

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



**COMPARACION DEL EFECTO LUTEOLITICO ENTRE
LA PROSTAGLANDINA NATURAL F_{2α} (DINOPROST)
Y LA PROSTAGLANDINA SINTETICA
(CLOPROSTENOL) EN YEGUAS NO
GESTANTES.**

T E S I S P R O F E S I O N A L

ENRIQUE J. ALVAREZ MALO PALOS

Asesor: M.V.Z. Alberto Saltiel Cohen

MEXICO, D. F.

1982



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	HOJA
I RESUMEN	2
II INTRODUCCION	3
II.1 ASPECTOS GENERALES DE LAS PROSTAGLAN- DINAS.	3
II.2 ACCIONES REPRODUCTIVAS DE LA PGF2a EN LA YEGUA.	6
III MATERIAL Y METODO	7
IV RESULTADOS	9
V DISCUSION	18
VI CONCLUSIONES	21
VII LITERATURA CITADA	22

I RESUMEN:

El presente trabajo fue realizado en diferentes explotaciones localizadas en el Valle de México, con un total de 50 yeguas no gestantes seleccionadas al azar. Las yeguas se dividieron en 2 grupos de 25 cada uno: al grupo I se le aplicó una prostaglandina natural y al grupo II una prostaglandina sintética. De todas las yeguas se obtuvo una muestra de sangre al momento de la inyección y una cada tercer día hasta 3 días después de finalizado el estro o hasta un máximo de 10 días. Estas muestras fueron procesadas por el método de radioinmunoensayo para la medición de los niveles de progesterona sérica. Los resultados obtenidos mostraron que ambos tipos de prostaglandinas tienen un alto poder luteolítico, evidenciados por el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y el momento en que los niveles de progesterona disminuyeron por debajo de 1 ng/ml (1.89 ± 0.96 días). Las yeguas que al momento de la inyección presentaban niveles de progesterona menores a 1 ng/ml no respondieron a la aplicación de ninguno de los dos medicamentos. Las yeguas en el grupo I mostraron efectos secundarios a la inyección del componente natural. Los resultados obtenidos se discuten en comparación con otros publicados anteriormente.

II INTRODUCCION:

II.1. Aspectos generales de las prostaglandinas.

Las prostaglandinas son sustancias extremadamente potentes que se producen de manera natural en gran variedad de tejidos, y que afectan a casi todas las funciones orgánicas (5,6,7). Su descubrimiento fue hecho por el investigador sueco Von Euler, el cual demostró que los extractos de semen humano podían inducir actividad en preparados de músculo liso in vitro. Por otro lado, identificó la sustancia activa como un ácido graso soluble y la diferenció de otras sustancias que hasta entonces eran capaces de producir idénticos efectos (la histamina y la acetilcolina) (5,7).

Von Euler llamó a estas sustancias prostaglandinas, por creer que provenían de la próstata. Años después se descubrió que -- eran producidas en las vesículas seminales, así como en un gran número de tejidos (5,7).

Desde el punto de vista químico las prostaglandinas se derivan del ácido prostanólico, ácido graso de 20 átomos de carbono y un anillo ciclopentano. Ligeras alteraciones estructurales de la molécula pueden originar efectos biológicos completamente diferentes. (5)

Desde el punto de vista estructural y funcional, las prostaglandinas se dividen en 4 grupos: A, B, E y F, siendo las mejor conocidas las series E y F. Las series E son potentes broncodilatadores y las primeras de la serie F son potentes broncoconstrictores. (6,7)

El efecto fisiológico predominante de las prostaglandinas es su capacidad para provocar contracción y relajación de los músculos lisos

en los diferentes órganos. Por esta acción ejercen una profunda influencia sobre las funciones digestivas, respiratorias y reproductoras, como en el sistema vascular sanguíneo. (7)

Las prostaglandinas de la serie A han sido encontradas en el Sistema Nervioso Central, donde se sugiere que tienen un papel importante en la transmisión del impulso nervioso. (6,7)

También se ha demostrado que tienen acción sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y de las grasas, que intervienen en la mediación del dolor, y que están asociadas con muchas otras funciones orgánicas. (6)

1.2. Acciones reproductivas de la PGF_{2a} en la yegua.

La actividad del cuerpo lúteo y por lo tanto la producción de progesterona comienza cerca de las 24 horas posteriores a la ovulación, y la máxima actividad funcional es alcanzada aproximadamente a los 6 días después de la ovulación. La vida del cuerpo lúteo es de 14 días en la yegua. (2, 8, 12, 14)

La función luteal termina totalmente con la regresión del cuerpo lúteo la cual ocurre en un período aproximado de 30 horas, simultáneo a un incremento significativo en el metabolito de PGF_{2a} circulante. Esto sugiere que las prostaglandinas son importantes para que en la yegua no gestante, la función lútea finalice. La relación en la luteólisis entre la concentración de progesterona y la liberación de PGF_{2a}, está indicada por cambios en su metabolito principal (15-keto-13, 14-dihydro-PGF_{2a}). (8,14)

