

## *Medicamente cu hormoni feminini de sinteză*

### *Cap. I.*

#### *I.1.Generalități*

Prin hormoni se înțeleg substanțe indispensabile organismului pentru desfășurarea normală a anumitor funcții și pe care organismul le produce în organe specializate denumite glande cu secreție internă (după Abderhalden). (1)

Hormonii sunt biocatalizatori foarte activi, care împreună cu fermenții și vitaminele, mențin și reglează funcțiile vitale ale organismului. Hormonii produși de diferite glande care nu au canal excretor ajung la locurile de elecție - organele receptoare - pe cale sangvină (hemocrină) sau pe cale nervoasă (neurocrină).

Gonadele femele, cât și cele masculine, pe lângă funcția de glande cu secreție externă, îndeplinesc și funcția de glandă cu secreție internă. Descoperirea hormonilor sexuali a constituit unul din cele mai mari succese ale epocii noastre în domeniul științelor biologice. (1)

#### *I.2.Aspecte privind endocrinologia reproducției*

Pentru reglarea funcției sexuale, din sistemul endocrin sunt responsabile trei trepte principale funcționale care se stimulează sau se inhibă reciproc: hipotalamusul, hipofiza și gonadele (la femele și corpul galben); însă în coordonarea activității reproductive intervin și alte glande cu secreție internă (tiroida, suprarenala ș. a.).

##### *I.2.1.Hormonii hipotalamici*

Hipotalamusul, regiune a cortexului cerebral, este locul de adunare a impulsurilor nervoase care sosesc prin numeroase legături funcționale, pe care acesta le are cu scoarța cerebrală. Situat la baza diencefalului, hipotalamusul este o adevărată intersecție între sistemul nervos și aparatul endocrin, fiind cuprins într-un ansamblu de organizare nervoasă extrem de complicată. Hipotalamusul este apreciat ca un organ de integrare definitivă cu rol principal de reglare al secreției endocrine. La nivelul hipotalamusului cel mai mare interes îl prezintă o serie de centri din nucleii hipotalamici, ca cel supraoptic, paraventricular, cenușiu etc.

Hipotalamusul prezintă numeroase conexiuni în direcția cortexului cerebral, corpului striat, talamusului și formației reticulare. Legătura directă și preferențială o are hipotalamusul cu hipofiza, rezultând astfel sistemul hipotalamo-hipofizar. Printr-un aparat masiv de filete nervoase provenite din nucleii supraoptici și paraventriculari, hipotalamusul face legătură cu lobul posterior al hipofizei (neurohipofiza), constituind conexiunea neurohipofizară, prin care se transmite hormonul ocitocic și vasopresina de la hipotalamus, care se acumulează apoi în neurohipofiză. (2)

Conexiunile nervoase cu adenohipofiza (lobul anterior) sunt mai reduse și constituite dintr-un fascicul tubero-hipofizar, rezultat în mare parte din axonii diferitelor nucleu hipotalamice. Fibrele acestui fascicul se termină în punctul de contact al vaselor din rețeaua primară.

Hipotalamusul este bine vascularizat, mai ales la nivelul nucleilor hipotalamici, unde fiecare celulă este în legătură cu 2-3 capilare, dintre care unele pătrund în celule. Rezultă, în acest fel, un plex capilar primar de la care pleacă vase mai mari ce se reunesc în trunchiuri care se îndreaptă infero-caudal prin tija hipofizei și se termină în hipofiză. În jurul celulelor adenohipofizei (lobului anterior al hipofizei). Se formează un plex capilar secundar. Rezultă în acest fel sistemul vascular port-hipotalamo-hipofizar, prin care se transmit neurosecrețiile din celulele nucleilor hipotalamici către hipofiză.

Stimulii senzoriali externi ajung să determine impulsuri nervoase la nivelul centrilor hipotalamici, iar celulele nervoase ale acestor centri le transformă în factori umorali (declanșatori de secreție), care determină elaborarea și eliberarea hormonilor hipofizei.

Această transformare ale impulsurilor nervoase în factori umorali se datorează celulelor neurosecretoare care au în același timp caracterele celulei nervoase, precum și ale celulei glandulare. Celulele neurosecretoare primesc stimulii veniți de la nivelul centrilor nervoși superiori și reacționează prin eliberarea de hormoni stimulatori, «Releasing factors» sau «Releasing hormones» și inhibitori, prin care se reglează activitatea hipofizei.

Pentru reproducție, o mare însemnătate o au următorii hormoni hipotalamici:

- ❖ *Gn-RH – hormonul de eliberare a gonadotropinelor;*
- ❖ *P-RH și PIH – hormonul de eliberare și respectiv de inhibare a prolactinei;*
- ❖ *Oxitocina.(3)*

### **Hormonul de eliberare a gonadotropinelor**

Hormonul de eliberare a gonadotropinelor (Releasing Hormones – RH, Releasing Factors – RF sau Gonadorelina) este un decapeptid care prin sistemul port-hipotalamo-hipofizar ajunge în adenohipofiză (lobul anterior al hipofizei) unde induce secreția celor două gonadotropine:

- ◆ FSH – hormonul de stimulare foliculară;
- ◆ LH – hormonul de luteinizare.

Produsele comerciale pure de GnRH (Gonadotrop Releasing Hormone) și analogii lui au aplicație în cadrul biotehnicii transferului de zigoti pentru inducerea și sincronizarea căldurilor și ovulațiilor la femelele donatoare-receptoare.

Indicațiile terapeutice ale GnRH sunt:

- ⇒ Chiștii ovarieni foliculari (luteinizarea chiștilor are loc după 7-8 zile, intervalul dintre tratamente și concepție este de circa 26 zile);
- ⇒ Ovulația întârziată;
- ⇒ Inducerea căldurilor și ovulației;
- ⇒ Pentru creșterea ratei concepției după sincronizarea căldurilor prin gestageni sau prostaglandine.

