บทที่ 1

บทนำ

การตั้งครรภ์ซึ่งเป็นขบวนการสำคัญในการดำรงพันธุ์ของสิ่งมีชีวิตนั้นถูกควบคุมโดยฮอร์โมนจากต่อมต่าง ๆ เช่น ต่อมใต้สมอง, รังไข่, ไธรอยด์ และ ต่อมหมวกไต เป็นต้น (Canivenc, 1966; Snyder and Taggart, 1967) ฮอร์โมนเหล่านี้มีปริมาณมากน้อยต่างกันไปในแต่ละระยะของวงสืบพันธุ์ และมีผลต่อเซลมดลูกต่างกันออกไป จึงทำให้มดลูกมีลักษณะทางสรีระและชีวเคมีแตกต่างกันในแต่ละระยะด้วย

การเปลี่ยนแปลงของมดลูกในทางสรีรวิทยามีหลายประการ เช่น ในระยะก่อนการฝังตัวของบลาสโตซีส เซลบุผิวโพรงมดลูกจะแบ่งตัวเพิ่มขึ้น ทำให้โพรงมดลูกแคบเข้า เพื่อเปิดโอกาสให้บลาสโตซีสเคลื่อนที่เข้าใกล้และฝังตัวในผนังมดลูกได้ (Finn and McLaren, 1967) เมื่อบลาสโตซีสฝังตัวโดยแทรกเซลโทรโฟบลาสท์ (trophoblast) เข้าในชั้นของเซลบุผนังมดลูก เซลสโตรมา (stroma cell) ของผนังมดลูกจะเปลี่ยนไปเป็นเซลเดซิดัวล์ (decidual cell) เป็นการตอบสนองของเซลมดลูกต่อการฝังตัวของบลาสโตซีส (decidual cell reaction) สำหรับปรากฏการณ์นี้ เราเรียกว่า เดซิดูอะไลเซชั่น (decidualization) ซึ่งถูกควบคุมโดยฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนและอีสโตรเจน (De Feo, 1967) แต่ปริมาณของฮอร์โมนทั้งสองนี้จะมากน้อยต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของสัตว์ นอกจากนี้การฝังตัวของบลาสโตซีสยังต้องอาศัยฮีสตามีน (histamine) และโปรสต้าแกลนดิน (prostaglandin) ด้วย (Lobel, Tic and Shelesnyak, 1965; หิญชีระนันท์, 1979; Johnson and Dey, 1980) การเปลี่ยนแปลงของมดลูกที่เห็นชัดเจนอีกอย่างหนึ่งคือ บริเวณที่บลาสโตซีสฝังตัวซึ่งอยู่ตรงข้ามขั้วมดลูก (antimesometrium) มีเส้นเลือดเพิ่มมากขึ้น เพื่อเป็นทางลำเลียงอาหารและสิ่งที่จำเป็นต่อการเจริญเติบโตของบลาสโตซีส (William, 1948)

การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของมดลูกเป็นสิ่งจำเป็นในการตั้งครรภ์มาก เพราะบลาสโตซีสมีคุณสมบัติเหมือนสิ่งแปลกปลอม เนื่องจากมีพันธุกรรมต่างจากแม่ จึงจำเป็นต้องมีสารในโพรงมดลูกช่วยหุ้มห่อป้องกันบลาสโตซีสไว้ (Beier, 1976 ; Siiteri et al, 1977) และมดลูกต้องสร้างสารที่ช่วยกระตุ้นการเจริญของบลาสโตซีส(Beier and Mootz, 1979; Aitken, 1979) ต่างจากสารที่มีในท่อนำไข่ที่ห้ามการเจริญของบลาสโตซีส เพื่อป้องกันการฝังตัวที่ท่อนำไข่ (Richardson, Hamner and Oliphant, 1980) การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของมดลูกมีมากมายส่วนใหญ่เป็นการเปลี่ยนแปลงของโปรตีน เช่น ในหนูแรทที่ตั้งครรภ์หรือกระตุ้นให้เกิดเดซิดูอะไลเซชั่น มีเอนไซม์ฮีสตามีเนส (histaminase) และคาร์บอนิคแอนฮัยเดรส (carbonic anhydrase) เพิ่มมากขึ้น (Roberts and Robson, 1953 ; Johnson , Lutwak-Mann and Shelesnyak , 1959) การเพิ่มของเอนไซม์โปรตีเอส (protease) เพื่อช่วยในการลอกเปลือกหุ้มบลาสโตซีสและเกาะติดผนังมดลูกของบลาสโตซีสของกระต่าย (Denker, 1977) การเพิ่มของเอนไซม์ยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (protease inhibitor) เพื่อควบคุมสภาวะภายในมดลูกให้อยู่ในสมดุลย์เหมาะกับการเจริญของบลาสโตซีส (Beier, 1970) นอกจากนี้ยังพบโปรตีนชนิดหนึ่งซึ่งเชื่อกันว่ามีบทบาทสำคัญยิ่งต่อการเจริญของบลาสโตซีสในระยะก่อนการฝังตัวของกระต่าย คือ บลาสโตไคนิน (blastokinin) (Krishnan and Daniel, 1967) หรือ ยูเทอโรโกลบิน (uteroglobin) (Beier, 1974)

มีการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของมดลูกมากมาย โดยเฉพาะสารที่มีอยู่ในโพรงมดลูกของคนและสัตว์ต่าง ๆ ทั้งในขณะที่อยู่ในวงสืบพันธุ์ปรกติและระหว่างตั้งครรภ์ เช่น รายงานการศึกษาเกี่ยวกับโปรตีนในเอนโดมีเตรียม (endometrium) ของสตรีที่อยู่ในระยะต่าง ๆ ของรอบเดือน (menstruation cycle) พบว่าในระยะใกล้เคียงกับเวลาที่มีการฝังตัวของบลาสโตซีสในสตรีมีครรภ์ มีการสร้างโปรตีนบางลำดับส่วนเพิ่มขึ้นต่างจากระยะอื่น (Hirsch, Furgeusson and King, 1977) และมีการศึกษาถึงอิทธิพลของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนต่อการสร้างโปรตีนของมดลูกคน (Sylvan et al, 1981) รายงานผลการศึกษาองค์ประกอบของของเหลวในโพรง

มดลูก (uterone) ของหนูไมซ์ว่าปริมาณโปรตีนในของเหลวแตกต่างกันไปตามปริมาณของโปรเจสเตอโรน (Homburger et al, 1963) และการสร้างโปรตีนพิเศษเพิ่มขึ้นเมื่อหนูไมซ์ตั้งครรภ์ได้ 4 วัน ซึ่งสามารถกระตุ้นให้หนูไมซ์ที่ถูกยืดเวลาฝังตัวของบลาสโตซีส (delayed implantation) ให้สร้างโปรตีนนี้ได้โดยฉีดอีสโตรเจน แต่จะไม่การสร้างโปรตีนนี้ในหนูไมซ์ที่ท้องเทียม (pseudopregnancy) หรือหนูที่ตัดรังไข่ (Aitken, 1977; Pratt, 1977) เข้าใจว่าโปรตีนนี้ช่วยให้บลาสโตซีสเจริญเติบโต (Pratt, 1977) รายงานผลการศึกษาการสร้างโปรตีนพิเศษในระยะแรกของการตั้งครรภ์ของมดลูกวัวโดยมีโปรเจสเตอโรนเป็นตัวกระตุ้น (Roberts and Parker, 1974) ซึ่งโปรตีนนี้จำเป็นต่อการเจริญของบลาสโตซีสวัว เช่นเดียวกับรายงานที่ว่ามีการสร้างโปรตีนที่จำเป็นต่อการเจริญของบลาสโตซีสของหมูในระยะก่อนฝังตัว (Heap et al, 1979)

