

Lekarz wet. winien przeżywać śmierć nie tylko swych bliskich, ale i pozostających pod jego opieką pacjentów. Rutynizacja zachowań wobec częstych przypadków eutanazji siłą rzeczy wyzwała negatywne skutki. Przestrzeganie przez lekarza wet. zasad kultury zawodowej i traktowanie swej pracy jako posłannictwa zyskuje mu sympatię środowiska i jest istotnym czynnikiem powodzenia zawodowego.

Piśmiennictwo

1. Anon.: Human Killing of Animals, Universities Federation for Animal Welfare, London, 1967.
2. Blackmore D. K.: Euthanasia; not always Eu. Austral. Vet. Journ. 70 (11), 409, 1993.
3. Booth N. H., McDonald L. E. eds.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 5th ed. Ames, Iowa, Iowa State Univ. Press, 1982.
4. Carding T.: Euthanasia of dogs and cats. Anim. Reg. Stud. 1, 5, 1977.
5. Eikelenboom G. et al.: Stunning of animals for slaughter. Martinus Nijhoff Publ, 1983.
6. Eikmeier H.: Experience with a new preparation for painless destruction of small animals-T-61. Die Blauen Hefte Tierärztl. 8, 32, 1964.
7. Evans A. T., Broadstone R., Stapleton J., Hooks T. M., Johnston S. M., McNeil J. R.: Comparison of pentobarbital alone and pentobarbital in combination with lidocaine for euthanasia of dogs. J. Am. Vet. Med. Ass. 203 (5), 664, 1993.
8. Forslid A.: Pre-slaughter CO₂ – anaesthesia in swine. Doct. thesis. Sveriges Lantbruksuniversitet Uppsala. Sweden 1987.

9. Garbuliński T.: Farmakologia weterynaryjna. III wyd. PWRiL, 1984.
10. Guntzelman J., Riegger M. H.: Helping pet owners with the euthanasia decision. Vet. Med. 88, 26, 1993.
11. Hall H. W.: The anaesthesia and euthanasia of neonatal and juvenile dogs and cats. Vet. Rec. 90, 303, 1972.
12. Hoenderken R.: Electrical stunning of slaughter pigs. Doct. thesis. Rijksuniversiteit Utrecht 1978.
13. Humane killing of unwanted animals. 2. ed. Herts, England: Potters Bar, The Universities Federation for Animal Welfare, 1968.
14. Kitchell R. L., Erikson H. H., Cartens E. et al.: Animal pain: perception and alleviation, Bethesda, Md. Am. Physiol. Soc. 1983.
15. Prost E.: Higiena mięsa. II wyd. PWRiL, 1985.
16. Prost E.: Polskie przepisy san.-wet. t. I i II. Wyd. AR-Lublin, 1994.
17. Smith A. W. et al.: 1986 Report of the AVMA Panel on Euthanasia. J. Am. Vet. Med. Ass. 188, 252, 1986.
18. Stonehouse R. W., Loew F. M., Quinn J. A. et al.: The euthanasia of dogs and cats: a statement of the humane practices committee of the Canadian Veterinary Medical Association, Can. Vet. J. 19, 164, 1978.
19. Warrington R.: Electrical stunning, a review of literature. Vet. Bull. 44, 617, 1974.
20. Wise J. K., Yang J.-J.: Dog and ownership 1991-1998. J. A. Vet. Med. Ass. 204, 1166, 1994.
21. Young L.: Neutering Pets. 43 (1), 3, 1987. Auburn Veterinarian.

