

## ZASTOSOWANIE LEKÓW HORMONALNYCH W ROZRODZIE KONI

Wojciech Barański

Katedra Rozrodu Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

**P**rowadzenie rozrodu u koni ma na celu uzyskanie pojedynczej ciąży zakończonej porodem żywego płodu. Jakakolwiek ingerencja terapeutyczna związana z funkcjami rozrodczymi wynika z fizjologii rozrodu zwierząt, a stosowanie leków musi uwzględniać specyfikę gatunkową rozrodu oraz użytkowanie zwierząt. Klacze są sezonowo poliestralne i wykazują silniejszą cykliczność wraz z wydłużającym się dniem świetlnym. Czas trwania rui średnio wynosi 5-7 dni, choć na początku sezonu mogą być znacznie dłuższe i nie zakończone owulacją. Owulacja następuje 24-48h przed końcem rui i charakterystyczna dla tego gatunku jest obecność dużego pęcherzyka jajnikowego (średnica około 35mm) na początku rui, dodatkowo widoczny powinien być obrzęk *endometrium* oraz rozluźniona szyjka macicy.

Cykl rujowy (jajnikowy) to okres pomiędzy dwoma następującymi po sobie owulacjami i składa się z dwóch faz, czyli dłuższej trwającej lutealnej i krótszej – pęcherzykowej. W fazie pęcherzykowej główną strukturą jajnika jest pęcherzyk dominujący produkujący estrogeny, natomiast fazę lutealną cechuje obecność ciała żółtego, produkującego progesteron. Podstawa regulacji hormonalnej cyklu jajnikowego u opisywanych gatunków zwierząt obejmuje prawidłowe działanie osi podwzgórze – przysadka – jajnik w połączeniu z macicą. Czynnikiem łączącymi narządy są hormony produkowane przez opisane struktury, które poprzez sprzężenia zwrotne wpływają i regulują zmiany oraz aktywność układu rozrodczego. Podwzgórze produkuje gonadoliberynę

(GnRH) wpływającą na syntezę i wydzielanie hormonów z przysadki mózkowej: hormonu folikulotropowego (FSH) oraz hormonu luteotropowego (LH). Docierając do jajników wpływają one na rozwój pęcherzyków jajnikowych i tworzenie się ciała żółtego w zależności od dnia cyklu lub obecności zarodka w macicy. W przypadku, gdy zwierzę nie jest w ciąży, błona śluzowa macicy wydziela do układu krwionośnego i limfatycznego prostaglandynę  $F_{2\alpha}$ , której rola polega na likwidacji ciała żółtego, natomiast w przypadku obecności zarodka w macicy ta aktywność musi zostać zablokowana, inaczej może prowadzić do śmierci zarodkowej.

### Zastosowanie prostaglandyny $F_{2\alpha}$

U klaczy wskazaniami do podania prostaglandyny  $F_{2\alpha}$  są likwidacja ciała żółtego w celu wywołania rui, usunięcie zarodka z macicy we wczesnym okresie ciąży oraz wspomaganie terapii ropomacicza przy obecnym ciałku żółtym.

W rozrodzie koni stosujemy zarówno preparaty zawierające naturalną prostaglandynę, jak i analogi. Przedstawicielem pierwszej grupy jest dinprost, natomiast wśród analogów stosowane są luprostiol i kloprostenol. Dinprost wykazuje silne działanie luteolityczne oraz kurczące mięśniówkę macicy, przy zaznaczonych objawach ubocznych w postaci silnego pocenia się, przyspieszonej akcji serca oraz lekkich, przemijających objawów kolikowych. Zalecana dawka to 5mg na zwierzę, choć prowadzono badania z wykorzystaniem zarówno niższych (1mg), jak i wyższych (10mg) dawek. Badania prowadzone z wykorzystaniem luprostiolu

wskazywały na jego wyższą skuteczność w wywoływaniu rui w porównaniu do kloprostenolu, nie ma jednak pewności czy jest to wyłącznie efekt działania tego preparatu czy także wyższej dawki (3). Kloprostenol występuje w postaci dwóch enancjomerów (D- i L-forma) przy czym tylko forma D łączy się z receptorami w ciałku żółtym i *myometrium* (9). W związku z tym zjawiskiem w preparatach leczniczych występuje tylko ta jedna forma lub ich mieszanina. Analogi generalnie charakteryzują się wzmożeniem działania luteolitycznego, ograniczonym występowaniem objawów ubocznych oraz ograniczeniem podawanej dawki. Wspomniane objawy uboczne dotyczą przyspieszenia akcji serca, wzrostu liczby oddechów, zwiększonej potliwości oraz występowania lekkich, przemijających objawów kolikowych.

