

Zaopatrzenie nerwowe gruczołu sutkowego

AMELIA FRANKE-RADOWIECKA

Katedra Anatomii Zwierząt, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, ul. Oczapowskiego 13, 10-719 Olsztyn

Otrzymano 08.04.2021

Zaakceptowano 12.05.2021

Franke-Radowiecka A.

Nerve supply of the mammary gland

Summary

Proper development and functioning of the mammary gland depends not only on hormones, but also on the nervous system. The aim of this paper was to summarize the existing knowledge on the innervation of the mammary gland in various mammalian species, including domestic animals. In general, the pattern of innervation of this gland is similar in all studied species, i.e. large farm animals, rodents, dogs and beavers, as well as humans. Using the pan-neuronal marker of neural structures PGP-9.5, it was found that the mammary gland is well supplied with nerve fibres. Very rich innervation was discovered in the nipple, and less numerous nerve endings were found in the parenchyma. Nerve fibres supply the skin, especially the nipple, and many nerve terminals are associated with blood vessels and smooth muscles throughout the organ. Immunohistochemical investigations have made it possible to distinguish two major subpopulations of nerve fibres supplying the mammary gland. One of them consists of putative sensory fibres expressing CGRP, SP, GAL and/or PACAP, and the other is presumably composed of adrenergic axons containing TH, DBH, SOM and/or VIP. Studies on the sources of innervation of the mammary gland have confirmed assumptions about the nature of the nerve fibres and have revealed that they derive from the spinal ganglia (DRG) and sympathetic trunk ganglia (SChG). In the rat, mammary gland-projecting (MGP) neurons were also found in the nodose ganglion. So far, the rat and the pig have been tested most comprehensively for the sources of the mammary gland innervation. The MGP sensory neurons were observed ipsilaterally in several consecutive DRG, suggesting that the same neurons supply several successive glands. In the case of the SChG, it was found that MGP neurons are located, among others, in the L1-L4 ganglia, which constitute a specific „mammary gland nerve centre”. Previous studies on the sources of nerve supply to female reproductive organs have revealed that the SChG L1-L4 ganglia also contain nerve cells that project to the ovary, fallopian tube and uterus. Some clinical implications of the mammary gland innervation are also discussed.

Keywords: mammary gland, innervation, immunohistochemistry, peptides

Prawidłowy rozwój, a następnie funkcjonowanie gruczołu sutkowego zależne jest od układu hormonalnego i nerwowego (3, 4, 51). Obecnie istnieje bogata literatura dotycząca wpływu hormonów na różne stadia rozwoju i prawidłowe funkcjonowanie tego narządu, natomiast dane dotyczące unerwienia i jego korelacji z układem hormonalnym są wciąż niepełne. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie istniejącej wiedzy na temat unerwienia gruczołu sutkowego, źródeł zaopatrzenia nerwowego, jak również immunohistochemicznej charakterystyki włókien nerwowych i perykaryonów zaopatrujących gruczoł sutkowy u człowieka i różnych gatunków zwierząt.

U samic będących w laktacji gruczoł sutkowy posiada liczne pęcherzyki otoczone siecią kapilar i promieniście układającymi się komórkami mięśniowo-nabłonkowymi, których skurcz powoduje ściskanie pęcherzyka i jego opróżnienie. Małe przewody mlec-

ne, podobnie jak pęcherzyki, otoczone są również przez komórki mięśniowo-nabłonkowe, natomiast wzdłuż, jak i wokół dużych przewodów występują komórki mięśniowe gładkie. Na skutek kurczenia się struktur mięśniowych o przebiegu podłużnym następuje poszerzenie i jednocześnie skrócenie przewodów, co skutkuje przesuwaniem się mleka, a w rezultacie jego wydalaniem (11, 69). Brodawka sutka, pokryta nieowłosioną skórą, zbudowana jest z tkanki łącznej, w której występują włókna elastyczne, włókna mięśniowe gładkie, a także naczynia krwionośne, nerwy i przewody wyprowadzające. Stwierdzono, że jest ona jedną z najintensywniej unerwionych części ludzkiego ciała (1, 7, 8, 27), co odzwierciedla istotną funkcję zakończeń nerwowych w aktywacji odruchu wydzielania mleka. Nerwy afferentne zaopatrujące gruczoł sutkowy mogą przekazywać impulsy z receptorów czuciowych, takich jak: receptory nacisku,

dotyku, temperatury i bólu, zlokalizowanych nie tylko w brodawce, ale również w innych obszarach skóry wokół brodawki (7) i w tkance gruczołowej (27) do jądra nadwzrostkowego i przykomorowego podwzgórza (11, 56, 57). Drogami podwzgórzowo-przysadkowymi impuls dochodzi do części nerwowej przysadki, skąd uwalniana jest oksytocyna, która trafia do gruczołu mlekowego i wiąże się ze specyficznymi receptorami znajdującymi się na komórkach mięśniowo-nabłonkowych, położonych promieniście wokół pęcherzyków mlecznych, powodując ich skurcz i opróżnianie. Małe przewody, położone blisko pęcherzyków, również reagują na oksytocynę, rozszerzając się. Przewody o dużej średnicy ulegają zwiotczeniu poprzez wpływ oksytocyny na lokalne uwolnienie neurogennych peptydów, takich jak naczynioruchowy peptyd jelitowy (VIP) czy peptyd kodowany genem kalcytoniny (CGRP), które prawdopodobnie rozluźniają komórki mięśniowe gładkie, położone okólnie względem przewodów (69). Parenchyma gruczołu sutkowego zawiera niewielką liczbę czuciowych zakończeń nerwowych zlokalizowanych w dużych przewodach mlecznych, które najprawdopodobniej pobudzane są wzrastającym ciśnieniem wewnątrz przewodów wywołanym zbierającym się mlekiem (11). Włókna czuciowe, CGRP-pozytywne, zaopatrują również naczynia krwionośne gruczołu, przyczyniając się do ich rozszerzenia, tym samym dopływu oksytocyny i zapoczątkowania wydzielania mleka (4). Sugeruje się, że odbywa się to na bazie lokalnego odruchu polegającego na pobudzeniu zakończeń nerwowych brodawki sutka podczas ssania, a następnie antydromowej aktywacji zakończeń czuciowych w naczyniach w celu ich rozszerzenia (4, 11, 58). Pojawienie się wzmożonego unerwienia czuciowego naczyń gruczołu w okresie przygotowującym do laktacji i w czasie laktacji skutkuje zwiększeniem procesu filtracji osocza i produkcji mleka (4).