Se ha visto que una de las propiedades más importantes de la PGF_{2a} aplicada exógenamente, es la posibilidad de producir la regresión

lútea que es uno de los factores que controla el ciclo estral en la yegua. Igualmente, se ha observado que sus análogos sintéticos son asimismo capaces de producir luteólisis. Este efecto luteolítico da como resultado la ocurrencia del estro, y por lo tanto la ovulación. (2, 8, 9, 10, 11, 14, 15)

Los posibles mecanismos por los cuales las prostaglandinas son capaces de producir este efecto son: a) Efecto de interferencia: - las prostaglandinas pueden interferir con el soporte hormonal del cuerpo lúteo por acción directa en el hipotálamo o hipófisis al alterar la secreción de gonadotropinas. b) Efecto lítico directo: Hay evidencia morfológica, histoquímica y bioquímica que la PGF_{2a} tiene una acción directa sobre la célula lútea. c) Efectos de vasoconstricción: La prostaglandina F_{2a} produce contracción en las cuatro variedades de músculo liso y junto con la acción vasoconstrictora puede inducir hipoxia en el ovario, y con esto conducir a la luteólisis. (7)

Se ha publicado que de 7.5 a 11.5 mg de PGF_{2a} natural administrados dentro del útero o subcutáneamente en la yegua en o cerca de los 4 días posteriores a la ovulación es capaz de lisar el cuerpo lúteo. (15) La dosis recomendada para la prostaglandina natural F_{2a} (Dinoprost)¹ es de 5 a 10 mg. y para la prostaglandina sintética (Cloprostenol)², es de 150 microgramos. La vía de administración es la intramuscular para ambos tipos de prostaglandinas. (14,15). El uso de las prostaglandinas en la yegua está indicado cuando es necesario producir un efecto luteolítico para: control de estro y ovulación, en el tratamiento de yeguas con cuerpo lúteo funcional, y para la inducción de abortos. Para que la prostaglandina pueda tener un efecto luteolítico, es necesario que exista un cuerpo lúteo maduro en alguno de los ovarios, por lo tanto su aplicación debe hacerse entre el día 5 y el día 13 del ciclo estral, durante

1 Lutalyse
2 Celostil

la fase de diestro. (9) La prostaglandina induce luteólisis, con la consecuente caída de los niveles de progesterona, los cuales a las 12 horas postaplicación caen muy notoriamente y a las 48 horas están cerca o abajo de 1 mg/ml de plasma. La ovulación ocurre entre 6 y 9 días postaplicación, como promedio en el día 5.8 del estro, el cual a su vez se produce a los 2 a 5 días postaplicación, con un promedio de 2.5 días. (1,2,3,8,9,10,11,12,14,15)

Los tipos comerciales de prostaglandina existentes en México son: 1) Celosil, producido por Ciba-Geigy Mexicana, S.A. de C.V., que es una prostaglandina sintética (Cloprostenol). Cada mililitro de esta solución comercial contiene 265 microgramos de cloprostenol sódico, equivalente a 250 microgramos de cloprostenol y 2) Lutayse producido por Tuco de Upjohn, S.A. de C.V. que es la prostaglandina natural (dinoprost trometamina); cada ml. de este producto contiene 5 mg. de Dinoprost.

La aplicación de prostaglandina F2a produce efectos secundarios que son detectados por cambios clínicos como: se reduce la sensibilidad al dolor, incoordinación locomotora, hipergastromotilidad, sudoración, hipertermia y disnea. En la química sanguínea: se eleva el colesterol, la bilirrubina y glucosa. En citología hemática: decrecen los eosinófilos, se eleva la hemoglobina, el hematocrito y los eritrocitos. La sudoración es temporal en todos los casos y se presenta a los 15 minutos de la aplicación de la prostaglandina y cesa a los 45 minutos o una hora de la inyección. La temperatura rectal decrece por un periodo de media hora a 5 horas. (3,8)

OBJETIVOS:

El objetivo del presente trabajo es: establecer la efectividad de estos dos productos, en cuanto a su poder luteolítico en la yegua no gestante, mediante la medición de los niveles de progesterona en el plasma.

III MATERIAL Y METODOS:

MATERIAL:

50 YEGUAS NO GESTANTES

1100 TUBOS VACUTAINER DE 7 ML SIN ADITIVO

1100 AGUJAS VACUTAINER

1 CENTRIFUGA

PIPETAS DE PASTEUR

HIELO SECO

ACETONA

25 DOSIS DE LUTALYSE

25 DOSIS DE CELOSIL

METODO:

Las 50 yeguas, escogidas al azar, fueron divididas en dos grupos, a saber:

Grupo I - 25 yeguas a las que se les aplicó el compuesto natural (Lutalyse)

Grupo II - 25 yeguas a las que se les aplicó el compuesto análogo (Celosil)

El protocolo para ambos grupos consistió en:

1. Obtención de la muestra sanguínea vía vena yugular.
2. Inyección vía intramuscular del agente luteolítico inmediatamente después de obtener la muestra original.
3. Obtención de una muestra de sangre cada tercer día hasta 3 días después de finalizado el estro en caso de ocurrir éste o hasta un máximo de 10 días. La detección de estros se efectuó igualmente cada tercer día.

Las muestras fueron colectadas en tubos vacutainer de 7 ml. sin aditivo, efectuando con ellas el siguiente protocolo:

- a) Obtención de 7 ml. de sangre.
- b) Reposo de la muestra por 2 horas a temperatura ambiente.
- c) Centrifugación de la muestra a 2500 r.p.m. por 10 minutos.
- d) Extracción del suero por medio de una pipeta Pasteur.
- e) Inmersión del tubo con suero en hielo seco y acetona para acelerar la congelación.
- f) Congelación a -20°C hasta el momento de su procesamiento.

Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Endocrinología del Instituto Nacional de la Nutrición, en donde se determinaron niveles de progesterona en suero por medio del método de Radioinmunoensayo.

IV RESULTADOS:

GRUPO I (LUTALYSE).- De las 25 yeguas que integraron este grupo, únicamente 14 fueron susceptibles al efecto luteolítico del Lutalyse. Los niveles de progesterona de estas 14 yeguas se muestran en el cuadro núm. 1, donde se observa que en el día 0 los niveles de progesterona eran altos (8.46 ± 2.9 ng/ml) lo cual nos indica que existía un cuerpo lúteo funcional. Igualmente se observa una caída muy notoria en el día 2 post-aplicación y que está cerca de 1 ng/ml (1.44 ± 1.13 ng/ml) indicando que hubo lisis del cuerpo lúteo. En el día 8 los niveles - empiezan a ascender por arriba de 1 ng/ml ($1.19 \pm .96$ ng/ml) lo cual significa que sucedió una nueva ovulación y ha comenzado a desarrollarse un nuevo cuerpo lúteo y por lo tanto a producirse más progesterona, como se observa en días subsecuentes.

En la figura núm. 1 se muestran estos mismos niveles en forma de gráfica. Es interesante observar la rápida caída de los niveles de progesterona después de la inyección (de 0 a 2 días)

En la figura núm. 2 se muestran los niveles de progesterona de las yeguas en las cuales, al momento de la aplicación del Lutalyse, no presentaban un cuerpo lúteo activo. Esto es evidente si se observa - que en ninguna de las yeguas el nivel de progesterona se encuentra por arriba de 1 ng/ml al momento de la inyección.

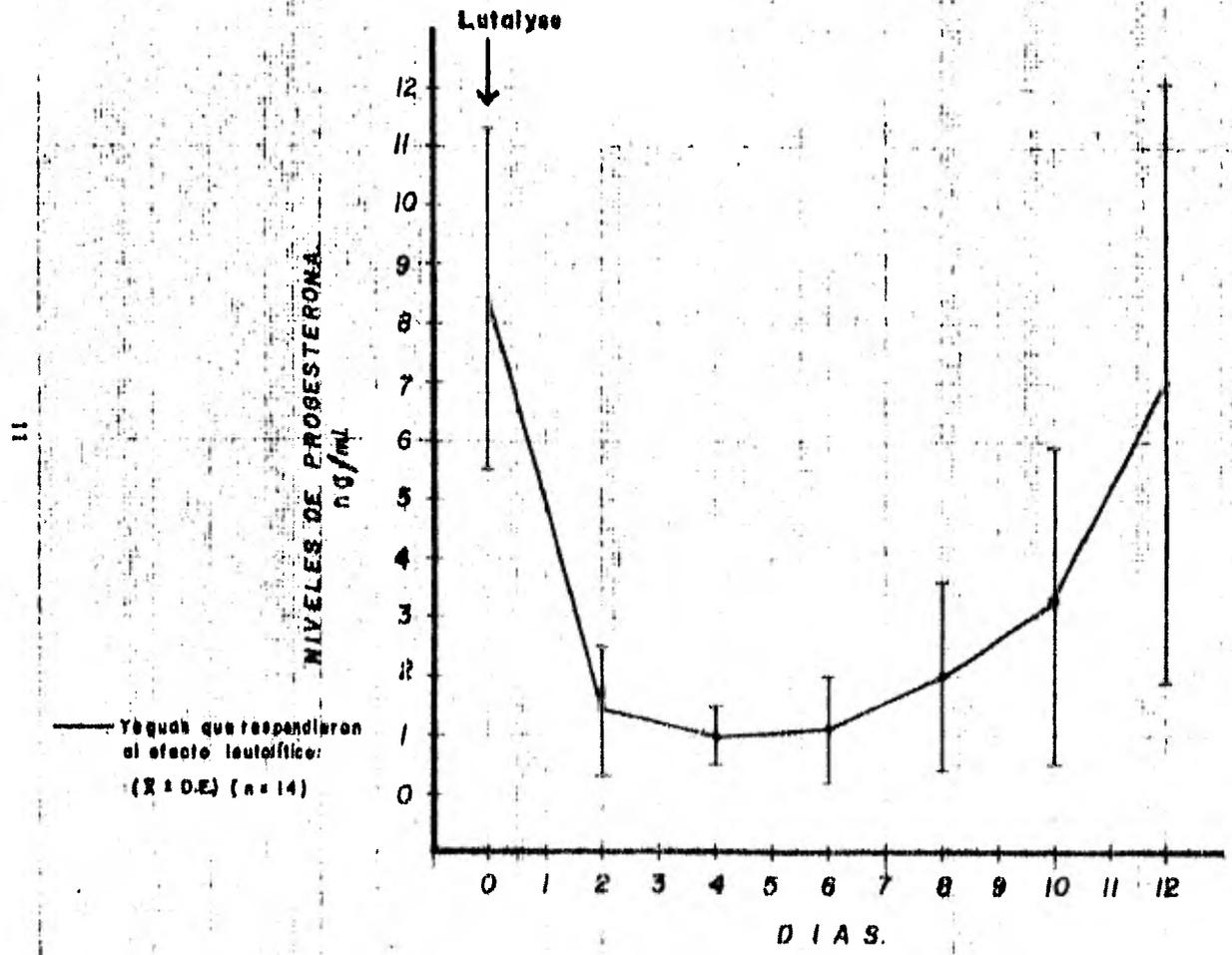
Al analizar estos datos se encontró que el tiempo que transcurre del momento de la inyección del Lutalyse hasta que los niveles de progesterona cayeron alrededor de 1 ng/ml fue en promedio 2.27 ± 1.42 días. Por otro lado, del momento de aplicación de este producto hasta que los niveles de progesterona alcanzaron niveles altos (más de 1 ng/ml) transcurrieron en promedio 6.6 ± 2.32 días.

CUADRO N° 1

NIVELES DE PROGESTERONA EN
14 YEGUAS QUE FUERON SUSCER-
TIBLES AL EFECTO LUTEOLITI-
CO DEL LUTALYSE.

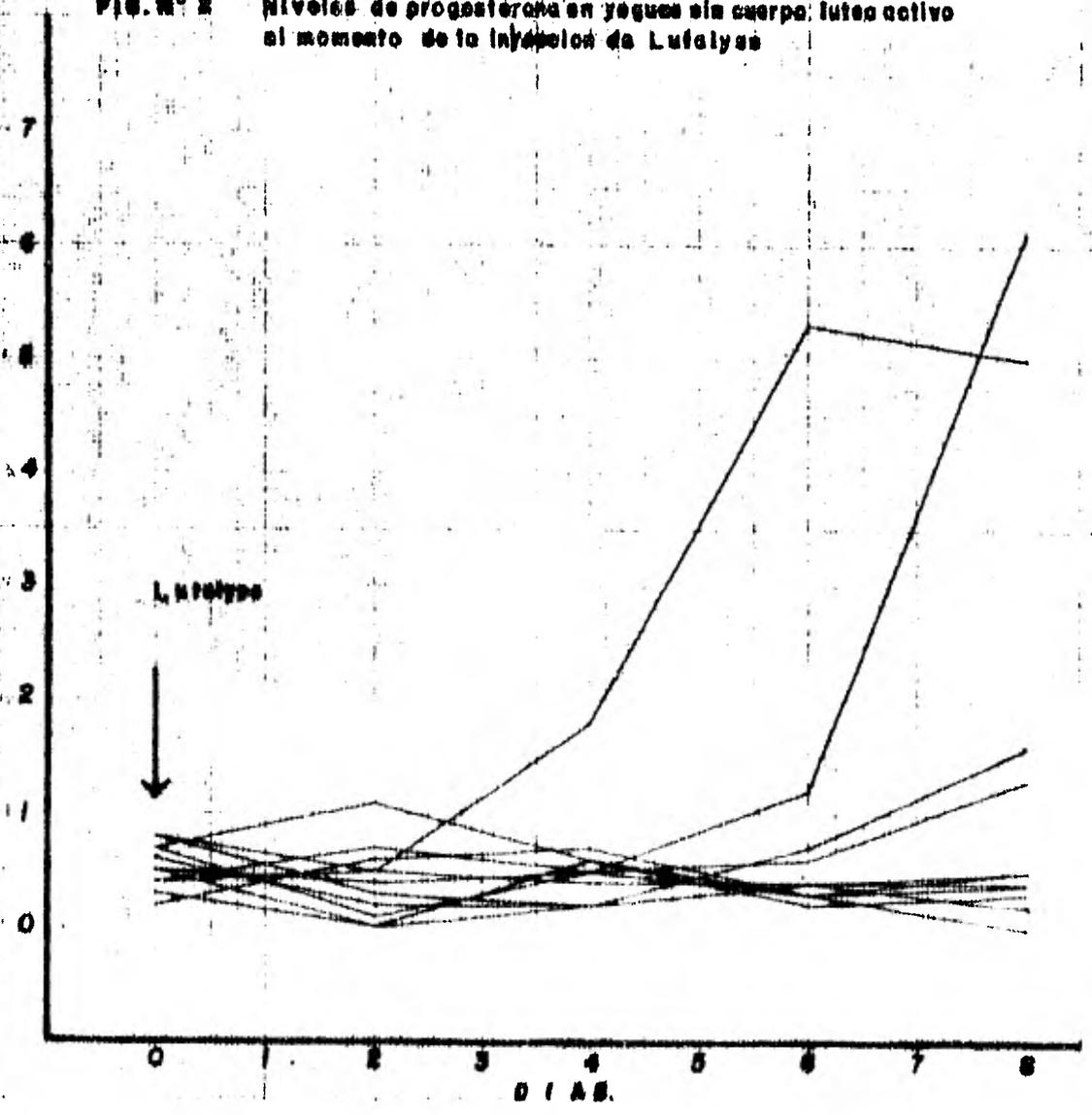
DIAS POST- APLICACION.	PROGESTERONA ng/ml	
	MEDIA	D.E.
0	2.48	2.80
2	1.44	1.13
4	1.02	0.87
6	1.12	0.98
8	2.04	1.88
10	3.22	2.77
12	2.08	2.10

