

# Współzależności tarczycowo-gonadotropinowe u zwierząt

Zakład Patologii Doświadczalnej Centrum Agrotechnologii i Weterynarii PAN, ul. Prawocheńskiego 5, 10-718 Olsztyn

## Summary

### Thyroid-gonadotropin interrelationships in animals

The author describes mainly on basis of his own studies, antagonistic interrelationships between the thyroid gland activity and the action of extrahypophyseal gonadotropins (PMSG, hCG) on ovaries in experimental (rats) and domestic animals (sheep, pigs). Hypothyroidism intensifies the action of gonadotropins on ovaries, thus increasing their activity as evidenced by the increase of ovarian weight, number of vesicles and by development of multiple vesicular cysts (PCO syndrome in women, rats, cattle and pigs). In hiperthyroidism these situations are absent or their development is restricted. In hypothyroidic animals an increased sensitivity of ovaries to the action of gonadotropins may result from an increased production of receptors for LH/hCS in ovaries and the decrease of their production in hiperthyroidic animals. Thyreotropic action of gonadotropins stated by the author has been confirmed lately. This activity in women in the first trimester of pregnancy is caused by certain isoforms of chorionic gonadotropin (hCG). The presented study points to a significant role of the functioning of the thyroid gland in the development of vesicular cysts in ovaries of women, rats, cattle and pigs.

Jednym z budzących zainteresowanie zjawisk z zakresu czynności tarczycy było zaobserwowane jeszcze w latach 30. tego wieku przez niektórych autorów (21, 22, 41) zjawisko współzależności w działaniu gonadotropin na jajniki od czynności tarczycy. Autorzy ci oraz w następnych latach inni badacze (25, 26, 28, 32, 40, 42) ustalili, że stosowanie u samic szczurów z niedoczynnością tarczycy gonadotropin pozaprzysadkowych (PMSG, hCG) nasila działanie tych hormonów na jajniki. W pewnych doświadczeniach, w których gonadotropiny stosowano zwierzętom z nadczynnością tarczycy, używano przeciwstawne działanie.

W związku z takimi obserwacjami autor podjął już w latach 1961-65 poszerzone badania nad tym zagadnieniem. W badaniach tych wykazano (9-14), że niedoczynność tarczycy hamuje czynność jajników i powoduje ich częściowy zanik. Podawanie gonadotropin (PMSG, hCG) pobudza czynność jajników i rozwój pęcherzyków oraz powoduje ich przetwarzanie w cysty. Brak tyroksyny w organizmie nasila działanie obu gonadotropin na jajniki, zwiększa ich masę i liczbę powstających w nich torbieli. Podawanie samicom tyroksyny hamuje natomiast wrażliwość jajników na gonadotropiny, co przejawia się zmniejszeniem masy narządu, brakiem cyst i gromadzenia się płynu w macicy.

Podawanie gonadotropin powodowało również przerost tarczycy (działanie tyreotropowe) z rozplemem nabłonka pęcherzyków. Jednoczesne podawanie tyroksyny hamowało powstawanie tego typu zmian (15). Gonadotropiny pozaprzysadkowe powodowały również zwiększenie masy przysadki (działanie hipofyzotropowe), które nie występowało przy jed-

noczesnym podawaniu tyroksyny. Wykazano również, że tyreotropowe działanie egzogennych gonadotropin zależne jest od obecności jajników i przenoszone jest za pośrednictwem estrogenów (15).

Zjawisko antagonizmu tarczycowo-gonadotropinowego stwierdzono również u samców, biorąc pod uwagę zachowanie się masy jąder, pęcherzyków nasiennych i prostaty u hipotarczyczych szczurów (16). U samców nie występuje jednakże zjawisko tyreotropowego działania gonadotropin (dowód na rolę estrogenów w tym procesie).

Kontynuując prace nad mechanizmami antagonistycznych współzależności tarczycowo-gonadotropinowych stwierdzono, że macica nie odgrywa roli w tym zjawisku (17), że podłożem zjawiska nie jest zmienione „zużywanie” gonadotropin przez tkanki jajnika (18) oraz, że antagonistyczne działanie hormonów tarczycy i gonadotropin obserwuje się również *in vitro* w procesie pobierania tlenu przez tkanki gonad (19).