Rolą układu współczulnego natomiast jest hamowanie wydzielania mleka. Odbywa się to poprzez tzw. mechanizm centralny i obwodowy (7). Centralny mechanizm redukcji tempa wydzielania mleka związany jest z uwalnianiem katecholamin z nadnerczy np. podczas stresu. Krążące we krwi katecholaminy powodują hamowanie sekrecji oksytocyny z podwzgórza (48, 49, 69, 71), jak również oddziałują na α -adrenergiczne receptory znajdujące się w komórkach mięśniowo-nabłonkowych, powodując ich rozluźnienie (47, 50, 51, 72). Wpływ katecholamin na hamowanie wydzielania mleka badano u kobiety (72), szczura (47, 50) i owcy (72).

Obwodowy mechanizm hamowania wydzielania mleka polega na zwiększeniu aktywności współczulnych zakończeń nerwowych sąsiadujących z komórkami mięśniowymi gładkimi, które zlokalizowane są wokół przewodów mlecznych czy na terenie sutka, wywołując kurczenie się tych komórek mięśniowych, co w rezultacie powoduje zamknięcie światła przewo-

dów mlecznych (47, 50, 51, 72). Stymulacja układu współczulnego wywołuje ponadto zwężanie światła tętniczek gruczołu. Następstwem tego jest między innymi zmniejszenie przepływu krwi przez narząd i tym samym zmniejszenie dopływu oksytocyny, co mogłoby tłumaczyć zmniejszony efekt jej działania na gruczoł (4, 11, 47, 50, 51, 72). Wpływ układu współczulnego zmniejsza się podczas aktu karmienia, a wzrasta pomiędzy okresami karmienia, zapobiegając tym samym biernemu wypływowi mleka z gruczołu (51, 72).

Rozmieszczenie struktur nerwowych na terenie gruczołu mlekowego

Generalnie schemat unerwienia gruczołu mlekowego u różnych gatunków zwierząt i ludzi wydaje się podobny. Przy użyciu PGP-9,5 jako pan-neuronalnego znacznika struktur nerwowych stwierdzono, że gruczoł sutkowy ssaków (4, 18, 19) jest bogato zaopatrzony we włókna nerwowe. Bardzo bogate unerwienie obserwowano w brodawce sutkowej, a mniej liczne zakończenia nerwowe zaopatrywały miąższ gruczołu, co również potwierdziły badania dotyczące gruczołu sutkowego człowieka (11, 29, 69). W skórze sutka również obserwowano wiele zakończeń nerwowych. Większość włókien zaopatrywała tętnice, przebiegając wzdłuż naczyń lub wnikając do ich mięśniówki. Komórki mięśniowe gładkie występujące w brodawce sutkowej były także bogato unerwione przez nerwy PGP-pozytywne, rozmieszczone równolegle do miocytów. Umiarkowana liczba włókien nerwowych zaopatrywała naczynia żyłne. Parenchyma gruczołu wykazywała jedynie skąpe unerwienie. Niewielka ilość włókien nerwowych otaczała przewody mleczne, a niektóre z nich wnikały do nabłonka. Wiele aksonów było związanych z naczyniami tętniczymi i komórkami mięśniowymi gładkimi, natomiast nieliczne zaopatrywały naczynia żyłne i były ułożone obwodowo.

W 1912 r. Schafer (60) po raz pierwszy opisał obecność licznych ciałek dotykowych w skórze brodawki i ciałek Vatera-Pacinego w skórze sutka. Następnie (1) zaobserwowano liczne wolne i otorbione zakończenia nerwowe, które znajdowały się na terenie sutka, jak również w okolicy przewodów mlecznych położonych nie tylko na terenie brodawki sutka, ale i w ciele sutka. Już wtedy przypuszczano, że zakończenia nerwowe znajdujące się w okolicy przewodów mlecznych mają znaczenie funkcjonalne, tj. mogą regulować przepływ mleka (1). Późniejsze badania wykazały obecność licznych zakończeń nerwowych w naskórku, wiele ciałek czuciowych w skórze brodawki sutka, a także interoreceptory w zrębie łącznotkankowym (7, 10). Zakończenia nerwowe, które zaobserwowano wewnątrz narządu, zlokalizowane były nie tylko przy przewodach mlecznych, ale również przy małych tętniczkach i naczyniach włosowatych (10). Ostatnie badania brodawki sutka u kobiety wykazały, że gęstość występowania ciałek Merkla, które wykazują immu-

noreaktywność względem mechanoproteiny Piezo2, zmniejsza się wraz z wiekiem (27). Wiadomo również, że poziom estrogenów wpływa na proliferację włókien czuciowych w gruczole sutkowym, głównie tych związanych z naczyniami krwionośnymi gruczołu (3, 4) i zawierającymi CGRP. Rola estrogenów zaznacza się już w życiu płodowym, gdzie ich obecność determinuje dalszy rozwój narządu, wpływa na rozwój przewodów mlecznych (29), ale również odgrywa znaczącą rolę w przygotowaniu tkanki gruczołu sutkowego do laktacji. Wiadomo, że większość neuronów DRG (3) i neurony współczulne (75, 76) wykazują ekspresję dla receptorów estrogenowych (3). Estrogeny mogą więc wpływać bezpośrednio na neuron poprzez uwrażliwienie go na działanie czynników troficznych. Wykazano, że estrogeny, jak również progesteron zwiększają poziom receptora neurotrofyny (trkA) w neuronach czuciowych (39). Ponieważ trkA promuje przeżycie neuronów i wzrost aksonów, zwiększona ekspresja tego receptora może prowadzić do pobudzenia wzrostu wypustek czuciowych. Receptory estrogenowe są obecne również na terenie gruczołu sutkowego i wiadomo, że estrogeny są znane ze zdolności modulowania produkcji czynników neurotroficznych przez komórki docelowe (3, 4, 27). Badania na gruczole sutkowym szczura (5) wykazały, że po owariorhizektomii unerwienie współczulne wydaje się około 2,5-krotnie bardziej obfite niż unerwienie czuciowe, a jego związek z tętniczkami wskazuje na silną tendencję do unerwienia zewężającego naczynia krwionośne w stanie niskiego poziomu estrogenów. Ta informacja pozwala częściowo wyjaśnić opis unerwienia gruczołu sutkowego u psa (55), które okazało się ubogie w stosunku do innych badanych gatunków zwierząt. Gruczoły pochodziły od dojrzałych płciowo, niebędących w laktacji suk, ale brak jest informacji o wieku zwierząt, jak również, czy samice przeszły zabieg owariorhizektomii, co mogłoby wskazywać na obniżone poziomy hormonów, a tym samym wpływać na strukturę gruczołu i jego unerwienie, niemniej rozmieszczenie włókien nerwowych na terenie gruczołu było podobne do obserwowanego u innych gatunków zwierząt.