สัตว์ที่นำมาศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของมดลูกมากที่สุด คือ กระต่าย ทั้งนี้เพราะในช่วงแรกของการตั้งครรภ์ก่อนที่บลาสโตซีสจะฝังตัว เอนโดมีเตรียมจะสร้างและขับโปรตีนชนิดหนึ่งออกสู่โพรงมดลูก ซึ่งตรวจพบได้ง่าย และไม่พบในระยะอื่นของการตั้งครรภ์เลย โปรตีนนี้พบเมื่อปี 1967 โดย Krishnan และ Daniel และให้ชื่อว่าบลาสโตไคนิน ซึ่งตรวจพบในของเหลวของโพรงมดลูกกระต่ายที่มีอายุครรภ์ 5 - 9 วัน แต่ไม่พบในซีรั่ม บลาสโตไคนินมีคุณสมบัติช่วยในการเจริญเติบโตของบลาสโตซีสก่อนที่จะฝังตัว ต่อมาในปี 1968 ทั้งสองจึงพบว่ามีน้ำตาลเป็นองค์ประกอบของบลาสโตไคนินด้วย ในปีเดียวกัน (1968) และปี 1970 Beier พบว่ามียูเทอโรโกลบินในสารที่เอนโดมีเตรียมสร้างและขับออกสู่โพรงมดลูกของกระต่ายที่อยู่ในระยะแรกของการตั้งครรภ์ปรกติและภาวะท้องเทียม นอกจากนี้ยังศึกษาถึงอิทธิพลของโปรเจสเตอโรนและอีสโตรเจนต่อการสร้างยูเทอโรโกลบินด้วย และสรุปว่าบลาสโตไคนินน่าจะเป็นสารตัวเดียวกับ ยูเทอโรโกลบิน โปรตีนนี้สามารถตรวจพบในของเหลวในโพรงบลาสโตซีส (blastocaelic fluid) (Hamana and Hafez, 1970) และมีการตรวจพบโปรตีนนี้ในมดลูกของกระต่ายที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ด้วยเช่นกัน (Bullock, 1973) อนึ่งมีการตรวจพบสารที่มีคุณสมบัติทางภูมิคุ้มกันเหมือนยูเทอโรโกลบินในเนื้อเยื่อปอดและที่อื่น ๆ อีกด้วย (Bullock, 1977; Feigelson

et al, 1977) มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับ แหล่งสร้าง, คุณสมบัติ, องค์ประกอบ, โครง-สร้างและน้ำหนักของสารชีวโมเลกุลนี้อย่างกว้างขวาง (Krishnan and Daniel, 1968; Bullock and Kathleen, 1973; Nieto, Ponsting and Beato, 1977; Bullock, 1977; Atger and Milgrom, 1977; Rahman, Billiar and Little, 1981; Murai et al, 1981)

สำหรับแฮมสเตอร์ซึ่งเป็นสัตว์ที่โปรเจสเตอโรนอย่างเดียวก็เพียงพอต่อการฝังตัวของบลาสโตซีส (Prasad, Orsini and Meyer, 1960; Harper,Dowd and Elliott, 1969) เหมือนกับกระต่าย (Wu and Allen, 1959; Blaha and Leavitt, 1978) นั้น มีรายงานว่ามีการสร้างโปรตีนชนิดหนึ่งและขับออกสู่โพรงมดลูกภายในเวลา 0 – 300 นาที ภายหลังการผสมพันธุ์ สารนี้เป็นพวกมิวโคโพลี่แซคคาไรด์โปรตีน (mucopolysaccharide protein) โดยเชื่อว่ามีบทบาทสำคัญในการปฏิสนธิ ช่วยให้อสุจิสามารถเจาะเปลือกไข่เข้าไปผสมกับไข่ได้ (Lukshman, 1971) นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงการศึกษารูปแบบของแถบโปรตีน(protein pattern) ในของเหลวในโพรงมดลูกและท่อนำไข่ของแฮมสเตอร์ที่อยู่ในระยะแรกของการตั้งครรภ์ตามธรรมชาติ (Noske and Daniel, 1974) และได้มีการเปรียบเทียบรูปแบบโปรตีนในของเหลวในโพรงมดลูกของแฮมสเตอร์ในระหว่างที่มีวงสืบพันธุ์ปรกติ พบว่าอัตราส่วนของอัลบูมิน ต่อทรานสเฟอริน (albumin transferrin ratio)ในแต่ละวัน ก่อนและหลังตกไข่เปลี่ยนแปลงไปตามระดับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนและอีสโตรเจน ซึ่งเปลี่ยนไปตามวันของวงสืบพันธุ์ (Hall et al, 1977)

ในการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของมดลูกในการฝังตัวของบลาสโตซีส นอกจากจะศึกษาได้โดยตรงจากปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นในธรรมชาติแล้ว ยังสามารถศึกษาได้จากมดลูกที่เกิดเดซิดูอะไลเซชั่นโดยการกระตุ้น (De Feo, 1967) มดลูกที่จะกระตุ้นให้เกิดเดซิ-ดูอะไลเซชั่นได้นั้น ต้องอยู่ในภาวะท้องเทียม คือ มีคอร์ปัส ลูเทียม (corpus luteum) ที่ทำหน้าที่หลั่งโปรเจสเตอโรนได้นานกว่าสัตว์ที่มีวงสืบพันธุ์ปรกติ และมีการเปลี่ยนแปลงของเซลมดลูกคล้ายกับในสัตว์ที่ตั้งครรภ์ตามธรรมชาติ นอกจากสัตว์ที่ท้องเทียมแล้วยังอาจกระตุ้น

ให้เกิดเดซิดูอะไลเซชั่นได้ในสัตว์ที่ได้รับโปรเจสเตอโรนปริมาณสูงเป็นเวลานาน ๆ ในหนู นอกจากจะต้องมีโปรเจสเตอโรนปริมาณมากพอแล้ว ยังต้องมีอีสโตรเจนหลั่งในเวลาอันสมควร เพื่อกระตุ้นให้มีการหลั่งฮีสตามีน(Shelesnyak and Kraicer, 1961; Lobel, Tic and Shelesnyak, 1965)