Zjawisko antagonistycznych współzależności tarczycowo-gonadotropinowych stwierdzono również u owiec (14). Wykazano, że u hipotarczyczych owiec (podawanie metylotiouracylu), u których stosowano PMSG, nasila się jajczkowanie, wzrasta liczba pęcherzyków jajnikowych, występują torbiele pęcherzykowe i luteinowe, powiększa się masa jajników i macicy oraz tarczycy i przysadki (działanie tyreotropowe i hipofyzotropowe). Niektóre antagonistyczne współzależności tarczycowo-gonadotropinowe w odniesieniu do jajników, tarczycy i przysadki stwierdzono również u kurcząt (20).

Dalsze badania w tym kierunku rozpoczęto dopiero w 1992 r. przy sposobności badania hormonalnych mechanizmów powstawania torbieli jajnikowych u szczurów i świń. W doświadczalnie wytworzonym zespole jajników wielotorbielowych (PCO syndrom) i hipotarczyczych szczurów za pomocą iniekcji PMSG i hCG potwierdzono w całej rozciągłości występowanie zjawiska antagonizmu tarczycowo-gonadotropinowego (20). Jajniki szczurów kontrolnych (normalna czynność tarczycy) po stosowaniu gonadotropin wykazywały liczne torbiele oraz dość znaczny przerost. U zwierząt hipotarczyczych (wycięcie tarczycy) po stosowaniu gonadotropin nastąpiło natomiast bardzo znaczne zwiększenie masy jajników, występowanie licznych torbieli pęcherzykowych, złuteinizowanych pęcherzyków lub ciałek żółtych. Stosowanie tyroksyny jednocześnie z gonadotropiną (PMSG) spowodowało natomiast zanik tarczycy, brak przerostu jajników oraz niewystępowanie torbieli po stosowaniu PMSG.

W badaniach wykazano również, że koncentracja receptorów dla gonadotropin LH/hCG w jajnikach szczurów zależy w dużej mierze od czynności tarczycy. U zwierząt hipotarczyczych notowano znaczne nasilenie, a u hipertarczyczych – obniżenie zawartości tych receptorów w jajnikach. U szczurów z zespołem PCO nie wykazano natomiast w różnych grupach doświadczalnych istotnych różnic w zawartości w plazmie krwi obwodowej LH, progesteronu i estradiolu.

W innym doświadczeniu przeprowadzonym na 60 dojrzałych loszkach ustalono również uzależnienie siły działania

gonadotropin na jajniki od czynności tarczycy. U loszek po obniżeniu czynności tarczycy (stosowanie przez 3 tygodnie doustnie metylotiouracylu) stwierdzono u 20% osobników w grupie torbiele jajnikowe, przy nie zmienionej istotnie masie tego narządu. Jeżeli hipotarczycznym loszkom podawano przez ostatnie 10 dni testu iniekcje PMSG i hCG, uzyskiwano przeszło 7-krotne zwiększenie masy jajników oraz obecność w nich 140 torbieli jajnikowych (u 81% loszek). Z kolei u loszek z nadczynnością tarczycy (stosowanie przez 21 dni L-tyroksyny s.c.), którym przez ostatnie 10 dni podawano PMSG i hCG, występowało dość znaczne (3-krotne) podwyższenie masy jajników oraz niewielka liczba torbieli (29 u 70% loszek). Widoczne jest zatem wyraźne nasilenie działania gonadotropin na jajniki u hipotarczycznych i hamowanie tego działania u hipertarczycznych loszek. Również u loszek stwierdzono nieznaczne powiększenie masy tarczycy po stosowaniu gonadotropin (działanie tyreotropowe).

Przedstawiony w referowanych badaniach sposób wytwarzania cyst pęcherzykowych u eu- lub hipotarczycznych szczurów i świń po stosowaniu PMSG i hCG może być przyjęty za podstawową metodę, niekiedy już wykorzystywaną, w tego typu doświadczeniach (3, 4, 7, 35). Proponowana metoda jest w pełni przydatna do badania zmian morfologicznych w jajnikach z cystami. Mniejsze znaczenie może ona mieć natomiast w badaniu hormonalnych mechanizmów towarzyszących temu schorzeniu ze względu na odchylenia w profilu hormonalnym osobników po blokowaniu czynności tarczycy i stosowaniu dużych ilości gonadotropin.

Poza badaniami autora, zaobserwowane zależności tarczycowo-gonadotropinowe nie były, jako zjawisko, od wielu lat przedmiotem zainteresowania badaczy. Przedstawione badania dostarczyły dalszych istotnych informacji o mechanizmach współzależności tarczycowo-gonadotropinowych. Wykazano bowiem, że hormony tarczycy w istotny sposób oddziałują na koncentrację receptorów gonadotropin LH/hCG w jajnikach szczurów. Stwierdzenie to w zasadniczy sposób tłumaczy nasilone działanie gonadotropin w jajnikach hipotarczycznych szczurów i świń i zmniejszenie ich działania u zwierząt hipertarczycznych (wiążanie receptorów z mniejszą lub większą ilością receptorów).

O roli hormonów tarczycy w czynności jajników świadczą również ostatnie badania *in vitro*. Wykazano bowiem, że tyroksyna dodawana do hodowli komórek warstwy ziarnistej (*zona granulosa*) pęcherzyków jajnikowych świń powodowała nasilenie wytwarzania receptorów LH/hCG po stosowaniu FSH. Płyn pęcherzykowy, zwłaszcza z małych pęcherzyków, hamował natomiast to działanie pobudzające (34). Według Hayashi i wsp. (23) oraz Maruo i wsp. (31) tyroksyna współdziałała *in vitro* w różnicującym działaniu FSH na komórki warstwy ziarnistej pęcherzyków świń, w wytwarzaniu receptorów LH/hCG oraz w syntezie enzymów steroidogenezy (3-beta-dehydrogenazy steroidowej i aromatazy).

Badania te pozostają w pewnej sprzeczności z wynikami uzyskanymi w badaniach własnych *in vivo* nad znaczeniem tarczycy dla koncentracji receptorów LH/hCG w jajnikach szczurów. Wiadomo jednakże, że badania *in vitro* nie zawsze potwierdzają badania *in vivo*, w których inna, pełniejsza regulacja neurohormonalna narządu może odwrócić przebieg zjawiska. Poza tym wyniki badań własnych potwierdziły obserwacje Ota i wsp. (36) o podwyższonej ilości receptorów LH i FSH w jajnikach szczurów z zespołem PCO. Wyniki badań tych autorów pokrywają się częściowo z obserwacjami

Copmanna i Adamsa (8), którzy stwierdzili u hipotarczycznych szczurów z zespołem PCO po stosowaniu hCG podwyższenie ilości receptorów FSH i względne obniżenie populacji receptorów LH w jajnikach.

Wyniki badań zawartości receptorów gonadotropinowych w jajnikach kobiet z zespołem PCO i u krów z cystami pęcherzykowymi nie są natomiast jednoznaczne. U kobiet z tym schorzeniem stwierdzono rozbieżne wyniki, a mianowicie obniżenie (38) lub podwyższenie (37) populacji receptorów gonadotropinowych w osłonkach cyst w jajnikach. U krów z cystami pęcherzykowymi stwierdzono natomiast obniżenie poziomu receptorów LH i FSH w ścianach torbieli (6, 27). Interpretacja powyższych różnic, w porównaniu do wyników badań u szczurów, jest znacznie utrudniona, pomimo że u wszystkich tych gatunków główna przyczyna powstawania zespołu PCO i cyst w jajnikach polega na zakłóceniach w sekrecji hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej. Wyjaśnienie tych zagadnień wymaga jednakże dalszych, pogłębionych badań biochemicznych i molekularnych.

Tyreotropowe działanie gonadotropin obserwował autor już wcześniej (10–14) oraz ostatnio u świń (wyniki dotychczas nie publikowane). Zjawisko to znalazło dopiero ostatnio potwierdzenie w odpowiednich badaniach. Na przykład u kobiet we wczesnej ciąży stwierdzono negatywne korelacje między poziomem we krwi TSH i hCG i dodatnie – z wolną tyroksyną i trójiodotyroniną, co sugeruje tyreotropowe (podobne do TSH z przysadki) działanie hCG (2). Aktywność tyreotropową obserwowano również *in vitro* (1, 24). Podwyższenie aktywności tarczycy we wczesnej ciąży i obniżenie w tym czasie aktywność TSH wskazuje, że istnieje również inny, pozaprzysadkowy czynnik pobudzający tarczycę w tym czasie. Według Ballabio i wsp. (1) czynnikiem tym jest hCG, a właściwie jego chemiczne izoformy, które spełniają, niezależnie od stymulacji podwzgórzowo – przysadkowej, czynności pobudzające funkcje tarczycy w okresie wczesnej ciąży.

