

บทนำและการสอยส่วนเอ็กสตรา

การฝังตัวของตัวอ่อนที่ผนังมดลูก (Nidation หรือ Ovo - implantation) เกิดขึ้นหลังจากที่ไข่ได้รับการผสมกับ sperm แล้วเดินทางลงมากามท่อนำไข่เข้ามาอยู่ในมดลูกประมาณวันที่ 4 ภายหลังจากผสมกับตัวผู้ ไข่เจริญอยู่ในระยะ blastocyst ซึ่งประกอบด้วยเยื่อหุ้มรอบนอกเรียกว่า Zona pellucida มีกลุ่มเซลล์ชั้นในเรียกว่า Inner cell mass และมี Trophoblast เป็นเซลล์ชั้นนอก (Huber, 1915) Progesterational period เริ่มต้นตั้งแต่ระยะที่ไข่ถูกผสมกับ sperm จนถึงระยะที่มีการฝังตัวของตัวอ่อนต่อมาเกิด nidation หรือ Ovo - implantation โดยการที่ตัวอ่อนเข้ามาฝังตัวที่ผนังมดลูก มีการเปลี่ยนแปลง 2 ขบวนการ

'Nidus Formation' เริ่มต้นจากชั้น endometrium ของผนังมดลูกมีการเปลี่ยนแปลงเตรียมรับการฝังตัวของตัวอ่อน โดยที่กลุ่มเซลล์ stroma เปลี่ยนแปลงเป็น decidual tissue (Loeb, 1907) ซึ่งภายในเซลล์เปลี่ยนแปลงมีปริมาณของหยคน้ำมัน และ glycogen เพิ่มมากขึ้น (Krehbiel, 1937; Lobel, Tic and Shelesnyak, 1965; Enders and Schlafke, 1967) ขบวนการเปลี่ยนแปลงข้างต้นนี้เรียกว่า 'decidualization' ซึ่งเกิดขึ้นได้เมื่อมีปริมาณของ oestrogen และ progesterone ในสัดส่วนที่เหมาะสม (Chambon, 1949; Courrier, 1950)

'Nidus Invasion' blastocyst เข้ามาฝังตัวที่ผนังมดลูกบริเวณด้าน antimesometrium ของผนังมดลูก ในขณะเดียวกัน epithelium และ nidus cell ห่อหุ้มและรองรับ blastocyst (Shelesnyak, 1962)

การฝังตัวของตัวอ่อนในผนังมดลูกต้องการฮอร์โมน oestrogen และ progesterone (Shelesnyak, 1960; Amoroso and Finn, 1962; Mayer, 1963a; Psychoyos, 1966) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่เป็นที่กระจ่างชัดว่าฮอร์โมน oestrogen และ progesterone ทั้งสองนี้ถูกสร้างออกมาจากรังไข่ระดับมากน้อยอย่างไรในระยะ progesterational phase, ในขณะที่มี implantation และระยะภายหลังจากที่มีการฝังตัวของตัวอ่อน ซึ่ง