Immunohistochemiczna charakterystyka włókien nerwowych

Rozwój technik badawczych pozwolił na dokładniejsze analizy i obserwacje dotyczące unerwienia gruczołu sutkowego. Histologiczne i histochemiczne badania pozwoliły na identyfikację i określenie lokalizacji włókien autonomicznych w gruczole, a badania te przeprowadzono u człowieka, szczura (41), krowy (30, 48), owcy i kozy (41, 42), królika (41) oraz świni (15, 19). Przy użyciu metod immunohistochemicznych dokonano charakterystyki włókien nerwowych pod względem zawartości różnych substancji biologicznie aktywnych, co pozwoliło również sklasyfikować je jako czuciowe czy współczulne. Badania przeprowa-

dzono na gruczole sutkowym szczura (11, 59, 66, 67), torbaczy i kangurów (26), świni (15, 16, 20), psa (55), bobra (18) i człowieka (11, 27). Badania immunohistochemiczne potwierdziły istnienie enzymów syntezy katecholamin, w tym hydroksylazy tyrozyny (TH) i β -hydroksylazy dopaminy (DBH) (11, 43), a także wielu substancji biologicznie aktywnych, w tym klasycznych peptydów, takich jak neuropeptyd Y (NPY) (7, 66), somatostatyna (SOM) (18) czy wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) (7, 31, 66), co wskazuje na ich charakter współczulny. Stwierdzono również, że CGRP, substancja P (SP), galanina (GAL), syntaza tlenu azotu (NOS) i peptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylową (PACAP) występują w zakończeniach nerwowych zaopatrujących gruczoł i sugeruje się, że nerwy te mają charakter czuciowy (11, 28, 37, 66, 67). Niektóre ze wspomnianych badań wykazały, że substancje biologicznie czynne mogą współistnieć w tych samych włóknach nerwowych (11, 66).

Rozkład włókien nerwowych TH-pozytywnych w gruczole szczura (1), torbaczy (26), kangura (26), świni (19), psa (55) czy bobra (18) był podobny do opisanego u kobiety (11). Ponadto, już wcześniejsze badania wykonane metodami histochemicznymi wykazały, że gruczoł sutkowy u różnych gatunków zwierząt, w tym u szczura (8, 11), krowy (8, 41), owcy, kozy (8), królika (30) i świni (20) jest gęsto unerwiony przez adrenergiczne włókna nerwowe i że włókna te pełnią funkcję naczynioruchową (11). Pobudzenie TH-pozytywnych włókien, występujących w komórkach mięśniowych gładkich otaczających większe przewody mleczne na terenie brodawki czy ciała sutka, powoduje skurcz tych mięśni i prawdopodobnie wymusza jednoczesny skurcz przewodów mlecznych, co jest równoznaczne ze zewężeniem, a nawet zamknięciem ich światła (11, 25, 40, 51). Innym efektem pobudzenia TH-pozytywnych włókien zaopatrujących naczynia krwionośne narządu jest kurczenie się ich mięśniówki, co powoduje zmniejszenie przepływu krwi przez gruczoł (11, 25, 40).

Włókna nerwowe NPY-pozytywne otaczały przewody mleczne i naczynia krwionośne w sutku i parenchymie gruczołu sutkowego świni (19), psa (55) i bobra (18). Obserwacja ta nie potwierdza dokładnie wyników badań przeprowadzonych na gruczole człowieka i szczura (11, 43), ponieważ u tych gatunków włókna nerwowe NPY-dodatnie były również związane z włóknami mięśniowymi gładkimi sutka (11, 43). Występowanie NPY w nerwach noradrenergicznych zaopatrujących gruczoł sutkowy sugeruje, że mogą one odgrywać rolę w zmniejszaniu przepływu krwi poprzez skurcz naczyń i skurcz mięśni gładkich (erekcję) w sutku i prawdopodobnie pośredniczą w skurczu mięśni gładkich rozłokowanych wokół przewodów mlecznych (11, 49).

Dotychczas tylko u świni stwierdzono obecność włókien nerwowych SOM-pozytywnych, które za-

opatrzywały naczynia krwionośne i włókna mięśniowe gładkie (19). Nie ma informacji na temat funkcji biologicznej SOM uwalnianej z zakończeń nerwowych zaopatrujących gruczoł sutkowy, ale stwierdzono, że peptyd ten działa jako czynnik zwężający naczynia krwionośne (36) lub powoduje skurcz włókien mięśniowych gładkich (19) w innych narządach świni, co sugeruje podobną funkcję tej substancji w gruczole sutkowym.

U człowieka (11), szczura (11) świni (16) i bobra (18) VIP-pozytywne włókna nerwowe obserwowano w ścianach naczyń krwionośnych, przy komórkach mięśniowych gładkich oraz wokół przewodów mlecznych. Wiadomo, że VIP wpływa rozkurczająco na mięśniówkę naczyniową i nienaczyniową narządów układu rozrodczego żeńskiego (52). Dane te sugerują, że VIP zawarty we włóknach nerwowych gruczołu sutkowego może powodować podobny efekt. Oksytocyna może mieć także pośredni wpływ na relaksację mięśniówki przewodów mlecznych poprzez regulację lokalnego uwalniania VIP i CGRP z zakończeń nerwowych, co zaobserwowano u szczura i psa (62). W innych badaniach, u psa (55) obserwowano niewielką liczbę włókien VIP-pozytywnych, które obecne były jedynie w ścianie dużych tętnic, co może sugerować ich korelację z hormonami.

U niedojrzałych płciowo zwierząt włókna nerwowe zawierające CGRP i/lub SP zaopatrywały skórę, tkankę podskórną gruczołu i rzadziej występowały na terenie tkanki gruczołowej (4, 11, 19, 20, 55). CGRP-pozytywne włókna nerwowe obserwowano w komórkach mięśniowych gładkich brodawki, wokół przewodów mlecznych, a CGRP/SP-pozytywne obserwowano również w mięśniówce naczyń krwionośnych całego narządu. SP posiada właściwości rozkurczające naczynia krwionośne, lecz nie tak silne jak CGRP (6).

GAL występuje we włóknach nerwowych zaopatrujących skórę brodawki i mięśniówkę naczyniową u człowieka, szczura i świni, natomiast włókna GAL-pozytywne, które zaopatrują mięśniówkę nienaczyniową znajdującą się na terenie sutka i wokół przewodów mlecznych, obserwowano jedynie u kobiet i szczurzy (11). Wykazano, że GAL zawarta w neuronach czuciowych szczura jest prawdopodobnie włączona w przewodnictwo bólu (33). Peptyd ten prawdopodobnie jest endogennym antagonistą funkcji realizowanych przez SP i CGRP w procesach nocycepcji (54, 73, 74). Stwierdzono również, że GAL wpływa kurcząco na mięśniówki gładkie narządów układu rozrodczego (32, 44, 45, 54, 61), co nie wyklucza podobnej funkcji tej substancji w przypadku struktur mięśniowych gruczołu sutkowego (11).

NOS obserwowano w mięśniówce naczyń krwionośnych gruczołu sutkowego u człowieka (62), natomiast w przypadku sutka u świni najwięcej włókien NADPHd-pozytywnych (NADPH-diaforaza jako marker NOS) (17, 70) zaopatrywało skórę, włókna

mięśniowe gładkie i małe tętniczki, mniej obserwowano w parenchymie gruczołu, a pojedyncze przy przewodach mlecznych (17). Z dostępnej literatury wiadomo, że NOS występująca w neuronach DRG może uczestniczyć w przekazywaniu informacji czuciowych zarówno o charakterze mechanicznym, chemicznym lub termicznym, jak również być włączona w mechanizmy nocycepcji (29, 63). Wiadomo też, że tlenek azotu zwykle współdziałając z VIP wpływa w układzie rozrodczym rozkurczająco na naczynia krwionośne (51). Przypuszczalnie enzym ten może odgrywać rolę w lokalnych mechanizmach regulacji gry naczyniowo-ruchowej w gruczole sutkowym.

Badania przeprowadzone na gruczole sutkowym szczura (60) wykazały, że PACAP występował w dużej ilości we włóknach nerwowych znajdujących się na terenie brodawki sutkowej, natomiast pojedyncze obserwowane były w tkance gruczołowej. PACAP-pozytywne włókna nerwowe występowały licznie w skórze i tkance podskórnej, natomiast mniejsza ich liczba zaopatrywała mięśniówkę naczyń krwionośnych i komórki mięśniowe gładkie znajdujące się na terenie sutka. Przypuszcza się, że PACAP może być włączony w mechanizmy pobudzania wydzielania mleka (60), ale znajomość tego mechanizmu do chwili obecnej nie jest jasna.

Źródła zaopatrzenia nerwowego gruczołu sutkowego

Pierwsze próby określenia źródeł zaopatrzenia nerwowego gruczołu sutkowego podjęto przy użyciu metod elektrofizjologicznych i zaobserwowano zmiany zapisu elektrofizjologicznego w odcinku piersiowym i lędźwiowym rdzenia kręgowego po stymulacji brodawki brzusznej lub pachwinowego sutka u szczura (58). Inną próbą było jednostronne przecięcie nerwu zaopatrującego pierwszy brzuszny sutek u tego samego gatunku, poddanie go stymulacji elektrycznej (47), w wyniku czego stwierdzono obecność białka c-Fos w ciałach komórek nerwowych zlokalizowanych na terenie neuromeru Th13 rdzenia kręgowego. Eksperyment z pojawieniem się białka c-Fos w neuronach po jednostronnej, manualnej stymulacji sutka przeprowadzono również u owcy (68) i Fos-pozytywne perykariony zlokalizowano w neuromerach L3 i L4 DRG. Techniki ekstyrpacji (chirurgicznego usuwania badanego narządu lub jego fragmentu), a przede wszystkim bardziej zaawansowane techniki wstecznego znakowania neuronalnego (2) pozwoliły na dokładne zidentyfikowanie źródeł zaopatrzenia nerwowego gruczołu sutkowego u niektórych gatunków ssaków. Jak dotąd, jedynie za pomocą technik ekstyrpacji określono pochodzenie unerwienia gruczołu u zwierząt gospodarskich, takich jak krowa (5, 13) czy owca (5, 12). Na terenie obwodowego układu nerwowego zmiany neurodegeneracyjne zaobserwowano w zwojach rdzeniowych od Th7 do S3 u krowy, z czego najwięcej występowało w L3-S1, natomiast u owcy zdegene-