หนูแรทหรือกระต่ายถูกกระตุ้นให้ท้องเทียมได้โดยการผสมกับตัวผู้ที่ทำหมันโดยตัดท่อนำอสุจิ หรือใช้แท่งแก้วหรือกระแสไฟฟ้ากระตุ้นที่คอมดลูกในระหว่างวันโปรอีสตรัสและวันอีสตรัส แต่แฮมสเตอร์ถูกกระตุ้นให้ท้องเทียมได้โดย ผสมพันธุ์กับตัวผู้ที่ทำหมันด้วยการตัดท่อนำอสุจิเท่านั้น (Carlson and De Feo, 1963) การกระตุ้นให้สัตว์ที่ท้องเทียมเกิดเดซิดูอะไลเซชั่นนั้น นอกจากมดลูกต้องพร้อมแล้ว เวลาที่กระตุ้นต้องอยู่ในช่วงก่อนการฝังตัวของบลาสโตซีส์ในธรรมชาติด้วย เช่น แฮมสเตอร์ต้องกระตุ้นในวันที่ 3 – 4 ของการท้องเทียมซึ่งเร็วกว่าหนูแรท 1 วัน (Orsini, 1963) ส่วนการกระตุ้นทำได้หลายวิธี เช่น การครูดเอนโดมีเตรียม (Corner and Warren, 1919, Velardo;& Hisaw,1951) การร้อยด้ายใส่โพรงมดลูก (Corner and Warren, 1919; Krehbiel, 1937; Packham and Greene,1947)การใช้ไฟฟ้ากระตุ้นกล้ามเนื้อมดลูก (Krehbiel,1937; Ansbro and Schwartz, 1965) การฉีดพาราไธอะซีน (parathiazine) และโปรสต้าแกลนดิน เอฟ ทู แอลฟา($PGF_{2\alpha}$)(Orsini,1963a; หิญซีระนันท์, 1979) การครูดผนังมดลูกหรือการร้อยด้ายใส่โพรงมดลูกนั้น ทำให้ผนังมดลูกหรือเอนโดมีเตรียมระคายเคืองเหมือนกับการฝังตัวของบลาสโตซีส์ และการหลั่งของอีสโตรเจนทำให้ฮีสตามีนหลั่งออกมา มีผลให้หลอดเลือดขยายตัวและเกิดการบวมน้ำ เซลสโตรมาเปลี่ยนเป็นเซลเดซิดัวล์ ซึ่งมีลักษณะที่สังเกตได้ คือ โครโมโซมเพิ่มขึ้นโดยไม่มีการแบ่งตัว (Leroy et al,1974)และมีการเจริญของเซลนี้เกิดขึ้นสูงสุดหลังจากกระตุ้นได้ 4 – 5 วัน นอกจากจะกระตุ้นให้เกิดเดซิดูอะไลเซชั่นในมดลูกแฮมสเตอร์ที่ตัดรังไข่แต่ได้รับโปรเจสเตอโรนเป็นเวลานาน ๆแล้วยังอาจทำได้ในแฮมสเตอร์ที่ได้รับดีออกซีคอร์ติโคสเตอโรน อะซิเตท (deoxycorticosterone acetate) เป็นเวลานาน ๆ แทนโปรเจสเตอโรน (Kent,1968, Blaha and Leavitt,1978)

ดังนั้นการวิจัยเรื่องนี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาและเปรียบเทียบ

1. น้ำหนักและปริมาณโปรตีนของมดลูกและเอนโดมีเตรียมในแฮมสเตอร์ซึ่งตั้งครรภ์ตั้งแต่ 1 – 8 วัน, ในแฮมสเตอร์ท้องเทียมและกลุ่มที่ตัดรังไข่แต่ได้รับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน หรือ ดีออกซีคอร์ติโคสเตอโรน พร้อมทั้งเปรียบเทียบปริมาณโปรตีนในซีรั่มของแฮมสเตอร์ที่ตั้งครรภ์ปรกติและกลุ่มที่ท้องเทียมกับกลุ่มที่ตัดรังไข่แต่ฉีดโปรเจสเตอโรนหรือดีออกซีคอร์ติโคสเตอโรน

2. รูปแบบของแถบโปรตีนของมดลูกและเอนโดมีเตรียมของแฮมสเตอร์ในวันที่บลาสโตซีสฝังตัวกับระยะก่อนและหลังฝังตัว

3. รูปแบบของแถบโปรตีนของเอนโดมีเตรียมของแฮมสเตอร์ที่ท้องเทียมด้วยการผสมกับตัวผู้ที่ตัดท่อนำอสุจิและกระตุ้นให้เกิดเดซิดูอะไลเซชั่น

4. รูปแบบของแถบโปรตีนของเอนโดมีเตรียมของแฮมสเตอร์ที่ตัดรังไข่และฉีดโปรเจสเตอโรนหรือดีออกซีคอร์ติโคสเตอโรน พร้อมทั้งกระตุ้นให้เกิดเดซิดูอะไลเซชั่น

5. รูปแบบของแถบโปรตีนในซีรั่มที่เก็บได้ในแต่ละวันของแฮมสเตอร์ที่ตั้งครรภ์ปรกติ, กลุ่มท้องเทียม และกลุ่มที่ฉีดฮอร์โมน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย