Artykuł przeglądowy *Review*

Wpływ obwodowego układu nerwowego na czynność jajników

BARBARA JANA, MARIUSZ MAJEWSKI*

Oddział Endokrynologii i Patofizjologii Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN, ul. Tuwima 10, 10-747 Olsztyn
*Zespół Fizjologii Klinicznej Katedry Morfologii Funkcjonalnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM, ul. Oczapowskiego 13, 10-957 Olsztyn

Jana B., Majewski M.

Influence of the peripheral nervous system on ovarian functions

Summary

The autonomic and sensory subdivision of the peripheral nervous system plays an important role in the control of ovarian functions, which is guaranteed by the location of nerve endings within the close vicinity of all ovarian structures. Noradrenaline participates in regulating follicle growth, ovulation and, through acting on β-adrenergic receptors, is able to increase the activity of enzymes participating in the synthesis of steroids and oxytocin, thus augmenting their production in ovarian cells. Acetylcholine, similarly to noradrenalin, also participates in the ovulation process and increases the synthesis of steroid hormones. The effect of particular neuropeptides on ovarian steroid genesis and/or ovulation may be either stimulatory or inhibitory, depending on the type of cell and steroid. It has been suggested that neurotransmitters of adrenergic, cholinergic and peptidergic nerve fibers can also influence the steroidogenic activity of ovarian cells indirectly, i.e. by regulating ovarian blood flow. The crucial role of peripheral nerve fibers in the control of particular ovarian functions has been further substantiated by results of studies related to the de-nerving of the gonad: serious disturbances in follicular development, ovulation and steroid-genesis were observed following the disruption of the intra-ovarian nerve fibers. Moreover, the prominent role of nerve growth factors in regulating ovarian functions (both the growth and maturation of follicles, as well as steroid-genesis) has recently also been emphasized. The latter, along with neurotransmitters released from adrenergic nerve fibers, may be of great importance during the course of polycystic ovary syndrome.

Keywords: neurotransmitters, steroid-genesis, ovary

Jajnik jest gruczołem wydzielania wewnętrznego, którego czynność zależy od wzajemnych relacji hormonalnych pomiędzy podwzgórzem, przysadką, macicą oraz samą gonadą. Nadrzędną rolę we wspomnianych pętlach regulacyjnych odgrywa hormon uwalniający gonadotropiny (GnRH), syntetyzowany w jądrach podwzgórza. Stymuluje on syntezę hormonu luteinizującego (LH) i hormonu dojrzewania pęcherzyków jajnikowych (FSH) w komórkach przedniego płata przysadki mózgowej. Gonadotropiny te, działając na jajnik poprzez swoiste receptory, pobudzają wytwarzanie i wydzielanie jajnikowych hormonów steroidowych (progestageny, androgeny i estrogeny). Cholesterol, będący głównym prekursorem steroidów, ulega konwersji do pregnenolonu. Reakcję tę katalizuje cytochrom P450, odcinający łańcuch boczny cholesterolu (cholesterol-side-chain cleavage enzyme – $P450_{scc}$). Z kolei pregnenolon, pod wpływem dehydrogenazy 3β-hydroksysteroidowej (3β-HSD) ulega w wyniku oksydacji i izomeracji przekształceniu do progesteronu (P_4). Natomiast cytochrom P450arom (aromataza) uczestniczy w przemianie androgenów do estrogenów. Oprócz gonadotropin, na syntezę steroidów jajnikowych wpływa także wiele czynników produkowanych w samym jajniku, jak i poza nim. Należą do nich m.in.: prostaglandyny (PG), oksytocyna (OT), relaksyna, liczne czynniki wzrostu, inhibina, aktywina oraz cytokiny. Niezwykle ważną rolę w regulacji funkcji jajnika pełni także obwodowy układ nerwowy.

Źródła unerwienia i substancje czynne wewnątrzjajnikowych włókien nerwowych

Najlepiej poznanymi, pod względem źródeł pochodzenia wewnątrzjajnikowych włókien nerwowych gatunkami zwierząt, są szczur i świnia domowa. U tej ostatniej wykazano, iż jajnik zaopatrywany jest przez liczne ośrodki nerwowe reprezentujące zarówno składową autonomiczną (część współczulna – zwój krezkowy, zwój jajnikowy, zwój aortowo-nerkowy, zwoje pnia współczulnego Th14 do L4 oraz S1, doczaszkowa część zwoju przyszyjkowego (PCG); przywspółczulna – doczaszkowa część PCG), jak i czuciową (zwoje rdzeniowe neuromerów Th10 do L3). Włókna nerwowe docierające do jajnika pochodzą z nerwu splotowego (PN), nerwu jajnikowego najwyższego (SON) oraz splotu miednicznego (te

ostatnie przebiegają wzdłuż naczyń więzadła szerokiego macicy). Biorąc pod uwagę podział, oparty o rodzaj substancji biologicznie czynnych wykorzystywanych przez neurony zaopatrujące gonadę, wewnątrzjajnikowe włókna nerwowe można podzielić na trzy zasadnicze klasy: włókna adrenergiczne (współczulne), tj. takie, których głównym przekaźnikiem jest noradrenalina (NA), włókna cholinergiczne (przywspółczulne), wykorzystujące głównie acetylocholinę (ACh) oraz włókna czuciowe (afferentne), wykorzystujące jako swe przekaźniki ATP, tlenek azotu (NO) oraz niektóre neuropeptydy (substancja P – SP, peptyd kodowany genem kalcytoniny – CGRP, galaninę – GAL oraz peptyd aktywujący cyklazę adenylową przysadki – PACAP). W świetle ostatnich badań (25) przedstawiony podział jest jednak mało precyzyjny, gdyż wewnątrzjajnikowe włókna nerwowe wykorzystują z reguły więcej niż jeden rodzaj cząsteczek transmisyjnych, współwystępujących ze sobą w różnych kombinacjach. Wykazano, że włókna adrenergiczne zawierają jednocześnie neuropeptyd Y (NPY), podczas gdy we włóknach cholinergicznych współwystępować mogą takie substancje, jak: NO, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), somatostatyna (SOM) oraz NPY. Jakkolwiek stwierdzono w gonadzie świni obecność włókien opioidergicznych (zawierających dynorfinę A, enkefaliny oraz/lub α-neoendorfinę), ich przynależność do wymienionych trzech głównych klas włókien nerwowych pozostaje nadal niejasna (25). Należy jednak podkreślić, iż ogromna większość komórek nerwowych zaopatrujących jajnik ma charakter współczulny (noradrenergiczny). Włókna nerwowe, będące wypustkami tych komórek, stanowią najliczniejszą populację włókien wewnątrzjajnikowych, które znaleziono w gonadach zarówno kobiet, jak i samic wszystkich badanych dotychczas gatunków zwierząt, np. świnki morskiej, szczura, chomika, myszy, królika, psa, kota oraz świń. Włókna te obserwuje się w warstwie mięśniowej naczyń krwionośnych, przy komórkach mięśni gładkich wnęki i rdzenia jajnika, w osłonce zewnętrznej i wewnętrznej pęcherzyków, w torebce ciałka żółtego (CL) i ścianie zaopatrujących go naczyń krwionośnych oraz w gruczole śródmiąższowym. Nie stwierdzono bezpośredniego kontaktu włókien adrenergicznych z komórkami lutealnymi i ziarnistymi (24). Oznaczając stężenie NA w jajniku, które odzwierciedla gęstość unerwienia adrenergicznego, wykazano istotną jego zmienność u różnych gatunków ssaków. Jajniki krów, świnek morskich i kotek są bogato zaopatrzone we włókna adrenergiczne, natomiast u myszy, królików i chomików unerwienie jajnika nie jest aż tak bogate. Zawartość NA w jajnikach zmienia się w poszczególnych fazach cyklu rujowego. W odniesieniu do jajnika świni jej zawartość w 1.-2. dniu cyklu rujowego jest 2-krotnie wyższa niż w 13.-14. i 16.-18. dniu cyklu (24, 25).

Włókna cholinergiczne w jajnikach kobiet i samic zwierząt rozmieszczone są podobnie jak włókna adrenergiczne. W gonadach świń włókna cholinergiczne usytuowane są głównie w warstwie korowej. Układają się one często pierścieniowato w zewnętrznej i wewnętrznej osłonce pęcherzyków, a także między nimi. Największą gęstość włókien zawierających acetylocholinotransferazę – enzym uczestniczący w powstawaniu ACh, stwierdzono wokół pęcherzyków pierwotnych i antralnych. Włókna cholinergiczne stwierdza się ponadto w torebkach CŻ, również w ścianach naczyń krwionośnych na terenie tych struktur. W warstwie rdzennej jajnika nerwy te towarzyszą najczęściej naczyniom krwionośnym oraz unerwiają gruczoł śródmiąższowy (24, 25). Wykazano m.in., że aktywność acetylocholinoesterazy – enzymu rozkładającego ACh w gonadach loszek wzrasta 8-10-krotnie w 13.-14. oraz 16.-18. dniu cyklu w porównaniu do 1.-2. dnia cyklu rujowego (24).

Włókna peptydergiczne, podobnie jak adrenergiczne i cholinergiczne, zlokalizowane są w różnych częściach jajnika. Na przykład, w gonadach kobiet, gryzoni oraz samic zwierząt gospodarskich obecność zakończeń nerwowych zawierających NPY, VIP, SP, SOM, GAL i CGRP wykazano wokół ścian pęcherzyków i naczyń krwionośnych. Ponadto włókna nerwowe immunopozytywne dla VIP obecne były również w gruczole śródmiąższowym kobiet, szczurów, świnek morskich, krów oraz świń (25, 26).

Jest rzeczą powszechnie wiadomą, że istnieje bezpośrednia i obustronna zależność funkcjonalna pomiędzy układem nerwowym a endokrynowym. Z jednej strony, neurotransmitery wpływają na funkcje gruczołów, a z drugiej – komórki nerwowe znajdują się pod kontrolą syntetyzowanych w gruczołach hormonów. W odniesieniu do jajników do tej pory badano głównie wpływ neuroprzekaźników na czynność gonady, co jest także przedmiotem niniejszego opracowania. Znacznie mniej uwagi poświęcono określeniu oddziaływania hormonów steroidowych na funkcje neuronów zaopatrujących jajniki.

Wpływ obwodowego układu nerwowego na czynność jajników

Przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że NA warunkuje prawidłowy przebieg cyklu menstruacyjnego u kobiet i cyklu rujowego u zwierząt, odgrywając znaczącą rolę w rozwoju i owulacji pęcherzyków jajnikowych oraz modulując syntezę i sekrecję steroidów jajnikowych. Wskazywano, że podanie niedojrzałym płciowo świnkom morskim 6-hydroksydopaminy (6-OH-D), antymetabolitu powodującego hamowanie działania katecholamin, spowodowało obniżenie liczby pęcherzyków preantralnych, zaś u dojrzałych płciowo samic prowadziło do obniżenia liczby dużych pęcherzyków antralnych (8). Ponadto NA uwolniona z zakończeń włókien dochodzących do komórek mięśni gładkich osłonki zewnętrznej pęcherzyka aktywując receptory α-adrenergiczne, wpływa na ich skurcz, a tym samym na przebieg procesu owulacji (40). W badaniach przeprowadzonych na komórkach osłonek pęcherzyków jajnikowych oraz lutealnych świń i lutealnych krów stwierdzono, że ten neurotransmiter, poprzez aktywację receptorów β-adrenergicznych pobudza produkcję P_4 (34, 35). Brak stałej stymulacji β-adrenergicznej u krów w środkowej fazie lutealnej powoduje obniżenie podstawowego poziomu P_4 w krwi o 20-30% (19). Wykazano, że NA przyczynia się do wzrostu syntezy tego steroidu w komórkach lutealnych krów poprzez stymulowanie aktywności cytochromu $P450_{scc}$ i 3β-HSD (30). Stwierdzono też, że P_4 wy-

dłuża pobudzający wpływ NA na CL, wywierając hamujący wpływ na aktywność enzymów ją degradujących – monoaminoksydazy i O-metylotransferazy katecholowej (18). Ponadto NA zwiększa syntezę OT w jajniku przez pobudzenie aktywności monooksygenazy peptydylo-glicylo-α-amidowej, która odsłania C-terminalny fragment liniowy OT i powoduje oksydatywną amidację reszty glicyny, tworząc grupę karboksyamidową (5). Wskazywano również, że NA uwolniona z zakończeń włókien nerwowych na terenie jajnika oraz adrenalina, wytworzona w rdzeniu nadnerczy i dopływająca do komórek osłonki wewnętrznej pęcherzyka drogą naczyń krwionośnych, zwiększają syntezę androgenów, stymulowaną przez LH w komórkach osłonki wewnętrznej pęcherzyków, a także przenikają przez błonę podstawną pęcherzyka do płynu pęcherzykowego. Następnie wraz z FSH, LH oraz prolaktyną stymulują produkcję P_4 w komórkach warstwy ziarnistej. Dodatkowo, NA i adrenalina pośrednio indukuje syntezę 17β-estradiolu (E_2) w komórkach ziarnistych poprzez wzrost produkcji androgenów w komórkach osłonki wewnętrznej (43). Działając przez receptory α-adrenergiczne, NA może również pośrednio regulować steroidogenezę w jajniku, pobudzając przepływ krwi przez ten gruczoł, a tym samym zwiększając ilość lipoprotein, będących źródłem cholesterolu do syntezy P_4 (44).

ACh, działając przez swoisty receptor muskarynowy, stymuluje produkcję P_4 i E_2 w warstwie komórek ziarnistych pęcherzyka jajnikowego kobiet. Ponadto stwierdzono, iż stymulujący wpływ tego neurotransmitera na syntezę P_4 może być hamowany przez atropinę – bloker receptora muskarynowego (6). ACh, podobnie jak NA, regulując ciśnienie krwi i wpływając na jej przepływ przez jajnik stymuluje, poprzez wzrost zawartości lipoprotein, syntezę P_4 (10). W związku z tym, iż liczne włókna cholinergiczne unerwiają komórki mięśni gładkich w osłonce zewnętrznej pęcherzyków, podkreśla się ich znaczenie również w procesie owulacji (25).

Oprócz NA i ACh, na funkcjonowanie jajnika mają wpływ neuropeptydy. Stwierdzono, iż rola tych biologicznie czynnych substancji w funkcjonowaniu gonad zależy od rodzaju neuroprzekaźnika oraz miejsca jego działania. W dotychczasowych badaniach najwięcej uwagi poświęcono znaczeniu NPY, VIP, SP, SOM, GAL oraz CGRP, których działanie opisano poniżej. NPY odgrywa istotną rolę w regulacji, zarówno podstawowej, jak i stymulowanej przez FSH oraz LH, sekrecji hormonów jajnikowych. Neuropeptyd ten u świń hamuje uwalnianie P_4 z komórek warstwy ziarnistej oraz z komórek steroidogennych CL, a pobudza sekrecję E_2 z tych ostatnich (36). Sugerowano, że NPY kurcząc tętnice jajnikowe świń, może regulować ilość krwi dopływającej do gonad (28). Wcześniejsze badania przeprowadzone na szczurach udowodniły, że NPY może również wpływać na przepływ krwi przez jajniki, działając pośrednio – hamując stymulowane elektrycznie uwalnianie NA (12), jak i ACh (23) z włókien nerwowych w obrębie gonady. VIP, podobnie jak NPY, wpływa również na sekrecję hormonów steroidowych. Udowodniono, że VIP bezpośrednio stymuluje syntezę $P450_{scc}$ w komórkach ziarnistych (42) oraz podwyższając aktywność aromatazy w jajnikach szczura, prowadzi do wzrostu produkcji E_2 (3). Neuropeptyd ten współuczestniczy z NO w procesie relaksacji błony mięśniowej naczyń krwionośnych jajnika wpływając na przepływ krwi przez ten gruczoł (4). Ojeda i wsp. (32) stwierdzili, że SP nie wpływa na metabolizm steroidów w jajnikach. Z drugiej jednak strony, badania Pitzel i wsp. (36) oraz Miyamoto i wsp. (31) wykazały, że w gonadach świń i krów poddanych w warunkach *in vitro* działaniu gonadotropin, peptyd ten wykazuje działanie podobne do NPY: hamuje syntezę P_4 zarówno w komórkach warstwy ziarnistej, jak i komórkach steroidogennych CL oraz pobudza syntezę i uwalnianie E_2 z komórek steroidogennych CL. Stwierdzono również, że SP rozkurcza naczynia krwionośne na terenie jajnika kobiet, regulując w ten sposób ilość krwi przepływającej przez ten gruczoł (39). SOM hamuje stymulowaną LH i FSH aktywność aromatazy i produkcję P_4 w komórkach ziarnistych szczura oraz sekrecję tego steroidu z luteinizujących komórek ziarnistych kobiety (1, 29). Z kolei, GAL razem z NPY, stymuluje produkcję P_4 w komórkach ziarnistych dojrzałych płciowo szczurów (3). Ponadto GAL zwiększa sekrecję tego steroidu z komórek osłonki wewnętrznej oraz E_2 z komórek ziarnistych niedojrzałych płciowo szczurów (13). Przeprowadzone do tej pory badania wykluczyły wpływ CGRP na podstawową lub stymulowaną FSH sekrecję P_4 oraz E_2 przez komórki ziarniste niedojrzałych płciowo szczurów. Według Majewskiego (25), CGRP, regulując tempo metabolizmu SP w jajniku może w pośredni sposób oddziaływać na proces steroidogenezy. Podkreśla się także udział CGRP w relaksacji warstwy mięśniowej naczyń krwionośnych i tym samym w regulacji przepływu krwi przez jajnik (26). Udział neuropeptydów w procesie owulacji nie jest jeszcze do końca poznany. Rozmieszczenie włókien NPY-immunoreaktywnych wewnątrz osłonki zewnętrznej pęcherzyków świadczy, iż peptyd ten może być także włączony w regulację tonusu komórek mięśni gładkich, prowadząc, podobnie jak NA, do ich skurczu. Z kolei, przeciwnie do NPY i NA, na komórki mięśni gładkich w ścianie pęcherzyków działa VIP. Jego relaksacyjny wpływ potęgowany jest przez NO. Ponadto, w osłonce zewnętrznej pęcherzyków znajdowano włókna SOM-ergiczne, jakkolwiek udział SOM w owulacji jest niejasny (25).

Omawiając udział poszczególnych komponentów układu nerwowego w prawidłowym funkcjonowaniu jajników nie sposób pominąć znaczenia czynnika wzrost nerwu (NGF). Czynnik ten transportowany jest przez swój receptor o niskim powinowactwie (p75) z komórek osłonek pęcherzyków, w których jest głównie syntetyzowany, do zakończeń włókien nerwowych, wpływając na ich rozwój i funkcję (33). Ponadto NGF działając w sposób auto- i parakrynowy, przede wszystkim przez receptor o wysokim powinowactwie (trkA) przyczynia się do wzrostu produkcji androgenów, P_4 oraz PGE_2 w komórkach steroidogennych jajników, uczestniczy także w ich proliferacji i różnicowaniu (9, 38). Jak wynika z powyższego, siłą rzeczy skrótowego przedstawienia dostępnych w chwili obecnej danych, znacząca rola układu nerwowego w regulacji czynności gonad jest niepodważalna. Niewątpliwie „podstawowa" czynność sekrecyjna gona-

dy znajduje się pod przemożnym wpływem układu hormonalnego, podczas gdy rozwój i utrzymywanie się w odpowiedniej „kondycji" tkanek sekrecyjnych podlega kontroli układu nerwowego.

Wpływ odnerwienia jajników na ich funkcję

Znaczenie obwodowego unerwienia jajnika w jego funkcjonowaniu udowodniono w doświadczeniach polegających na chirurgicznym lub farmakologicznym odnerwieniu gonady. Liczne badania prowadzone na zwierzętach laboratoryjnych dowiodły, że skutki odnerwienia gonad zależne są zarówno od gatunku (być może znaczenie ma tutaj różna gęstość wewnątrzjajnikowych włókien nerwowych) i wieku zwierzęcia, jak również od samej procedury doświadczalnej. Wykazano, iż zablokowanie rozwoju unerwienia jajnika (poprzez podawanie przeciwciał skierowanych przeciwko NGF u nowo narodzonych samic szczura) ograniczyło rozwój pęcherzyków, opóźniło wystąpienie pierwszej owulacji, obniżyło sekrecję E_2 i spowodowało wystąpienie nieregularnych cykli estralnych (20). Z kolei farmakologiczna denerwacja uzyskana poprzez podawanie guanetydyny (czynnika powodującego autoimmunologiczną degenerację włókien współczulnych) nowo narodzonym świnkom morskim przyspieszyła wystąpienie dojrzałości płciowej i pierwszej owulacji (37). Obustronne przecięcie SON, będącego głównym źródłem włókien nerwowych docierających do jajnika, nie wpłynęło natomiast na sam proces owulacji u dojrzałych samic szczura, zdecydowanie jednak obniżyło poziom P_4 i E_2 w osoczu (11). Podobnie u królików po odnerwieniu jajników nie stwierdzono zaburzeń owulacji indukowanej gonadotropiną kosmówkową (2). Z kolei podawanie guanetydyny dojrzałym świnkom morskim zahamowało ten proces (41). Wyniki badań własnych (15, 17) wykazały, że obustronne chirurgiczne odnerwienie jajników (poprzez wycięcie fragmentów SON oraz PN) u świń zarówno we wczesnej, jak i środkowej fazie lutealnej cyklu rujowego zmieniało morfologię jajników oraz ich aktywność steroidogenną. Stwierdzono m.in. obniżenie liczby średnich i dużych pęcherzyków, spadek zawartości 3β-HSD w ścianie pęcherzyków oraz P_4, androgenów i E_2 w płynie pobranym z pęcherzyków, a także tych steroidów oraz LH w osoczu krwi. Podobnie, obniżenie aktywności 3β-HSD w CŻ szczurów było obserwowane po odnerwieniu jajników (7). Większość przedstawionych danych wskazuje, iż denerwacja jajników prowadzi do zakłócenia rozwoju pęcherzyków oraz zaburzeń aktywności sekrecyjnej, potwierdzając tym samym istotną rolę obwodowego układu nerwowego w czynności gonad u samic zwierząt laboratoryjnych oraz świń.

Udział obwodowego układu nerwowego w przebiegu zwyrodnienia torbielowatego jajników

Z przeglądu piśmiennictwa przedstawionego w niniejszym opracowaniu wynika, że mechanizm działania układu nerwowego i wydzielanych przezeń substancji biologicznie czynnych na terenie jajników w warunkach fizjologicznych jest już w znacznej mierze poznany. Znacznie mniej uwagi poświęcono określeniu udziału włókien nerwowych dochodzących do jajnika w przebiegu stanów patologicznych jajników. Badania przeprowadzone na szczurach pokazują, że nadmierna aktywacja adrenergicznych włókien nerwowych dochodzących do jajników przyczynia się do powstania i utrzymania torbieli jajnikowych (21). Częściowym potwierdzeniem tych obserwacji były wyniki badań własnych wskazujące, że w torbielowato zmienionych jajnikach świń znacznemu wzrostowi liczby włókien adrenergicznych (w których współwystępowała NA i NPY) oraz zawartości NA i adrenaliny towarzyszą zmiany aktywności steroidogennej. Sugeruje to, że katecholaminy poprzez wpływ na steroidogenezę, mogą mieć wpływ na przebieg zwyrodnienia torbielowatego jajników (16). Należy podkreślić, iż w przeciwieństwie do włókien adrenergicznych, w torbielowatych jajnikach zmniejszeniu ulega gęstość włókien zawierających VACHT (marker obecności ACh) oraz VIP (14). Stwierdzono wzrost ekspresji NGF, jego receptora p75 oraz TH (enzymu przekształcającego tyrozynę w dopaminę) w torbielowatych jajnikach szczurów, a także TH w zwoju trzewnym tych zwierząt (22, 27), wskazując, iż nadmierna aktywacja włókien adrenergicznych w torbielowato zmienionych gonadach może być związana ze wzrostem produkcji NGF. Sugestię tę wydają się potwierdzać niepublikowane wyniki badań własnych, w trakcie których stwierdzono wzrost ekspresji białka NGF i jego receptora p75 oraz gęstości włókien adrenergicznych w jajnikach świń po indukcji *status polycysticus*. Należy wskazać na konieczność prowadzenia badań mających na celu dalsze poznanie zmian dystrybucji i gęstości włókien nerwowych na terenie chorobowo zmienionych jajników oraz bezpośredniego wpływu neuroprzekaźników na aktywność steroidogenną komórek z takich jajników, z określeniem np. zmian ekspresji enzymów. W związku z tym, iż transport z krwią substratów (lipoprotein) do syntezy steroidów podlega w znacznym stopniu regulacji układu nerwowego, należy również uwzględnić udział neuroprzekaźników w zmianie przepływu krwi przez patologicznie zmienione jajniki.

Podsumowanie

Układ nerwowy pełni istotną rolę w regulacji czynności jajników, o czym mogą świadczyć m.in. skutki ich odnerwienia, takie jak istotne zmiany morfologii i aktywności steroidogennej. Oddziaływanie układu nerwowego na jajnik jest możliwe dzięki penetracji struktur gruczołu przez włókna adrenergiczne, cholinergiczne i peptydergiczne. Noradrenalina, główny neuroprzekaźnik włókien współczulnych, uczestniczy w rozwoju pęcherzyków i procesie owulacji oraz stymuluje produkcję steroidów i oksytocyny w komórkach jajnika. Acetylocholina, uwalniana z zakończeń włókien cholinergicznych, również zwiększa produkcję steroidów w gonadach oraz wpływa na proces owulacji. Wpływ poszczególnych neuroprzekaźników włókien peptydergicznych na proces steroidogenezy w jajnikach może być pobudzający lub hamujący, w zależności od rodzaju komórek i steroidu. Neuroprzekaźniki trzech komponentów układu nerwowego mogą zmieniać aktywność steroidogenną komórek jajnika poprzez regulację przepływu krwi.

W funkcjonowaniu jajników podkreśla się także znaczenie czynnika wzrostu nerwu, który wpływa nie tylko na rozwój i funkcję włókien nerwowych, lecz także stymuluje produkcję steroidów w komórkach jajnika. Do tej pory znacznie mniej uwagi poświęcono roli włókien nerwowych dochodzących do jajnika w przebiegu stanów patologicznych jajników. Stwierdzono, że w torbielowato zmienionych jajnikach zmianom gęstości włókien nerwowych, zwłaszcza adrenergicznych, towarzyszyły zaburzenia produkcji hormonów steroidowych. Nie można wykluczyć, że podwyższone poziomy steroidów występujące w przebiegu stanów chorobowych jajników poprzez wpływ na neurony zaopatrujące gonady mogą zmieniać ich kodowanie chemiczne. Należy podkreślić, że dalsze poznanie wzajemnych zależności pomiędzy unerwieniem jajników a ich aktywnością steroidogenną zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych przyczyni się do głębszego poznania zależności pomiędzy układem nerwowym a endokrynowym, co może mieć w przyszłości znaczenie praktyczne.

Piśmiennictwo

1. *Andreani C. L., Lazarin N., Pierro E., Lanzone A., Mancuso S.*: Somatostatin action on rat ovarian steroidogenesis. Hum. Reprod. 1995, 10, 1968-1973.
2. *Bahr J., Kao L., Nalbandov A. V.*: The role of catecholamines and nerves in ovulation. Biol. Reprod. 1974, 10, 273.
3. *Baranowska B., Chmielowska M., Radzikowska M., Borowiec M., Roguski K., Wasilewska-Dziubinska E.*: Effects of neuropeptide Y (NPY), galanin and vasoactive intestinal peptide (VIP) on pituitary hormone release and on ovarian steroidogenesis. Neuroendocrinol. Lett. 1999, 20, 385-389.
4. *Barszczewska B., Jaroszewski J, Maślanka T.*: Role of nitric oxide In the cardiovascular system – regulation of the blond flow In the female reproductive tract. Medycyna Wet. 2004, 60, 920-923.
5. *Bogacki M., Kotwica J.*: Influence of noradrenaline on progesterone synthesis and post-translational processing of oxytocin synthesis in the bovine corpus luteum. Theriogenology 1999, 52, 91-102.
6. *Bódis J., Tinneberg H. R., Papenfuss F., Torok A., Cledon P., Hanf V., Schwarz H.*: Cholinergic stimulation of progesterone and estradiol secretion by human granulosa cells cultured in serum – free medium. Gynecol. Endocrinol. 1993, 7, 83-87.
7. *Burden H. W., Lawrence I. E.*: The effects of denervation on the localization of 3β-hydroxysteroid dehydrogenase activity in the rat ovary during pregnancy. Acta Anat. 1977, 97, 286-290.
8. *Curry T. E. Jr, Lawrence I. E. Jr, Burben H. W.*: Effect of ovarian sympathectomy on follicular development during compensatory ovarian hypertrophy in the guinea-pig. J. Reprod. Fertil. 1984, 71, 39-44.
9. *Dissen G. A., Parrott J. A., Skinner M. K., Hill D. F., Costa M. E., Ojeda S. R.*: Direct effects of nerve growth factor on thecal cells from antral ovarian follicles. Endocrinology 2000, 141, 4736-4750.
10. *Dynarowicz I., Dziegielewski M.*: The role of the cholinergic system in the regulation of the blood flow through the reproductive organs of swine during the estros cycle. Pol. Arch. Wet. 1987, 27, 69-83.
11. *Erskine M. S., Weaver Ch. E.*: The role of ovarian sympathetic innervation in the control of estrous responsiveness in the rat. Horm. Behav. 1988, 22, 1-11.
12. *Ferruz J., Ahmed C. E., Ojeda S. R., Lara H. E.*: Norepinephrine release in the immature ovary is regulated by autoreceptors and neuropeptide-Y. Endocrinology 1992, 130, 1345-1351.
13. *Fox M. D., Hyde J. F., Muse K. N., Keeble S. C., Howard G., London S. N., Curry T. E. Jr.*: Galanin: a novel intraovarian regulatory peptide. Endocrinology 1994, 135, 636-641.
14. *Jana B., Dzienis A., Kucharski J., Wojtkiewicz J., Majewski M.*: The distribution of VAChT, nNOS and VIP in the nerves terminal sof the porcine ovaries with dexamethasone-induced polycystic status. XXI Kongres Pol. Tow. Anatom., Kielce 2005, s. 48.
15. *Jana B., Dzienis A., Pańczyszyn J., Rogozińska A., Wojtkiewicz J., Skobowiat C., Majewski M.*: Denervation of the porcine ovaries performed during the early luteal phase influence morphology and function of the gonad. Reprod. Biol. 2005, 5, 69-82.
16. *Jana B., Dzienis A., Rogozińska A., Piskuła M., Jedlinska-Krakowska M., Wojtkiewicz J., Majewski M.*: Dexamethasone-induced changes in sympathetic innervation of porcine ovaries and in their steroidogenic activity. J. Reprod. Dev. 2005, 6, 715-725.
17. *Jana B., Dzienis A., Wojtkiewicz J., Karczmarek M., Majewski M.*: Surgical denervation of ovaries in the gilts during the middle luteal phase of the estrous cycle changes morphology and steroidogenic activity of gonads. Acta Vet. Hung. 2007, 55, 107-122.
18. *Kalsner S.*: Steroid potentiation of responses to sympathomimetic amines in aortic strips. Br. J. Pharmacol. 1969, 36, 583-593.
19. *Kotwica J., Miszkiel G.*: Wpływ stymulacji β-adrenergicznej na funkcje układu rodnego krowy podczas cyklu rujowego i ciąży. Medycyna Wet. 1998, 54, 523-529.
20. *Lara H. E., Mc Donald J. K., Ojeda S. R.*: Involvement of nerve growth factor in female sexual development. Endocrinology 1990, 126, 364-375.
21. *Lara H. E., Ferruz J. L., Luza S., Bustamante D. A., Borges Y., Ojeda S. R.*: Activation of ovarian sympathetic nerves in polycystic ovary syndrome. Endocrinology 1993, 133, 2690-2695.
22. *Lara H. E., Dissen G. A., Leyton V., Paredes A., Fuenzalida H., Fiedler J. L., Ojeda S. R.*: An increased intraovarian synthesis of nerve growth factor and its low affinity receptor is a principal component of steroid-induced polycystic ovary in the rat. Endocrinology 2000, 141, 1059-1072.
23. *Lundberg J. M., Franco-Cereceda A., Lacroix J. S., Pernow J.*: Neuropeptide Y and sympathetic neurotransmission. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1990, 611, 166-174.
24. *Łakomy M.*: Unerwienie adrenergiczne i cholinergiczne narządów układu rozrodczego samiczego świni w różnych okresach cyklu jajnikowego, ciąży i laktacji. Zesz. Probl. Post. Roln. 1987, 339, 89-104.
25. *Majewski M.*: Afferentne i efferentne unerwienie jajnika świni – źródła pochodzenia i kodowanie chemiczne. Praca hab., Wydz. Med. Wet. UWM Olsztyn 1997.
26. *Majewski M., Kaleczyc J., Wasowicz K., Bossowska A., Gonkowski S., Klimaschewski L.*: Characterization of afferent and efferent galanin-containing nerve fibres in the porcine ovary. Folia Histochem. Cytobiol. 2002, 40, 261-268.
27. *Manni L., Holmang A., Cajander S., Lundberg T., Aloe L., Stener-Victorin E.*: Effect of anti-NGF on ovarian expression of alpha- and beta-adrenoreceptors, TrkA, p75NTR, and tyrosine hydrocylase in rats with steroid-induced polycystic ovaries. Am. Physiol. Regul. Interg. Comp. Physiol. 2006, 3, 826-835.
28. *Markiewicz W., Jaroszewski J. J., Barszczewska B., Sienkiewicz W.*: Localization of neuropeptide Y and norepinephrine in the porcine ovarian artery and their influence on the local blood pressure. Folia Histochem. Cytobiol. 2003, 41, 73-81.
29. *Mimuro T., Smith H., Iwashita M., Illingworth P. J.*: The somatostatin analogue, octreotide, modifies both steroidogenesis and IGFBP-1 secretion in human luteinizing granulosa cells. Hum. Reprod. 1998, 13, 150-153.
30. *Miszkiel G., Kotwica J.*: Mechanism of action of noradrenaline on secretion of progesterone and oxitocin by bovine corpus luteum in vitro. Acta Vet. Hung. 2001, 49, 39-51.
31. *Miyamoto A., Bruckmann A., Von Lutzow H., Schams D.*: Multiple effects of neuropeptide Y, substance P and vasoactive intestinal polypeptide on progesterone and oxytocin release from bovine corpus luteum in vitro. J. Endocrinol. 1993, 138, 451-458.
32. *Ojeda S. R., Costa M. E., Katz K. H., Hersh L. B.*: Evidence for the existence of substance P in the prepubertal rat ovary. I. Biochemical and physiologic studies. Biol. Reprod. 1985, 33, 286-295.
33. *Ojeda S. R., Romero C., Tapia V., Dissen C. A.*: Neutrophic and cell-cell dependent control of early follicular development. Mol. Cell. Endocrinol. 2000, 25, 67-71.
34. *Perkins S. N., Cronin M. J., Veldhuis J. D.*: Properties of beta-adrenergic receptors on porcine corpora lutea and granulosa cells. Endocrinology 1986, 118, 998-1005.
35. *Pesta M., Muszynska A., Kucharski J., Suberata J., Kotwica J.*: Beta-adrenergic receptors in corpora lutea from different stages of the estrous cycle in conscious and slaughtered cattle. Biol. Reprod. 1994, 50, 215-221.
36. *Pitzel L., Jarry H., Wuttke W.*: Effects of substance-P and neuropeptide-Y on in vitro steroid release by porcine granulosa and luteal cells. Endocrinology 1991, 129, 1059-1065.
37. *Riboni L., Chávez E., Dominguez R.*: Peripheral sympathetic denervation provoked by guanethidine injection results in the advancement of ovulation induced by sequential gonadotrophin treatment in prepubertal female guinea pig. Med. Sci. Res. 1997, 25, 453-454.
38. *Shi Z., Jin W., Watanabe G., Suzuki A. K., Takahashi S., Taya K.*: Expression of nerve growth factor (NGF), and its receptors trkA and p75 in ovaries of the cyclic golden hamster (Mesocricetus auratus) and the regulation of their production by luteinizing hormone. J. Reprod. Dev. 2004, 50, 605-611.
39. *Stones R. W., Loesch A., Beard R. W., Burnstock G.*: Substance P: endothelial localization and pharmacology in the human ovarian vein. Obstet. Gynecol. 1995, 85, 273-278.
40. *Traurig H. H., Papka R. E.*: Nervous control of the urogenital system. Harwood Academic Publ. Chur., Switzerland 1993, s. 103-141.
41. *Trujillo A., Riboni L.*: Effects of functional peripheral sympathetic denervation induced by guanethidine on follicular development and ovulation of the adult female guinea pig. Cen. Comp. Endocrinol. 2002, 127, 273-278.
42. *Trzeciak W. H., Ahmed C. E., Simpson E. R., Ojeda S. R.*: Vasoactive intestinal peptide induces the synthesis of the cholesterol side-chain cleavage enzyme complex in cultured rat ovarian granulosa cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 83, 7490-7494.
43. *Wiesak T., Przala J., Muszynska A., Hunter M. G.*: Effect of catecholamines and FSH on progesterone secretion by pig granulosa cells. Endocrinol. Exp. 1990, 24, 449-456.
44. *Wiltbank M. C., Gallagher K. P., Christensen A. K., Brabec R. K., Keyes P. L.*: Physiological and immunocytochemical evidence for a new concept of blood flow regulation in the corpus luteum. Biol. Reprod. 1990, 42, 139-149.

Adres autora: doc. dr hab. Barbara Jana, ul. Obrońców Tobruku 21/46, 10-089 Olsztyn; e-mail: baja@pan.olsztyn.pl