل السمك + الخطأ القياسي.

* فرق معنوي عند مستوى ٠٥ر٠ لمقارنة الأختبار مع السيطرة (ضمن الفترة الواحدة).

** فرق معنوي عند مستوى ٠١ر٠ لمقارنة الأختبار مع السيطرة (ضمن الفترة الواحدة).

b,a عموديا: فرق معنوي عند مستوى ٠٥ر٠ لمقارنة مجاميع الأختبار مع بعضها البعض.

A عموديا: فرق معنوي بمستوى ٠١ر٠ لمقارنة مجاميع الأختبار مع بعضها البعض.

٢- الأرحام: نتج عن حقن هرمون الأوكسي توسين زيادة معنوية (أ<٠,٠٥) في ارتفاع الخلايا المبطنة للرحم بعد ٧٢ ساعة فقط من الحقن بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (جدول رقم ٤). أما مقارنة المجاميع المحقونة بالهرمون مع بعضها البعض فقد سجل فرق معنوي (أ<٠,٠١) في الحيوانات المقتولة بعد ٧٢ ساعة بالمقارنة مع مجموعة ٤٨ ساعة وانخفاض معنوي (أ<٠,٠٥) في المجموعة التي قتلت بعد ٤٨ ساعة بالمقارنة مع مجموعة ٢٤ ساعة (جدول رقم٤) ولم تسجل مثل هذه الفروقات في مجاميع السيطرة. لم تسجل اي تغييرات واضحة في سمك بطانة الرحم في كافة المجاميع المحقونة بالهرمون او السيطرة، بينما حصل ارتفاع معنوي في سمك عضل الرحم في الفئران المحقونة بالهرمون لمدة ٢٤ و٤٨ ساعة على التوالي وعلى مستوى ٠,٠١ للمجموعة المحقونة لمدة ٧٢ ساعة. ولم تسجل اية فروقات مابين مجاميع الأختبار والسيطرة عند مقارنتها مع بعضها البعض.

المناقشة

ان الزيادة المعنوية الحاصلة في طول فترة الحمل الكاذب في الفئران المحقونة بهرمون الأوكسي توسين (جدول رقم ١) يمكن ان تكون قد نتجت على اساس ان الهرمون المحقون ربما سبب زيادة في افراز عامل او عوامل ساندة للجسم الأصفر. ولما كان هرمون البرولاكتين المفرز من الفص الأمامي للغدة النخامية هو احد هذه العوامل المعروفة في الفئران والجرذان (٩و١٠و١١) اذن يمكن الأفتراض بأن هذه الزيادة في طول هذه الفترة كان احد اسبابها تحفيز افراز البرولاكتين. ويؤيد هذا الأفتراض نتائج البحث الأخرى والمتضمنة الأنخفاض المعنوي الحاصل في طول فترة الحمل الكاذب في المجموعة المحقونة بالبروموكربتين مع الأوكسي توسين، اذ ان من المعلوم بأن البروموكربتين من المواد المثبطة وبشكل متخصص لأفراز البرولاكتين (١٢). أما الأفتراض الثاني فان الزيادة في طول الفترة نجمت عن تحفيز الهرمون اللوتيني (LH) والذي يلعب دوراً مهماً ايضاً في ديمومة الجسم الأصفر (١٠). وبغض النظر عن ترجيح أي من الأحتمالين او كلاهما معاً، فأن النتائج الأخرى للبحث تؤكد بأن الأوكسي توسين المحقون قد ادى الى تقديم اسناد واضح للأجسام الصفر فلقد ازداد وزن المبيض في الفئران المحقونة معنوياً (جدول رقم ٢) بعد ٧٢ ساعة من الحقن ورافق ذلك زيادة معنوية في النسبة المئوية للأجسام الصفر الفعالة مع انخفاض معنوي في الأجسام الغير فعّالة بعد ٤٨ و٧٢ ساعة الحقن (جدول رقم٣). بألأضافة الى التأثير المركزي للأوكسي توسين على افراز الهرمونات النخامية (البرولاكتين والهرمون اللوتيني) اشارت دراسات اخرى الى انه

جدول رقم (٣). تأثير حقن الأوكسي توسين بجرعة ٢٠٠ ملي يونت ابتداء من اليوم الخامس من الحمل الكاذب على النسب المئوية للأجسام الصفر الفعّالة والمتحللة في الفئران المقتولة بمواعيد مختلفة بعد الحقن.