rowane komórki były widoczne w zwojach Th11-S1, z czego najwięcej zauważono w L3 i L4. W zwojach pnia współczulnego u krowy zmiany zaobserwowano w zwojach Th12-S3, z czego najwięcej znajdowało się w Th12 i Th13. U owcy natomiast zdegenerowane komórki głównie występowały w L5 i L6 oraz pojedyncze w S1 i S2. U świni, po usunięciu wszystkich sutków równocześnie po jednej stronie, zmiany zwyrodnieniowe zaobserwowano w zwojach rdzeniowych od Th4 do S4. Porównując wyniki badań dotyczące źródeł zaopatrzenia gruczołu sutkowego u świni uzyskane metodą ekstyrpacji (5) z otrzymanymi przy użyciu metody wstecznego znakowania neuronalnego, należy stwierdzić, że pokrywają się one w pewnym zakresie, ponieważ obie techniki wykazały, że unerwienie gruczołu pochodzi z DRG (15) i SChG (23). Natomiast po zastosowaniu metody ekstyrpacji liczne komórki wykazujące cechy degeneracji zaobserwowano także w IMG i CSMG (5), co może wiązać się z uszkodzeniem okolicznych tkanek w trakcie usuwania gruczołu sutkowego i projekcją z tych tkanek do większej liczby zwojów. W przypadku podania neuronalnego znacznika Fast Blue (FB) do drugiego prawego sutka świni, neurony FB+ obserwowano w Th9-Th12 DRG, przy czym najwięcej było ich w Th10 i 11, natomiast po podaniu znacznika do przedostatniego prawego sutka, neurony FB+ były obecne w L1-L3 DRG, a najwięcej tych komórek występowało w L1-2 (15). Niezależnie od położenia sutka, do którego został podany znacznik, wyznakowane neurony obserwowano z reguły w tylnych połowach zwojów. Dodatkowo nieznaczłą liczbę komórek nerwowych FB+ zaobserwowano w przedniej części i skierowanej ku przyśrodkowemu biegunowi zwojów. Taki wzór układania się wyznakowanych komórek nerwowych projektujących do gruczołu mlekowego wskazuje na występowanie somatotopizmu w DRG u świni (14, 15). Interesującym zjawiskiem jest sposób rozmieszczenia komórek FB+ w zwojach SChG po iniekcji znacznika do drugiego piersiowego i przedostatniego sutka u świni (14, 21). W przypadku drugiego piersiowego sutka, wyznakowane neurony zlokalizowane są praktycznie we wszystkich SChG, począwszy od zwoju gwiaździstego, aż do zwojów lędźwiowych, przy czym najwięcej FB+ komórek nerwowych obserwowano w Th10 i Th11. Oprócz głównych centrów nerwowych dla poszczególnych zbadanych sutków, tj. dla drugiego piersiowego – Th10 i Th11, a dla przedostatniego – L1 i L2, istnieją zwoje pnia współczulnego zawierające neurony zaopatrujące obydwie te sutki. Do zwojów tych należą L1-L4. Układ taki wskazuje na istnienie zintegrowanych szlaków nerwowych włączonych w przekazywanie informacji między poszczególnymi sstkami i odgrywających prawdopodobnie kluczową rolę w regulacji przepływu krwi przez narząd oraz procesach związanych z wydzielaniem mleka.

Innym gatunkiem, u którego zastosowano metodę wstecznego znakowania neuronalnego do ustalenia

źródeł pochodzenia unerwienia gruczołu sutkowego, był szczur (11, 24, 63-65). Po iniekcji znacznika neuronalnego – aglutyniny zarodka pszenicy (Weat germ agglutinin, WGA) – do położonych ipsilateralnie brodawek trzech sutków jednocześnie (11), w dwóch do czterech zwojów rdzeniowych obserwowano wiele WGA+ komórek nerwowych. Natomiast zwoje leżące dogłównowo i doogonowo zawierały zmniejszającą się liczbę wyznakowanych neuronów. Pomimo uzyskania ciekawych obserwacji, autorzy nie sprecyzowali, których zwojów one dotyczą (11). Z kolei po podaniu znacznika do brodawek każdego z sześciu sutków oddzielnie stwierdzono, że WGA+ komórki nerwowe występowały w DRG od C5 do L6. Zaobserwowano również, że te same zwoje rdzeniowe zaopatrują równocześnie 2-3 sutki, co może sugerować, że pobudzenie czuciowe jednego z nich indukuje odruch wydzielania mleka w sąsiednich (66). Dodatkowo, u szczura wyznakowane neurony obserwowano w zwoju węzłowym (11, 24, 64, 65), czego nie obserwowano u świni w żadnym z przeprowadzonych eksperymentów.

Z dostępnej literatury wynika, że u świni piersiowe, lędźwiowe i krzyżowe DRG i SChG biorą udział w unerwieniu jajnika (45), jajowodu (9) oraz macicy (70). Ciekawy wydaje się fakt, że wszystkie wymienione narządy, łącznie z gruczołem sutkowym, zaopatrywane są przez neurony zlokalizowane między innymi w zwojach od L1 do L4. Można by przypuszczać, że część neuronów czuciowych, jak i tych zlokalizowanych w pniu współczulnym zaopatrujących jajnik czy też macicę może pośrednio lub bezpośrednio wpływać na funkcjonowanie gruczołu sutkowego w okresie jego rozwoju bądź też w czasie ciąży, podczas porodu czy laktacji.

W tym kontekście wydaje się, że warto wspomnieć o zespole MMA (*mastitis-metritis-agalactia*) u loch, który stanowi poważny problem zdrowotno-ekonomiczno-hodowlany chowu świń w Polsce i na świecie. Etiologia tego schorzenia nie została w pełni ustalona, a biorąc pod uwagę fakt, że duża część populacji neuronów zaopatrujących gruczoł sutkowy oraz macicę u tego gatunku zlokalizowana jest w tych samych zwojach nerwowych, jej tło neurogenne jest wysoce prawdopodobne (22).

Immunohistochemiczna charakterystyka wyznakowanych komórek nerwowych w wielu przypadkach potwierdza przypuszczenia dotyczące charakteru włókien nerwowych zaopatrujących gruczoł sutkowy u różnych gatunków. Najliczniejszą podpopulację wyznakowanych neuronów DRG zaopatrujących gruczoł sutkowy szczura i świni stanowiły komórki CGRP/SP-pozytywne (11, 15). Analiza skrawków stycznych wykazała, że w populacji neuronów CGRP/SP-pozytywnych występowały perikariony równocześnie immunoreaktywne dla NOS, GAL lub PACAP. Wyznakowane neurony DRG wykazywały również immunoreaktywność względem GAL. Badania przeprowadzone u szczura dowiodły, że źródłem

PACAP-pozytywnych włókien są DRG oraz zwój węzłowy (60).

Najlichnieszą podpopulacją FB+ neuronów SChG, projektujących do gruczołu sutkowego świni (23) była grupa komórek zawierająca TH/DβH. Obserwowano, że wyznakowane neurony wykazują także immuno-reaktywność dla SOM, NPY i/lub VIP. Obserwacje te pokrywają się z wynikami podobnych badań przeprowadzonych w celu określenia współwystępowania poszczególnych substancji biologicznie aktywnych w neuronach SChG zaopatrujących różne narządy docelowe (25, 32, 38). Znany jest również fakt, że neurony SChG o kodach chemicznych TH/DβH/SOM należą do populacji neuronów wzmagających kurczliwość mięśniówki naczyniowej (40). Można więc przypuszczać, że SOM współwystępująca z TH we włóknach nerwowych gruczołu mlekowego może spełniać podobne funkcje. Jedynym źródłem pochodzenia FB+/VIP-pozytywnych neuronów zaopatrujących gruczoł sutkowy świni okazały się zwoje pnia współczulnego. U szczura VIP-pozytywne neurony obserwowano w zwoju węzłowym, natomiast Eriksson i współpracownicy (11) nie podają danych dotyczących obecności tej substancji w wyznakowanych neuronach pnia współczulnego.

