

УДК 612.12:616.13—004.6

Е. П. Костюк, С. Т. Зубкова

**Патогенез атеросклероза при сахарном диабете.
Роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии**

В огляді наведені дані, які висвітлюють взаємозв'язок атеросклерозу та цукрового діабету. Особливу увагу звернено на деякі загальні фактори, які сприяють їх розвитку, такі як гіперінсулінемія та інсулінорезистентність. Показано, що гіперінсулінемія може бути незалежним фактором ризику. У той самий час ці фактори можуть потягти за собою (і за умов цукрового діабету, і за умов атеросклерозу) зміну обміну ліпідів, розвиток атером. Розглянуто механізми розвитку інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Детально висвітлений так званий синдром Х, який характеризується трьома порушеннями: резистентністю до інсуліну та гіперінсулінемією, зміною обміну ліпідів, гіпертензією. Наведені можливі методи лікування інсулінорезистентності та гіперінсулінемії за умов атеросклерозу та цукрового діабету.

Известно, что атеросклероз и его последствия являются главными проявлениями преимущественно диабета 2-го типа — инсулинонезависимого сахарного диабета (ИНСД), который наблюдается у пожилых людей, а также и диабета 1-го типа — инсулинозависимого сахарного диабета (ИЗСД) при его многолетнем течении [1]. Оба типа диабета сопровождаются состоянием относительной инсулиновой резистентности и гиперинсулинемии [38], которые являются факторами риска для развития сердечно-сосудистых поражений. Установлено [13], что гиперинсулинемия может являться «независимым» фактором риска, не связанным с другими факторами, такими как возраст, артериальное давление, содержание холестерина в плазме. В пользу такого предположения свидетельствует ряд других клинических и экспериментальных наблюдений. Так, по данным Martin и Norper [23], нормальная чувствительность к инсулину снижает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как сниженная — способствует повышению риска их возникновения, особенно при сахарном диабете 1-го типа. Следует отметить, что, несмотря на снижение с возрастом обеспеченности организма инсулином, при наличии инсулинорезистентности гиперинсулинемия сохраняется [2].

Одновременное выявление при сахарном диабете высокой концентрации инсулина и повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний дало возможность предположить наличие специфического синдрома, названного синдромом Х [29]. Он характеризуется сочетанием резистентности к инсулину и гиперинсулинемией, повышением содержания липопротеинов низкой плотности (ЛНП), снижением содержания липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и гипертензией. К этому перечню факторов может быть добавлено ожирение. Все они способствуют развитию кардиоваскулярной патологии [39].

Синдром Х особенно характерен для населения развитых стран. Он также часто предшествует сахарному диабету 2-го типа. Различные элементы этого синдрома, включающие метаболические нарушения и

© Е. П. КОСТЮК, С. Т. ЗУБКОВА, 1993

ожирение, тесно связаны. Так, установлено, что снижение выраженности гипотиреоидного и алиментарного ожирения приводит к сопутствующему уменьшению концентрации инсулина и триглицеридов в плазме крови. Толерантность к глюкозе также улучшается. Подобным же образом снижение потребления пищи, и в особенности продуктов с высоким содержанием сахара и инсулиногенных ингредиентов, приводит к снижению базальной концентрации инсулина и выброса инсулина в ответ на прием пищи, уменьшению массы тела и содержания триглицеридов в плазме крови. Умеренная физическая нагрузка также способствует этим положительным сдвигам [34].

Некоторыми исследователями [40] при проведении стандартной нагрузки глюкозой у больных с эссенциальной гипертензией и периферической сосудистой патологией без сахарного диабета установлено, что, несмотря на нормальный тест толерантности к глюкозе, у части обследованных также отмечаются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. У этой группы людей традиционная гипотензивная терапия снижала артериальное давление, но не корректировала имеющиеся метаболические нарушения. Modan и соавт. [25] показали, что такого рода нарушения не связаны с возрастом. У инсулинорезистентных крыс с ожирением, также склонных к атеросклерозу, различные воздействия, снижающие очень высокую концентрацию инсулина в плазме крови, предупреждали и сердечно-сосудистые заболевания [35].

Механизм возникновения инсулинорезистентности посвящен ряд исследований. Так, Ferrannini и соавт. [12] указывают, что инсулинорезистентность является периферической (тканевой). Снижается неокислительный метаболизм глюкозы, в то время как выраженность липолиза и концентрация калия в плазме крови остаются обычными, характерными для нормальной чувствительности организма к инсулину. В результате исследований на культурах адипоцитов мышей различных генетических линий исследователи пришли к выводу, что существует клеточный дефект, обеспечивающий резистентность к инсулинстимулированному захвату глюкозы. Считают, что этот дефект расположен дистальнее инсулинрецепторного фосфорилирующего каскада и включает различные части системы транспорта глюкозы [31, 32].

Указанные выше изменения, влекущие за собой инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, частично обусловлены генетически. Так, согласно данным ряда исследователей, для сахарного диабета 1-го типа характерны нарушения в системе HLA (изменения структуры локусов DR4 и DR3). Лocus DR2, по-видимому, служит «защитным барьером» при таком виде патологии. В то же время, тот факт, что locus DR4 часто повреждается и при других аутоиммунных патологиях с наличием инсулинорезистентности, например, при ревматоидном артрите [21, 39], дает возможность предположить наличие сходных генных нарушений и при атеросклерозе. Однако, исходя из данных Markku и соавт. [21], не выявивших взаимосвязи даже между ИЗСД и ревматоидным артритом, при которых отмечается идентичное повреждение локуса DR4, такая возможность маловероятна. Кроме того, подобное повреждение свойственно только ИЗСД, но не ИНСД, поэтому мы не можем говорить о том, что все больные с инсулинорезистентностью имеют также и генную патологию в системе HLA. Например, Hitman и Niven [18] считают, что нарушения могут лежать вне системы HLA и могут быть обусловлены дефектами в генах рецепторов Т-клеток и иммуноглобулинов.

Кроме того, существует четкая взаимосвязь риска развития сердечно-сосудистой патологии на фоне сахарного диабета и типа конституции. Например, мужской тип связан с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и развития гиперинсулинемии (пониженная толерантность к глюкозе также чаще встречается у людей, с мужским генотипом). При женском генотипе такой риск до 45 лет выражен значительно меньше (за счет наличия эстрогенов). Та-

ким образом, женщины ют свою «защиту» от е ределенном возрасте.

Гиперинсулинемия, гут приводить к измене нию содержания липоц триглицеридов, снижени возникновения сердечно- зывалось выше, основнь ся повышение concentra которая коррелирует с перинсулинемии. Однак ридами, так же как и ЛВП. Здесь отмечается ЛВП, выраженностью г Следует отметить, что, тивность рецепторов ЛВ туре [4, 14, 26, 31, 37].

Есть убедительные циркулирующего в кров ных клеток и способств это гладкомышечная кл зуются из моноцитов. I способству образованию облегчает миграцию, п В пользу его митогенно аргументы [5]. Повреж сулинемии и, возможно, выяснить интимные мех: посредственно на рецеп продукции инсулинопод нергизм инсулин — IgF₁ ская или постоянная) гемоглобина и протеино нечные продукты тоже комышечные клетки арт чительную пролифераци прямо стимулирует р ИНСД), стимулирует с зозависимая связь межд артериальное давление иммуноглобулинов, в т развитии деструкции а эффект на образование линорезистентности наб. [3]. По данным Hwang тозной диете с разви ностью, клонидин (супр мы) блокировал повыш вал метаболические изм гиперинсулинемия и гил активности симпатическ наружили, что развитик соматостатин.

Следует учитывать, роза, как содержание в лестерола высокой пл плазминогена и значен лируют с концентрацией радиоиммунологических центраций активного и

ким образом, женщины с нарушенной толерантностью к глюкозе теряют свою «защиту» от сердечно-сосудистых заболеваний только в определенном возрасте.

Гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и гипергликемия могут приводить к изменениям обмена липидов, в частности, к увеличению содержания липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и триглицеридов, снижению ЛВП, что и приводит к повышенному риску возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [16, 23]. Как уже указывалось выше, основным нарушением обмена липопротеинов является повышение концентрации ЛОНП (за счет гиперпродукции печенью), которая коррелирует с выраженностью инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Однако, они же образуют субпопуляцию с триглицеридами, так же как и ЛНП. Параллельно снижается концентрация ЛВП. Здесь отмечается обратная корреляция между концентрацией ЛВП, выраженностью гиперинсулинемии и толерантности к глюкозе. Следует отметить, что, по имеющимся данным, инсулин снижает активность рецепторов ЛВП и выход холестерина из фибробластов в культуре [4, 14, 26, 31, 37].