الفترة	المعاملة	النسب المئوية للأجسام الصفر	
		الفعّالة	المتحللة
حقن لمدة ٢٤ ساعة	سيطرة	٢٤ر٠٤٣ + ٦ر٧٨١	٧٥ر٩٥٠ + ٦ر٧٧٩
	هرمون	٢٢ر٨٥٣A + ٣ر٣٩٧	٧٧ر١٣٩A + ٣ر٣٩٦
حقن لمدة ٤٨ ساعة	سيطرة	١٨ر٧١٧ + ٥ر٦١٧	٨١ر٢٧٩ + ٥ر٦١٦
	هرمون	٥٦ر٩٩٧B + ٧ر١٩٥*	٤٢ر٩٩٨B + ٧ر١٩٤*
حقن لمدة ٧٢ساعة	سيطرة	١٧ر٠٧٣ + ٠ر٩٢٧	٧٢ر٩١٧ + ٩ر٩٣٩
	هرمون	٧٠ر٦٤٩B + ٥ر٨٣٠*	٢٩ر٤٣٤B + ٥ر٨٣٢*

تمثل القيم معدل النسب المئوية + الخطأ القياسي.

حسبت القيم على اساس عدد الأجسام الصفر الفعّالة والمتحللة في كل مجموعة / العدد الكلي للأجسام الصفر في المجموعة x ١٠٠.

* فرق معنوي عند مستوى ٠ر٠١ لمقارنة الأختبار مع السيطرة (ضمن الفترة الواحدة). تمثل B,A عموديا* : فرق معنوي عند مستوى ٠ر٠١ لمقارنة مجاميع الأختبار مع بعضها البعض.

جدول رقم (٢). تأثير حقن الأوكسي توسين في اليوم الخامس من الحمل الكاذب بجرعة ٢٠٠ ملي يونت على وزن كل من المبيض والرحم في الفئران والمقتولة بمواعيد مختلفة بعد الحقن.

الفترة	المعاملة	وزن العضو ملغم/١٠ غم من وزن الجسم	
		المبيض	الرحم
حقن لمدة ٢٤ ساعة	سيطرة	٠ر٤٣٧ + ٤ر٣٢٨	٣٢ر٥٣٩ + ٣ر٤١٣
	هرمون	٠ر٣٣٦ + ٤ر٧٤٨	٣٩ر١٠٧ + ١ر٦٤٦
حقن لمدة ٤٨ ساعة	سيطرة	٠ر٧٧٦ + ٤ر٥٦٢	٣٠ر٠٠٨ + ٢ر٧٠٢
	هرمون	٠ر٥٥٩ + ٥ر٦٣٢	٣٩ر٣٠٢ + ١ر٨٥٩*
حقن لمدة ٧٢ ساعة	سيطرة	٠ر٢٩٣ + ٤ر٥٤٦	٣٣ر٦٢٥ + ٢ر٦٩٧
	هرمون	٠ر١٤٤* + ٦ر٢٦٣	٤٥ر٤٢٤ + ٢ر٤٢٠**

تمثل القيم معدل وزن العضو+ الخطأ القياسي.

* فرق معنوي عند مستوى ٠ر٠٥ لمقارنة الاختبار مع السيطرة (ضمن الفترة الواحدة)

** فرق معنوي عند مستوى ٠ر٠١ لمقارنة الاختبار مع السيطرة (ضمن الفترة الواحدة).

جدول رقم (١). تأثير الأوكسي توسين بجرعة ٢٠٠ ملي يونت والبروموكربتين بجرعة ١٠ مايكرو غرام على معدل طول فترة الحمل الكاذب في الفئران.

المجاميع	يوم الحقن	طول فترة الحمل الكاذب/يوم
سيطرة (غير محقونة)	-	٠ر٣١٦ + ١١ر٠٠
سيطرة (محقونة بالمحلول الفلسجي	٥	٠ر٣٨٠ + ١١ر٢٠*
اوكسي توسين (٢٠٠ ملي يونت)	٥	٠ر٦٢٩ + ١٤ر٧٥A*
بروموكربتين (١٠ مايكرو غرام)	٥	٠ر٣٢١ + ٩ر٠٠B*

تمثل القيم معدل طول فترة الحمل الكاذب + الخطأ القياسي.

* فرق معنوي عند مستوى ٠ر٠٠١ لمقارنة مجموعة الاختبار مع السيطرة (ضمن الفترة الواحدة). AوB: فرق معنوي عند مستوى ٠ر٠٠١ لمقارنة مجاميع الاختبار مع بعضها البعض.