Przeprowadzone badania własne wyraźnie dokumentują rolę tarczycy w rozwoju pęcherzyków jajnikowych oraz w powstawaniu torbieli w tym narządzie. Znaczenie tarczycy w powstawaniu tego schorzenia u kobiet i samic zwierząt jest często pomijane przy podawaniu etiopatogenezy tego schorzenia. Istnieją jednakże udokumentowane naukowo praktyczne obserwacje, że stany niedoczynności tarczycy kojarzone są często z występowaniem torbieli pęcherzykowych u kobiet (30, 39) i krów (5, 29, 43). Sugeruje to z kolei celowość używania niewielkich dawek tyroksyny, w połączeniu ze stosowaniem innych leków, w leczeniu torbielowatości jajników w warunkach wskazujących na niedobór jodu w organizmach osobników oraz w środowisku ich bytowania.

## Podsumowanie

Tarczyca warunkuje u kobiet i samic zwierząt wrażliwość jajników na działanie gonadotropin pozaprzysadkowych (zależności antagonistyczne). Niedoczynność tego gruczołu nasila, a nadczynność – ogranicza wrażliwość jajników na PMSG i hCG. Działanie to polega prawdopodobnie, odpowiednio, na zwiększaniu lub obniżaniu populacji receptorów dla gonadotropin w osłonkach pęcherzyków. Zwiększona ilość tych receptorów w stanach niedoczynności tarczycy uaktywnia działanie gonadotropin w jajnikach i sprzyja powstawaniu zespołu PCO z wytworzeniem cyst pęcherzykowych. Zapobieganie niedoczynności tarczycy może być pomocne w leczeniu torbielowatości jajników.

## Piśmiennictwo

1. Ballabio M., Sinha A.K., Ekins R.P.: Acta Endocr. (Cop.) 116, 479, 1987.
2. Ballabio M., Poshychinda M., Ekins R.P.: J. Clin. Endo. Metab. 73, 824, 1991.
3. Bogovich K.: Endocrinology 124, 1646, 1989.
4. Bogovich K.: Biol. Reprod. 45, 34, 1991.
5. Branicki T.: Mat. XXVII Sesji Nauk. PTNW, Polanica Zdr., 29-30.IX.1988, s. 52.
6. Brown J.L., Schoenmann H.M., Reeves J.J.: J. Anim. Sci. 62, 1063, 1986.
7. Copmann T.L., Adams W.C.: Biol. Reprod. 25, 115, 1981.
8. Copmann T.L., Adams W.C.: Endocrinology 108, 1095, 1981.
9. Fitko R.: Medycyna Wet. 19, 709, 1963.
10. Fitko R.: Acta Physiol. Pol. 13, 337, 1962.
11. Fitko R., Domański E.: Endokrynologia Pol. 13, 581, 1962.
12. Fitko R.: Endokrynologia Pol. 13, 693, 1962.
13. Fitko R.: Medycyna Wet. 19, 527, 1963.
14. Fitko R.: Acta Physiol. Pol. 14, 91, 1963.
15. Fitko R.: Acta Physiol. Pol. 14, 97, 1963.
16. Fitko R.: Acta Physiol. Pol. 15, 293, 1964.
17. Fitko R.: Endokrynologia Pol. 16, 289, 1965.
18. Fitko R.: Endokrynologia Pol. 16, 177, 1965.
19. Fitko R.: Pol. Arch. Wet. 9, 335, 1965.
20. Fitko R., Szlezzyngier B.: Gonadotropin induced PCO syndrom in rats:
  1. Role of the thyroid on ovarian morphology and LH/hCG receptors
  2. The level of plasma LH, progesterone and 17-B estradiol (w druku w Exper. Clin. Endocrinol).
21. Flühman T.: Am. J. Physiol. 108, 498, 1934.
22. Gumbrecht P., Loeser A.: Klin. Wochenschr. 17, 1018, 1939.
23. Hayashi H., Maruo T., Mochizuki M.: Nipon Naibunpi Gakkai Zasshi 61, 1189, 1985.
24. Hershman J.M., Lee H.I., Sugawara M.: J. Clin. Endo. Metab. 67, 74, 1988.
25. Johnson F.N., Meites J.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 75, 1955, 1950.
26. Kar A.B.: Arch. Intern. Pharmacodyn. 99, 97, 1954.
27. Kawate N., Inaba T., Mori J.: Anim. Reprod. Sci. 23, 273, 1990.
28. Leatham J.H.: Anat. Rec. 131, 487, 1958.
29. Körber R., Jakiel L., Zastrow H.J., Knoblauch H., Rossow N.: Mh. Vet. Med. 38, 805, 1984.
30. Lindsay A.W., Vorohees M.H., Mc Gillovary M.H.: Obstet. Gynecol. N.Y. 61, 433, 1983.
31. Maruo T., Matsuo H., Yamamoto T., Okade H., Mochizuki M.: Endocrinology 121, 1233, 1987.
32. Meites J., Chandrasherker B.: Endocrinology 44, 368, 1949.
33. Nisula C.B., Ketelslegers J.M.: J. Clin. Invest. 54, 499, 1974.
34. Osteen K.G., Anderson L.D., Reichert L.E., Channing C.P.: J. Reprod. Fertil. 74, 407, 1985.
35. Ota H., Fukushima M., Maki M.: Tohoku J. exp. Med. 151, 33, 1987.
36. Ota H., Wakizaka A., Fukushima M., Maki M.: Tohoku J. exp. Med. 148, 313, 1986.
37. Ota H., Fukushima M., Murata J., Wakinaka A., Maki M.: Tohoku J. exp. Med. 149, 231, 1986.
38. Rajaniemi H.J., Rönberg L., Kauppila A., Ylöstalo P., Vihko R.: J. Clin. Endo. Metab. 51, 1054, 1980.
39. Riddlesberger M.N.: Radiology 139, 77, 1981.
40. Roszkowski I.: Tarczyca w mechanizmie jajeczkowania. PZWL, Warszawa 1950.
41. Tyndale H.H., Levin L.: Am. J. Physiol. 124, 486, 1937.
42. Warner E.D., Meyer R.K.: Endocrinology 45, 33, 1949.
43. Zoldag L., Rudas P., Pather G.: Magy. Allatorv. Lap. 40, 17, 1984.