**Oxitocina** este hormonul peptidic sintetizat în pericarionii nucleilor hipotalamici (supraoptic și paraventricular). Fiind cuplată cu neurofizina, proteină specifică, oxitocina este transportată de-a lungul axonilor prin conexiunea neuro-hipofizară și depozitată în lobul posterior al hipofizei (neurohipofiză), iar de aici este eliberată în circulație.

Oxitocina este preluată de uter, glanda mamară, urină și mușchii scheletului. Timpul de înjumătățire în sânge este de 2-4 minute.

În uterul animalelor există substanțe de tip chemotripsină, tripsină și alte peptidaze care neutralizează oxitocina. Aceste enzime provin din celule lipidice. Pe măsură ce se schimbă numărul celulelor lipidice în timpul ciclului sexual, asemănător se schimbă și puterea de inactivare ocitocică a uterului. Această proprietate de inactivitate este mai evidentă în timpul ovulației și gestației. Dar numai o parte din oxitocină se inactivează pe această cale. Neutralizarea oxitocinei are loc cu preponderență la nivelul ficatului și în mai mică măsură participă rinichiul și glanda mamară. În cazul unor nivele plasmatică ridicate, o parte din oxitocină se elimină nedescompusă.

#### **Acțiune biologică:**

Oxitocina are o acțiune specifică asupra musculaturii uterine, producând contracția celulelor musculare netede. Prin activizarea miometrului în timpul stadiului de excitație al ciclului sexual este ușurată înaintarea spermilor depuși în timpul montei sau însămânțării artificiale. La parturiție, oxitocina contribuie în mod efectiv atât la eliminarea fătului, cât și a învelitorilor fetale. Reacția de răspuns a musculaturii uterine la acțiunea oxitocinei este legată de nivelul estrogenilor și progesteronului din perioada respectivă. Astfel, în faza foliculară a ciclului sexual și în timpul parturiției, când estrogenii sunt în cantitate mare, acțiunea oxitocinei asupra miometrului este maximă, în timp ce în faza luteinică și în timpul gestației, când progesteronul este în cantitate mare, acțiunea oxitocinei asupra miometrului este mult diminuată sau chiar sistată. Cu alte cuvinte, estrogenii sensibilizează, iar progesteronul desensibilizează celulele musculare ale uterului față de oxitocină.

Sub efectul oxitocinei se contractă celulele mioepiteliale ale acinului mamar, încât laptele ajunge din alveole în sistemul canalelor lactifere. Oxitocina ajută pe calea hipotalamusului la eliberarea de gonadotropine încât, potențează eliberarea LH-ului în timpul ovulației la vacă.

La masculi oxitocina în sinergism cu testosteronul asigură transportul spermilor prin căile de excreție și ejacularea.

Aproximativ 10% din oxitocină se eliberează continuu, paralel cu producerea ei. Restul se înmagazinează, așteptând impusuri de eliberare. Eliberarea oxitocinei se realizează, în principal, pe cale reflexă.

Actul copulației, excitațiile de la nivelul mamei în timpul suptului sau mulsului, excitațiile cervico-uterine din timpul parturiției, precum și excitațiile mecanice ale uterului, cervixului și clitorisului (masajul) constituie factorii cei mai importanți care induc eliberarea oxitocinei.

Dilatarea căilor genitale (vagin și cervix) produce contracții uterine puternice, fiind o altă cale importantă pentru eliberarea oxitocinei. Calea aferentă a reflexului este nervul pelvian, o ramură a acestuia inervează și regiunea ano-genitală unde la fel se poate produce reflexul menționat. În timpul dilatării căilor genitale sau prin acțiuni mecanice, apar și contracții uterine și lactoree. Eliberarea de oxitocină poate să fie produsă și ca urmare a incitațiilor provenite de la organele de simț. Astfel, la capră are loc eliberarea oxitocinei încă la apariția țapului. La oile în călduri, în prezența berbecului are loc o descărcare a oxitocinei cu contracție uterină antiperistaltică deja înaintea montei.

Oxitocinele în principal se obțin pe cale sintetică. Presoxinul este unicul extract apos din neurohipofiza de vacă și scroafă. Principalele produse farmaceutice care au efecte

ocitocice sunt Oxitocinele produse de diferite firme, 1ml de soluție apoasă conținând 5 sau 10UI.

Oxitocinele de sinteză, cât și extractul apos de lob hipofizar posterior conțin pe lângă oxitocină și vasopresină (ex. Pituitrina).

Efectul ocitocinelor este de a produce contracția miometrului, a celulelor mioepiteliale, a canaliculelor lobilor mamari, a musculaturii oviductului, vaginului și clocii păsărilor ouătoare.

Folosirea ocitocinelor în scopuri terapeutice trebuie să se facă cu toată atenția, numai după ce s-a stabilit diagnosticul și doza de administrare.

Indicațiile terapeutice ale ocitocinelor sunt:

- ⇒ distociile prin hipokinezie;
- ⇒ retenția învelitorilor fetale;
- ⇒ metritele și piometrul (după deschiderea în prealabil a cervixului și sensibilizarea uterului cu estrogeni);
- ⇒ subinvoluția uterului, pentru a grăbi evacuarea conținutului uterin;
- ⇒ unele forme de mamite;
- ⇒ retenția laptelui;
- ⇒ retenția oului la păsări.

Nu se recomandă administrarea oxitocinei la femele în timpul parturii când colul uterin nu este deschis și în distocii prin exces de volum fetal.

### ***1.2.2. Aspecte morfo-funcționale ale hipofizei***

Hipofiza este organul neuroglandular situat la fața ventrală a creierului intermediar (diencefalului), rezultat din unirea anatomică a celor două părți:

- hipofiza anterioară (adenohipofiza)
- hipofiza posterioară (neurohipofiza)

Sub raport funcțional în total, la nivelul adenohipofizei se formează 8 hormoni tropici. Dintre acești hormoni pentru reproducere o importanță majoră o au gonadotropinele (FSH și LH) și prolactina (LTH).