นักวิทยาศาสตร์หลายท่านมีแนวความคิดเห็นแตกต่างกันและขัดแย้งกันเป็นสองแนวทาง
 ความคิดเห็นของนักวิทยาศาสตร์ในระยะแรก ๆ Shelesnyak (1960) เชื่อว่าภายหลัง
 การตกไข่แล้ว corpora lutea ผลิต progesterone ออกมาตลอดเวลาจนกระทั่งมี
 การฝังตัวของตัวอ่อนและมี oestrogen ผลิตออกมาจากรังไข่ไปกระตุ้นการฝังตัวของตัว
 อ่อน ซึ่งในชื่อว่า oestrogen surge ความคิดเห็นนี้ได้รับการสนับสนุนจาก Mayer
 (1963 b) พบว่าการฝังตัวของตัวอ่อนในผนังมดลูกหนูที่ถูกตัดรังไข่นั้นถูกชักนำให้เกิดขึ้นได้
 โดยการฉีด oestrogen หนึ่ง dose และ Humphrey (1967) ทดลองพบว่า blasto-
 cyst ของหนูที่ถูกตัดรังไข่แล้วฉีด progesterone อย่างเดียวไม่มีการฝังตัวของตัวอ่อน
 จนกว่าจะฉีด oestrogen ติดตามภายหลัง แต่มีนักวิทยาศาสตร์อีกกลุ่มหนึ่งที่ไม่ให้ความ
 คิดเห็นต่างไปจากข้างต้น ทั้งนี้เพราะในการทดลองใหม่ ๆ ในระยะหลังนี้โดย Finn
 และ Martin (1969) ได้สรุปไว้ว่า ภายหลังจากที่ตัวทดลองได้รับการผสมกับตัวผู้แล้ว
 เป็นเวลา 48 ชั่วโมง เริ่มมีการหลั่งฮอร์โมน oestrogen และ progesterone ผลิต
 กันไปตลอดเวลาและอาจจะเพิ่มขึ้นจนกระทั่งถึงเวลาที่มีการฝังตัวของตัวอ่อนและก็ยังคงมี
 การหลั่งต่อไปอีก โดยศึกษาลักษณะการแบ่งเซลล์ภายในเนื้อเยื่อมดลูกหนู (mouse) ที่
 เปลี่ยนแปลงในระหว่าง 2-3 วันแรกของการท้อง ซึ่งเป็นผลเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลง
 การหลั่งของฮอร์โมนจากรังไข่ ซึ่งทดลองกับหนูท้องที่ถูกตัดรังไข่ในระยะเวลาดังกล่าว แล้ว
 ฉีด exogenous sex hormones เพื่อทำให้เกิดลักษณะต่าง ๆ กันของการแบ่งเซลล์ ได้
 ผลลัพธ์ที่สรุปไว้ข้างต้น ในขณะที่เดียวกัน Humphrey (1969) พบว่ามีการหลั่ง oestrogen
 ผลิตกันตลอดเวลาภายหลังจากที่มีการฝังตัวของตัวอ่อน แต่ไม่มีการหลั่งของ oestrogen
 ในแบบ 'surge' ในระยะก่อนที่จะมีการฝังตัวของตัวอ่อน นอกจากนี้ผลงานของนักวิทา-
 ศาสตร์อีกหลายท่านซึ่งสรุปรวมความได้ว่า oestrogen จะหลั่งออกมาตลอดเวลาในระดับ
 ต่ำ ตั้งแต่เริ่มมีการตกไข่จนกระทั่งมีการฝังตัวของตัวอ่อน (Zeilmaker, 1963; De Feo,
 1967; Finn and Martin, 1967; Miller, Owen and Emmens, 1968) ซึ่งก่อนหน้านั้น
 Yochim and De Feo (1963) พบว่า oestrogen และ progesterone ในระดับคงที่
 ตลอดเวลาสามารถชักนำให้เกิด sensitivity แก่มดลูกได้มากที่สุดและไม่จำเป็นต้องอ้าง
 ถึง oestrogen surge และ Miller, Owen and Emmens (1968 a,b) ใช้วิธีการ
 incorporate uridine ของมดลูกเป็นเครื่องชี้บอกการทำงานของ oestrogen



สรุปผลเช่นกันว่า oestrogen เริ่มหลังออกจากรังไข่ในตอนเช้าของวันที่ 2 (D₂) แล้วค่อย ๆ เพิ่มปริมาณขึ้นเรื่อย ๆ

จากหลักฐานใหม่และน่าสนใจที่สุดก็คือ รายงานของ Shaikh และ Abraham (1969) วัดปริมาณ oestrogen จากเส้นเลือดดำที่ขุดจากรังไข่ของหนูทองเห็บในระบะ D₂, D₃, D₄ และ D₅ โดยวิธี radioimmunoassay พบว่ารังไข่สร้าง oestrogen ออกมาใน blood circulation ในตอนก่อนเช้า D₄ ของหนูทองเห็บและยังคงสร้างออกมาอีกและมีระดับค่อย ๆ ลดลง oestrogen ที่หลั่งออกมาในระยะนี้มีความสำคัญต่อการไม่ sensitize มดลูกให้เกิด implantation และสรุปว่า oestrogen surge ต้องเริ่มเกิดในเวลา 12.00 pm. ของ D₂ ของหนูทองเห็บซึ่งจะเกิดก่อนเที่ยง 10.00 hr ใน D₄ ของหนูทองเห็บ แต่ไม่เกิดขึ้นในตอนระบะนาย ๆ ของ D₄ ตามที่ Shelesnyak (1960) ได้ให้สมมุติฐานเกี่ยวกับเรื่องนี้ไว้ ความคิดเห็นที่ขัดแย้งกันข้างต้นนี้ยังไม่สามารถจะเลือกได้ว่าฝ่ายใดฝ่ายหนึ่งถูกต้องที่สุด ยังคงต้องรอดการทดลองยืนยันต่อไปอีก ส่วนแอมสเซอร์และหนูตะเภาเน้นการฝังตัวของตัวอ่อนต้องการฮอร์โมน progesterone เพียงชนิดเดียวก็พอ ส่วน oestrogen ไม่มีความจำเป็นนักสำหรับการฝังตัวของตัวอ่อน (Orsini and Meyer, 1959; 1962; Prasad, Orsini and Meyer, 1960; Deanesly, 1961; 1963; Harper, Prostkoff and Reeve, 1966; Harper, Dowd and Elliott, 1969) สำหรับการศึกษานี้มีความสนใจเกี่ยวกับ oestrogen surge ที่จะเกี่ยวข้องกับการทำงานของเอนไซม์ในผนังมดลูกของสัตว์อย่างไรบ้าง.

การฝังตัวของตัวอ่อนที่ผนังมดลูกนี้ oestrogen และ progesterone ซึ่งมีอยู่ด้วยในระยะวิกฤติที่มีการฝังตัวของตัวอ่อนนับพันเท่าที่สำคัญมาก นอกจากนี้นักวิทยาศาสตร์ได้สนใจศึกษาเกี่ยวกับเอนไซม์ต่าง ๆ หลายชนิด เช่น Succinic dehydrogenase, Adenosine triphosphatase, Acid phosphatase, Alkaline phosphatase, 5 - nucleotidase, Glucose - 6 - phosphatase, Phosphamidase ว่ามีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับ การเปลี่ยนแปลงของระดับของ sex hormones ในระยะที่มีการฝังตัวของตัวอ่อนในผนังมดลูกอย่างไร เอนไซม์ที่มีผู้สนใจกันมากได้แก่ เอนไซม์ Krebs's Cycle เพราะระหว่างที่มดลูกเตรียมตัวรองรับการฝังตัวของตัวอ่อนนั้น เซลล์ในชั้นต่าง ๆ จะมีการทำงานและเปลี่ยนแปลงมาก McShan, Erway and Meyer (1946) ได้ศึกษาการ oxidize ของ succinic acid โดยวัด oxygen consumption เป็นเรื่องซึ่งนอกการทำงานของเอนไซม์ในผนังมดลูกหนู

ซึ่งเป็นผลให้หันมาศึกษา female genital tissue ทางด้านชีวเคมีอย่างกว้างขวาง
 ต่อมา Padykula (1952) ใช้ปฏิกิริยาทาง Histochemistry มี ditetrazolium
 เป็นตัวรับ H^+ บ่งชี้แสดงการทำงานของเอนไซม์ ซักซินิกดีไฮโดรจีเนสที่ผนังมดลูกหนูปกติ
 ผลปรากฏว่ามีการทำงานของเอนไซม์ที่ค้ำบริเวณของ epithelial lumen, endometrial
 gland และใน myometrium ของปีกมดลูกซึ่งได้รับการสนับสนุนจาก Buno and Germino
 (1958) ศึกษาในมดลูกหนูปกติ Longwell and Reif (1955) และ Telfer and
 Hisaw (1957) สนใจศึกษา Succinoxidase system ในผนังมดลูกหนูเพศเมียระดับ
 Succinoxidase เพิ่มขึ้นภายหลังที่ตัดรังไข่ของหนูและกระต่ายแล้วให้ exogenous
 oestrogen นอกจากนี้ Longwell and Reif (1955) ยังได้ทดลองทาง Histo-
 chemistry เพื่อสนับสนุนการทดลองในคอนคันโคโยใช้ neotetrazolium พบการทำงานของ
 ของเอนไซม์ที่ epithelium ของ gland และ lumen มากกว่าที่ myometrium ของ
 หนูที่ถูกตัดรังไข่แล้วได้รับ exogenous oestrogen ซึ่งผลงานนี้เหมือนกับผลงานเริ่มแรก
 ของ Padykula (1952) และ Buno and Germino (1958) นอกจากนี้ Rosa and
 Velardo (1959) ได้ศึกษาเอนไซม์ในผนังมดลูกด้วยวิธี Biochemistry และ Histo-
 chemistry พบการเปลี่ยนแปลงขึ้นลงของระดับฮอร์โมนจากรังไข่ในระหว่าง Oestrous
 cycle ของหนูมีผลต่อค่าแห่งที่อยู่มุมและความเข้มของสีบ่งชี้การทำงานของเอนไซม์
 ว่าสูงมากในบริเวณ epithelium ระยะ Proestrus แต่ในกล้ามเนื้อจะมีปานกลางและ
 คอบ ๆ น้อยลงไปในตอนสิ้นสุด Proestrus ส่วนใน stroma ไม่มีปฏิกิริยา ในระยะ
 Diestrus มีการลดลงของเอนไซม์ซึ่งให้ผลคล้ายกับการทดลองของ Rosa (1957) ที่วัด
 การทำงานของเอนไซม์ในผนังมดลูกและ vagina ของหนู (mice) ที่ตัดรังไข่แล้วได้รับ
 exogenous oestradiol เมื่อไม่นานมานี้ Lobel, Levy and Shelesnyak (1967)
 นำมดลูกหนูทดลองในระยะต่าง ๆ ตั้งแต่ $L_0 - L_8$ มาศึกษาการทำงานของเอนไซม์วิธี
 Histochemistry พบว่าเอนไซม์ทำงานเพิ่มขึ้นเป็นลำดับจาก L_0 ถึง L_4 ซึ่งเป็นระยะที่
 มดลูกเตรียมตัวรองรับการฝังตัวของตัวอ่อน เห็นโคจักษ์เจนที่บริเวณ epithelium ของ
 lumen และ gland.