Adres autora: prof. dr hab. Edmund K. Prost, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

MARIOLA FRIEDRICH

artykuł przeglądowy

Aktywność układu przysadka – kora nadnerczy w okresach płodowym i wczesnym pourodzeniowym

Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Zootechnicznego AR, ul. Doktora Judyma 6, 71-460 Szczecin

Warunkiem przetrwania organizmu narażonego na wpływy czynników agresji środowiskowej jest sprawność mechanizmów fizjologicznych, dzięki którym zmiany w środowisku wewnętrznym ustroju są minimalizowane w stosunku do zmian zachodzących w otoczeniu. Możliwość przeżycia w każdym środowisku determinują bardzo różne czynniki, ale do pierwszoplanowych zalicza się zdolności przystosowawcze (adaptacyjne) organizmu. Podłożem procesów adaptacyjnych do warunków środowiskowych są zmiany morfologiczne, biochemiczne i fizjologiczne, jakie mogą rozwijać się na wszystkich poziomach organizacji czynnościowej ustroju: molekularnym, subkomórkowym, komórkowym, narządowym i układowym, na poziomach systemów regulacji i integracji czynności całego organizmu, jak również funkcji neuropsychicznych, związanych z kształtowaniem reakcji behawioralnych w stosunku do środowiska.

Jednym z ważniejszych układów odpowiedzialnych za zespół reakcji adaptacyjnych, dotyczących regulacji i integracji czynności całego organizmu, jest układ podwzgórzowo-przysadkowo-korowonadnerczowy. Funkcjonalna sprawność tego układu decyduje o możliwościach adaptacyjnych ustroju do nowych warunków i sytuacji życiowych.

Aktywność sekrecyjna gruczołowej części przysadki i kory nadnerczy w okresach pre- i postnatalnym

Z danych dotyczących przysadki okresu prenatalnego wiadomo, że przysadka gruczołowa u wielu gatunków zwierząt i u ludzi wytwarza hormony już w życiu płodowym (13, 41, 105). Dotychczasowe prace wykazały w tym okresie życia kortykotropową, tyreotropową, somatotropową i gonadotropową potencję przysadki (8, 34, 40, 91, 98, 105). Stwierdzono, że u jagniąt już w 117. dniu życia płodowego przysadka syntetyzuje ACTH (8), a u płodów ludzkich w 12. tygodniu ciąży przysadka zawiera wszystkie hormony występujące w przysadce gruczołowej osób dorosłych (41). U płodów ludzkich stwierdzono również wspomagającą przysadkę gruczołową funkcję płata pośredniego, którego produktami są: alfa-MSH, CLIP i beta-endorfina, której stężenie wykazuje tendencję spadkową w miarę dojrzewania płodu (34, 38). Przypuszcza się, że rola fizjologiczna alfa-MSH i CLIP polega na pobudzaniu nadnerczy do syntezy i wydzielania kortyzolu. Ponadto alfa-MSH ma również pobudzać wzrost płodu (53, 91). Wymienione hormony są pochodnymi POMC (31, 33). Stwierdzono, że POMC występuje w przysadce gruczołowej płodów w stężeniach równych stężeniom ACTH (34, 91). Pod koniec ciąży

we krwi pępowinowej płodów wielu gatunków zwierząt (szczurów, myszy, owiec, bydła) i płodów ludzkich stwierdza się wysokie stężenia ACTH, TSH, HGH, FSH i LH (1, 74, 94, 96, 98). Przyczyną tej nadmiernej sekrecji mają być niedojrzałe mechanizmy ujemnego sprzężenia zwrotnego dla tych hormonów oraz niewrażliwość komórek somatokrynowych na somatostatynę (40, 55, 91, 98).