FIG. N° 1- Niveles de Progesterona de yeguas con cuerpo luteo activo al momento de la inyección de Lutalyse.



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO
1974

FIG. N° 2 Niveles de progesterona en yeguas sin cuerpo lúteo activo al momento de la inyección de Lutalyse



Los efectos secundarios al aplicar Lutalyse fueron: todas las yeguas presentaron sudoración, cuatro síntomas de cólico (hipermotilidad), y tres yeguas presentaron Incoordinación locomotora.

GRUPO II (CELOSIL).- De las 25 yeguas que conformaron este grupo, únicamente 20 poseían un cuerpo lúteo activo; de éstas solo en 16 se observó un efecto luteolítico, mientras que en las 4 restantes los niveles de progesterona se mantuvieron por arriba de 1 ng/ml de plasma. En el cuadro núm. 2 se muestran los niveles de progesterona en las 16 yeguas en donde se observó un efecto luteolítico.

Se puede observar que en el día de la aplicación del fármaco los niveles encontrados eran superiores a 1 ng/ml (5.68 ± 1.94 ng/ml) y por lo tanto que existía un cuerpo lúteo activo. También se observa una caída muy notoria de los niveles de progesterona en el día 2 postaplicación, los cuales se encuentran alrededor de 1 ng/ml ($.43 \pm .23$ ng/ml) lo que significa que hubo efecto luteolítico. Los niveles de progesterona se elevan por arriba de 1 ng/ml (1.82 ± 1.67 ng/ml) en el octavo día, lo que es indicativo que se llevó a cabo una nueva ovulación, con la subsecuente formación de un nuevo cuerpo lúteo y la elevación de los niveles de progesterona en los siguientes días.

En la figura núm. 3 se observan estos mismos niveles en forma de gráfica, así como aquellas yeguas en donde, no obstante ser susceptibles por poseer un cuerpo lúteo activo no hubo efecto luteolítico. Es interesante observar la drástica caída de los niveles de progesterona después de la aplicación del producto (de 0 a 2 días).

Al análisis de estos datos se encontró que el período que transcurre del momento de la inyección del Celosil hasta que los nive-

les de progesterona fueron inferiores a 1 ng/ml fue en promedio $1.5 \pm .5$ días, y de la aplicación a niveles superiores de 1 ng/ml fueron 7.82 ± 3.01 días.

Los niveles de progesterona en 5 yeguas que al momento de la inyección del Celosil, no presentaban un cuerpo lúteo funcional se muestra en la figura núm. 4. Este hecho es evidente si se observa que los niveles de progesterona se encontraban por abajo del 1 ng/ml.

No se observaron efectos secundarios a la aplicación de Celosil.