Ciekawy jest fakt współwystępowania w tych samych wyznakowanych neuronach TH/DβH i VIP. Dotychczas stwierdzono, że u świni tak kodowane perikariony należą do populacji komórek nerwowych rozszerzających naczynia krwionośne w takich strukturach docelowych, jak okostna i jej naczynia (32). Z omówionych badań wynika, że wśród tej grupy neuronów znajdują się również te, które unerwiają gruczoł sutkowy.

Przytoczone dane podsumowują istniejący stan wiedzy na temat unerwienia gruczołu sutkowego, a także wskazują dotąd niezbadane aspekty i otwierają nowe horyzonty badawcze. Pomimo dobrze poznanego schematu unerwienia tego gruczołu u różnych gatunków w okresie niedojrzałości płciowej lub po jej osiągnięciu, nadal jest brak informacji na temat zmian w jego unerwieniu w różnych fazach cyklu, ciąży i laktacji. Jak wiadomo, hormony mają modulujący wpływ na unerwienie narządów układu rozrodczego (34, 35, 53) oraz na immunohistochemiczne kodowanie włókien np. ciężarnej macicy (53). Obecność neuronów zaopatrujących narządy żeńskiego układu rozrodczego i gruczołu sutkowego w tych samych zwojach nerwowych przywodzi na myśl kolejny kierunek badań polegający na weryfikacji hipotezy, że unerwienie tych narządów może mieć powiązanie z etiologią wielu schorzeń, w tym np. zespołu MMA. Każda nowa informacja dotycząca unerwienia gruczołu sutkowego jako unikatowego gruczołu występującego u ssaków, może mieć wpływ na lepsze rozumienie mechanizmów neuroendokrynnych związanych z układem rozrodczym i wnieść nowe spojrzenie na problemy hodowlane.

Piśmiennictwo

1. Belonoschkin B.: Physiologisch-anatomische Untersuchungen über die Empfänger der Kaltempfindung. *Z. Zellforsch.* 1933, 18, 555-572.
2. Bentivoglio M., Kuypers H. G., Catsman-Berrevorts C. E., Loewe H., Dann O.: Two new fluorescent retrograde neuronal tracers which are transported over long distances. *Neurosci. Lett.* 1980, 18, 25-30.
3. Blacklock A. D., Johnson M. S., Krizsan-Agbas D., Smith P. G.: Estrogen increases sensory nociceptor neuritegenesis in vitro by a direct, nerve growth factor-independent mechanism. *Eur. J. Neurosci.* 2005, 21.
4. Blacklock A. D., Smith P. G.: Estrogen increases calcitonin gene-related peptide-immunoreactive sensory innervation of rat mammary gland. *J. Neurobiol.* 2004, 59, 192-204.
5. Boratyński Z., Flioger S., Welento J.: Autonomic nerve centres for the mammary gland in some species of domestic animals. *Annales UMCS sec. DD* 2000, 2, 7-21.
6. Brain S. D., Williams T. J.: Substance P regulates the vasodilator activity of calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1988, 335, 73-75.
7. Cathcart E. P., Gairns F. W., Garven H. S. D.: The innervation of the human quiescent nipple with notes on pigmentation, erection and hyperneury. *Trans. R. Soc. Edin.* 1948, 61, 699-717.
8. Cowie A. T.: Overview of the mammary gland. *J. Invest. Dermatol.* 1948, 63, 2-9.
9. Czaja K., Kaleczyc J., Pidsudko Z., Franke-Radowiecka A., Łakomy M.: Distribution of efferent neurons innervating the oviduct in the pig. *Folia Morphologica* 2001, 60, 243-248.
10. Ely F., Petersen W. E.: Factors involved in the ejection of milk. *J. Dairy Sci.* 1941, 24, 211-223.
11. Eriksson M., Lind B., Uvnäs-Moberg K., Hokfelt T.: Distribution and origin of peptide-containing nerve fibres in the rat and human mammary gland. *Neuroscience* 1996, 70, 227-245.
12. Flioger S.: Eksperymentalne badania nad lokalizacją ośrodków nerwowych gruczołu mlekowego u owcy. *Annales UMCS, sec. DD* 1976, 31, 57-66.
13. Flioger S., Welento J., Boratyński Z., Eustachiewicz R., Szalak M., Krzyżanowski J., Sławomirski J.: Eksperymentalne badania nad lokalizacją ośrodków nerwowych gruczołu mlekowego u krowy. *Annales UMCS, sec. DD* 1979, 34, 47-60.
14. Franke-Radowiecka A.: Distribution of neurons supplying the porcine mammary gland. *Anatomia, Histologia, Embriologia* 2007, 36, 139-146.
15. Franke-Radowiecka A.: Immunohistochemical characterization of dorsal root ganglia neurons supplying the porcine mammary gland. *Histology and Histopathology* 2011, 26, 1509-1517.
16. Franke-Radowiecka A.: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) – immunoreactive nerve fibres in the mammary gland of the pig. *Folia Morphologica* 2003, 62, 267-270.
17. Franke-Radowiecka A., Calka J., Wąsowicz K., Podlasz P., Kaleczyc J.: The study on the NADPHd-positive innervation of the porcine mammary gland. *Polish J. Vet. Sci.* 2004, 7, 41-43.
18. Franke-Radowiecka A., Giżewski Z., Klimczuk M., Dudek A., Zalecki M., Jurczak A., Kaleczyc J.: Morphological and neuroanatomical study of the mammary gland in the immature and mature European beaver (*Castor fiber*). *Tissue and Cell* 2016, 48, 552-557.
19. Franke-Radowiecka A., Kaleczyc J., Klimczuk M., Łakomy M.: Noradrenergic and peptidergic innervation of the mammary gland in the pig. *Folia Histochem. et Cytobiol* 2002, 40, 17-25.
20. Franke-Radowiecka A., Wąsowicz K.: Adrenergic and cholinergic innervation of the mammary gland in the pig. *Anatomia, Histologia, Embriologia* 2002, 31, 3-7.
21. Franke-Radowiecka A., Wąsowicz K., Klimczuk M., Podlasz P., Zalecki M., Sienkiewicz W.: Immunohistochemical characterization of sympathetic chain ganglia (SChG) neurons supplying the porcine mammary gland. *Anatomia, Histologia, Embryologia* 2016, 45, 44-50.
22. Gardziński G., Wawron W.: Skuteczność preparatu Metrisan AN w leczeniu zespołu MMA u świń. *Med. Weter.* 2001, 57, 330-334.
23. Gerendai I., Tóth I. E., Kocsis K., Boldogkői Z., Medveczky I., Halász B.: Transneuronal labelling of nerve cells in the CNS of female rat from the mammary gland by viral tracing technique. *Neurosci.* 2001, 108, 103-118.
24. Gibbins I. L.: Chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. *Autonomic ganglia*. McLachlan E. M. (ed.). Harwood Academic Publishers, Luxembourg 1995, 73-121.
25. Goodman G. T., Grosvenor C. E.: Symposium: Milk ejection: Neuroendocrine control of the milk ejection reflex. *J. Dairy Sci.* 1983, 66, 2226-22235.
26. Griffiths M., Slater E.: The significance of striated muscle in the mammary glands of marsupials. *J. Anat.* 1988, 156, 141-156.
27. Gutiérrez-Villanueva M., García-Mesabí Y., García-Piqueras J., Cobo R., García-Suárez O., Vegab J. A., Feito J.: The sensory innervation of the human nipple. *Annals Anatomy* 2020, 229, 151456.