Есть убедительные свидетельства того, что высокая концентрация циркулирующего в крови инсулина прямо токсична для эндотелиальных клеток и способствует образованию атеробляшек. Атеробляшка — это гладкомышечная клетка, включающая макрофаги, которые образуются из моноцитов. Гладкомышечные клетки мигрируют в интиму, способствуя образованию фиброзных волокон. Инсулин, по-видимому, облегчает миграцию, причем дозы последнего значения не имеют. В пользу его митогенного действия есть серьезные экспериментальные аргументы [5]. Повреждение эндотелия усиливается за счет гиперинсулинемии и, возможно, гипертензии. Сейчас исследователи пытаются выяснить интимные механизмы этого действия — влияет ли инсулин непосредственно на рецепторы инсулина или за счет усиления локальной продукции инсулиноподобного фактора роста (IGF_1). Возможен и синергизм инсулин — IGF_1 [15]. Кроме того, гипергликемия (эпизодическая или постоянная) приводит к гликолизированию липопротеинов, гемоглобина и протеинов артериальной стенки. Гликолизированные конечные продукты тоже могут повреждать клетки эндотелия или гладкомышечные клетки артериальной стенки [34]. Инсулин вызывает значительную пролиферацию артериальных гладкомышечных клеток [19], прямо стимулирует реабсорбцию тубулярного натрия (чаще при ИНСД), стимулирует симпатическую нервную систему. Выявлена дозозависимая связь между инсулином и адреналином [28]. Повышенное артериальное давление и инсулин стимулируют местное освобождение иммуноглобулинов, в частности, IGF , которые принимают участие в развитии деструкции артериальной стенки, оказывая регулирующий эффект на образование простагландинов в жировой ткани; при инсулинорезистентности наблюдается альтерация активности Na, K -АТФазы [3]. По данным Hwang и соавт. [17], у крыс, находящихся на фруктозной диете с развившейся гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, клонидин (супрессор активности симпатической нервной системы) блокировал повышение артериального давления, но не корректировал метаболические изменения. Следовательно, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипертриглицеридемия не зависят от повышенной активности симпатической нервной системы. Reaven и соавт. [31] обнаружили, что развитию гипертензии и гиперинсулинемии способствует соматостатин.

Следует учитывать, что такие факторы риска развития атеросклероза, как содержание в плазме крови холестерина, триглицеридов, холестерина высокой плотности, активатора ингибирующего фактора плазминогена и значение артериального давления более четко коррелируют с концентрацией проинсулина, чем инсулина как такового (при радиоиммунологических исследованиях часто определяет сумму концентраций активного инсулина и проинсулина). Биологический смысл

дериватов проинсулина до сих пор неизвестен. По-видимому, это какие-то особенные компоненты патогенетического механизма.

Важно отметить, что и для атеросклероза, и для сахарного диабета характерна повышенная склонность к тромбообразованию. В области поражения стенки эндотелия наблюдаются агрегация и прилипание тромбоцитов с высвобождением продуктов их распада [8]. На таком фоне резко возрастает кругооборот тромбоцитов в сочетании с выбросом внутритромбоцитарного материала, вследствие чего, часто фатальным событием, которое предшествует формированию атеросклероза, является образование тромба. В данном случае очень важно также наличие нормального количества плазменного тромбоцитарного ингибитора — антитромбина. Если оно снижено при сахарном диабете, то теоретически это будет способствовать образованию сгустка фибрина. В таком случае инсулинотерапия должна оказывать положительное действие, регулируя вышеуказанные процессы [7, 24].

Таким образом, в основе атеросклероза и в основе диабетических макроангиопатий лежат одни и те же нарушения, а именно инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. На основании всего вышесказанного можно предположить, что как сахарный диабет влечет за собой развитие атеросклеротической макроангиопатии, так и атеросклероз можно считать предвестником развития сахарного диабета, поскольку в основе этих процессов лежат одни и те же нарушения. Механизмы развития инсулинорезистентности и гиперинсулинемии при сахарном диабете и атеросклерозе могут быть различными, но большинство авторов склоняется к тому, что в обоих случаях инсулинорезистентность является преимущественно периферической, а гиперинсулинемия прямо или косвенно зависит от нарушения печеночного гомеостаза [10].

Зависимость возникновения диабета, атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии от инсулинорезистентности определяет необходимость поиска путей ее коррекции. Первым условием является строгая коррекция сахарного диабета. Ferriere и соавт. [11] впервые сообщили о влиянии каптоприла на углеводный обмен. Показано, что у диабетиков он способствует возникновению гипогликемических состояний на фоне традиционной сахароснижающей терапии за счет повышения скорости захвата глюкозы. Pollage и соавт. [27] показали, что каптоприл увеличивает инсулинстимулированный захват глюкозы и повышает чувствительность к инсулину, не влияя на концентрацию липидов в плазме. Механизмы действия каптоприла полностью не выяснены. По-видимому, они как-то связаны с его влиянием на систему трансмембранного переноса глюкозы. То, что это известный ингибитор ангиотензинконвертирующей системы, не исключает его дополнительного действия через гастроинтестинальный тракт (за счет влияния на гормоны этого тракта). Другая группа исследователей связывает действие каптоприла с его влиянием на систему HLA (непосредственно в районе локуса DR4 — CW4). Возможно также воздействие посредством инсулиновых антител и иммуноглобулинов. Не исключена взаимосвязь с аутоиммунным компонентом, т. е., возможно, что этот препарат обладает иммуносупрессивными свойствами [6, 19]. Выявлено также аналогичное действие празозина. Это препараты, которые могут снижать инсулинорезистентность. Снижению инсулинорезистентности способствует интенсивная инсулинотерапия при сахарном диабете 1-го типа, хотя механизм ее действия остается неизвестным [33]. Вопрос о роли компенсации диабета в данном случае остается спорным, так как ее наличие и продолжительность больше коррелируют с выраженностью диабетических макроангиопатий, а не атеросклероза [23].

Для лечения тромбообразования у больных сахарным диабетом рекомендуется аспирин в сочетании и с дипиридамолом (особенно при ИНСД), снижающие агрегацию тромбоцитов. Помимо влияния на атеросклеротические процессы, аспирин препятствует также развитию макроангиопатий. Однако следует учитывать, что аспиринотерапия сопря-

жена с некоторым риском дуоденальных и ретинальных

Из общих методов снижения, а также их последствий, снижение потребления углеводов, а также с пищей сахара, приводящие к инсулиновому ответу [34], усиливают инсулинорезистентность, что больных атеросклерозом дополнительно подразделяет на резистентности и гиперлипидемии от полученных резу-

E. P. Kostyk, S. T. Zubkova

PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS. ROLE OF INSULIN RESISTANCE AND HYPERINSULINEMIA

The review summarizes data about the pathogenesis of atherosclerosis in patients with diabetes mellitus. Special attention is paid to the role of hyperinsulinemia and insulin resistance as an independent risk factor. At the same time, the mechanisms of development of atherosclerosis in patients with diabetes mellitus and atherosclerosis are analyzed. The so-called syndrome of changes: insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertension. Some methods of treatment during atherosclerosis and diabetes mellitus are discussed.

Ukrainian Research Institute of Endocrinology and Substance Abuse, Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ефимов А. С. Диабетический атеросклероз. — Киев, 1989.
2. Фролик В. В., Богачук В. В. Патогенез атеросклероза в старости. — Киев, 1991.
3. Axelrod L. Insulin, prostaglandins, and atherosclerosis. — 1991. — 40. — P. 1223.
4. Brun J. M., Verges B., Valadier J. M. Lipoproteins de haute densite et atherosclerosis. — Clin. Metabol. — 1990. — 31.
5. Capron L., Jarret J., Kazanietz A. Insulin resistance and atherosclerosis. — 1986. — 35. — P. 9.
6. Chalmers D., Whitehead A. J. C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for hypertension // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 1991. — 90.
7. Colwell J. A. Pathophysiology of insulin resistance in diabetes mellitus // Metabolism. — 1991. — 40. — P. 1223.
8. Colwell J. A. Antiplatelet therapy in diabetes mellitus // Metabolism. — 1991. — 40. — P. 1223.
9. DeMinno G., Silver M. J., et al. Insulin resistance in diabetic angiopathy // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1985. — 20. — P. 1223.
10. Eschwege E., Fontbonne A. A logical perspective // Trans. Europ. Soc. Clin. Invest. — 1985. — 15. — P. 1223.
11. Ferriere M., Lachkar H., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension // N. Engl. J. Med. — 1985. — 313. — P. 1223.
12. Ferrannini E., Buzzigoli G., et al. Insulin resistance and hypertension // N. Engl. J. Med. — 1985. — 313. — P. 1223.
13. Fontbonne A., Charles M. A. Coronary heart disease in diabetes mellitus. A 15-year follow up // J. Clin. Endocrinol. — 1985. — 61. — P. 1223.
14. Golay A., Zech L., Shimizu M. Non insulin dependent diabetes mellitus and HDL // J. Clin. Endocrinol. — 1985. — 61. — P. 1223.

жена с некоторым риском, например с риском возникновения гастродуоденальных и ретиальных кровотечений [9].

Из общих методов снижения инсулинорезистентности гиперинсулинемии, а также их последствий, следует рекомендовать физическую нагрузку, снижение потребления холестерина, назначение гиполипидемических средств, а также ограничение диеты с высоким содержанием в пище сахара, приводящие к быстрой абсорбции глюкозы и избыточному инсулиновому ответу [34]. Тиазидовые диуретики и β -адреноблокаторы усиливают инсулинорезистентность. Необходимо также иметь в виду, что больных атеросклерозом, гипертонией и сахарным диабетом нужно дополнительно подразделять на группы с мерой выраженности инсулинорезистентности и гиперинсулинемии и лечение подбирать в зависимости от полученных результатов.