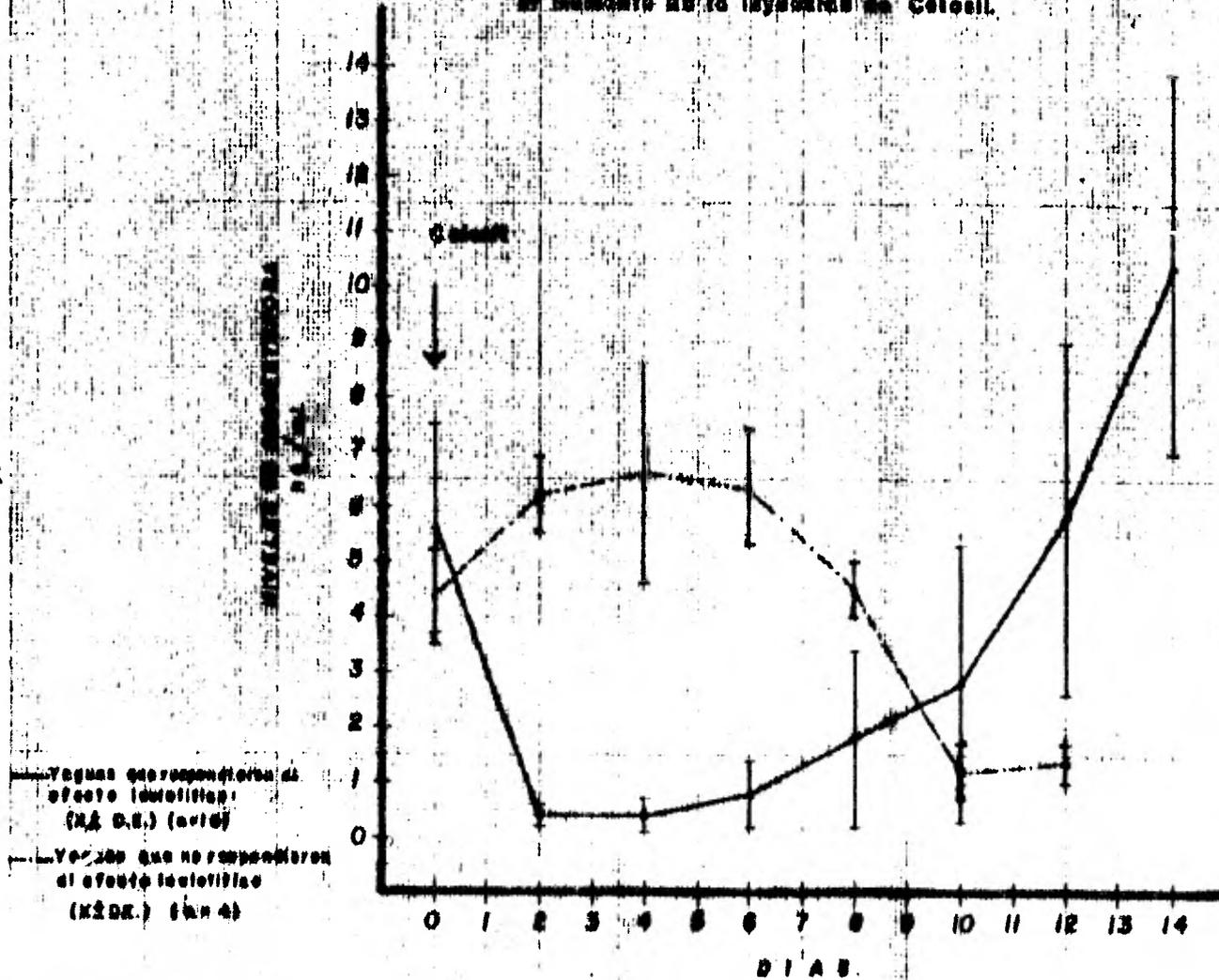
Al analizar estadísticamente el efecto luteolítico de ambos productos en las yeguas con cuerpo lúteo activo (Lutayse: respondió el 100%; Celosil: respondió el 80%) se encontró que esta diferencia no es significativa. El promedio de ambos grupos del momento de la inyección a la caída de los niveles de progesterona por abajo de 1 ng/ml fue de 1.89 ± 0.96 días, y de la inyección a la elevación de los niveles por arriba de 1 ng/ml fue de 7.21 ± 2.66 días.

CUADRO-Nº 2

NIVELES DE PROGESTERONA EN 16
 YEGUAS EN DONDE SE OBSERVO -
 EFECTO LUTEOLITICO DEL CELOSIL

DIAS POST - APLICACION.	PROGESTERONA (ng./ml)	
	MEDIA	D.E.
0	5.68	1.94
2	0.43	0.23
4	0.48	0.38
6	0.84	0.67
8	1.82	1.67
10	2.82	2.57
12	5.80	3.21
14	10.40	3.47

FIG. 27. - Nivel de Progesterona de yeguas con cuerpo luteo control al momento de la liberación de Celsoil.



NIVELES DE PROGESTERONA
ng/ml.