+ تم الحقن لمدة اربعة ايام ابتداء من اليوم الخامس من الحمل الكاذب.

اما الرحم فقد حضرت منه مقاطع عرضية بمعدل ٢٥-٣٠ مقطعا متسلسلا من الرحم الواحد. تمت دراسة الاعداد الكلية لكل من: الأجسام الصفر الفعالة والمتحللة، الجريبات المبيضية ذات التجويف (السليمة منها والمتحللة) لأستخراج النسب المئوية لكل منها. كما تم قياس ارتفاع الخلايا المبطنة للرحم فضلا عن سمك كل من بطانته والعضلات الموجودة في جدرانه. حللت النتائج احصائيا باستخدام كل من اختبار ف واختبار ت واختبار اقل فرق معنوي F-test, t-test and L.S.D. استنادا الى سنديكور وكوجران (٨).

النتائج

اولا- التأثير على طول فترة الحمل الكاذب

ادى حقن الأوكسي توسين بالجرعة المستخدمة الى زيادة معنوية جدا (أ<٠,٠١ر٠) في طول فترة الحمل بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (جدول رقم١) حيث ازداد معدلها من ٢ر١١ يوما في مجموعة السيطرة الى ٧٥ر١٤ يوما في الحيوانات المحقونة بالهرمون وعند اعطاء البروموكربتين الى الحيوانات المحقونة بالهرمون حمل انخفاضا معنويا (أ<٠,٠١ر٠) في طول الفترة.

ثانيا- التغييرات الوزنية في المبايض والأرحام

يتضح من الجدول رقم (٢) زيادة واضحة في اوزان مبايض الحيوانات المحقونة بالهرمون والتي قتلت بعد ٤٨ ساعة من بداية الحقن وكانت هذه الزيادة معنوية (أ<٠,٠٥ر٠) بعد ٧٢ ساعة من الحقن بالمقارنة مع حيوانات السيطرة. أما بالنسبة الى اوزان الأرحام فقد كانت الزيادة معنوية (أ<٠,٠٥ر٠ وأ<٠,١ر٠) بعد ٤٨ ساعة من الحقن على التوالي.

ثالثا- التغييرات النسيجية

١- المبايض: يبين جدول رقم (٣) عدم وجود فرق معنوي في معدل النسب المئوية للأجسام الصفر الفعالة والمتحللة في الفئران المحقونة بالهرمون بالمقارنة مع السيطرة بعد ٢٤ ساعة من الحقن. أما في الفئران المقتولة بعد ٤٨ و٧٢ ساعة من الحقن فقد حصل ارتفاع معنوي (أ <٠,١ر٠) في النسبة المئوية للأجسام الصفر الفعّالة رافقه انخفاض معنوي وبنفس الدرجة للنسبة المئوية للأجسام الصفر المتحللة. وعند مقارنة الحيوانات المحقونة بالهرمون مع بعضها البعض لوحظ ان هنالك زيادة معنوية (أ<٠,١ر٠) في النسبة المئوية للأجسام الصفر الفعالة وانخفاض بنفس النسبة في الأجسام المتحللة في الحيوانات التي قتلت بعد ٤٨و٧٢ ساعة على التوالي مقارنة مع مع مجموعة ٢٤ ساعة ولم يلاحظ مثل هذا الاختلاف بين مجاميع السيطرة.

المواد وطرائق العمل

اجريت التجارب على فئران سويسرية بيضاء White Swiss mice (من مركز تربية الحيوانات المختبرية - كلية الطب - جامعة بغداد)، تمت تربيتها واكثارها في بيت الحيوانات المختبرية التابع لفرع الفسلجة - كلية الطب البيطري - العامرية. وضعت الحيوانات داخل غرفة مكيفة الهواء (٢٠-٢٤م°) واستعمل نظام اضاءة ثابت (١٤ ساعة ضوء و ١٠ ساعة ظلام) وتبدأ الاضاءة عند الساعة السادسة صباحا. اعطيت الفئران وبشكل حر ad libitum كلا من الماء والعليقة الخاصة بالفئران المجهزة من قبل معمل العطيفية للعلف الحيواني. عند بلوغ الحيوانات ٨-٩ اسبوع من العمر اخذت منها مسحات مهبلية يوميا واستبعدت الحيوانات التي لم تظهر دورتي شبق منتظمتين متتاليتين. احدث حمل كاذب في الحيوانات المتبقية وذلك بوضعها وهي في الطور المهيء للشبق proestrus مع ذكور معقودة الأسهر vasoectomized حتى صباح اليوم التالي وبمعدل ٢ انثى للذكر. اعتبر وجود السدادة المهبلية في مهبل الحيوان أو في القفص مؤشرا° لحصول التزاوج واصبح هذا اليوم اول ايام الحمل الكاذب. استمر أخذ المسحات المهبلية يوميا° للتأكد من استمرار الحمل الكاذب. قسمت الفئران عند اليوم الخامس الى ثلاث مجاميع:

١- المجموعة الأولى حقنت بهرمون الأوكسي توسين يوميا بجرعة ٢٠٠٠ ملي يونت وقتلت بمعدل ٥ يوميا° بعد ٢٤ و ٤٨ و ٧٢ ساعة من الحقن.

٢- المجموعة الثانية حقنت بنفس الجرعة من الأوكسي توسين لمدة اربعة ايام مع مادة البروموكربتين (Bromocriptine) * ١٠ مايكروغرام وتركت الى نهاية الحمل الكاذب.

٣- المجموعة الثالثة وهي مجاميع سيطرة رافقت حيوانات التجارب وحقنت بالمحلول الملحي الفسلجي. اضافة الى مجموعة سيطرة اخرى تركت الى نهاية الحمل لكاذب دون حقن. اعطيت كافة المواد المحقونة تحت الجلد وبمعدل جرعتين متساويتين يوميا (صباحا وبعد الظهر).

تم اخذ اوزان الحيوانات مباشرة بعد قتلها واستخراج كل من المبايض والارحام لتعيين اوزانها ولتثبيتها بمحلول بوين Bouin's Solution لغرض تحضير مقاطع نسيجية منها (٥ مايكرون). تم تقطيع المبيض باكمله على هيئة مقاطع متسلسلة

---

* Sandoz AG, Basel, Switzerland.

تأثير الأوكسي توسين والبروموكربتين على بناء الأجسام الصفراء والحمل الكاذب في الفئران

نجدت علي القاضي وعدنان صالح الجنابي وعامرعبد الجبارفليح
فرع الفلسجة - كلية الطب البيطري-جامعة بغداد

الخلاصة

نتج عن حقن الأوكسي توسين بجرعة ٢٠٠ ملي يونت زيادة معنوية (أ < ٠,٠٠١) في طول فترة الحمل الكاذب للفئران عند حقنه لمدة اربعة ايام متتالية ابتداء من اليوم الخامس منه. وعند حقن مادة البروموكربتين (١٠ مايكروغرام) لمجموعة من هذه الفئران حصل انخفاض معنوي (أ<٠,٠٠١) في طول الفترة. واظهرت دراسة المبايض والأرحام وجود زيادة معنوية في كل من الوزن (أ< ٠,٠٥) والنسبة المئوية للأجسام الصفر الفعالة (أ<٠,٠١) في الحيوانات المحقونة بالهرمون والمقتولة بعد ٤٨ و٧٢ ساعة من الحقن.

المقدمة

اثبتت الدراسات الحديثة ان هرمون الأوكسي توسين لايتم تخليقه فقط في منطقة تحت المهاد وانما في مناطق اخرى في الجسم خاصة المناسل، فقد اشار بعض الباحثون (١و٢و٣) الى انه يخلق في المبايض اما شيمز وجماعته (٤) فأشاروا الى تخليق الأوكسي توسين في الذكر ايضا* من لدن الخصى والبروستات والحويصلة المنوية للثيران بالاضافة الى قشرة الغدة الكظرية للأبقار والثيران. ولايعرف بالضبط وظيفة الهرمون المفرز من هذه الغدد. وقد اشارت بعض الدراسات القديمة الى انه يسبب زيادة واضحة في وزن المبيض في الأبقار (٥) والى اختزال الدورة الوداقية في العجلات (٦) او اطالتها عند التمنيع ضده في النعاج (٧) وذلك من خلال التأثير بشكل اساسي على فعالية الأجسام الصفر.

ولغرض التعرف وبشكل اكثر وضوحا* على طبيعة تأثير الهرمون على فعالية الأجسام الصفر فقد اجريت هذه الدراسة والتي استخدمت فيها فئران استحدث فيها حمل كاذب لغرض اطالة عمر الأجسام الصفر ودراسة حقن الهرمون عليها.