E. P. Kostyk, S. T. Zubkova

PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS IN CASE OF DIABETES MELLITUS. ROLE OF INSULIN RESISTANCE AND HYPERINSULINEMIA

The review summarizes data about interconnection between atherosclerosis and diabetes mellitus. Special attention is paid to their joint developmental factors such as hyperinsulinemia and insulin resistance. It is shown that hyperinsulinemia may form an independent risk factor. At the same time both factors can lead (during both diabetes mellitus and atherosclerosis) to changes in lipid metabolism and development of atheroms. Mechanisms of the development of insulin resistance and hyperinsulinemia are analyzed. The so-called syndrome X is described in detail. It is characterized by a triad of changes: insulin resistance and hyperinsulinemia, changes in lipid metabolism and hypertension. Some methods of treatment of insulin resistance and hyperinsulinemia during atherosclerosis and diabetes mellitus are described.

Ukrainian Research Institute
of Endocrinology and Substance Metabolism,
Ministry of Public Health of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии.— М.: Медицина, 1989.— 287 с.
2. Фролик В. В., Бозацкая Л. Н., Коркушко О. В. Инсулиновая обеспеченность организма в старости.— К.: Здоров'я, 1977.— 250 с.
3. Axelrod L. Insulin, prostaglandins, and the pathogenesis of hypertension // *Diabetes*.— 1991.— 40.— P. 1223—1227.
4. Brun J. M., Verges B., Vaillant G., Putelat R. Perturbation du métabolisme des lipoprotéines de haute densité au cours du diabète sucré // *Rev. Fr. Endocrinol. et Clin. Metabol.*— 1990.— 31, N 1.— P. 223—229.
5. Capron L., Jarnet J., Kazandjian N. et al. Growth promoting effects of rat aorta // *Diabetes*.— 1986.— 35.— P. 973—978.
6. Chalmers D., Whitehead A., Lawson D. H. Postmarketing surveillance of captopril for hypertension // *Brit. J. Clin. Pharmacol.*— 1992.— 34.— P. 215—223.
7. Colwell J. A. Pathophysiology of vascular disease in diabetes. Effect of gliclazide // *Amer. J. Med.*— 1991.— 90.— P. 6A-50—6A-545.
8. Colwell J. A. Antiplatelet drugs and prevention of macrovascular disease in diabetes mellitus // *Metabolism*.— 1992.— 41, Suppl. 1.— P. 7—10.
9. DeMinno G., Silver M. J., Cerbone A. M. et al. Trial of repeated low-dose aspirin in diabetic angiopathy // *Blood*.— 1986.— 68.— P. 886—889.
10. Eschwege E., Fontbonne A. Hyperinsulinemia and macroangiopathy: the epidemiological perspective // *Transplant. Proc.*— 1992.— 24.— P. 767—768.
11. Ferriere M., Lachkar H., Richard J. L. et al. Captopril and insulin sensitivity // *Ann. Intern. Med.*— 1985.— 102.— P. 134—135.
12. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. et al. Insulin resistance in essential hypertension // *N. Engl. J. Med.*— 1987.— 317.— P. 350—357.
13. Fontbonne A., Charles M. A., Thibault N. et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective study, 15-year follow up // *Diabetologia*.— 1991.— 34.— P. 356.
14. Golay A., Zech L., Shimz H. et al. High density lipoprotein (HDL) metabolism in non insulin dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turn-over using tritiated HDL // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*— 1987.— 65.— P. 512—518.

Гормональні стимулюючі

Промислові умови селекції та розмноження, наявність недостаточності у свиней, дозрівання потребують розробки нових, важливих методів середі. Ефективність останніх його доз, в часі введення, специфічності фізіологічної. В огляді систематизованих досліджень, присвячених новим, андрогенів та їх комбінаціям жеребців кобил, хориго. Описані найбільш часто використовувані препарати (з вказанням дозування) в практичному животів.

З метою підвищення продуктивності та якості їжі також підвищення якості їжі роко використовується горіх знань фізіологічних м обґрунтовує не тільки видення у статевому циклі. років нема узагальнених парати та існуючі лікувальні відповідного огляду.

Потреба в активації зрілих свинок, так і свиндорозвинені яєчники, іноді. В окремих випадках виявляються бути пов'язані з іншими факторами та ін. У дошлюбній активності яєчників ч. повній атрезії фолікулів періоду, але охота не настає 30 % свиной, яких забивають також жовті тіла з в.

Окрім вказаних вище, розповсюджена на прогінастичність, скученість, ливими для репродукції. Все більше розповсюджено забезпечити зберігання віні засоби, як правило, в значною мірою залежить від біології розмноження, яке.

Розвиток фолікула і зрілість гіпоталамо-гіпдорозвинення яєчників у свівість до них з'являється 100-ю добами життя удослідження зв'язку між дією статевих. Тривалість статевого монтних свиной еструс тр

15. Hollendeck C., Reaven G. M. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance // *Ibid.*— 64.— P. 1169—1173.
16. Howard B. V., Abbott W. G. H., Beltz W. F. et al. Integrated study of low density lipoprotein metabolism and very low density lipoprotein metabolism in non-insulin-dependent diabetes // *Metabolism.*— 1987.— 36.— P. 870—877.
17. Hwang I. S., Ho H., Hoffman B. B., Reaven G. M. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats // *Hypertension.*— 1987.— 10.— P. 512—516.
18. Hitman G. A., Niven M. J. Genes and diabetes mellitus // *Brit. Med. Bull.*— 1989.— 45.— P. 191—205.
19. Lachaal M., Jung C. Y., Insulin resistance and hypertension // *Mol. and Cell. Biochem.*— 1992.— 109.— P. 119—125.
20. Leutenegger M. Aspects theorique de la relation de la macroangiopathy diabetique et l'hyperinsulinimism // *Presse med.*— 1992.— 21.— P. 1324—1329.
21. Markku H., Honen J., Reijonon H. No association between reumatoid arthritis and IDDM: an epidemiologic and immunogenetic study // *J. Rheumatol.*— 1992.— 19.— P. 856—858.
22. Nankervis A., Proietto J., Aitken P., Alford F. Impaired insulin action in newly diagnosed Type 1 (insulin-dependent) diabetes // *Diabetologia.*— 1984.— 27.— P. 497—503.
23. Martin F. I. R., Hopper J. L. The relationship of acute insulin sensitivity to the progression of vascular disease in loh-term Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Ibid.*— 1987.— 30.— P. 149—153.
24. Mayfield R. K., Halushka P. V., Wohltmann H. J. et al. Platelet function during continuous insulin infusion treatment in insulin-dependent diabetic patient // *Diabetes.*— 1985.— 34.— P. 1127—1133.
25. Modan M., Halkin H., Almaz S. et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance // *J. Clin. Invest.*— 1985.— 75.— P. 809—817.
26. Oppenheimer M. J., Sundquist K., Bierman E. L. Down regulation of high density lipoprotein receptor in human fibroblasts by insulin and IGF-1 // *Diabetes.*— 1989.— 38.— P. 117—122.
27. Pollare T., Lithell H., Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension // *N. Engl. J. Med.*— 1989.— 321.— P. 868—873.
28. Rowe J. M., Young J. B., Minaker K. I. et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normak man // *Diabetes.*— 1981.— 30.— P. 219—225.
29. Reaven G. M. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in disease // *Ibid.*— 1988.— 37.— P. 1595—1607.
30. Reaven G. M. Insulin and hypertension // *Clin. and Exp. Hypertens. Theor. and Pract.*— 1990.— A12.— P. 803—816.
31. Reaven G. M., Greenfield D. S. Diabetic hypertriglyceridemia. Evidence for three clinical syndromes // *Diabetes.*— 1981.— 30, Suppl. 2.— P. 66—75.
32. Reaven G. M., Ho H., Hoffman B. B. Somatostatin inhibition of fructose-induced hypertension // *Hypertension.*— 1989.— 14.— P. 117—120.
33. Revers R. R., Kalierman O. G., Scarlett J. A. et al. Lack of in vivo insulin resistance in controlled insulin-dependent Type 1 diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*— 1984.— 58.— P. 353—358.
34. Russel J. C., Insulin resistance and atherosclerosis // *Can. Med. Assoc. J.*— 1992.— 146.— P. 951.
35. Russel J. C., Amy R. M., Manickavell V. et al. Prevention of myocardial disease in JCR: LA-corpulent rats by running // *J. Appl. Physiol.*— 1989.— 66.— P. 1649—1655.
36. Russel J. C., Amy R. M., Manickavel V. et al. Effects of chronic ethanol consumption in artherosclerosis-prone JCR: LA-corpulent rat // *Atherosclerosis.*— 1989.— 9.— P. 122—128.
37. Schwandt P. Very low density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus and risk of atherosclerosis // *Hormone and Metab. Res.*— 1985.— 15.— P. 80—83.
38. Standl E. (Ed.) Perspectives of the hyperinsulinemia/insulin resistance syndrome in NIDDM.— Munchen: MMY Medizin Verlag, 1990.— P. 00—00.
39. Stern M. P., Morales P., Hajfner S. M. et al. Hyperdynamic circulation and the insulin resistance syndrome («Syndrome X») // *Hypertension.*— 1992.— 20, N 6.— P. 802—808.
40. Todd J. A., Archa-Orbea H., Bell J. et al. A molecular basis for MHC class II-associated autoimmunity // *Science.*— 1988.— 240.— P. 1003—1009.
41. Welborn T. A., Breckenridge A., Rubintsen A. H. et al. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease // *Lancet.*— 1966.— 1, N 00.— P. 1336—1337.