Trudno jest natomiast określić czas biosyntezy i sekrecji hormonów, wytwarzanych przez nadnercza płodu, z uwagi na przechodzenie hormonów kory matki przez łożysko (55, 70, 71, 98). U płodów, u których występuje tzw. kora płodowa (u człowieka, świni, szczura) stwierdza się w niej obecność zespołu enzymów biorących udział w syntezie hormonów sterydowych. Nie są to jednak kortykosterydy (3). Kora płodowa nadnerczy nie podlega wpływowi ACTH i wydaje się, że pozostaje pod wpływem hormonów gonadotropowych łożyska (52). Po degeneracji komórek kory płodowej, pod koniec ciąży, rozwija się już kora ostateczna, zdolna do syntezy glikokortykoidów (4). U świni ma to miejsce około 100. dnia rozwoju. Obserwacje poczynione na szczurzych i mysich płodach dowodzą, że kora ostateczna nadnerczy syntetyzuje kortyzol u tych gatunków zwierząt już przed ich urodzeniem (85). Podobnie jest u zwierząt, u których płodowa kora nadnerczy nie występuje. Stwierdzono, że u jagniąt około 120. dnia życia płodowego kora nadnerczy jest już zdolna do syntezy kortyzolu (51) i że synteza ta gwałtownie wzrasta przed samym porodem (13, 51, 98, 105). U płodów bydłowych biosyntezę kortyzolu stwierdza się już od 8. miesiąca życia płodowego. Towarzyszy temu systematyczny wzrost stężenia tego hormonu w osoczu krwi aż do stężeń maksymalnych obserwowanych przed samym porodem (74). Zjawisko to wydaje się być oczywiste, ponieważ wyniki licznych badań dowodzą, że kortyzol jest jednym z ważniejszych stymulatorów dojrzewania płodu. Wzrost wydzielanego pod koniec ciąży kortyzolu pobudza syntezę surfaktantu (80), zwiększa liczbę receptorów dla insuliny, receptorów dla EGF w tkance płucnej płodu, pobudza biosyntezę adrenaliny z noradrenaliny w rdzeniu nadnerczy (53), zwiększa konwersję T4 do T3 (6, 41) oraz przyspiesza zamknięcie przewodu tętniczego Botalla poprzez zmniejszenie jego wrażliwości na prostaglandyny (16, 17). U szczurów powoduje dojrzewanie trzustki do jej funkcji wewnątrzwydzielniczej i dojrzewanie wielu enzymów jelita cienkiego i wątroby (53).

Obecnie uważa się, że wysokie stężenie kortyzolu obserwowane we krwi wielu gatunków zwierząt przed i tuż po porodzie związane jest z wyrzutem znacznych jego ilości przez korę nadnerczy płodu (4, 11). Ma to być jeden z ważniejszych czynników rozpoczynających poród u wielu gatunków zwierząt (7, 46, 104). U ludzi i u naczelnych rola płodowego kortyzolu, jako czynnika inicjującego poród, jest mniej pewna (10, 14, 53). Analizując przyczyny wysokiego stężenia kortyzolu we krwi noworodków różnych gatunków zwierząt i ludzi, nie można wykluczyć udziału w tym zjawisku łożyskowego czynnika uwalniającego ACTH (łożyskowej kortykoliberyny). Jego obecność wykryto w osoczu płodów oraz ciężarnych matek pod koniec ciąży (34, 98). Przypuszcza się, że łożyskowy CRH uczestniczy w regulacji wydzielania ACTH przez przysadkę w zaawansowanej ciąży i że tym samym może wpływać na stężenie kortyzolu we krwi płodu (34). Do wszystkich tych czynników wpływających na stężenie kortyzolu we krwi noworodków należy dodać wpływ samego, nawet fizjologicznie przebiegającego porodu (11, 47).

Po porodzie, we wczesnym okresie pourodzeniowym, cały układ wewnątrzwydzielniczy noworodka podlega gwałtownie przebiegającym zmianom. Czynność tropowa przysadki wyraźnie spada (8, 74, 96) i ogranicza się do sekrecji TSH, ACTH i STH. Badania nad aktywnością komórek kortykotropowych przysadki we wczesnym okresie pourodzeniowym, prowadzone dotychczas w większości na szczurach, myszach i jagniętach, nie doprowadziły do jednoznacznych wniosków. Przy użyciu AVP, hormonu magazynowanego przez nerwową część przysadki i powszechnie uważanego za silny stymulator jej przedniego płata (9, 54), wykazano aktywność komórek kortykotropowych przysadki u płodów i noworodków ludzkich (10), owczych (9, 30), bydłowych (37), szczurzych (2, 12, 103) i mysich (30). Wyjątek stanowiła świnka morska, u której AVP nie wyzwała wzrostu stężenia ACTH (12). W badaniach *in vivo* i *in vitro* wykazano, że AVP pełni – w okresach płodowym i wczesnym postnatalnym – rolę CRH skuteczniejszą niż podwzgórzowa kortykoliberyna (9, 30). King i Baertschi (57) przypuszczają, że AVP nie tyle stymuluje sekrecję ACTH, co w rzeczywistości stymuluje raczej uwalnianie CRH, ten zaś pobudza biosyntezę i sekrecję ACTH. Odmienne zdania są Feek i wsp. (33). Uważają oni, że nadrzędną rolę w stosunku do biosyntezy prohormonu POMC, z której przez odszczerpienie powstaje m.in. cząsteczka ACTH, spełnia niezależny od AVP podwzgórzowy CRH. Stwierdzono, że u płodu AVP wykazuje również cechy hormonu stresowego. Jego sekrecja wzrasta szczególnie w stanach niedotlenienia (51, 99), odwodnienia (65) i kwasicy (92).