Prowadzenie rozrodu u klaczy ma na celu wywołanie rui, którą będzie można wykorzystać do unasienniania lub naturalnego krycia. W związku z tym, jeżeli jajniki wróciły do swojej cyklicznej aktywności, na jajniku przez dłuższą część cyklu rujowego obecne jest ciało żółte. W takiej sytuacji podanie  $PGF_{2\alpha}$  spowoduje rozpoczęcie luteolizy i zapoczątkuje pojawienie się rui. Należy pamiętać, że ciało żółte nie jest wrażliwe na prostaglandynę cały czas, mianowicie przez pierwsze 5 dni po owulacji podanie leku może nie wywołać reakcji lub luteoliza będzie niepełna. Iniekcja pod koniec fazy lutealnej może się pokrywać z naturalnym, fizjologicznym wydzielaniem tego hormonu i pojawi się naturalna ruja. W zależności od wielkości pęcherzyka obecnego w czasie podania  $PGF_{2\alpha}$  ruja pojawi się po 3-5 dniach.

## Use of hormonal drugs in equine reproduction

The article discusses pharmacological methods of supporting equine reproduction to achieve a successful pregnancy. The primary tool is prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , used to induce estrus, terminate early pregnancy, and support the treatment of pyometra. Human chorionic gonadotropin (hCG) and GnRH analogs, such as buserelin or deslorelin, are most commonly used to induce ovulation. The author points out the problem of decreasing response to hCG with repeated administration, which makes GnRH analogs an important alternative. The text also addresses the use of progestagens (e.g., altrenogest) for cycle synchronization and maintaining high-risk pregnancies. Proper selection of these drugs allows for precise management of the mare's breeding season while maintaining economic efficiency.

**Keywords:** equine reproduction, prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , ovulation, mare, hCG, luteolysis.

Kolejnym wskazaniem do jej zastosowania jest terminacja ciąży, przy czym możliwe jest to tylko w bardzo wczesnym okresie, gdy progesteron pochodzący z ciała żółtego jest podstawowym hormonem utrzymującym ciążę. Badania wskazują, że jednorazowe podanie standardowej dawki  $PGF_{2\alpha}$  w ciągu pierwszych 4 tygodni ciąży jest skuteczne (7), natomiast w okresie późniejszym takie postępowanie często nie doprowadzi do przerwania ciąży. Najprawdopodobniej jest to związane z produkcją przez kubki endometrialne końskiej gonadotropiny kosmówkowej (eCG), która stymuluje powstanie ciałek żółtych dodatkowych w celu potrzymania ciąży, jednocześnie powodując większą odpor-

ność na działanie prostaglandyny  $F_{2\alpha}$ . W związku z tym zalecane są inne protokoły terapeutyczne, przy czym należy pamiętać, że eCG długo utrzymuje się w organizmie, przez co ponowne zażebienie klaczy w tym samym sezonie może nie być możliwe. Proponowane protokoły zakładają podawanie podwójnej dawki dinoprostu (10mg/zw.) co 24h lub kloprostenu (500 $\mu$ g/zw.) co 12h aż do momentu usunięcia ciąży (12, 8). Z reguły konieczne są 2-4 iniekcje, należy jednak wspomnieć, że u niektórych klaczy przy takich dawkach objawy uboczne są silnie zaznaczone. Metodą niewywołującą żadnych objawów ubocznych i w 100% skuteczną i bezpieczną jest jednorazowe podanie 500 $\mu$ g kloprostenu

domacicznie. Podaną dawkę miesza się z 8ml płynu fizjologicznego i po przejściu kateterem inseminacyjnym szyjki macicy deponuje się lek w jamie macicy bez przerywania błon płodowych. Płody są wydalane po 24-48h od podania leku.

Ostatnim wskazaniem do zastosowania u klaczy  $PGF_{2\alpha}$  jest ropomacizce, przy czym tylko w przypadku jednoczesnej obecności ciała żółtego na jednym z jajników. W takiej sytuacji jego usunięcie poprzez wywołanie luteolizy będzie wspomagało ewakuację zawartości z jamy macicy. Jest to jednak leczenie wspomagające, gdyż metodą z wyboru jest płukanie macicy płynem fizjologicznym ze środkami wspomagającymi kurczenie z dodatkiem leków bakterio-

bójczych dobranych na podstawie wyników badania bakteriologicznego i antybiogramu.