Indirect, activitatea reproductivă este influențată de hormonul tireotrop (TTH) și hormonul adrenocorticotrop (ACTH).

Adenohipofiza, cu toate că se află sub controlul neuronal hipotalamic, este lipsită de inervație secretomotorie. Reglarea funcției sale endocrine de către hipotalamus se face prin intermediul sistemului port-hipotalamo-hipofizar. Prin această conexiune vasculară sunt vehiculați spre adenohipofiză Releasing-factorii neurosecretați în hipotalamus.

### **Hormonii gonadotropi**

Hormoni gonadotropi (gonadotropinele – Gn) care acționează asupra aparatului genital sunt:

1. Hormonii gonadotropi hipofizari:
  - ❖ FSA – hormonul de stimulare foliculară;
  - ❖ LH – hormonul de luteinizare;
2. Hormonii gonadotropi placentari:
  - ❖ PMSG – gonadotropina serică;
  - ❖ HCG – gonadotropina corionică.

## **Hormonii gonadotropi hipofizari**

**Hormonul de stimulare foliculară** – FSH (*Folicle Stimulating Hormone*), este secretat de către celulele bazofile-beta din adenohipofiză sub impulsul de Gn-RF. Acest hormon se izolează ușor din hipofiza taurului, calului și porcului.

La femele hormonul determină dezvoltarea foliculelor ovarieni primari și secundari la care determină proliferarea celulelor foliculare și într-un stadiu ulterior, secreția de către acestea a lichidului folicular și formarea cavității foliculare; FSH-ul este responsabil de secreția foliculară a estrogenilor.

Stadiul final de maturare a foliculului și dehiscenta acestuia necesită acțiunea conjugată a celor două gonadotropine.

La masculi, FSH este implicat în dezvoltarea stadiilor incipiente ale spermiogenezei (diviziunea spermiogoniilor până la stadiul de spermioți secundari), spermiomorfogeneza fiind coordonată de androgeni, testosteronul asigurând diviziunea reduțională a spermocitelor primare, formarea spermidei incipiente și apoi a spermului.

**Hormonul luteinizant** – LH (*Luteinising hormone*) sau omologul acestuia ICSH (*Interstitial Cells Stimulating Hormone*) de la masculi, este produs de celulele bazofile de tipul gama. A fost izolat în stare pură din hipofiza de oaie și porc și este format dintr-un amestec de diverse proteine. Secreția de LH are un anumit ciclu, iar incitațiile de ordin extern și intern modifică amplitudinea secreției, influențând într-o mare măsură eliberarea lui.

La femele LH acționează sinergic cu FSH determinând dezvoltarea și maturarea foliculelor de Grant, dehiscenta foliculelor ovarieni, formarea corpilor galbeni și secreția de progesteron.

La vacă, raportul normal dintre FSH și LH este de 1:3, deci apare o superioritate cantitativă de LH. Pentru acest motiv, căldurile la vacă au o durată scurtă (13-16 ore), iar ovulația are loc în faza progesteronică a ciclului sexual, și anume la circa 10-12 ore de la încetarea căldurilor.

La masculi eliberarea în valuri episodice, pulsative sau în vârful de secreție a ICSH induce dezvoltarea celulelor Leydig localizate între dubii seminiferi și variații importante ale nivelurilor plasmatiche de androgeni.

Nivelurile ICSH și de androgeni sunt ridicate la armăsar, berbec și țap în sezoanele de montă, reglate de modificarea raportului diurn/nocturn și temperatura ambiantă; în celelalte sezoane masculii sunt fecunzi și capabili de copulație, deși eficiența reproductivă este scăzută.

Eritrocitele hipofizare de porc, oaie, vacă și cal – FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) precum și produsele comerciale pure de FSH și LH (liofilizate) se folosesc în prezent în practica transferului de zigoți:

- pentru inducerea superovulației la donatoare
- pentru sincronizarea ciclului sexual la femelele donatoare și receptoare

Timpul de înjumătățire a gonadotropinelor hipofizare este de câteva minute pentru LH (10-40min pentru LH-ul ovin) și de câteva ore pentru FSH (circa 5 ore), de aceea frecvența intervențiilor pentru inducerea superovulației este crescută (2 administrări zilnice timp de 4 zile la oaie și 5 zile la vacă). (vezi «Transferul de zigoți»)

## **Hormonii gonadotropi placentari**

Printre multiplele funcții pe care le îndeplinește, placenta mai are și un rol endocrin. Ea secretă hormoni steroizi și glucoproteici, dintre care unii au acțiune gonadotropă. Gonadotropinele placentare substituie sau completează hormonii hipofizari. Hormonii placentari cu funcție gonadotropă sunt: hormonul corionic gonadotrop (HCG) și gonadotropina serică (PMSG).

**Gonadotropina serică** (*Pregnant mare Serum gonadotrophin – PMSG* sau ser de iapă gestantă – *SIG*). În prima treime a gestației, în plasma sanguină la iapă se conține o concentrație mare de gonadotropine cu proprietăți de FSH și accesoriu de LH. Hormonul este produs de cupele endometriale de iapă începând cu a 36-a zi de gestație, adică în timpul implantației; atinge un prag maxim între 55-75 zile, iar între zilele 120-150 producerea hormonului încetează.

Rolul fiziologic al PMSG-ului se manifestă în reglarea activității foliculare a ovarului din timpul gestației precum și în formarea corpului galben. PMSG are efect puternic de FSH și efecte slabe de LH. Stimulează diviziunea celulelor interstițiale ale ovarului și dezvoltarea mai multor foliculi ovarieni. FSH-ul singur nu poate produce ovulația, fiind necesară o cantitate de LH exogen sau endogen. La tineretul nedevelopat din punct de vedere sexual, cu PMSG se poate obține o dezvoltare foliculară intensă, iar pentru obținerea ovulației, este nevoie de administrarea de LH (HCG).