Również aktywność korowo-nadnerczowa i metabolizm hormonów nadnerczowych u noworodków różni się znacznie od tego, jaki obserwowano w życiu płodowym. Różni się jednak także od tego, jaki obserwuje się u zwierząt dorosłych (69).

Wysokie stężenie kortyzolu, obserwowane we krwi płodów wielu gatunków zwierząt przed porodem (5, 28, 55, 74, 85, 98, 105), w okresie pourodzeniowym ulega wyraźnemu spadkowi (1, 5, 28, 36, 74). Stwierdzono, że okres ustalania się stężenia tego hormonu we krwi noworodków jest różny u różnych gatunków zwierząt. Stosunkowo krótki jest ten okres u prosiąt i małą, u których stężenie kortyzolu już w pierwszym tygodniu życia osiąga wartości obserwowane u zwierząt dorosłych (5, 28), dłuższy u szczurów, myszy, jagniąt i cieląt (11, 36, 37, 70, 71, 85). Stężenie kortykosteronu w osoczu krwi, w omawianym okresie życia, nie podlega tak gwałtownym zmianom i utrzymuje się na zbliżonych do siebie poziomach (70, 71). Stwierdzono, że u owiec stosunek stężenia kortyzolu do kortykosteronu przedstawia się jak 13:1 – w 1. dniu życia i już tylko jak 1,9:1 – w 16. dniu (97). Podobnie jest u cieląt, u których stosunek tych hormonów w 1. dniu życia ma się jak 17:1, a w dniu 8. – już tylko jak 10:1 (70, 71). Wykazano, że zmiana tego stosunku zachodzi przede wszystkim poprzez spadek stężenia kortyzolu w miarę wzrostu zwierząt (70, 71, 97). We wczesnym okresie pourodzeniowym u wielu gatunków zwierząt stwierdza się również przedłużony okres półtrwania kortyzolu (45).

Regulacja wydzielania glikokortykoidów i system sprzężeń zwrotnych w układzie podwzgórze – przysadka – kora nadnerczy

Dotychczas obowiązywał pogląd, że zarówno struktura, jak i czynność kory nadnerczy uzależnione są wyłącznie od ACTH. Obecnie wiadomo już, że proces ten jest bardziej skomplikowany. Stwierdzono, że w okresach płodowym i tuż po porodzie