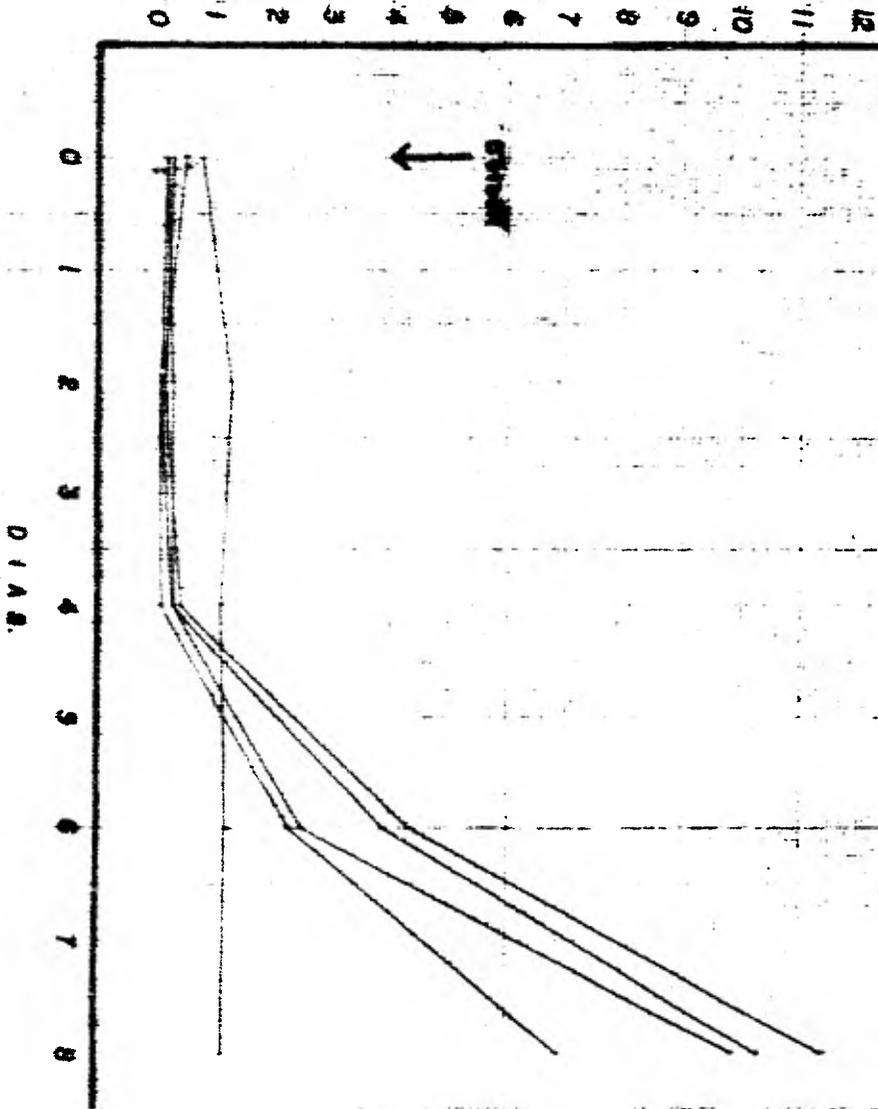


FIG. Nº 4 - Niveles de Progesterona de yeguas sin estrope (leo activo) al momento de las inyecciones de Colwell. (n=3)

V DISCUSION:

Los resultados obtenidos en el presente trabajo concuerdan con los publicados por otros autores (3,11,14,) en lo referente al -- efecto luteolítico de prostaglandinas naturales y sintéticas. En el presente estudio, el efecto luteolítico mostrado por los dos grupos -- de yeguas fue el mismo, no obstante haber existido en el grupo II -- una diferencia no significativa de yeguas que no respondieron como se esperaba. Esto puede ser debido a varios factores: Neely et al (13), al efectuar infusiones intrauterinas de solución salina para probar -- su efecto luteolítico en yeguas, encontraron que, en algunas ocasiones se producen ovulaciones durante el tiempo alrededor del momento de la in -- fusión, se constituye un nuevo cuerpo lúteo que, por su corta edad, no es susceptible a la luteólisis y ocasiona que los niveles de progesterona se mantengan altos. Otra posibilidad para explicar esta aparente falta de respuesta al efecto luteolítico lo menciona Loy et al (10), los cuales correlacionaron el efecto de las prostaglandinas con el estado -- folicular de los ovarios al momento de la inyección. Encontraron que cuando en los ovarios existen folículos con un diámetro no mayor a -- 35 mm., la respuesta de la yegua en presentar estró tardía aproximadamente 5 ± 2 días. En contraste, si al momento de la inyección existe un folículo mayor a 35 mm., una de las formas en que la yegua puede responder es ovulando ese folículo, con lo cual se formaría un nuevo cuerpo -- lúteo que enmascara el efecto luteolítico de la inyección, manteniendo altos los niveles de progesterona. En el presente estudio no se efectuó palpación per-rectum al momento de la inyección, por lo que cualquiera de las dos posibilidades es factible. Una posibilidad más es el hecho de que pudieran haber existido pequeñas variaciones en las dosis apli

casas, con la consiguiente variación en la respuesta, lo que concuerda con lo informado por Oxender et al (15).

Es interesante observar que la caída en los niveles de progesterona producida por la inyección de prostaglandinas es sumamente rápida. Debido al protocolo de muestreo del presente estudio, solo fue posible detectar la caída mencionada en el período entre 0 y 2 días post-aplicación. Oxender et al(15), encontraron que esta disminución puede suceder a las 24 horas post-aplicación siguiendo un protocolo de muestreo diario. Es probable que, llevando a cabo muestreos más frecuentes, se pudiera encontrar esta caída en mucho menor tiempo.

Las yeguas que al momento de la inyección de prostaglandinas no tenían un cuerpo lúteo activo, evidenciado por niveles de progesterona por abajo de 1 ng/ml, lógicamente, no respondieron a su efecto luteolítico. Existen dos momentos fisiológicos en las yeguas en donde el nivel de progesterona está por abajo de 1 ng/ml: Si la yegua se encuentra en fase de estro o si se encuentra en fase de anestro estacional (13). En el presente estudio, los períodos de muestreo ocurrieron en invierno y principios de primavera, por lo que es probable que las yeguas sin cuerpo lúteo activo se hayan encontrado en cualquiera de las dos fases mencionadas.