La femelele adulte, odată cu dezvoltarea foliculilor rezultă și cantități însemnate de estrogeni, care la rândul lor vor provoca o descărcare de LH.

La femele, gonadotropina serică administrată stimulează maturarea și dezvoltarea foliculilor ovarieni, contribuie la procesul ovulației și restabilește desfășurarea normală a ciclurilor sexuale; la masculi hormonul stimulează procesul de spermiogeneză.

În terapia hormonală ori de câte ori dorim să obținem un efect asemănător celui produs de FSH, vom folosi gonadotropina serică.

Deoarece tratamentul cu SJG, stabilizat sau nu cu fenol 0,5%, dă reacții imunologice foarte evidente, se va proceda la desensibilizarea femelei cu 0,5ml ser, intradermic, în tegumentul vulvar. După 30 minute se administrează întreaga doză. Femelele rămân sub observație timp de 2 ore. La nevoie se folosesc antihistaminicele de sinteză (cortizol sau adrenalină, sol. 0,1%, 5-8ml) dacă apar semnele șocului anafilactic. Datorită acestui fapt, preparatele PMSG se comercializează sub formă liofilizată. Produsele comerciale care conțin PMSG sunt: *Ser gonadotrop*, *Serigon*, *Folligon*, *Hemoantin*.

Indicațiile terapeutice sunt:

- ⇒ lipsa ciclicității sexuale;
- ⇒ căldurile silențioase;
- ⇒ hipoplazia ovariană;
- ⇒ sincronizarea căldurilor după un tratament prealabil cu gestageni;
- ⇒ producerea poliovulației;
- ⇒ stimularea spermiogenezii.

După administrări repetate de PMSG este posibilă apariția de antigonadotropine.

## **Gonadotropina corionică (*Human Corionic Gonadotropin – HCG sau Prolan*)**

HCG este secretată de către vilozitățile corionului uman. Hormonul se găsește în urina și sângele femeii gravide și la unele primare, începând de la a 30-a zi de sarcină și ajunge la valoarea de vârf în jur de 62 zile, după care nivelul hormonal scade.

Gonadotropina corionică este bogată în fracțiunea LH, cu toate că conține și fracțiunea FSH, motiv pentru care se folosește în toate cazurile când se pune problema de a obține un efect asemănător hormonului LH adenohipofizar. Astfel, se poate afirma că la femelă, gonadotropina corionică administrată stimulează ovulația și formarea corpului galben progestativ.

La masculi, hormonul acționează asupra glandelor interstițiale Leydig, determinând elaborarea androgenilor.

Produsele comerciale care conțin HCG sunt: *Gonacorul*, *Ghorulonul*, *Prolanul E*, *Praedyn*, *Chorioman*, *Hymfalon*.

Indicațiile terapeutice ale HCG-ului sunt:

- ⇒ controlul ovulației;
- ⇒ în repetarea căldurilor silențioase;
- ⇒ în ovulația întârziată;
- ⇒ în chiștii ovarieni, tratament la care se poate asocia și progesteron;
- ⇒ în stimularea poliovulației și a gestațiilor gemelare;
- ⇒ pentru profilaxia mortalității zigotale de origine hormonală (administrarea HCG în a 4-a zi după însămânțare în vederea stimulării activității corpului galben).

### **Prolactina**

Prolactina (hormonul luteotrop – LTH, hormonul lactogen) este un proteohormon produs de celulele acidofile ale adenohipofizei. Fiind considerată mai multă vreme a treia gonadotropină, prolactina s-a dovedit a avea un efect mamotrop, de întreținere și stimulare a corpului galben, în asociere cu LH, și un efect de inductor al comportamentului matern la mamifere.

La masculi acțiunea conjugată a FSH-ului și a prolactinei stimulează spermiogeneza și activitatea celulelor glandulare ale prostatei.

Prolactina se produce împreună cu somatotropina (STH) și într-o oarecare măsură îi dublează acțiunea.

Prolactina este preluată de glanda mamară, interstițiul ovarului și de corpul galben. Principalele efecte ale prolactinei sunt asupra metabolismului lactației și a funcției corpului galben.

Efectul prolactinei în secreția laptelui nu este asemănătoare la toate speciile. La unele specii prolactina ia parte doar la inducerea secreției lactate (rol lactogen), pe când la alte specii are și un rol de menținere a lactației (lactopoetic). Cele două efecte sunt realizate în asociație cu ceilalți hormoni ai complexului lactotrop.

La vacă este foarte important efectul mamotrop al prolactinei. Administrată imediat, înainte și după fătare, se poate obține o creștere a glandei mamare. Oprirea prolactinei înainte de fătare, întârzie pornirea secreției lactate și scade conținutul în lactoză din lapte. Lipsa prolactinei după declanșarea lactației nu are efecte negative nici asupra scăderii cantitative a laptelui și nu influențează compoziția lui, deci efectul lactopoetic nu este important.

### ***1.2.3. Hormonii ovarieni***

Ovarul produce estrogeni, gestageni și cantități mici de androgeni, iar în timpul gestației și relaxină.

## Hormonii estrogeni

Termenul de estrogeni provine de la cuvântul latin *oestrus* și se referă la o categorie de substanțe organice larg răspândite în lumea animală și vegetală care, deși diferite din punct de vedere chimic, exercită efecte fiziologice asemănătoare, producând modificări caracteristice stadiului de excitație al ciclului sexual la nivelul aparatului genital și în modul de comportare al femelei.

Estrogenii naturali după regnul în care se găsesc se clasifică în: estrogeni animalii, estrogeni vegetali sau fitoestrogeni și estrogeni minerali.

**Estrogenii animalii** sunt produși de ovar prin celulele granuloase și teacă internă a foliculului galben, corticosuprarenala, placenta, în a doua parte a gestației și testiculul prin epiteliul seminifer.