popudzający wpływ na syntezę kortyzolu, oprócz ACTH, wywierają takie hormony, jak: alfa-MSH, CLIP, beta-endorfina, a także sama macierzysta POMC (10, 59). Midgley i wsp. (78) w swoich badaniach na wcześniakach i donoszonych noworodkach ludzkich wykazali, że ACTH nie jest jedynym składnikiem biorącym udział w regulacji funkcji nadnerczy. Podobny pogląd reprezentuje w swoich pracach wielu autorów (1, 10, 53, 61, 79). Lee i wsp. (66) porównując stężenia kortyzolu u noworodków nie donoszonych chorych i nie donoszonych zdrowych stwierdzili, że stężenia te są takie same i porównywalne ze stężeniami obserwowanymi w grupie zdrowych, donoszonych noworodków. Milner i wsp. (79) badając wpływ stresu transfuzyjnego na stężenie glikokortykoidów u wcześniaków i donoszonych noworodków ludzkich stwierdzili, że u obu grup powoduje on identyczne zmiany. Natomiast Antolovich i wsp. (1) w badaniach na płodach jagnięcych stwierdzili, że blokada drogi podwzgórze-przysadka powoduje przedłużenie ciąży, ale nie atrofię nadnerczy. Wszystkie te doniesienia pozwalają na przypuszczenie, że za właściwe stężenie kortyzolu w pierwszym tygodniu życia ciągłe mogą być jeszcze odpowiedzialne hormony, które regulowały jego stężenie przed porodem, tzn.: POMC, ACTH, alfa-MSH, CLIP i beta-endorfina. Stwierdzono jednak, że wraz z wiekiem rola wymienionych tu hormonów w regulacji syntezy i uwalniania kortyzolu zmniejsza się na rzecz ACTH. Wykazali to w swoich pracach na płodach i noworodkach ludzkich – Buster (10) i Jaffe (53), owczych – Brieu i wsp. (9), Eamilari i wsp. (30), Naylor i wsp. (81) i mysich – Eamilari i wsp. (30). Oprócz wymienionych już hormonów stymulujący wpływ na sterydogenęz w korze nadnerczy wywierają także inne hormony i związki. Walker i wsp. (100, 101) w swoich badaniach na izolowanych komórkach pasmowato/siatkowej warstwy kory nadnerczy byczków wykazali stymulujący wpływ acetylocholiny na sekrecję kortyzolu. Stwierdzili, że działa ona przez pobudzenie receptorów M-2, bez zmiany powstawania cAMP. Podobnie stymulujący wpływ acetylocholiny na sekrecję glikokortykoidów obserwowali u szczurów Kvetnansky i wsp. (62). Delpozio i wsp. (25) wykazali pobudzający wpływ opioidów na sterydogenęz w korze nadnerczy, a o stymulacji tego procesu przez prostaglandyny, w szczególności przez PGE-2, donosi wielu autorów (23, 35, 39, 84, 102). Na podkreślenie zasługuje fakt, że ACTH zwiększa biosyntezę prostaglandyn w izolowanych komórkach nadnerczy (64). Do związków pobudzających sterydogenęz należy również angiotensyna II. Peytremann i wsp. (82) wykazali, że w izolowanych komórkach warstwy pasmowej nadnerczy bydła stymuluje ona biosyntezę cAMP i wydzielanie kortykosterydów. Rubin i wsp. (107) uważają, że jony Ca i cAMP, „naśladując” niektóre efekty działania ACTH, mogą działać w komórce jako wewnętrzkomórkowe mediatory ACTH. Podobny pogląd reprezentują Leier i Jungmann (67). Celnjakova i wsp. (18) na izolowanych komórkach kory nadnerczy świnek morskich wykazali, że przemiana cholesterolu i biosynteza sterydów nadnerczowych są stymulowane wzrostem stężenia jonów K, zastosowanych do inkubacji.

Sterydy nadnerczowe, głównie kortyzol i kortykosteron, w układzie sprzężenia zwrotnego hamują wydzielanie CRH i ACTH. Zmniejszenie poziomu sterydów w osoczu krwi obwodowej prowadzi do znacznego zwiększenia wydzielania CRH i ACTH, przy czym zjawisko to jest hamowane wprowadzeniem sterydów nadnerczowych (2, 19, 27, 56, 57, 76). Działają one bezpośrednio na podwzgórze, zmniejszając wpływ

CRH na syntezę cAMP (57), a także na pozapodwzgórzowe ośrodki mózgowia regulujące wydzielanie ACTH (20, 21). Ich hamujące działanie na przysadkę polega natomiast na stłumieniu transkrypcji genu POMC i osłabieniu sekrecji ACTH (56, 57, 89). Należy jednak pamiętać, że poza przysadką POMC syntetyzowana jest również w podwzgórze oraz innych częściach układu nerwowego, w płucach, przewodzie pokarmowym oraz łożysku (10, 53). Najnowsze badania wykazują, że komórki układu immunologicznego są również zdolne do syntezy POMC. Oprócz POMC w układzie immunologicznym wykryto immunoreaktywny ACTH (w grasicy owiec i śledzionie myszy). Można więc sądzić, że peptydowe pochodne POMC mogą być syntetyzowane przez komórki układu immunologicznego i razem z siecią komórek neurosekrecyjnych tworzyć część tzw. układu hormonalnego rozsianego, którego fizjologiczne znaczenie i rola jest jeszcze mało poznana (95).