El tiempo promedio de ambos grupos, del momento de aplicación de la prostaglandina al momento en que los niveles de progesterona cayeron por debajo de 1 ng/ml fue de 1.89 ± 0.96 días. Se puede deducir de este dato que éste es el período aproximado que tardaron las yeguas en mostrar signos de estro.

El tiempo promedio de ambos grupos, del momento de aplicación de la prostaglandina al momento en que los niveles de progesterona se elevaron por arriba de 1 ng/ml fue de 7.21 ± 2.66 días. Este es el período que tarda la yegua desde la aplicación de la prostaglandina hasta el momento de la nueva ovulación. Ambos datos concuerdan con lo publicado por otros autores (2, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15).

En el presente estudio se encontró que no se presentaron -- efectos secundarios a la aplicación del producto sintético. Por otro lado, se demostró, en todas las yeguas, que la aplicación del compuesto natural produce efectos secundarios que van desde una profusa sudoración hasta incoordinación locomotora. Esto concuerda con lo publicado por otros autores (3, 5, 8, 12, 14, 15).

VI CONCLUSIONES:

1.- Se observó que el efecto luteolítico de la prostaglandina natural (Lutalyse) es similar al efecto luteolítico del compuesto sintético (Celosil).

2.- Las yeguas que, al momento de la inyección de los dos tipos de prostaglandina, poseían niveles séricos de progesterona por abajo de 1 ng/ml, no respondieron con ninguno de los dos medicamentos.

3.- Existieron 4 yeguas que no respondieron al efecto luteolítico del Celosil, a pesar de tener un cuerpo lúteo funcional.

4.- El compuesto natural produjo, en el 100% de las yeguas, efectos secundarios indeseables.

VII LITERATURA CITADA

- 1.- Abraham, P.A., Oxender, W.A., Tulchinsky F., y Odell W.D. Radioimmunoassay of Plasma Progesterone. J.Clin Endocr. 32: 619-624 (1971).
- 2.- Allen, W.R., y Rosedale, P., A Preliminary Study upon the Use of Prostaglandins for Inducing Estrus in Non-cycling Thoroughbred Mares. Equine Vet. J. 5:137 (1973)
- 3.- Allen, W.R., y Rowson L.A.E. Control of the Mares Oestrus Cycle by Prostaglandins. J. Reprod. Fert. 33:539 (1973).
- 4.- Blatchley, F.R. y Donovan B.T. The Effect of Prostaglandin F2a and Prostaglandin E2 upon Luteal Function and Ovulation in the Guinea Pig. J. Endocr. 53:493 (1972).
- 5.- Douglas, R.H. y Ginther O.J. Effects of Prostaglandin F2a on Oestrus Cycle or corpus luteum in Mares and Gilts. J. Anim. Sci. 4: 518 (1975).
- 6.- Douglas, R.H., Squires E. L. y Ginther O. J. Induction of - - Abortion in Mares with Prostaglandin F2a. J. Anim. Sci. 39:404 (1974).
- 7.- Douglas, R.H. y Ginther O. J. Route of Prostaglandin F2a Injection and Luteolysis in Mares. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 148:263 (1975).
- 8.- Douglas, R.H. y Ginther O.J. Effect of Prostaglandin F2a on Length of Diestrus in Mares. Prostaglandins 2:265 (1972).

- 9.- Hughes, J.P. The Practical Application of Prostaglandins in Mares. Proc. Symp. on the Use of Prostaglandins in Veterinary Practice. Published by Upjohn Limited Veterinary Division : 37-45 (1975).
- 10.- Loy, R.G., Buell, J. R., Stevenson, W., Hamm, D. Sources of Variation in Response Intervals after Prostaglandins Treatment in Mares with Functional Corpora Luteal J. Reprod. Fert (suppl. 27): 229 (1979).
- 11.- Mc Cracken, J. A. Prostaglandins and Luteal Regression- a Review. Res. Prostaglandins. 1:3 (1972).
- 12.- Mc Cracken, J.A., Carlson, J.C., Glew, M.E., Gocing, J.R. Baird, D.T. Prostaglandin F2a Identified as a Luteolytic Hormone In Mares. Nature, Lond. New Biology, 238: 129 (1972).
- 13.- Neely, D.P., Hughes, J.P., Stabenfeldt, G.H., Evans, J.W. The Influence of Intrauterine Saline Infusion on Luteal Function and Cyclic Ovarian Activity in the Mare. Equine Vet J. 6 (8):150-157 (1974).
- 14.- Noden, P.A., Oxender, W.D. Control of oestrus, ovulation and Plasma Levels of Hormones In Mare J. Reprod. Fertil. (Suppl.23): 189-192 (1975).
- 15.- Oxender, W.D., Noden, P.A., Bolenbaugh, D.L. Control of Oestrus with Prostaglandin F2a In Mares: Minimal Effective Dose and Stage of Oestrus Cycle. Am.J. Vet. Res. 35:1145 (1975).