Din punct de vedere chimic estrogenii sunt 18-C steroide cu un ciclu aromatic. Substanța care stă la baza lor este colesterolul. Cei mai importanți estrogeni naturali sunt 17-beta estradiol, estrona și estriolul. Adevăratul hormon estrogenic este considerat estradiolul, iar estriolul și estrona sunt produși ce rezultă din catabolizarea estradiolului. Estrogenii circulă în sânge în cantități mici în stare liberă sau într-o combinație complexă, sub formă de estropoteine și betaproteine. Inactivarea lor se produce în ficat prin convertire și cuplare, fiind legate de acidul glucuronic și sulfuric și apoi eliminate prin urină.

Estrogenii prezintă două mari categorii de **acțiuni biologice**:

- asupra aparatului genital;
- asupra întregului organism.

Acțiunile asupra aparatului genital feminin sunt:

- ◆ produc hiperemia, hipersecreția și hiperplazia tractului genital în stadiul de excitație al ciclului sexual;
- ◆ sensibilizează miometrul pentru acțiunea ocitocinei;
- ◆ determină la unele specii dezvoltarea glandei mamare.

Acțiunile asupra organismului în ansamblu sunt:

- ◆ determină apariția caracterelor sexuale secundare;
- ◆ determină, în mod ciclic, modificările de comportament sexual caracteristice reacției generale și căldurilor;
- ◆ acționează asupra hipofizei, determinând, în funcție de concentrația sanguină, mecanismul secreției ciclice de FSH și LH.

Sub acțiunea hormonilor estrogeni sunt influențate diferite aspecte ale metabolismului. Sinergic cu tiroxina, estrogenii reglează metabolismul bazal, care este cel mai activ în timpul stadiului de excitație al ciclului sexual și mai cu seamă în timpul ovulației.

Terapia cu estrogeni este mult limitată astăzi în combaterea sterilității, deoarece a fost înlocuită cu o medicație mai sigură și mai puțin nocivă. Hormonii estrogeni se utilizează pentru combaterea unor forme de anafrodezic funcțională, pentru deschiderea cervixului și sensibilizarea uterului pentru ocitocină, în vederea măririi contractilității miometrului în cazul unor afecțiuni.

Preparatele comerciale care conțin estrogeni naturali sunt: *Ginosedol B*, *Estradiol*, *Estrolent* etc. Produsele farmaceutice care conțin estrogeni sintetici sunt: *Dietilstilbestrol*, *Sintofolin*, *Sinestrol* etc.



Efectele secundare apărute după tratamentul cu estrogeni sunt: chiștii ovarieni foliculari, reducerea producției de lapte, inversiunea vaginului. În cazul unor tratamente prelungite cu estrogeni se produce demineralizarea oaselor. Estrogenii au, de asemenea, acțiune cancerigenă.

Estrogenii vegetali (*fitoestrogenii*) se găsesc în diferite specii de trifoi, conținutul lor fiind diferit în funcție de specie și de perioada de vegetație. În cantități mai mici estrogenii se găsesc în lucernă, varză, porumb, cartofi etc.

Prin consumarea acestor plante, fitoestrogenii ajung în organismul animal, unde în funcție de cantitatea lor și de frecvența consumului, pot avea efecte favorabile sau din potrivă pot duce la tulburări ale reproducerii.

Animalele păscute timp îndelungat pe trifoi prezintă diferite tulburări funcționale ale aparatului genital (chiști ovarieni, hiperplazie glandulo-chistică și chiar avorturi) și tulburări ale lactației.

Hormonii gestageni (progestageni sau progestinele)

Hormonii progestageni se pot clasifica în hormoni naturali (pregnenolon, progesteron, 20- $\alpha$ -hidroxiprogesteron) și hormoni sintetici (Fluorogesto, Medroxiprogesteron, Melengestrolacetat etc.).

Cel mai reprezentativ gestagen natural este progesteronul. Secreția progesteronului o realizează, în principal, corpul galben; cantități mai mici de progestine sunt secretate de celulele granuloasei foliculare, testicul, corticosuprarenală și placentă în ultimele două treimi ale gestației.

Biosinteza progesteronului decurge din colesterol. După fenomenul de ovulație are loc formarea țesutului luteinic și organizarea corpului galben, care împreună cu LTH răspund de secreția de progesteron.

Efectele fiziologice ale hormonilor gestageni constau în acțiunea lor specifică asupra SNC, tractului genital femel și a glandei mamare. Prin efectul său asupra sistemului nervos central, progesteronul inhibă manifestările psihice caracteristice căldurilor, provocate de către estrogeni; în acest fel, se trece la stadiul luteinic de inhibiție, în care activitatea centrilor subcorticali este diminuată. Progesteronul pregătește mucoasa uterină pentru recepția și nidația produsului concepțional prin trecerea activității uterine din faza proliferativă în cea secretorie. Progesteronul intensifică secreția oviductului și uterului, scade cantitatea mucusului cervico-vaginal căruia îi crește vâscozitatea și astfel îi dispare proprietatea de a fi penetrat de spermii. Endometrul produce secreția de embriotrof. Progesteronul inhibă contracțiile uterului și face să scadă influența ocitocinei asupra miometrului; de asemenea, el inhibă secreția de FSH antihipofizar, fapt care inhibă maturarea unor noi foliculi ovarieni, iar prin urmare și manifestarea căldurilor. Prin sistarea contracțiilor uterine se asigură dezvoltarea normală a produsului concepțional.

Progesteronul are rolul principal în desfășurarea normală a gestației, asigurând schimburile nutriționale și gazoase între mamă și făt. Enucleerea corpului galben gestativ are ca urmare întreruperea gestației.

Progesteronul secretat de corpul galben persistent constituie o frână în desfășurarea normală a mecanismului ciclului sexual.

În sinergism cu estrogenii și cu LTH-ul (prolactina), progesteronul influențează dezvoltarea glandei mamare, a sistemului canaliculo-alveolar, precum și lactogeneza; concentrațiile mari de gestageni produc un efect secretor și apariția de colostru.