Obok opisanej długiej pętli sprzężenia zwrotnego istnieje także pętla krótka, regulująca wydzielanie ACTH. Okazało się, że ACTH – podawany dożylnie lub też wprowadzany bezpośrednio do podwzgórza – zmniejsza zawartość w tej okolicy mózgu CRH i jego uwalnianie do krwi. Również wprowadzanie ACTH do neuronów podwzgórza, odpowiedzialnych za sekrecję CRH, powoduje wygaszanie ich potencjałów czynnościowych (24, 87, 93). Badania przeprowadzone m.in. na szczurach i jagniętach wykazały, że podstawowe wydzielanie ACTH ma miejsce również w przypadku odizolowania pola hipofizjotropowego podwzgórza od przysadki (1, 44), co wskazuje na istnienie pozapodwzgórzowych ośrodków mózgowia mających wpływ na funkcjonowanie układu podwzgórze-przysadka-nadnercza (72). Stwierdzono, że pobudzanie np. tworzącego siatkowatego śródmózgowia wywiera stymulujące działanie na uwalnianie ACTH (32, 75, 88). Hagino i Yamaoka (43), Mangili i wsp. (73) oraz de Kloet (60) podkreślają, że poprzez regulację wydzielania CRH takie układy, jak limbiczny, kora mózgu, a także rdzeń kręgowy mają swój udział w regulacji stężenia ACTH. Najnowsze badania wskazują, iż czynność poszczególnych ośrodków pozapodwzgórzowych, wpływających na wydzielanie ACTH przez przysadkę, uzależniona jest od działania czynników stresowych (29, 48). Kimura (58) w badaniach przeprowadzonych na królikach wykazał, że drażnienie niektórych ośrodków mózgowia zwierząt poddanych stresowi wywołuje zmiany w wydzielaniu sterydów przeciwstawne do tych, jakie uzyskuje się podczas stymulacji zwierząt nie stresowanych. Podobne obserwacje poczynili na szczurach Hagino i Yamaoka (43) oraz Spencer i wsp. (115). Zjawisko to zostało potwierdzone także przez innych autorów (24, 87) i legło u podłoża hipotezy o istnieniu dwóch różnych układów dróg nerwowych regulujących wydzielanie ACTH. Jednym z nich jest układ uczestniczący w reakcjach wyzwalanych przez czynniki agresji środowiskowej o wysokim progu pobudliwości i niewrażliwości na działanie sterydów nadnerczowych. Drugim jest układ niestresowy, o niskim progu pobudliwości i wrażliwości na kortykosterydy, którego czynność uzależniona jest od układu sprzężeń zwrotnych (106). Dallman i Yates (19) sugerują, że selekcja i kierowanie bodźców na te układy dokonywane są przez specjalne ośrodki mózgowia, zwane komparatorami modulującymi, których czynność uzależniona jest od różnych mediatorów. Przypuszcza się również, że różnice te mogą być związane m.in. także z podwyższonym w stanach stresowych stężeniem opioidów i z rolą, jaką one w tych stanach spełniają (83). Wśród neuronów podwzgórza stwierdzono obecność komórek