28. Haley J. E., Dicensson A. H., Schachter M.: Electrophysiological evidence for a role of nitric oxide in prolonged chemical nociception in the rat. *Neuropharm.* 1992, 31, 251-258.
29. Haslam S. Z.: Role of sex steroid hormones in normal mammary gland function, [in:] Neville M. C., Daniel C. W. (ed.): *The mammary gland development, regulation and function.* Plenum Press, New York 1997, 499-533.
30. Hebb C. O., Linzell J. L.: A histochemical study of the innervation of the mammary gland. *Physiological Society* 1966, 186, 82-83.
31. Hill E. L., Elde R.: Vasoactive intestinal peptide distribution and colocalization with dopamine- β -hydroxylase in sympathetic chain ganglia of pig. *Auton. Nerv. System* 1989, 27, 229-239.
32. Hökfelt T.: Neuropeptides in perspective: The last ten years. *Neuron* 1991, 7, 867-879.
33. Ju G., Hökfelt T., Brodin E., Fahrenkrug J., Fischer J. A., Frey P., Elde R. P., Brown J. C.: Primary sensory neurons of the rat showing calcitonin gene-related peptide immunoreactivity and their relation to substance P-, somatostatin-, galanin-, vasoactive intestinal polypeptide and cholecystokinin-immunoreactive ganglion cells. *Cell Tissue Res.* 1987, 247, 417-431.
34. Kalczyk J.: Effect of estradiol and progesterone on noradrenaline content in nerves of the oviduct, uterus and vagina in ovariectomized pigs. *Folia Histochem. Cytobiol.* 1994, 32, 119-126.
35. Kalczyk J., Kasica-Jarosz N., Pidsudko Z., Dudek A., Klimczuk M., Sienkiewicz W.: Effect of castration on pelvic neurons in the male pig. *Histochem. Cell Biol.* 2020, 153, 135-151.
36. Kalczyk J., Timmermans J. P., Majewski M., Łakomy M., Scheuermann D. W.: Immunohistochemical characteristics of nerve fibres supplying the porcine vas deferens. A colocalisation study. *Histochem. Cell Biol.* 1997, 107, 229-241.
37. Kummer W., Heym C.: Different types of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive neurons in the guinea-pig stellate ganglion as revealed by triple-labelling immunofluorescence. *Neurosci. Lett.* 1991, 128, 187-190.
38. Lacroix J. S., Auberson S., Morel D. R., Theodorsson E., Hökfelt T., Lundberg J. M.: Vascular control of the pig nasal mucosa: distribution and effect of somatostatin in relation to noradrenaline and neuropeptide Y. *Regul. Pept.* 1992, 40, 373-387.
39. Lanlua P., Decorti F., Gangula P. R. R., Chung K., Tagliatalata G., Yallampalli C.: Female steroid hormones modulate receptors for nerve growth factor in rat dorsal root ganglia. *Biol. Reprod.* 2001, 64, 331-338.
40. Lincoln D. W., Paisley A. C.: Neuroendocrine control of milk ejection. *J. Reprod. Fert.* 1982, 65, 571-586.
41. Linzell J. L.: Physiology of the Mammary Glands. *Physiol. Rev.* 1959, 39, 534-576.
42. Linzell J. L.: The innervation of the mammary glands in the sheep and goat with some observations on the lumbosacral autonomic nerves. *Q. J. Exp. Physiol.* 1959, 48, 34-59.
43. Lundberg J. M., Terenius L., Hökfelt T., Goldstein M.: High level of neuropeptide Y in peripheral noradrenergic neurons in various mammals including man. *Neurosci. Lett.* 1983, 42, 167-172.
44. Majewski M., Kalczyk J., Wasowicz K., Bossowska A., Gonkowski S., Klimaszewski L.: Characterization of afferent and efferent galanin-containing nerve fibres in the porcine ovary. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2002, 40, 261-268.
45. Majewski M., Pidsudko Z., Kalczyk J., Heym C., Łakomy M.: Galanin, Substance P and calcitonin gene-related peptide are colocalized in the some afferent neurons innervating the porcine ovary. *Fol. Histochem. Cytobiol.* 1996, 34, 91-92.
46. Marina N., Morales T., Diaz N., Mena F.: Suckling-induced activation of c-fos expression at lower thoracic rat spinal cord segments. *Brain Res.* 2002, 954, 100-114.
47. Mena F., Aquayo D., Pacheco P., Morales M. T.: Central effects of catecholamines upon mammary contractility in rats are neurally mediated. *Neuroendocrinol.* 1995, 61, 722-730.
48. Michel G.: Histological and histochemical examination of the nervous supply of the teat and udder skin in the bovine. *Schweizer Tierheilk.* 1993, 135, 305-309.
49. Moos F., Richard P.: The inhibitory role of beta-adrenergic receptors in oxytocin release during suckling. *Brain Res.* 1979, 169, 595-599.
50. Morales T., Shapiro E., Marina N., Mena F.: Sympathetic innervation of mammary glands mediates suckling-induced reflex inhibition of milk yield in rats. *Physiol. Behav.* 2001, 74, 37-43.
51. Morales T., Shapiro E., Mena F.: β -Adrenergic mechanisms modulate central nervous system effects of prolactin on milk ejection. *Physiol. Behav.* 2001, 74, 119-126.
52. Morris J. L.: Co-transmission from autonomic vasodilator neurons supplying the guinea pig uterine artery. *J. Aut. Nerv. Syst.* 1993, 42, 11-22.
53. Owman C., Alm P., Rosengren E., Sjöberg N. O., Thorbert G.: Variations in the level of uterine norepinephrine during pregnancy in the guinea pig. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1975, 122, 961-964.