O progesteronemie ridicată inhibă axa hipotalamo-hipofizo-ovariană, după care urmează o ameliorare a ritmului în secreția ciclică a FSH-LH-ului și ameliorarea consecutivă a ovulației. Pe acest principiu se bazează inducerea și sincronizarea căldurilor și ovulației, și tratamentul unor disfuncții ovariene (chiști ovarieni, corpi galbeni cu insuficiență secretorie etc.). Terapia cu progesteron se face, de asemenea, în prevenirea mortalității embrionare, avort habitual, iminență de avort.

Produsele farmaceutice care conțin progesteron sunt *Progesteronul*, *Prolutanul*, *Gestafortinul*.

Gestagenii sintetici sunt compuși de sinteză derivați din progesteron; efectele gestagenilor sunt de zeci de ori mai puternice decât ale progesteronului natural; se administrează în doze mult mai mici și se pot aplica pe cale orală, parenterală, sub formă de implante și intravaginal.

Gestagenii sintetici sunt folosiți mai ales pentru inducerea și sincronizarea căldurilor și ovulației la femele, dar și în tratamentul unor tulburări de reproducție.

### **Relaxina**

Relaxina este un hormon de natură proteică elaborat de ovar (foliculi, țesut luteal), de placentă și de uter. Efectul relaxinei depinde de prezența steroizilor sexuali, care precedă eliberarea acesteia. Relaxina intensifică hidratarea țesuturilor moi ale bazinului, având loc o relaxare a ligamentelor bazinului și o infiltrare a articulațiilor înainte de fătare și timpul parturii. De asemenea, relaxina provoacă, în sinergism cu estrogenii, dilatarea cervixului.

### **Prostaglandinele**

Prostaglandinele sunt substanțe biologic active, derivate ale acidului prostanoic cu catene lungi nesaturate; ele fac parte din grupul secrețiilor care acționează, în cantități foarte mici, la locul de producere, unde există de altfel și substanțe antagonice care le limitează acțiunea. Prostaglandinele sunt considerate drept hormoni tisulari, cu rol de mesageri chimici, dar care în stările normale nu părăsesc locul de producere.

Pentru prima dată (1930), prostaglandinele au fost puse în evidență în lichidul seminal. Denumirea de prostaglandine (PG) a fost dată de Von Euler, indicând totodată și natura lor chimică generală. În 1957 se reușește cristalizarea și purificarea lor. Ulterior se realizează sinteza chimică completă, iar apoi sinteza analogului biologic (1966).

Pe baza structurii chimice prostaglandinele se împart în 4 grupe: PGA, PGB, PGE și PGF.

Distribuția prostaglandinelor în țesuturi variază de la o specie la alta. Astfel, ele au fost găsite în veziculele seminale, creier, măduva spinării, tiroidă, medulosuprarenală, rinichi, pulmonii, cordon ombilical și lichidul amniotic. Prostata este însă foarte săracă în prostaglandine.

La nivelul aparatului genital prostaglandinele se găsesc în cantități însemnate și într-o concentrație mai mare decât în alte țesuturi. Ele acționează în strânsă interrelație cu hormonii sexuali. De asemenea, bogăția aparatului genital în fibre musculare netede permite să se presupună că prostaglandinele intervin și în stimularea musculaturii netede, în așa fel încât mobilitatea și contractibilitatea organelor genitale este dependentă de sistemul prostaglandinic. Prostaglandinele cu o importanță clinică aparțin grupărilor E<sub>2</sub>

alfa. În organism PG E<sub>2</sub> alfa se formează la nivelul reticulului endoplasmatic din celulele endometriale, a veziculelor seminale și pulmonare, etc. Prostaglandinele au fost puse în evidență la vacă și oaie și la nivelul ovarelor, unde intervin în procesele de metabolism steroidic și influențează în mod direct steroidogeneza. Dar în timp ce unele prostaglandine stimulează steroidogeneza, altele au o acțiune inhibitoare asupra acesteia.

Introducerea pe scară largă a prostaglandinelor în practica medicinei veterinare se bazează în primul rând pe eficacitatea luteolitică a PG E<sub>2</sub> alfa și a analogilor ei. PG E<sub>2</sub> alfa este un luteolitic pentru majoritatea speciilor (iapă, vacă, oaie, scroafă, iepure) cu excepția primatelor. Prostaglandina ajunge din vena uterină în artera ovariană, cât privește mecanismul luteolizei se pare că prostaglandina anihilează efectul trofic al LH-ului asupra țesutului luteinic. În consecință, corpul galben se găsește pe de o parte, sub influența efectului trofic al LH-ului și prolactinei (LTH), iar pe de altă parte a factorului luteolitic (prostaglandina). Spre sfârșitul ciclului sexual (ex. la oaie din ziua a 13-14-a) la nivelul țesutului luteal apar granule lipoidice, scade activitatea enzimatică, se micșorează volumul celulelor, apare picnoza nucleilor.

Prostaglandina E<sub>2</sub> alfa are nu numai un efect luteolitic ci și un puternic efect acitocic. Prostaglandina E<sub>2</sub> alfa intervine și în dehiscenta foliculară.

Conținutul ridicat în prostaglandine al spermei pune problema existenței unui raport dintre concentrația spermei în prostaglandine și fertilitatea masculului. De asemenea corelații între prezența spermilor anormali și concentrația scăzută a spermei în prostaglandine.

Prezența prostaglandinelor în spermă este corelată cu intervenția lor în procesul de migrare a ovulelor în tractul genital. Prostaglandinele E<sub>1</sub> alfa și E<sub>2</sub> alfa contractă toate segmentele oviductului, în timp ce prostaglandina E<sub>3</sub> le relaxează.

Efectul luteolitic și acitocic constituie baza farmacodinamică a utilizării prostaglandinei E<sub>2</sub> alfa în reproducția normală și patologică.