Adres autora: prof. dr hab. Remigiusz Fitko, ul. Anielewicza 2/30, 00-157 Warszawa

BOGDAN FELIKS KANIA

artykuł przeglądowy

## Współczesne poglądy na rolę fizjologiczną cholecystokininy (CCK)

Katedra Farmakologii i Toksykologii SGGW, ul. Nowoursynowska 166, 02-766 Warszawa

### Summary

#### Current view on the physiological function of cholecistokinin

The current data on the occurrence, synthesis, liberation and specific receptors of cholecistokinin in tissues and body fluids have been presented. The potential of known competitive antagonists of cholecistokinin in relation to the role it plays in animals and man was also discussed.

Cholecystokinina, klasycznie określana jako hormon uwalniany do krwi w konsekwencji dostania się żółci do dwunastnicy, w zasadzie jest neuropeptydem wyizolowanym z jelita świni w postaci białka złożonego z 33 i 39 aminokwasów. Biologicznie czynnym fragmentem jest okatapeptyd CCK-8, obejmujący końcowe 8 aminokwasów CCK-33. Jest ona przedmiotem licznych prac eksperymentalnych od 30 lat. Do-

piero w ostatnich latach, po wykryciu jej ośrodkowych CCK-B (brain = mózgowie) i obwodowych CCK-A (elementary = pokarmowy) receptorów oraz ich antagonistów kompetycyjnych (odpowiednio: L 365.260 i L 364.718), zwiększyła się istotnie liczba prac traktujących o jej obecności i roli w organizmach zwierząt i ludzi. Zwłaszcza dyskutowana obecnie rola CCK w zjawiskach motorycznych mięśniówki przewodu pokarmowego, przyjmowaniu pokarmu, uczuciu głodu i sytości oraz mechanizmach występowania i czucia bólu uzasadnia podjęcie tego opracowania tym bardziej, że lekarz-praktyk nie napotka w krajowej literaturze podobnych informacji.

Iwy i Oldberg w 1928 r. stwierdzili obecność CCK w wyciągach ze śluzówki dwunastnicy psa, które pobudzały skurcze pęcherzyka żółciowego. Dopiero Mutt (33) w 1980 r. wykazał, że zwiększa ona również wydzielanie enzymów trzustkowych oraz opóźnia przechodzenie treści żołądkowej i hamuje zdolności przyjmowania pokarmu. W tym też roku (45) stwierdzono jej obecność w OUN (ośrodkowym układzie