นอกจาก Succinic dehydrogenase แล้วยังมีเอนไซม์ในผนังมดลูกที่มีผู้ค้นคว้า
 ศึกษาอีกชนิด คือ Adenosine triphosphatase ซึ่งมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับ myosin

ของกล้ามเนื้อที่ชั้น myometrium ของผนังมดลูกและในชั้นกล้ามเนื้อของผนังเส้นเลือดเป็นส่วนใหญ่ Singher and Millman (1947) นำเอา smooth muscle ของมดลูกหนู ในระยะต่าง ๆ ของ Oestrous cycle มาวัดการทำงานของเอนไซม์และสรุปผลการทดลองว่า steroid hormones พวก Estrone, Estradiol และ progesterone ไม่มีผลต่อมดลูกในระยะ Metestrus นอกจากนี้แล้ว Needham (1954) นำเอาชั้น myometrium ของผนังมดลูกหนูที่ถูกตัดรังไข่มาวัดการทำงานของเอนไซม์ พบว่าการทำงานของเอนไซม์ลดลงจากเดิมครึ่งหนึ่ง ซึ่งคล้ายกับการทดลองของ Ferraris (1956) ที่วัดในผนังมดลูกคน Lobel, Tic and Shelesnyak (1965) นำมดลูกหนูที่อยู่ในระยะต่าง ๆ ของ Oestrous cycle มาบอมนุ้การทำงานของเอนไซม์นี้ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงการทำงานไปตามระยะต่าง ๆ ซึ่งมีการทำงานสูงสุดในระยะ Oestrus และพบมากที่สุดบริเวณกล้ามเนื้อของเส้นเลือด แต่ในระยะ Diestrus มีการทำงานน้อยที่สุด ต่อมา มีการศึกษาเพิ่มเติมในหนูทองระยะ L_0 จนถึง L_8 โดย Lobel, Levy and Shelesnyak (1967) นำเอามดลูกหนูมาบอมน้ำเกลือแสดงการทำงานของเอนไซม์นี้ ผลปรากฏว่าการทำงานของเอนไซม์สูงขึ้นเป็นลำดับจาก L_0 ถึง L_4 ที่บริเวณกล้ามเนื้อของผนังเส้นเลือดเห็นได้ชัดเจน ต่อมาในระยะ $L_5 - L_6$ มีการทำงานของเอนไซม์ที่ nidus cell และที่เส้นเลือด และที่คานรินนอกของ epithelial lumen สูงขึ้นในระยะ $L_6 - L_8$

จากผลการศึกษาเหล่านี้ เอนไซม์ Succinic dehydrogenase และ Adenosine triphosphatase น่าจะมีส่วนสัมพันธ์โดยตรงกับการเปลี่ยนแปลงของผนังมดลูกภายใต้ความควบคุมของ sex hormones การวิจัยนี้มุ่งหาข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับความสัมพันธ์ ทำการศึกษาทั้งด้าน Histochemistry และ Biochemistry ความคุมกันไป โดยที่ศึกษาในหนูระยะก่อนที่จะมีการฝังตัวของอ่อนในผนังมดลูก (L_4), ระยะที่มีการฝังตัวของตัวอ่อนในผนังมดลูก (L_6) และในแฮมสเตอร์ระยะที่มีการฝังตัวของตัวอ่อนในผนังมดลูก (L_6) ในสภาวะต่าง ๆ คือ

1. ด้รังไข่ออกทั้งสองข้าง
2. ให้น้ำยาคุมประสาท stelazine
3. ด้รังไข่แล้วฉีด progesterone
4. ด้รังไข่แล้วฉีด progesterone + oestrogen