Київ, науч.-исслед. ин-т эндокринологии
и обмена веществ М-ва здравоохранения Украины

Материал поступил
в редакцию 10.04.93

Гормональне стимулювання функції відтворення у свиней

Промышленные условия содержания, неблагоприятно сказывающиеся на размножении, наличие гинекологических заболеваний, овариальная недостаточность у свиней, а также потребность в ускоренном половом созревании требуют разработки специальных биотехнологических приемов, важное место среди которых занимают гормональные обработки. Эффективность последних определяется видом используемого гормона, его дозой, временем введения в половом цикле, а также знанием видовой специфичности физиологической регуляции размножения у свиней. В обзоре систематизированы данные отечественных и зарубежных исследований, посвященных технологии применения эстрогенов, гестагенов, андрогенов и их комбинаций, а также гонадотропинов (сыворотки жеребных кобыл, хориогонического гонадотропина) гонадолиберина. Описаны наиболее часто используемые схемы гормональной обработки и препараты (с указанием их состава), которые могут быть использованы в практическом животноводстве.

З метою підвищення продуктивності сільськогосподарських тварин, а також підвищення якості їх відтворювання в практиці тваринництва широко використовується гормональна обробка. Остання потребує глибоких знань фізіологічних механізмів, які регулюють розмноження, що обґрунтовує не тільки вид застосованого гормону, але і час його введення у статевому циклі. Крім того, у вітчизняній літературі останніх років нема узагальнених відомостей про використані гормональні препарати та існуючі лікувальні схеми. Це стало причиною для написання відповідного огляду.

Потреба в активації оваріальної функції може бути як у статевозрілих свинок, так і свиноматок. У молодих свинок зустрічаються недорозвинені яєчники, іноді з багатьма фолікулами діаметром 1—6 мм. В окремих випадках виявляються кісти. Причини вказаних порушень можуть бути пов'язані з харчуванням, умовами утримання, генетичними факторами та ін. У дорослих свиноматок відхилення у функціональній активності яєчників часто настають після відняття поросят. При повній атрезії фолікулів можуть виявлятися ознаки передохотного періоду, але охота не настає [19]. Кісти яєчників зустрічаються у 10—30 % свиней, яких забивають на м'ясокомбінатах; у 63 % з них бувають також жовті тіла з високою концентрацією прогестерону.

Окрім вказаних вище причин дисфункція яєчників у свиней значно розповсюджена на промислових комплексах, де умови утримання (гіподинамія, скученість, відсутність контактів з кнуром) є несприятливими для репродукції. Оскільки промислове тваринництво знаходить все більше розповсюдження, знадобилася система заходів, яка зможе забезпечити зберігання відтворюваних функцій. Існуючі біотехнологічні засоби, як правило, включають гормональну обробку, успіх якої значною мірою залежить від додержування режиму, заснованого на фізіології розмноження, яке властиве даному виду тварин.

Розвиток фолікула і початок пубертату у свиней обумовлюються зрілістю гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи. Пренатальне розвинення яєчників у свиней не залежить від гонадотропінів, чутливість до них з'являється лише після 60-ї доби життя [20]. Між 60—100-ю добами життя удосконалюється механізм негативного зворотного зв'язку між дією статевих гормонів і гонадотропінів.

Тривалість статевого циклу у свиней складає 20,4 діб [34]. У ремонтних свиней еструс триває в середньому $(167,24 \pm 24)$ год, статеве

збудження — $(82,87 \pm 16,3)$ год, охота — $(45,36 \pm 2,6)$ год, овуляція відбувається між 24—32-ю годинами початку еструсу [2]. Маса яєчників свиней складає 8,6—14,2 г, фолікулярної рідини — 0,7—4,4 г (з 3-ї по 18-у доби циклу).

Число дрібних атретичних і середніх фолікулів найбільше на 15-у добу циклу, число крупних фолікулів і об'єм в них фолікулярної рідини найбільші на 19-у добу циклу [34]. Збільшення числа передовуляторних фолікулів у свиней пов'язане з швидкою атрезією дрібних фолікулів. У свиней і свиноматок, які циклюють, після відняття поросят у середині і кінці фолікулінової фази атрезія фолікулів низька [27]. Антральні і передовуляторні фолікули, які ростуть, виділяють стероїди—прогестини, андрогени і естрогени. У периферичній крові зміни концентрації гормонів відстають на 16—21 год у порівнянні з такими оваріального рівня [48]. Стероїдний синтез здійснюється двома типами клітин — текою і гранулозою. Тека-клітини під впливом лютеїнізуючого гормону (ЛГ) синтезують андрогени. Гранульозні клітини активуються фолікулоstimулюючим гормоном (ФСГ), під дією якого андрогени ароматизуються до естрогенів. Під час дозрівання фолікула у свиней прогресивно збільшується вміст естрадіолу в антральній рідині. Вміст гормону залежить від стадії циклу. Концентрація гормонів у плазмі крові, яку забирають з маточно-оваріальної вени шляхом катетеризації, коливається у межах 8,0—23,8 нг/мл [55]. Вона збільшується у ранню фолікулінову фазу і зменшується перед кінцем першого і на початку наступного циклів [48]. У тварин з нормальною овуляцією спостерігається підвищення концентрації естрадіолу за 84—12 год до передовуляторного піку ЛГ з максимальним його рівнем приблизно за одну добу до піку цього гормону [46].

Естрадіол, який синергічно взаємодіє з внутрішньофолікулярним інсуліноподібним фактором росту (соматомедіном-с), сприяє прискоренню біосинтезу прогестерону [58]. Концентрація оваріального прогестерону підвищується через 16—24 год після початку еструсу [48]. Гранульозні клітини можуть секретувати прогестерон до передовуляторного піку ЛГ, після овуляції гранульозні клітини жовтого тіла є його головним джерелом. Утворення прогестерону у тека-клітинах збільшується в міру дозрівання фолікула і під впливом ЛГ. У передовуляторному фолікулі свині утворюються також катехолестрогени, концентрація яких корелює з концентрацією естрадіолу [29]. У недозрілих фолікулах, а також у фолікулах, які перебувають у лютеїновій фазі дозрівання, вміст катехолестрогенів (2- і 4-гідроксіестрадіолу) низький. Головним стероїдом фолікулярної рідини свиней є 4-естрен-3,17-діон, або 19-норадростендіон [35].

Ріст фолікула в період від преантральної стадії до овуляції залежить від гонадотропінів. Фолікулярний ріст і клітинна диференціація супроводжується реакцією тека-клітин на ЛГ і гранульозних клітин на усіх стадіях розвитку. В міру збільшення числа гранульозних клітин у проліферуючих фолікулах збільшується число рецепторів до ФСГ і естрогенів. Зв'язування ФСГ у яєчниковому фолікулі, який росте, у свиней послаблюється [57]. Напередодні передовуляторного піку ЛГ концентрація ФСГ знижується, а за 36—24 год до еструсу знову підвищується [46].

ФСГ стимулює накопичення цАМФ, проліферацію гранульозних клітин, забезпечує внутрішньоклітинне зв'язування цАМФ, рецепторів ФСГ і ароматазну активність. Підвищення концентрації ФСГ стимулює певну кількість фолікулів, які підуть в антральну стадію росту. ФСГ і невелика кількість естрогенів у третинних фолікулах стимулюють рецептори ЛГ на клітинах внутрішньої теки, які виділяють андрогени і естрогени. Гранульозні клітини яєчника свині у відповідь на ФСГ виробляють субстанцію, яка є стероїдним попередником і яка підсилює продукцію андрогенів у тека-клітинах без стимулюючого впливу ЛГ [41]. ФСГ і чутливі до естрогенів гранульозні клітини ароматизують андрогени до естрогенів. У гранульозних клітинах утворюється також

інгібін, який за механізм можливо, на яєчник [20].

Наприкінці лютеїнової (96—72 год) у свиней сп (9—13 пульсів за 12 год) фолікулів у яєчниках. По зальна концентрація ЛГ, його підвищення. Пік ЛГ ною концентрацією у пла: мулює овуляцію і лютеїні стерігаються на ранніх с набувають їх тільки на п в міру дозрівання фолік дрібних та середніх фолі більше. Тека-клітини поч збільшення базального в ють їх у естрогени. В гра тори інсуліноподібного ф диференціювання грануль і естрадіолу [44]. Центр, знаходиться в гіпоталаму не в тому числі і алімен анеструсу [17].

Таким чином, регуля рівнева, що обумовлює і стероїдів, гонадотропнів ки стимуляції спонтанних

Гормональну обробку статеву зрілість, або у с охоти, гіпофункції гонад, вих гормонів використовув комбінації. Так, у підсви том призводить до овуля тіл [52]. Подальше підви тивним і супроводжувало жовтих тіл. Після введен лим свиноматкам поява с вводили двічі — на 11-у і му звертається увага на вання жовтих тіл. Через естрадіолбензоату збільш часу обробки: на 22,6 ного циклу і на 34,4 діб лу [26].

Одним з головних пи ної обробки по відношен ма, спостерігається через лактації після внутрішнь діолбензоату [38]. Актив валася на 48—72 год і був у дозі 6 мкг/кг.

Естрадіолбензоат (п і першу добу після відня нормальний прояв еструс 300 мкг/кг на другу добу на 3-му тижні і 12,2 — н чують в 2 рази періоди с на, на кількості припло індукції овуляції естроге тервал від обробки естрс до 79 год [21].

інгібін, який за механізмом зворотнього зв'язку впливає на гіпофіз і, можливо, на яєчник [20].

Наприкінці лютеїнової та на початку фолікулінової стадії циклу (96—72 год) у свинок спостерігається висока частота пульсації ЛГ (9—13 пульсів за 12 год), яка необхідна для фінального дозрівання фолікулів у яєчниках. Потім частота і амплітуда пульсів, а також базальна концентрація ЛГ, знижуються за 36—12 год до передовуляторного підвищення. Пік ЛГ продовжується від 13 до 20 год з максимальною концентрацією у плазмі крові від 10,3 до 23,1 нг/мл [46]. ЛГ стимулює овуляцію і лютеїнізацію. Рецептори до ЛГ в тека-клітинах спостерігаються на ранніх стадіях росту фолікула. Гранульозні клітини набувають їх тільки на пізніх стадіях. Зв'язування ЛГ тека-клітинами в міру дозрівання фолікулів підсилюється [57]. Гранульозні клітини дрібних та середніх фолікулів слабо зв'язують ЛГ, крупних — значно більше. Тека-клітини починають утворювати андрогени у відповідь на збільшення базального вмісту ЛГ, а гранульозні клітини ароматизують їх у естрогени. В гранульозних клітинах свині є спеціальні рецептори інсуліноподібного фактору росту, який підсилює викликане ФСГ диференціювання гранульозних клітин та секрецію ними прогестерону і естрадіолу [44]. Центр, який контролює пульсацію гонадотропінів, знаходиться в гіпоталамусі. Тому зниження його активності, викликане в тому числі і аліментарними факторами, призводить у свиней до анеструсу [17].

Таким чином, регуляція репродуктивної функції у свиней багаторівнева, що обумовлює використання індукторів циклічності статевих стероїдів, гонадотропінів і гонадоліберинів, котрі відтворюють усі ланки стимуляції спонтанних статевих циклів.

Гормональну обробку проводять у підсвинків з метою прискорити статеву зрілість, або у свиноматок для запобігання затримки статевої охоти, гіпофункції гонад, різних гінекологічних захворювань. Із статевих гормонів використовують естрогени, гестагени, андрогени або їх комбінації. Так, у підсвинків чотиридобова обробка естрадіолвалеріатом призводить до овуляції у 84 % тварин через 5—6 діб з 8,7 жовтих тіл [52]. Подальше підвищення дози (більше 0,5 мг/кг) було неефективним і супроводжувалося меншим числом овуляцій і меншим числом жовтих тіл. Після введення естрадіолбензоату (5 мг) свинкам і дорослим свиноматкам поява еструсу частіше реєструвалася, якщо естроген вводили двічі — на 11-у і 14-у доби естрального циклу [28]. При цьому звертається увага на здатність естрогенів подовжувати функціонування жовтих тіл. Через це введення статевозрілим свиноматкам 2 мг естрадіолбензоату збільшує міжестральні інтервали, які залежать від часу обробки: на 22,6 діб після введення на 1—5-у добу естрального циклу і на 34,4 діб — після введення на 11—15-у добу циклу [26].

Одним з головних питань є з'ясування часу проведення гормональної обробки по відношенню до відйому поросят. Статева охота, зокрема, спостерігається через 24 год після відняття поросят на 35-у добу лактації після внутрішньом'язового введення 4, 6 або 64 мкг/кг естрадіолбензоату [38]. Активність ЛГ при цьому засобі обробки підвищувалася на 48—72 год після ін'єкції. Найбільш ефективним естроген був у дозі 6 мкг/кг.

Естрадіолбензоат (по 60 мкг/кг) у свиней у нульовий день циклу і першу добу після відняття поросят викликав слабку овуляцію і ненормальний прояв еструсу [23]. Після підвищення дози естрогену до 300 мкг/кг на другу добу відняття поросят число овуляцій склало 10,6 на 3-му тижні і 12,2 — на 5-му тижні. Естрогени у свиноматок скорочують в 2 рази періоди спокою і прохолостіння, що не відбивається, однак, на кількості приплоду і наступній супоросності [50]. Механізм індукції овуляції естрогеном у свиней пов'язаний з виділенням ЛГ. Інтервал від обробки естрогеном до початку еструсу коливається від 69 до 79 год [21].

Поряд з естрогенами деякі дослідники використовували і гестагени. За прямим призначенням гестагени використовують для синхронізації циклу [10], після чого як індуктор овуляції додають естроген. Після синхронізованої охоти настає новий цикл. Це й обґрунтовує призначення гестагенів. Але частіше гестагени використовують разом з естрогенами — одночасово або послідовно. Зокрема, препарат синовекс (для відгодівлі худоби) містить естрадіолбензоат (20 мг) і прогестерон (100 мг). Наслідки використання синовексу з метою індукції статевих циклів заперечливі. Але навіть за умов досягнення гарних наслідків відносно тічки недоліком естроген-прогестеронової обробки є низьке запліднення.

Після первісного подавлювання аллілтренболом охоти у свинок через 4, 5 діб настає синхронізований цикл з тенденцією до підвищення овуляції [47]. Одноразова ін'єкція прогестерону (100 мг) через 24—72 год після штучного запліднення під час синхронізованої охоти істотно не впливає на підвищення багатоплідності маток [7], а мегестролацетат у весь період супоросності підвищує багатоплідність на 15 %.

На відміну від естрогенів андрогени самостійно не використовуються з метою індукції циклічності. Винятком є феромон андростенон (у аерозолі). Запліднюваність в цьому випадку складає 71,5 % (у контролі 68,2 %), а багатоплідність — 9,98 % (проти 9,73 % у контролі), тобто нема переконалих доказів переваги використаної гормональної обробки [4]. Введення андрогенів підвищує продукцію прогестерону гранульозними клітинами [45]. Це призводить до гальмування ароматизації активності [55], наслідком чого може бути гіпоестрогенемія. Не покращує у підсвинків і сполучення естрадіолбензоату з андрогеном. В цьому випадку отримано 40 % овуляцій [52]. Мабуть дуже важливим є час обробки по відношенню до відняття поросят, тому що введення комбінації андрогена з естрогеном у день відлучення поросят призводить на 3—4-у добу спостережень до появи охоти і 68 %-вого запліднення [60].

У теперішній час у тваринництві використовують препарати, які уявляють собою комбінацію естрогену з андрогеном. До таких належить, зокрема, гравігност (2,5 мг тестостероненантату і 1 мг естрадіолвалеріату) фірми «Jepa-Farm». Після введення гравігносту холостим свиноматкам у перші 5 діб охота настає у 75—85 % тварин [13]. У інфантильних свинок гравігност Р на 21-у добу після штучного запліднення був ефективним щодо настання супоросності у 75 % тварин. У несупоросних за цих умов наставала фертильна тічка [43]. Є також два вітчизняні препарати, до складу яких входять андроген і естроген: це дігітол, розроблений в Українському НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, і овоген, запропонований Українським НДІ фізіології, біохімії і годування сільськогосподарських тварин (м. Львів). За механізмом дії до них приєднується антиваріальна цитотоксична сироватка (АОЦС), яку розроблено в Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця АН України (Київ). Її дія заснована на зміні вмісту ендогенних статевих гормонів. До складу дігітолу входять естрогени і андрогени, які не ароматизуються. Овоген, крім естрогену і андрогену (ароматизованого), містить гонадотропін і групу вітамінів. Після введення дігітолу свиноматкам, які не прийшли до охоти за перші 10—40 діб після відняття поросят, а також ремонтним свинкам, яких впливають у технологічний потік, спостерігали позитивні наслідки [15]. Дігітол у дозі 1,0 мл/100 кг може бути рекомендований також для синхронізації опоросів [16]. Дігітол у дозі 1,5 мл/100 кг на 26-у добу після відняття поросят скорочував строк приходу свиноматок до охоти на 30 % і збільшував фактичне запліднення на 28 % у порівнянні з контролем [14]. Після вживання овогену позитивні наслідки спостерігаються у великої рогатої худоби.

АОЦС-с одержують з яєчників свиноматок. Використовують її для індукції еструсу за умов промислової технології у дорослих свиномат-

ток, які не мали еструсу [15]. АОЦС-с підвищує їх заплідненість на 18—20 %, скорочує період супоросності.

Використання статевих гормонів (і препаратів) є відомим способом одержання їх синтетичної алергізуючої дії, постійної. Завдяки цьому у багатьох випадках дають перевагу перед гормонами, а у деяких випадках — гормонами.

Найбільш широке застосування статевих гормонів (СЖК) та випадках застосовують і в інших випадках застосування гонадотропін у циклі чи після відняття першого опоросу СЖК (на 21-у добу викликає охоту) [37]. Інші дослідники [2] свиням або свиноматкам дають СЖК (число тварин з тічкою) (За інших показників (чи кож були вищими, крім у контролі (84 %)). Порівняно з свиноматками найбільш численні свиней з еструсом поросят в поносі — на 0,5 СЖК у дозі 1 000—1 250 тварин, штучне запліднення дає 74,5 %, число поросят

Деякі автори радять попередньої синхронізації до охоти прийшло 91,5 % одержано по 8,4 поросят викликати синхронізовані не мали циклічності. За що на 29—32 % нижче, стовсування суїсинхрону

У Німеччині для планування у ремонтних свинок діб, а через 24 год приз 85 % оброблених свинок росів на 5 % більше, а с 0,5—1,5 %. Внутрішньої після опоросу викликає статеву охоту — на 29-у сят у поносі проти 11,1 стимулює статеву охоту діб, скорочує час між о СЖК порівняна з насл ревищувати останні. Кр СЖК вводять вітаміни і вітамінів є гіповітаміно росят, що, в свою чергу тривітаміни разом з СЖ що СЖК у свиней мо [11]. У свиноматок піс шє, ніж у свиноматок н сті число зародків біль

ток, які не мали еструсу за перші 10—40 діб після відлучення поросят [15]. АОЦС-с підвищує приход маток до охоти на 60—95 %, підвищує їх заплідненість на 18—24 %, багатоплідність — на 0,8—1,4 поросят на опорос, скорочує період супоросності на 3—4 доби [6].

Використання статевих гормонів або препаратів, які їх містять, як видно, достатньо ефективно. Безсумнівною перевагою статевих гормонів (і препаратів) є відсутність видової специфічності, можливість одержання їх синтетичним шляхом, тривале зберігання, відсутність алергізуючої дії, постійне відтворювання кількісного і якісного складу. Завдяки цьому у багатьох випадках стероїдним препаратам віддають перевагу перед гонадотропінами, ефект яких може бути не нижчим, а у деяких випадках навіть вищим у порівнянні зі статевими гормонами.

Найбільш широке застосування у свиней знайшли сироватки жеребних кобил (СЖК) та хоріогонічний гонадотропін (ХГ). В окремих випадках застосовують природні гіпофізарні гонадотропіни. Варіанти використання гонадотропінів обумовлені різними дозами, часом введення у цикл чи після відняття поросят. У свиней в період анеструсу після першого опоросу СЖК (1000 од.) через 14 діб після відлучення поросят на 21-у добу викликає тічку, при цьому плідність не знижується [37]. Інші дослідники [22] пропонують схему введення СЖК молодим свиням або свиноматкам через 8 діб після відняття поросят, при цьому число тварин з тічкою (98 %) перевищує контрольні значення (66 %). За інших показників (часу появи тічки, розміру поносу) наслідки також були вищими, крім заплідненості (57,1 %), яка була нижчою, ніж у контролі (84 %). Порівняння впливу СЖК у різних дозах виявило, що у свиноматок найбільш ефективною була доза 750 од., після якої число свиней з еструсом збільшилося на 4,8 %, опоросів — на 4,7 %, поросят в поносі — на 0,8 [49]. У статевозрілих свиноматок введення СЖК у дозі 1000—1250 од. протягом 8 діб викликає еструс у 94,2 % тварин, штучне запліднення у 21,2 %, число опоросів при цьому складає 74,5 %, число поросят — 11,5, з них живих — 10,4 [31].

Деякі автори радять призначати СЖК ремонтним свинкам після попередньої синхронізації циклу суїсинхроном [3], у цьому випадку до охоти прийшло 91,5 % тварин, опоросилося 81 %, на кожний опорос одержано по 8,4 поросят. За допомогою суїсинхрону і СЖК можливо викликати синхронізовану охоту у 91 % свиней злучного віку, які раніш не мали циклічності. Заплідненість таких свинок не перевищує 59 %, що на 29—32 % нижче, ніж у свинок, які мали регулярні цикли до застосування суїсинхрону [9].

У Німеччині для планомірної організації виробництва синхронізують у ремонтних свинок охоту за допомогою суїсинхрону протягом 15 діб, а через 24 год призначають 750—1000 од. СЖК. На 4—8-у добу у 85 % оброблених свинок настає охота [8]. В цьому випадку число опоросів на 5 % більше, а середнє число поросят на один опорос більше на 0,5—1,5 %. Внутрішньом'язове введення 2500 од. СЖК на 25-у добу після опоросу викликає еструс у 64 % тварин (в контролі — 9,3 %), статеву охоту — на 29-у добу, заплідненість — у 50,0 %, появу 9,9 поросят у поносі проти 11,1 у контролі [56]. СЖК у вигляді гравогормону стимулює статеву охоту у свиноматок після відняття поросят у віці 45 діб, скорочує час між опоросами до 165—168 діб [12]. Ефективність СЖК порівняна з наслідками обробки естрогенами і може навіть перевищувати останні. Кращі результати спостерігаються, коли разом з СЖК вводять вітаміни і антибіотики. Обґрунтуванням для призначення вітамінів є гіповітаміноз, котрий виникає, зокрема, після відняття поросят, що, в свою чергу, призводить до гіпофункції яєчників [5]. Тому тривітаміни разом з СЖК дуже ефективні. Слід, однак, мати на увазі, що СЖК у свиней може викликати ранню ембріональну смертність [11]. У свиноматок після суперовуляції гине на 23—25 зародків більше, ніж у свиноматок контрольної групи. Але на 30-у добу супоросності число зародків більше, ніж у свиноматок за природної потенційної

багатоплідності. Тому, мабуть, деякі дослідники [33] звернули увагу, що після введення СЖК через 5—6-тижневий період подосу і відняття поросят спостерігається підвищення виходу живих поросят в поносі від 0,5 до 1,5. Багатоплідність ремонтних свинок підвищується також після внутрішньом'язового введення СЖК (2 000 од.) із співвідношенням СФГ і ЛГ як 3 : 1 [7].

Характерно, що гестагени, естрогени, застосовані нарізно і разом з гонадотропінами, не виявляють негативного впливу на заплідненість свиней і подальше розвинення плодів. Відомо, що ХГ має властивості ЛГ. Оскільки пік ЛГ у свавців передуює овуляції, то обґрунтовано і використання ХГ для індукції циклічності. Встановлено [39], що у свиней фолікулярна рідина крупних фолікулів (6–12 мм) більш зв'язується з ХГ ($2,04 \text{ фмоль/мг} \pm 0,12 \text{ фмоль/мг}$), ніж середніх і дрібних ($0,60 \pm 0,05$) і $0,44 \text{ фмоль/мг} \pm 0,04 \text{ фмоль/мг}$ відповідно).

ФСГ і ЛГ є складовою частиною СЖК, причому у різних партій СЖК співвідношення цих гонадотропнів може бути різним, як і зміст (ці обставини і утруднюють стандартизацію препаратів СЖК). Використання СЖК не виключає застосування ХГ, котрий можна вводити самостійно або разом з іншими гормонами і препаратами. Реакція на ХГ залежить від часу, який пройшов після введення препарату. У нестатевозрілих свинок ХГ викликає овуляцію, але через 96 год — лише у 3,2 % тварин, однак після 120 год — вже у 94 % [51]. За іншими відомостями [59], овуляція настає через 32—48 год, після чого вміст прогестерону підвищується, а концентрація естрадіолу і тестостерону знижується. Ефект ХГ може бути опосередкований простагландинами, вміст яких у десятки разів збільшується після введення цього гонадотропіну [25]. Простагландини можуть стимулювати скорочення яєчників і активність текальних фіброblastів до проліферації, а також звільнювати протеази і колагенази, що розщеплюють фолікулярну стінку і базальну мембрану. Навпаки, введення індометацину, інгібітора простагландинів, блокує настання овуляції у свиней [59].

Не зважаючи на певні успіхи, досягнуті при застосуванні ХГ, частіше його все ж використовують у комбінації з іншими гонадотропінами. Зокрема, після введення ХГ і ФСГ [18] у нестатевозрілих ремонтних свинок на 12-у добу відзначалося 25 % овуляцій (проти 12,5 % у контролі), через 36 діб — 43 % (у контролі 50 %), циклюючих тварин — 29 % (у контролі — 12,5 %). Встановлено [24], що СЖК з ХГ призводять до завершеної овуляції, тоді як при використанні ФСГ і ХГ у свинок майже всіх груп овуляція була порушеною, що підтверджує необхідність збільшення у суміші кількості ЛГ. У молодих свинок призначення СЖК і ХГ для індукції статевозрілості, а потім через 52, 72 і 78 год додатково ще ХГ для стимулювання овуляції досягало мети через 120 год, коли остання спостерігалася у 92, 94 і 92 % тварин — відповідно часу введення гормонів [51].

Препарат суїгонан уявляє собою комбінацію двох гонадотропінів — СЖК (400 од.) і ХГ (200 од.). Це співвідношення гормонів (у вигляді препарату чи окремо) застосовували у багатьох дослідженнях. У нестатевозрілих ремонтних свинок воно викликало 100 % овуляцій на 12-у добу після введення, 83 % — через 36 діб, при цьому 50 % тварин стали циклюючими [52]. Суїгонан у анастральних свиней у день відняття поросят викликає еструс через 4,84 діб, нову вагітність — через 6,46 діб, число поросят після вказаної обробки складало 9,96 [40]. Контрольні значення складали 8,85; 13,31 та 11,50 відповідно.

У разі відсутності тічки у підсвінків і свиноматок після введення 400 од. СЖК і 200 од. ХГ протягом 7 діб відбулося успішне запліднення [37]. Тё ж саме співвідношення гонадотропінів, але іншу їх кількість, застосовували у свинок, на яких був виявлений дозозалежний ефект відносно появи зрілих фолікулів. Після введення 600 од. СЖК і 300 од. ХГ протягом 8 діб еструс настав у 93,9 % статевозрілих свиноматок, штучне запліднення — у 82,5 %, число опоросів складало 74,8 %, число

поросят в поносі 12,0, із н
чення СЖК і ХГ відбувал

Деякі дослідники особ ХГ, скільки СЖК. Стимул і у більшого числа тварин, для індукції еструсу у (1500 од.) небезпечні чере му не вдається зберегти в

Рекомендують [61] та ще після попередньої син-
лом. Після введення 1000
нення опоросилося 54,3 %
свиноматку. У разі викор-
дять 1500 од. СЖК, а че-
ність в цьому випадку не-
рин, що дає підставу авт-
гічний прийом.