54. Papka R. E., McNeill D. L.: Coexistence of calcitonin gene-related peptide and galanin immunoreactivity in female rat pelvic and lumbosacral dorsal root ganglia. *Peptides* 1992, 13, 761-767.
55. Pinho M. S., Gulbenkian S.: Innervation of the canine mammary gland: an immunohistochemical study. *Histol. Histopathol.* 2007, 22, 1175-1184.
56. Poulain D. A., Tasker J. G., Theodosios D. T.: A neuroanatomical study of sensory afferent input from the teat to the spinal cord in lactating rats. *J. Physiol.* 1985, 364, 58.
57. Poulain D. A., Wakerley J. B.: Afferent projections from the mammary glands to the spinal cord in the lactating rat-II. Electrophysiological responses of spinal neurons during stimulation of the nipple, including suckling. *Neurosci.* 1986, 19, 511-521.
58. Sato A., Sato Y., Shimura M., Uhida S.: Calcitonin gene-related peptide produces skeletal muscle vasodilatation following antidromic stimulation of unmyelinated afferents in dorsal root in rats. *Neurosci. Lett.* 2000, 283, 137-140.
59. Skakkebaek M., Hannibal J., Fahrenkrug J.: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in the rat mammary gland. *Cell Tissue Res.* 1999, 298, 153-159.
60. Schafer E. A.: *Textbook of Microscopic Anatomy.* Quain's Anat. II, Part I, vol. 2, Longmans, Green, London 1912.
61. Stjernquist M., Alm P., Ekman R., Owman C., Sjöberg N. O., Sundler F.: Levels of neural vasoactive intestinal polypeptide (VIP) are markedly changed in association with pregnancy, as shown by immunocytochemistry and radioimmunoassay. *Biol. Reprod.* 1985, 33, 157-163.
62. Stock S., Uvnäs-Moberg K.: Influence of oxytocin and vasopressin infusions on gastrin, insulin, glucagon and VIP levels in conscious dog. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 1985, 542.
63. Tasker J. G., Theodosios D. T., Poulain D. A.: Afferent projections from the mammary glands to the spinal cord in the lactating rat-I. A neuroanatomical study using the transganglionic transport of horseradish peroxidase-wheatgerm agglutinin. *Neurosci.* 1996, 19, 495-509.
64. Tasker J. G., Theodosios D. T., Poulain D. A.: The effect of neonatal capsaicin treatment on the sensory innervation of the nipple and on the milk ejection reflex in the rat. *Exp. Brain Res.* 1988, 73, 32-38.
65. Thomsen L. L., Miles D. W., Happerfield L., Bobrow L. G., Knwles R. G., Moncada S.: Nitric oxide synthase activity in human breast cancer. *Br. J. Cancer* 1995, 72, 41-44.
66. Thulesen L., Rasmussen T. N., Schmidt P., Holst J. J., Poulsen S. S.: Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the nipple of the mammary gland. *Histochemistry* 1994, 102, 437-444.
67. Trawig H., Papka R. F., Saria A., Lembeck F.: Substance P immunoreactivity in the rat mammary nipple and the effects of capsaicin treatment on lactation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1984, 328, 1-8.
68. Tsingotidou A., Papadopoulos G. C.: Neuronal expression of Fos-like protein along the afferent pathway of the milk-ejection reflex in the sheep. *Brain Res.* 1996, 741, 309-313.
69. Uvnäs-Moberg K., Eriksson M.: Breastfeeding: physiological, endocrine and behavioural adaptations caused by oxytocin and local neurogenic activity in the nipple and mammary gland. *Acta Paediatr.* 1996, 85, 525-530.
70. Wasowicz K., Podlasz P., Czaja K., Łakomy M.: Uterus-innervating neurones of paracervical ganglion in the pig: immunohistochemical characteristics. *Folia Morphol.* 2002, 61, 15-20.
71. Wąsowska B., Orzechowska E.: Localisation of NADPH-diaphorase and nitric oxide synthase isoform in the porcine periovarian vascular complex after progesterone infusion. *Med. Weter.* 2008, 64, 597-601.
72. Wellnitz O., Bruckmaier R. P.: Central and peripheral inhibition of milk ejection. *Lives. Produc. Science* 2001, 70, 135-140.
73. Xu X. J., Wiesenfeld-Hallin Z., Villard M. J., Fahrenkrug J., Hökfelt T.: On the role of galanin, substance P and other neuropeptides in primary sensory neurons of the rat: Study on spinal reflex excitability and peripheral axotomy. *Eur. J. Neurosci.* 1990, 2, 733-743.
74. Xu X. J., Wiesenfeld-Hallin Z., Villard M. J., Hökfelt T.: Intrathecal galanin antagonizes the facilitatory effect of substance P on the nociceptive flexor reflex in the rat. *Acta Physiol. Scand.* 1989, 137, 463-464.
75. Zoubina E. V., Smith P. G.: Distribution of estrogen receptors alpha and beta in sympathetic neurons of female rats: enriched expression by uterine innervation. *J. Neurobiol.* 2002, 52, 14-23.
76. Zoubina E. V., Smith P. G.: Expression of estrogen receptors alpha and beta by sympathetic ganglion neurons projecting to the proximal urethra of female rats. *J. Urol.* 2003, 169, 382-385.

Adres autora: dr Amelia Franke-Radowiecka, ul. Oczapowskiego 13, 10-719 Olsztyn; e-mail: ameliaf@uwm.edu.pl