nerwowych zawierających receptory dla opioidów (77). Wykazano również występowanie znacznej liczby tych receptorów w komórkach przysadki mózgowej (50), co sugeruje, że muszą one posiadać pewne znaczenie dla jej czynności (61). Stwierdzono, że u ludzi endogenne opioidy hamują wydzielanie ACTH. Działają one hamująco na uwalnianie CRH w podwzgórzu (63, 81) oraz ACTH w przysadce gruczołowej (63). I chociaż pod wpływem stresu gwałtownie i równocześnie zwiększają się w osoczu stężenia ACTH oraz beta-endorfiny (co potwierdza macierzystą rolę POMC dla tych hormonów), to jednak Gullemin (42) zwraca uwagę, że istnieje nie jeden, lecz kilka mechanizmów powstawania endogennych opiatów. Świadczy o tym poczynione przez niego spostrzeżenie o obecności immunoreaktywnej beta-endorfiny w 10 lat po doszczętnym usunięciu przysadki.

Ostatnią z koncepcji, dotyczących funkcjonowania układu podwzgórze–przysadka–kora nadnerczy w stanach stresowych, omawia w swojej przeglądowej pracy Charlton (15). Przedstawia on wyniki badań, które wyraźnie wskazują na istotny wpływ nerwów nadnerczowych na uwalnianie glikokortykoidów i funkcjonowanie układu podwzgórzowo–przysadkowo–nadnerczowego.

Czynnikiem nie pozwalającym obecnie na definitywne określenie roli ośrodków pozapodwzgórzowych w regulacji wydzielania ACTH jest również udział układu alfa-adrenergicznego i jego mediatorów w uwalnianiu POMC (22, 26), jak również wpływ na uwalnianie ACTH innych mediatorów, do których należą m.in.: acetylocholina, 5-hydroksytryptamina, GABA i angiotensyna II (103).

Problem, w jakim czasie okresu pre- lub postnatalnego układ podwzgórze–przysadka–nadnercza zaczyna funkcjonować na zasadzie sprzężeń zwrotnych, jest nadal otwarty. Rozwijające się w ostatnich latach badania prenatalne nie tylko nie dają jednoznacznych odpowiedzi, ale często są ze sobą sprzeczne.

Canny i wsp. (13) w swoich badaniach stwierdzili, że stężenie glikokortykoidów u 135-140-dniowych płodów owczych jest regulowane na zasadzie sprzężeń zwrotnych przez układ podwzgórze–przysadka–nadnercza, a podwyższone stężenie kortyzolu hamuje pobudzające działanie CRH na przysadkę – poprzez krótkotrwałe sprzężenie zwrotne. Podobny pogląd reprezentuje Wood (105). Stwierdził on, że u 140-dniowych płodów owczych sekrecja płodowego ACTH jest kontrolowana przez własny kortyzol na zasadzie sprzężeń zwrotnych. Masatoshi i wsp. (74) w badaniach na płodach i noworodkach bydłych stwierdzili, że od 9. miesiąca ciąży stężenie ACTH i kortyzolu we krwi płodu wykazuje już dodatnią korelację.

Odmienny pogląd reprezentują Keller-Wood i wsp. (55). Analizując stężenie ACTH i kortyzolu we krwi matki i płodu w stanie podstawowym i po zastosowaniu w stosunku do matki czynników agresji środowiskowej (toksemii i hipoksji), stwierdzili, że łożysko nie stanowi żadnej przeszkody dla matczynego ACTH, który przechodząc przez nie jest odpowiedzialny za regulację uwalniania płodowego kortyzolu. Antolovich i wsp. (1), badając wpływ oddzielenia podwzgórza i przysadki u płodów owczych w 108.-112. dniu życia na funkcję nadnerczy i dalszy przebieg ciąży stwierdzili, że zachwianie więzi podwzgórze–przysadka powodowało przedłużenie ciąży, ale nie atrofię nadnerczy. Przemiany części distalnej całych nadnerczy, ich kory i części siatkowatej, w przeliczeniu na 1 kg masy ciała, w 133.-138. dniu życia płodowego tylko