Найбільш сприятливи
нок гонадотропінами є 28
термін СЖК і ХГ до охот
число поросят в поносі ск
них маток, число фолікулів

Індукція статевого циклу [32] після обробки СЖК. Заплідненість у цьому разі на 25-у добу після опороса стала статєва охота (через заплідненість складала 50 % спільної обробки гонадотропінової обробки естрогену).

Як стимулятори циклу доліберини (Гн-РГ). Одночасно викликати стаціонарні оптимальні комбінації йомонотерапії для стимулювання застосування для обробки мати задовільні наслідки зменшення дози ХГ. Однак у гнізді, рефлекс нерепродукції, скорочується вали, і у ставевозірліх с80 год — Гн-РГ складало введення 500 од. ХГ — (97

Повна заміна хориог свини, достатньої для її введенні Гн-РГ (600—була меншою — 85 %, то як при використанні 500 ляції був вірогідно вищий введення Гн-РГ у схему додатково до ХГ не має свини взагалі небажані гн-РГ) дає гірші наслідки.

Має значення також свиноматкам Гн-РГ (з 9 валами у загальній дозі метазону на овуляцію [фолікулів і 16,0 жовтих коротикоріоду малися літ тіла взагалі були відсутні] у зв'язку з тим, що

поросят в поносі 12,0, із них живих — 10,6. У разі одночасного призначення СЖК і ХГ відбувалася економія 40 % СЖК і 10 % ХГ [30].

Деякі дослідники особливу увагу приділяють дозуванню не стільки ХГ, скільки СЖК. Стимулювання циклу у свинок досягається швидше і у більшого числа тварин, коли використовують великі дози СЖК. Але для індукції еструсу у нестатевозрілих свинок великі дози СЖК (1500 од.) небезпечні через появу ненормального жовтого тіла, при якому не вдається зберегти вагітність [36].

Рекомендують [61] також провадити гонадотропінову обробку лише після попередньої синхронізації циклу суїсинхроном або мегестролом. Після введення 1000 од. СЖ і потім 500 од. ХГ і штучного запліднення опоросилося 54,3 % свинок, середній вихід поросят — 8 голів на свиноматку. У разі використання мегестролу як синхронізатора вводять 1500 од. СЖК, а через 72 год — ХГ. Заплідненість і багатоплідність в цьому випадку не відрізняються від таких у контрольних тварин, що дає підставу авторам [1] рекомендувати вказаний біотехнологічний прийом.

Найбільш сприятливий день для викликання статевої охоти у свинок гонадотропінами є 28-й день лактації [51]. Після введення у цей термін СЖК і ХГ до охоти прийшло 75,8 % свинок, запліднилося 66 %, число поросят в поносі складало 10. Фолікули дозріли у 73,3 % підсосних маток, число фолікулів у однієї матки складало 19,5.

Індукція статевого циклу у лактуючих свиноматок ефективніша [32] після обробки СЖК і ХГ через 25—45 діб, ніж через 14—24 діб. Заплідненість у цьому разі склала 76 %. При введенні 2 500 од. СЖК на 25-у добу після опоросу і додатково 500 од. ХГ на 27-у добу виникла статева охота (через 4,1 і 3,7 днів відповідно). Після спарювання заплідненість склала 50 % від однієї тільки СЖК і біля 83 % — від спільної обробки гонадотропінами [56]. Додавання у схему гонадотропінової обробки естрогену підвищувало її результативність.

Як стимулятори циклічності у самок використовують також гонадоліберини (Гн-РГ). Однак за допомогою одного Гн-РГ не вдається достроково викликати статево зрілість у свинок. Тому розроблюються оптимальні комбінації його з гонадотропіном і (або) стероїдним гормоном для стимулювання овуляції у нестатевозрілих свинок. Гн-РГ, застосований для обробки тварин з кістами яєчників, дозволяє отримати задовільні наслідки. Гонадоліберин використовують також для зменшення дози ХГ. Однак при цьому зменшувалося на 0,6 числа поросят у гнізді, рефлекс нерухомості частіше спостерігався у другому заплідненні, скорочувався еструс. Відносне число фолікулів, які овулювали, і у статевозрілих свинок після введення 1 000 од. СЖК, а через 80 год — Гн-РГ складало 91,4 % загального, що було нижче, ніж після введення 500 од. ХГ — (97,7 %) [53].

Повна заміна хоріогоніну на Гн-РГ не призводить до овуляції у свинок, достатньої для штучного запліднення. При внутрішньом'язовому введенні Гн-РГ (600—1 200 мкг) частка фолікулів, які овулювали, була меншою — 85 %, тобто був необхідний мінімум фолікулів, тоді як при використанні 500 або 300 од. ХГ і 300 мкг Гн-РГ рівень овуляції був вірогідно вищим [54]. З цих та інших дослідів випливає, що введення Гн-РГ у схему гормональної обробки, зокрема свиноматок, додатково до ХГ не має переваг, а по відношенню до нестатевозрілих свинок взагалі небажано, тому що заміна ХГ на Гн-РГ (при зберіганні СЖК) дає гірші наслідки.

Має значення також засіб введення. Так, пульсуюче введення свиноматкам Гн-РГ (з 9-го по 14-й дні циклу) з двогодинними інтервалами у загальній дозі 200 мкг переборює інгібуючий вплив дексаметазону на овуляцію [42]. У яєчниках при цьому виявлялося 35,2 фолікулів і 16,0 жовтих тіл, тоді як після введення синтетичного глюкокортикоїду малися лише невеликі кістоподібні фолікули, а жовті тіла взагалі були відсутні. Ці спостереження викликають значний інтерес у зв'язку з тим, що не тільки з'ясовують можливий механізм

виникнення безплідності за умов стресу, але і обґрунтовують шляхи усунення вказаних порушень. Питання про доцільність використання Гн-РГ у свинок і свиноматок залишається суперечливим, прихильники їх застосування спостерігали позитивний ефект і при не пульсуючому введенні, але разом з ХГ.

Цікавий аналіз був зроблений для різних видів обробки гормонами. Встановлено [21], що у свинок, які не прийшли до охоти протягом 1,5 міс після відлучення поросят, естрадіолбензоат (10 мг/кг), хоч і викликав еструс та овуляцію, але запліднення при цьому не відбувалося. Введення 200 мг гонадоліберіну супроводжувалося піком ЛГ, не пов'язаним з овуляцією. Призначення 1000 од. СЖК призводило до появи еструсу, овуляції і запліднення. Після введення 1000 од. ХГ відзначалася овуляція, яка у деяких тварин не супроводжувалася охотою, заплідненість мала у 2/3 тварин. Наведені результати свідчать на користь СЖК.

Таким чином, не зважаючи на численні спроби в усьому світі знайти найбільш ефективні шляхи гормональної обробки з метою управління процесом відтворення, питання не можна вважати вирішеним. Просуванню в цьому напрямі буде сприяти не тільки розширення арсеналу гормональних препаратів, які можна буде використовувати, але перш за все глибоке знання фізіологічних процесів, що лежать в основі регуляції розмноження.

A. I. Gladkova

HORMONAL STIMULATION OF REPRODUCTION FUNCTION IN PIGS

Industrial conditions, gynaecological disorders, ovarian deficiency being unfavourable factors for pigs reproduction, as well as the necessity in rapid sex maturation require thorough knowledge on physiology of reproduction processes. The importance belongs to the hormonal treatment in development of special biotechnological methods. Efficiency of the latter is determined by the kind of hormone used, its dose, injection time in sex cycle and the knowledge of species specificity of physiological regulation of reproductive processes in pigs of great value. The achievements in this country and abroad, devoted to the technology of oestrogens, gestagens, androgens and their combinations as well as gonadotropins (PMS, CG), gonadotropin-releasing hormone applications have been reviewed. The most often used schemes of hormonal treatment and drugs, as well as the results obtained have been described. The data presented can be used for needs of practical cattle-breeding.

Ukrainian Research Institute of Pharmacotherapy of Endocrinological Diseases, Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkov

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бархатов В. П., Высоцкий Н. И. Новый способ синхронизации охоты ремонтных свинок // Животноводство.— 1979.— № 8.— С. 61—64.
- Воронянская Е. В. Продолжительность половой охоты у ремонтных свинок // Докл. ВАСХНИЛ.— 1988.— № 8.— С. 24—26.
- Гильман Э. Д., Беззубов В. И., Матрохина М. М. и др. Биотехническая регуляция воспроизводства ремонтных свинок на промышленном комплексе // Науч. основы развития животновод. в БССР (Минск).— 1982.— № 11.— С. 60—62.
- Гильман Э. Д., Семенов В. И. Стимулирование охоты у свиноматок // Науч. основы развития животноводства в БССР, вып. 18.— Минск: Ураджай.— 1988.— С. 43—44.
- Зыкунов Н. П., Кононов В. П., Черных В. Я. О факторах, тормозящих проявление половой охоты у свиноматок в условиях промышленного комплекса // Сельскохозяйственная биология.— 1987.— № 2.— С. 66—69.
- Ильевич Н. В., Янций Р. И., Ступак И. И. и др. Эффективность разных методов и средств в повышении воспроизводительной способности у свиноматок // Физиол. журн.— 1985.— 31, № 3.— С. 331—336.
- Иоцус Г., Жилинскас Г., Мысик А. Эффективность гормональных препаратов // Свиноводство.— 1981.— № 12.— С. 22—24.
- Кениг И. Методы биотехнической регуляции процессов воспроизводства свинок // Науч. основы развития животноводства в БССР, вып. 18.— Минск: Ураджай, 1988.— С. 39—43.
- Клинический Ю. Д., Бакшеев Е. Д., Гильман Э. Д. и др. Итоги применения суинсинхрона в СССР // Arch. exp. Veterinarmed.— 1977.— 31, N 6.— P. 861—865.
- Клинический Ю. Д. Синхронизация охоты // Итоги науки и техники. С. 3, 51.
- Конюхова Л. А. Суперокулярная биология.— 1970.—
- Ле Суан Къюнт. Наслідки мулювання охоти у свині N 6.— P. 264—267.
- Самофалов В., Косарев В. рости // Свиноводство.—
- Спицын А. П. Повышение повышения продуктив. с.-х
- Ступак И. И., Швецов В. (дительных способностей св Науч.-техн. бюл. НИИ жи С. 33—36.
- Ступак И. И., Швецов В. способностей свиноматок же.— С. 36—41.
- Armstrong J. D., Britt J. endocrine changes associat Anim. Sci.— 1987.— 65, N 2
- Bergfeld J., Ehler J. Veichen Gungschweinen. I. Mi nie) oder FSH-HCG-Gemis 31, N 3.— P. 369—374.
- Bostedt H. Ovarielle imbal P. 66—71.
- Christenson R. K., Ford J. prepubertal gilt // J. Reprod
- Dial G. D., Dial O. K., Be or luteinizing hormone in. Biol. Reprod.— 1983.— 29, 1
- Dych G. W. Estrus and pre serum gonadotropin or estr 56, N 4.— P. 693—698.
- Edwards S., Foxcroft G. R weaning at two stages P. 173—180.
- Erices J., Schunurrbusch U lationssynchronisation beim Humboldt. Univ. Berlin. na
- Espey L. L., Tanaka N., monally induced ovulation Pt. 1.— P. E 753—E 759.
- Flowers B., Cantley T., Da diol benzoate on reproduct Sci.— 1987.— 65, N 6.— P.
- Foxcroft G. P., Hunter M. J. Reprod. and Fert. (Supp
- Geisert R. D., Zavy M. T., 1987.— 79, N 1.— P. 163—
- Hammond J. M., Hersey by porcine ovarian cells
- Heinze A. Untersuchungen /300 IE HCG auf die Arch. exp. Veterinarmed.—
- Heinze A., Schlegel W., P Gemischen auf die Ovarie bei der Brunst-synchroniza
- Hodson H. H., Hansfer C postpartum status on indi Sci.— 1981.— 52, N 4.— P
- Hühn U., Roost H., Bers ststimulation bei Altsaue herkömmlichen Produktion 256.
- Kelly C. R., Kopf J. D., tions during the estrus c 1988.— 66, N 5.— P. 1230
- Khalil M. W., Morley P., norandrostenedione) by p tase inhibitor 4-hydroxya glutimide phosphate a P. 251—260.

10. Кайнский Ю. Д. Синхронизация охоты у сельскохозяйственных животных // Итоги науки и техники. Животноводство и ветеринария.— Т. 12.— М., 1979.— С. 3, 51.
11. Конюхова Л. А. Суперовуляция и качество яйцеклеток у свиней // Сельскохозяйственная биология.— 1970.— № 5.— С. 732—737.
12. Ле Суан Къюнт. Наслідки екстрагування та застосування гравогормону для стимулювання охоти у свиноматок // Khoa hoc va ky thuật nông nghiệp.— 1982.— N 6.— P. 264—267.
13. Самофалов В., Косарев В., Власов Л. Гормональная диагностика ранней супоросности // Свиноводство.— 1976.— № 1.— С. 36.
14. Спицын А. П. Повышение воспроизводительной способности свиноматок // Пути повышения продуктив. с.-х. животных и птицы.— Ростов н/Д, 1981.— С. 94—106.
15. Ступак И. И., Швецов В. С., Ильевич Н. В., Янчий Р. И. Повышение воспроизводительных способностей свиноматок препаратами АОЦС-с и гамма-глобулином // Науч.-техн. бюл. НИИ животновод. Лесостепи и Полесья УССР.— 1986.— № 45.— С. 33—36.
16. Ступак И. И., Швецов В. С., Натаров В. В. и др. Регуляция воспроизводительных способностей свиноматок за счет применения гормональных препаратов // Там же.— С. 36—41.
17. Armstrong J. D., Britt J. H. Nutritionally-induced anestrus in gilts: metabolic and endocrine changes associated with cessation and resumption of estrous cycles // J. Anim. Sci.— 1987.— 65, N 2.— P. 508—523.
18. Bergfeld J., Ehrent J. Versuche zur biotechnischen Pubertätsinduktion bei weiblichen Gungschweinen. I. Mitt: Brunstung. Ovulation—slogung mit «Suigonan» (Vennie) oder FSH-HCG-Gemischen bei Tieren im // Arch. exp. Veterinärmed.— 1977.— 31, N 3.— P. 369—374.
19. Bostedt H. Ovarielle imbalancen beim Schwein // Tierärztl. Praxis.— 1988.— N 3.— P. 66—71.
20. Christenson R. K., Ford J. J., Redmar D. A. Maturation of ovarian follicles in the prepubertal gilt // J. Reprod. and Fert. (Suppl). 1985.— N 33.— P. 21—36.
21. Dial G. D., Dial O. K., Bevier G. W. et al. Estrus behavior and circadian discharge or luteinizing hormone in the prepubertal gilt in response to exogenous estrogen // Biol. Reprod.— 1983.— 29, N 5.— P. 1047—1056.
22. Dych G. W. Estrus and pregnancy in primiparous sows treated with pregnant mare's serum gonadotropin or estradiol-17 β and progesterone // Can. J. Anim. Sci.— 1976.— 56, N 4.— P. 693—698.
23. Edwards S., Foxcroft G. R. Response of sows to oestradiol benzoate treatment after weaning at two stages of lactation // J. Reprod. and Fert.— 1983.— 67, N 1.— P. 173—180.
24. Erices J., Schunurrbusch U., Elze K. Möglichkeiten der Brunststimulation und Ovulationssynchronisation beim Schwein mittels FSH und HCG—Behandlung // Wissz Humboldt. Univ. Berlin. natur. wiss. R.— 1977.— 26, N 3.— P. 315—321.
25. Espey L. L., Tanaka N., Okamura H. Increase in ovarian leukotriens during hormonally induced ovulation in the rat // Amer. J. Physiol.— 1989.— 256, N 6.— Pt. 1.— P. E 753—E 759.
26. Flowers B., Cantley T., Day B. N. A comparison of effects of zearalenone and estradiol benzoate on reproductive function during the estrous cycle in gilts // J. Anim. Sci.— 1987.— 65, N 6.— P. 1576—1584.
27. Foxcroft G. P., Hunter M. G. Basic physiology of follicular maturation in the pig // J. Reprod. and Fert. (Suppl.)— 1985.— N 33.— P. 1—19.
28. Geisert R. D., Zavy M. T., Wettemann R. P., Biggers B. G. // J. Reprod. and Fert.— 1987.— 79, N 1.— P. 163—172.
29. Hammond J., M., Hersey R. M., Walega M. A., Weisz J. Catecholestrogen production by porcine ovarian cells // Endocrinology.— 1986.— 118, N 6.— P. 2292—2299.
30. Heinze A. Untersuchungen zum Einfluß einer Zyklusstimulation mit 600 IE PMSG/300 IE HCG auf die Fruchtbarkeitstungen von brunststimulierten Altsauen // Arch. exp. Veterinärmed.— 1982.— 36, N 6.— P. 919—922.
31. Heinze A., Schlegel W., Pretzsch W. Untersuchungen zum Einfluss von PMSG/HCG-Gemischen auf die Ovarien und Uteri sowie das Dalgungsverhalten von Jungsauen bei der Brunst-synchronisation // Ibid.— 1983.— 37, N 6.— P. 917—925.
32. Hodson H. H., Hansfer C. L., Snyder D. H., et al. Effect of gonadotropin close and postpartum status on induced ovulation and pregnancy in lactating sows // J. Anim. Sci.— 1981.— 52, N 4.— P. 688—695.
33. Hühn U., Roost H., Berseck G., Heidler W. Empfehlungen zur biotechnischen Brunststimulation bei Altsauen in zyklogrammgesteuerten Schweinezuchtbetrieben mit herkömmlichen Produktionsbedingungen // Tierzucht.— 1982.— 36, N 6.— P. 254—256.
34. Kelly C. R., Kopf J. D., Zimmerman D. R. Characterization of antral follicle populations during the estrus cycle in pigs selected for ovulation rate // J. Anim. Sci.— 1988.— 66, N 5.— P. 1230—1235.
35. Khalil M. W., Morley P., Glasier M. A. et al. Formation of 4-oestrene-3,17-dione (19-norandrostenedione) by porcine granulosa cells in vitro is inhibited by the aromatase inhibitor 4-hydroxyandrostenedione and the cytochrome P-450 inhibitors aminogluthimide phosphate and ketoconazole // J. Endocrinol.— 1989.— 120, N 2.— P. 251—260.

- Укр. наук.-дослід. ін-т фармакотерапії
ендокринних захворювань
М-ва охорони здоров'я України, Харків

ISSN 0201-8489. Физиол.