Indicațiile terapeutice cu prostaglandine E<sub>2</sub> alfa și analogii acesteia (*Dinaprost, Cloprostenol, Eluoprostenol, Tiaprost, Prostalen, Lutalyse, Estrumat, Enzaprost, Oestrophan etc.*) în reproducție presupun existența unui corp galben (CL) bine **organizat, funcțional**. Astfel, la vacă, utilizarea prostaglandinelor se face în condițiile existenței unui CL ciclic la cel puțin 5 zile și maximul 16 zile; a unui CL de gestație până la luna a 5-a sau a unui CL persistent.

La femele, **prostaglandinoterapia** se face în următoarele cazuri:

- ⇒ pentru inducerea și sincronizarea căldurilor;
- ⇒ în căldurile liniștite (silanțioase) indiferent de stadiul ciclului sexual. În cazul în care la data aplicării prostaglandina E<sub>2</sub> alfa există un **CL funcțional**, la 24 ore după tratament se constată o scădere a nivelului progesteronului, iar după 1-2 zile apar căldurile. Dacă după 10-11 zile nu apare stadiul de excitație sexuală, se administrează o altă doză de prostaglandine, iar femela va fi însământată după 72-96 ore de la tratament, indiferent dacă manifestă sau nu călduri;
- ⇒ în cazul corpului galben persistent;
- ⇒ pentru tratamentul chiștilor ovarieni luteolitici și al chiștilor corpului galben;
- ⇒ pentru tratamentul endometritelor cu CL și a piometrului cu corpi galbeni persistenți;

- ⇒ pentru provocarea avortului, care reușește în prima jumătate de gestație. Avortul se produce în 3-6 zile după administrarea prostaglandinei, în cazul fătului mumificat sau macerat fiind necesar să asociem un tratament cu estrogeni;
- ⇒ inducerea parturiiții.

## *Cap. II*

### **Hormoni de sinteză feminini**

#### *II.1. Hormonii gestageni (progestageni sau progestinele)*

Hormonii progestageni se pot clasifica în hormoni naturali (pregnenolon, progesteron, 20- $\alpha$ -hidroxiprogesteron) și hormoni sintetici (Fluorogesto, Medroxiprogesteron, Melengestrolacetat etc.).

Cel mai reprezentativ gestagen natural este progesteronul. Secreția progesteronului o realizează, în principal, corpul galben; cantități mai mici de progestine sunt secretate de celulele granuloasei foliculare, testicul, corticosuprarenală și placentă în ultimele două treimi ale gestației.

Biosinteza progesteronului decurge din colesterol. După fenomenul de ovulație are loc formarea țesutului luteinic și organizarea corpului galben, care împreună cu LTH răspund de secreția de progesteron.

Efectele fiziologice ale hormonilor gestageni constau în acțiunea lor specifică asupra SNC, tractului genital femel și a glandei mamare. Prin efectul său asupra sistemului nervos central, progesteronul inhibă manifestările psihice caracteristice căldurilor, provocate de către estrogeni; în acest fel, se trece la stadiul luteinic de inhibiție, în care activitatea centrilor subcorticali este diminuată. Progesteronul pregătește mucoasa uterină pentru recepția și nidația produsului concepțional prin trecerea activității uterine din faza proliferativă în cea secretorie. Progesteronul intensifică secreția oviductului și uterului, scade cantitatea mucusului cervico-vaginal căruia îi crește vâscozitatea și astfel îi dispare proprietatea de a fi penetrat de spermii. Endometrul produce secreția de embriotrof. Progesteronul inhibă contracțiile uterului și face să scadă influența ocitocinei asupra miometrului; de asemenea, el inhibă secreția de FSH antihipofizar, fapt care inhibă maturarea unor noi foliculi ovarieni, iar prin urmare și manifestarea căldurilor. Prin sistarea contracțiilor uterine se asigură dezvoltarea normală a produsului concepțional.

Progesteronul are rolul principal în desfășurarea normală a gestației, asigurând schimburile nutriționale și gazoase între mamă și făt. Enuclerea corpului galben gestativ are ca urmare întreruperea gestației.

Progesteronul secretat de corpul galben persistent constituie o frână în desfășurarea normală a mecanismului ciclului sexual.

În sinergism cu estrogenii și cu LTH-ul (prolactina), progesteronul influențează dezvoltarea glandei mamare, a sistemului canaliculo-alveolar, precum și lactogeneza; concentrațiile mari de gestageni produc un efect secretor și apariția de colostru.

O progesteronemie ridicată inhibă axa hipotalamo-hipofizo-ovariană, după care urmează o ameliorare a ritmului în secreția ciclică a FSH-LH-ului și ameliorarea consecutivă a ovulației. Pe acest principiu se bazează inducerea și sincronizarea căldurilor și ovulației, și tratamentul unor disfuncții ovariene (chiști ovarieni, corpi galbeni cu insuficiență secretorie etc.). Terapia cu progesteron se face, de asemenea, în prevenirea mortalității embrionare, avort habitual, iminență de avort.

Produsele farmaceutice care conțin progesteron sunt Progesteronul, Prolutanul, Gestafortinul.

Gestagenii sintetici sunt compuși de sinteză derivați din progesteron; efectele gestagenilor sunt de zeci de ori mai puternice decât ale progesteronului natural; se administrează în doze mult mai mici și se pot aplica pe cale orală, parenterală, sub formă de implante și intravaginal.

Gestagenii sintetici sunt folosiți mai ales pentru inducerea și sincronizarea căldurilor și ovulației la femele, dar și în tratamentul unor tulburări de reproducție.

Au fost preparate mai multe produse farmaceutice sintetice cu acțiune progestagenă, cum sunt: Clormadinonacetat (CAP), Medroxiprogesteronacetat (MAP), Melegestrolul, Eluorogestonacetat (FGA), Acetoxiprogesteron, Altrenogest, Methallibur etc.

Gestagenii sintetici posedamultiple avantaje fata de gestagenii naturali , esentiala fiind posibilitatea gestagenilor sintetici de a putea fi administrati per os , in furaje.

Cei mai importanti gestageni sintetici sunt:

- Medroxiprogesteronacetat, comprimate a 10 mg si bureti vaginali cu 60 mg substanta activa ;
- Clormadinon acetat , prezentat in comert in mai multe ipostaze;
- Bovisynchron, solutie 1% de uz veterinar , in flacoane a 500 ml (per os) ;
- Fluorogestone (Chronolon) , bureti vaginali cu 30mg substanta activa , de uz veterinar , in flacoane metalice presurizate de 360 ml ;
- Alilestrenol (Gestenon), comprimate a 5 mg;
- Linestrenol (Orgametril) , comprimate a 5 mg;
- PRID (Planificare, Reglare, Inregistrare, Declansare) , spirale acoperite cu elastomeri impregnati cu gestageni sintetici.

Pentru sincronizarea caldurilor (estrului), principiul metodei consta in inhibarea eliberarii hormonilor gonadotropi hipofizari (LH si FSH) pe toata perioada administrarii gestagenilor , astfel incat ciclul sexual este suprimat. In momentul intreruperii tratamentului se produce o eliberare masiva de hormoni gonadotropi, ceea ce provoaca maturare foliculara , calduri si ovulatie. In decurs de cateva zile dela oprirea tratamentului , toate animalele intra in calduri.

La taurine , sincronizarea caldurilor se poate face (in lipsa prostaglandinelor) cu Bovisynchron, preparat care se administreaza in furaje concentrate , timp de 15 zile , cate 1 ml de 2 ori pe zi. Dupa suprimarea tratamentului , se injecteaza o gonadotropina serica. Caldurile apar la 3 – 5 zile .

Prin metoda PRID, spiralele intravaginale sementin 12 – 14 zile, dupa extragere administrandu-se o gonadotropina serica. Caldurile apar la 3 – 5 zile.

### ***Gestagenii sintetici***

Gestagenii sintetici sunt compuși de sinteză derivați din progesteron; efectele gestagenilor sunt de zeci de ori mai puternice decât ale progesteronului natural; se administrează în doze mult mai mici și se pot aplica pe cale orală, parenterală, sub formă de implante și intravaginal.

Gestagenii sintetici sunt folosiți mai ales pentru inducerea și sincronizarea căldurilor și ovulației la femele, dar și în tratamentul unor tulburări de reproducție.

## **II.2. Produse farmaceutice sintetice**

Au fost preparate mai multe produse farmaceutice sintetice cu acțiune progestagenă, cum sunt: *Clormadinonacetat (CAP)*, *Medroxiprogesteronacetat (MAP)*, *Melegestrolul*, *Eluorogestonacetat (FGA)*, *Acetoxiprogesteron*, *Altrenogest*, *Methallibur etc.*

Gestagenii sintetici posedă multiple avantaje față de gestagenii naturali , esențială fiind posibilitatea gestagenilor sintetici de a putea fi administrați per os , în furaje.

Cei mai importanți gestageni sintetici sunt:

- Medroxiprogesteronacetat, comprimate a 10 mg și bureți vaginali cu 60 mg substanță activă ;
- Clormadinon acetat , prezentat în comerț în mai multe ipostaze;
- Bovisynchron, soluție 1% de uz veterinar , în flacoane a 500 ml (per os) ;
- Fluorogestone (Chronolon) , bureți vaginali cu 30mg substanță activă, de uz veterinar , în flacoane metalice presurizate de 360 ml ;
- Alilestrenol (Gestenon), comprimate a 5 mg;
- Linestrenol (Orgametril) , comprimate a 5 mg;
- PRID (Planificare, Reglare, Înregistrare, Declanșare),spirale acoperite cu elastomeri impregnați cu gestageni sintetici.

Pentru sincronizarea căldurilor (estrului), principiul metodei constă în inhibarea eliberării hormonilor gonadotropi hipofizari (LH și FSH) pe toată perioada administrării gestagenilor , astfel încât ciclul sexual este suprimat. În momentul întreruperii tratamentului se produce o eliberare masivă de hormoni gonadotropi, ceea ce provoacă maturare foliculară , călduri și ovulație. În decurs de câteva zile de la oprirea tratamentului , toate animalele intră în călduri.

La taurine , sincronizarea căldurilor se poate face (în lipsa prostaglandinelor) cu Bovisynchron, preparat care se administrează în furaje concentrate , timp de 15 zile , câte 1 ml de 2 ori pe zi. După suprimarea tratamentului , se injectează o gonadotropină serică. Căldurile apar la 3 – 5 zile .

Prin metoda PRID, spiralele intravaginale se mențin 12 – 14 zile, după extragere administrându-se o gonadotropină serică. Căldurile apar la 3 – 5 zile.

Alt produs farmaceutic foarte folosit în medicina veterinară este Norgestomet implant , și se bazează prin implantarea la baza uneia dintre urechi , a unui polimer cu 6 mg de progesteron sintetic .În același timp, intramuscular se administrează 5 mg de valerinat de estradiol și 3 mg de Norgestomed. Implantele se mențin timp de 9 zile. După scoaterea lor, la 56 și 72 de ore se va face însamantarea artificială. (2)

### Cap. III. Concluzii

- Hormonii sintetici feminini sunt cei mai utilizați hormoni
- Sunt mult mai activi decât progesteronul natural.
- Pot fi administrați oral (sub formă de pesarii) parenteral, sub formă de implante și intravaginal.
- Sunt folosiți în tratarea diverselor ovaropatii (tulburări trofice , corp luteal persistent, chiști ovarieni), în sincronizarea estrului la femele .

## **Bibliografie**

1. P.Popescu, N.Luca - Reproducția animalelor domestice, Ed.Agro-silvica Bucuresti.Vol I
2. Drugociu Dan .2005 - Bolile obstetrical-ginecologice la animale , Ed Ion Ionescu dela Brad, Iasi.
3. Drugociu Dan .2001 – Ovaropatiile la taurine – etiologie, diagnostic si terapie