nieznacznie różniły się między płodami operowanymi i operowanymi, u których podwzgórze i przysadki nie rozdzielono. Thorburn i wsp. (98), badając związek między czasem porodu a funkcją podwzgórza płodów owczych i łożyska stwierdzili, że stężenie kortyzolu we krwi płodu wzrasta już na 15 dni przed porodem, a ostatnie 3-4 dni zaznaczają się wręcz jako stan hiperkortyzolemii. Towarzyszy temu wzrost stężenia ACTH. Wykazując w szeregu doświadczeń reakcje przysadki i kory nadnerczy płodu na prostaglandyny (PGE 2), CRH i AVP stwierdzili, że być może to właśnie łożysko, poprzez stymulację podwzgórza lub przysadki płodu, wpływa na rozpoczęcie porodu. Pracę swoją kończą stwierdzeniem, że „...fundamentalne pytanie, czy układ podwzgórze–przysadka–nadnercza funkcjonuje u owiec w tym okresie życia już na zasadzie sprzężeń zwrotnych – nadal pozostaje bez odpowiedzi...”. Friedrich (37) badając aktywność układu przysadka–kora nadnerczy u cieląt we wczesnym okresie pourodzeniowym stwierdziła, że składowe tego układu, tzn. komórki kortykotropowe przysadki i kora nadnerczy są funkcjonalnie dojrzałe już od chwili narodzin cieląt, jednak układ jako całość zaczyna funkcjonować na zasadzie sprzężeń zwrotnych dopiero od drugiego tygodnia ich życia. Duscay i wsp. (28) badając morfologiczne i endokrynne dojrzewanie nadnerczy pawianów w okresie płodowym i po ich urodzeniu, stwierdzili, że ścisły związek między stężeniem ACTH i kortyzolu we krwi obwodowej u tego gatunku zwierząt pojawia się dopiero od 10. dnia życia. Rosenfeld i wsp. (85), analizując wyniki badań dotyczących regulacji i związku między stężeniem ACTH i kortyzolu we krwi szczurów w okresie neonatalnym, w stanie podstawowym i po stresie stwierdzili, że związek ten jest niejednoznaczny, niezwykle skomplikowany i tworzący się dopiero w pierwszych dniach po urodzeniu. Wyniki badań innych autorów (22, 28, 68, 85) dowodzą, że u indyckich, mysich, szczurzych i małpich noworodków, układ podwzgórzowo–przysadkowo–nadnerczowy zaczyna funkcjonować w pełni dopiero kilka dni po porodzie.

Piśmiennictwo w liczbie 106 pozycji u autora.

Adres autora: dr hab. Mariola Friedrich, ul. Łucznicza 19/2, 71-577 Szczecin

TAYLOR S. M., LANGRIDGE S. A., KERWRY J.: Supresja zarażenia *Fasciola hepatica* u owiec przez leki przeciw pasożytnicze. (Anthelmintic suppression of *Fasciola hepatica* infections in sheep). Vet. Rec. 135, 86-88, 1994 (4)

Pomimo dostępności skutecznych leków przeciw pasożytniczych zarażenie motylicą wątrobową stanowi wciąż aktualny problem w hodowli owiec w regionach o dużej ilości opadów w części zachodniej Wysp Brytyjskich. Celem zahamowania wydalania z kałem jaj *Fasciola hepatica* przez owce, na fermach gdzie choroba występowała chronicznie zastosowano leczenie przy użyciu tiabendazolu. Preparat w dawce 10 mg/kg masy ciała podawano owcom czterokrotnie w ciągu roku przez trzy kolejne lata. W pierwszym roku gdy tiabendazol podano w kwietniu, czerwcu, sierpniu i październiku nie zaobserwowano obniżenia częstotliwości zarażenia *F. hepatica*. W następnych dwóch latach gdy preparat podano w styczniu, po raz pierwszy częstotliwość zarażenia obniżyła się o 74,6%, gdy podano w lutym spadła o 69,7%. Średni poziom transpeptydazy gamma-glutamylowej w plazmie obniżył się z 55,9 j/L przed doświadczeniem do 40,9 i 38,3 j/L. W drugim i trzecim roku stosowania tiabendazolu hematokryt wzrósł z 0,29 j/L do 0,36 j/L a odsetek zarażonych *Limnea truncatula* spadł do 0.