## Zastosowanie hCG

Ludzka gonadotropina kosmówkowa jest podstawowym lekiem wykorzystywanym w celu indukcji owulacji u klaczy. W badaniach wykorzystywano różne dawki od 750 do 5000 IU, przy najczęściej używanych 1500-3000 IU w iniekcji dożylniej. Coraz częściej podnosi się problem zmniejszającej się wrażliwości na ten lek przy kilkukrotnym podaniu, dlatego badano skuteczność niskiej dawki (750 IU). Mina i wsp. (2008) potwierdził podobną skuteczność w indukcji owulacji dawki obniżonej i standardowej 1500 IU. Podanie hCG w celu wywołania owulacji jest zarezerwowane dla klaczy będących w rui z pęcherzykiem jajnikowym o średnicy powyżej 3,5 cm, obrzękiem błony śluzowej macicy powyżej 2 wg skali Mc Kinnona (5) i wyczuwalnej rozluźnionej szyjki macicy. Owulacja występuje w takim przypadku w ciągu 24-48h, średnio 36h po podaniu hormonu, przy czym możliwa jest słabsza reakcja u klaczy, które osobniczo mają większe pęcherzyki lub ras znanych z owulacji większych pęcherzyków, np. Shire (10). W badaniach Vavasseur i wsp. (2023) odsetek owulacji w drugiej dobie po podaniu hCG wyniósł 83 %, jednocześnie notując wysoki odsetek owulacji w ciągu pierwszych 24h – 15 % w rujach po wcześniejszym podaniu PGF<sub>2α</sub> i 27 % w rujach spontanicznych. Z kolei Fanelli i wsp. (2022) badali skuteczność indukcji owulacji w pierwszej rui po zimowym anestrus stosując hCG lub buserelinę i pozytywny efekt uzyskali u 90 % klaczy indukowanych gonadotropiną kosmówkową, natomiast po podaniu analogu GnRH tylko u 38 %. Zauważyli jednocześnie, że niezależnie od podanego preparatu skuteczność indukcji owulacji była istotnie niższa, jeżeli u klaczy z pęcherzykiem min. 35mm nie obserwowano obrzęku błony śluzowej (78 % vs. 42,9 %).

Są doniesienia, że stosowanie hCG u klaczy powoduje wielokrotne owulacje w trakcie trwania jednej rui. Prawdopodobny mechanizm działania związany jest z silnym działaniem podobnym do LH tego hormonu, co może indukować pęknięcie także pęcherzyków o mniejszej średnicy. Efektem takiej sytuacji może być także większy odsetek cięż bliźniaczych. Dokładną ocenę tych zjawisk analizowali Mina i wsp. (2008)

i nie potwierdzili statystycznie istotnych różnic ani w liczbie wielokrotnych owulacji, ani ciąży.

## Stosowanie GnRH i analogów

U klaczy obserwowane jest zjawisko coraz słabszej reakcji na powtarzane iniekcje hCG w trakcie jednego sezonu rozrodczego, które najczęściej występuje u klaczy powtarzających lub dawczyń zarodków. Dlatego prowadzono badania nad zastosowaniem GnRH i jego analogów w celu wywołania owulacji. Buserelina podawana w różnych dawkach (0,2-6mg na zwierzę) w trakcie trwania sezonu wykazywała podobne działanie do hCG, jeżeli chodzi o odsetek wywołanych owulacji i wskaźnik ciąży (4, 6), jedynie badania Fanelli i wsp. (2022) wykazały istotną różnicę w odsetku indukowanych owulacji w pierwszej rui po zimowym anestrus na korzyść hCG. Inne badane analogi GnRH czyli deslorelin (w postaci iniekcji oraz implantu) oraz lecirelin (iniekcja) dawały wyniki porównywalne do hCG w odniesieniu do odsetka indukowanych owulacji i wskaźnika ciąży, przy czym oba te leki nie są zarejestrowane w Polsce do użytku u klaczy.

## Zastosowanie progestagenów

Preparaty progesteronowe mają szerokie zastosowanie u klaczy, ale w naszym kraju nie ma zarejestrowanego dla tego gatunku zwierząt leku zawierającego progestageny. Według badań najskuteczniejszy jest altrenogest podawany doustnie, domięśniowo lub doodbytniczo, a w Polsce zarejestrowany preparat zawierający tą substancję czynną w dawce 4mg/ml (Regumate) jest zarejestrowany do użytku wyłącznie u trzody chlewnej. Według badań dawka dla konia przy stosowaniu doustnym to 0,044 mg/kg podawana codziennie. Wskazaniami do stosowania są odwracalne blokowanie rui – powrót do cykliczności obserwowany jest zwykle po 3-4 dniach od zakończenia podawania leku (2), przyspieszenie powrotu cykliczności po zimowym anestrus (13) i podtrzymanie wczesnej ciąży (11). Badania nad jego stosowaniem w celu opóźnienia wystąpienia owulacji, synchronizacji rui oraz donoszenie ciąży zagrożonej zapaleniem łożyska dają niejednoznaczne wyniki wskazując na konieczność dalszych badań w celu uzyskania wiarygodnych danych i ewentualnej rekomendacji terapeutycznej.

## Podsumowanie

Reasumując, prowadzenie rozrodo u klaczy w odpowiednim reżimie czasowym, czyli korzystając z sezonu rozrodczego, wymaga stosowania różnych leków, aby wywołać ruje, indukować owulację, czy podtrzymać zagrożone ciążę. Przeprowadzone badania z wykorzystaniem wielu substancji czynnych, w różnych dawkach pozwalają dopasować preparaty do wskazania terapeutycznego z uwzględnieniem aspektu ekonomicznego i skuteczności działania. Z kolei grupa leków, które nie są zarejestrowane dla tego gatunku zwierząt, otwiera szerokie pole do prowadzenia przyszłych badań zarówno podstawowych, jak i klinicznych. ●

## Piśmiennictwo

1. Bruemmer J. E., Coy R. C., Olson A.: Efficacy of altrenogest administration to postpone ovulation and subsequent fertility in mares. „Journal of Equine Veterinary Science”, 2000, 20: 450-453.
2. Fedorka C.: Progesterin use in mares. „Clinical Theriogenology”, 2021, 13: 247-254.
3. Kuhl J., Aurich J. E., Aurich C.: Efficiency of two prostaglandin F<sub>2α</sub> analogs for synchronization of estrus and ovulation in mares. „Journal of Equine Veterinary Science”, 2016, 41: 56-57.
4. Levy I., Duchamp G.: A single subcutaneous administration of buserelin induces ovulation in the mare: field data. „Reproduction in Domestic Animals”, 2007, 42: 550-554.
5. McKinnon A. O., Rantananen N. W.: Equine Diagnostic Ultrasonography. Williams & Wilkins 1998.
6. Montesi A. M., Miragaya M., Losinno L.: Efficacy of buserelin for induction of ovulation in mares. „Journal of Equine Veterinary Science”, 2023, 125: 104732.
7. Ginther O. J.: Embryonic loss in mares: nature of loss after experimental induction by ovariectomy or prostaglandin F<sub>2α</sub>. „Theriogenology”, 1985, 24: 87-94.
8. Podico G., Canisso I. F., Ellerbrock R. E., Dias N. W., Mercadante V. R. G., Lima F. S.: Assessment of peripheral markers and ultrasonographic parameters in pregnant mares receiving intramuscular or intrauterine cloprostenol. „Theriogenology”, 2020, 142: 77-84.
9. Re G., Badino P., Novelli A., Vallisneri A., Girardi C.: Specific binding of dl-cloprostenol and d-cloprostenol to F<sub>2α</sub> receptors in bovine corpus luteum and myometrial cell membranes. „Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics”, 1994, 17: 455-458.
10. Samper J. C.: Management and fertility of mares bred with frozen semen. „Animal Reproduction Science”, 2001, 68: 219-228.
11. Shideler R. K., Squires E. L., Voss J. L.: Progestagen therapy of ovariectomized pregnant mares. „Journal of Reproduction and Fertility Supplement”, 1982, 32: 459-464.
12. Squires E. L., Hillman R. B., Pickett B. W., Nett T. M.: Induction of abortion in mares with equimate: effect on secretion of progesterone, PMSG and reproductive performance. „Journal of Animal Science”, 1980, 50: 490-495.
13. Weibel S. K., Squires E. L.: Control of the oestrous cycle in mares with altrenogest. „Journal of Reproduction and Fertility Supplement 1982, 32: 193-198.

Wojciech Barański, e-mail: wojbar@uwm.edu.pl