

## AZ ACTH KÖZVETLEN HATÁSA A PETEFÉSZEKRE\*

VARGA BERTALAN, az orvostudományok kandidátusa és HORVÁTH EDIT

Közlésre érkezett: 1982. XI. 11.

A gonádokon kívül a mellékvese is termel szexuál szteroidokat, amelyek mindkét nemből szerepet kapnak a reprodukív működés szabályozásában. Befolyásolhatják a gonádok hormontermelését, a nemre jellemző magatartás kialakulását és visszahatnak a gonadotrop hormonok elválasztására. A mellékvesében a szexuál szteroidok szintézise elsősorban az ACTH kontrollja alatt áll (Resko 1969; Egashira 1971; Farese 1971; Piva és mtsai 1973; Brown és mtsai 1976; Cowan és mtsai 1977).

Abból a megfigyelésből kiindulva, hogy az iv. ACTH néhány speciesben fokozza a petefészek véráramlását, tanulmányoztuk: 1. az ACTH közvetlen hat-e a petefészek véráramlására, milyen faktorok szerepelnek a jelenség kialakulásában és van-e kapcsolata az ovarialis ciklussal, továbbá 2. az ACTH befolyásolhatja-e a petefészek hormontermelését. Munkánkban korábban végzett kísérleteink adatai alapján kerestük e kérdésekre a választ.

### *Módszerek*

#### *A petefészek véráramlásának mérése*

Chloralose-urethannal altatott kutyákban és macskákban laparotomia után a petefészek szöveti véráramlásának folyamatos mérésére és regisztrálására fűtött termoelemet (Hensel és Ruef 1954) helyeztünk a petefészekbe. Néhány kísérletünkben a termoelem beültetése előtt hypofizectómiát vagy adrenalactómiát végeztünk. A termoelem beültetése után az ACTH-t a kanülözött vagy femoralisba adtuk, miközben az a. femoralisban folyamatosan mértük és regisztráltuk a vérnyomást. Más esetekben, steril körülmények között beültetett termoelemmel a műtétet követő napokon is teszteltük az iv. ACTH hatását. A változásokat a kiindulási, nyugalmi értékhez viszonyítva százalékban adtuk meg.

\* Stark Ervin akadémikus 60. születésnapja tiszteletére írt tanulmány.

Kutyában a petefészek és here teljes véráramlását (a v. ovarica-ból, illetve v. spermatica-ból kifolyó vérmennyiséget) piezoelektromos cseppszámlálóval mértük és kimográfyon regisztráltuk.

Pentobarbitallal altatott aranyhörsögökben és patkányokban a Sapirstein-féle  $^{86}\text{Rb}$ -módszert (Sapirstein 1959) alkalmaztuk a petefészek perc-térfogat frakcióinak mérésére.

Chloralose-urethannal altatott kutyákban kanülöztük a petefészek artériát és a petefészeket egy konstans volumenű peristaltikus pumpával az a. femoralisból átaramoltattuk (in situ izolált petefészek). Folyamatosan mértük és regisztráltuk a perfúziós nyomást, amelynek változásából az erek tágasságának változására következtettünk.

#### *A hormonszekréció mérése*

Anösztrozusos korecs kutyákat 5 napon át naponta 100 NE/kg HCG-vel vagy fiziológias sóoldattal kezeltük. A 6. napon chloralose-urethan narkózisban kanült kötöttünk az egyik petefészek vénájába. Az ACTH-t és más vizsgált anyagokat a v. femoralisba vagy helyileg a bursa ovarica-ba, a petefészek felületére adtuk.

Ellenőrzött ciklusú hörsögöket a négynapos ciklus valamelyik napján pentobarbitallal elaltattuk és kanült kötöttünk az egyik utero-ovariális vénába. Az ACTH, LH vagy FSH beadása előtt és után 5 percenként vérmintákat vettünk.

Mindkét kísérletben mértük a petefészek vénás véráramlását és a hematokritot. A vérmintákból progeszteront,  $17\beta$ -ösztradiolt, ösztront és tesztoszteront határoztunk meg. Kutyákból származó vérmintákhoz előbb *Itrich* (1960) általunk módosított (*Horváth és mtsai* 1969) fluorimetriás módszerét alkalmaztuk. Később kutyákban és hörsögökben RIA-val progeszteront (*Thorneycroft és Stone* 1973)  $17\beta$ -ösztradiolt és tesztoszteront (*Baranczuk és Greenwald* 1973) határoztuk meg. A kifolyó vérmennyiség és a hematokrit ismeretében kiszámítottuk a petefészek hormontermelését.

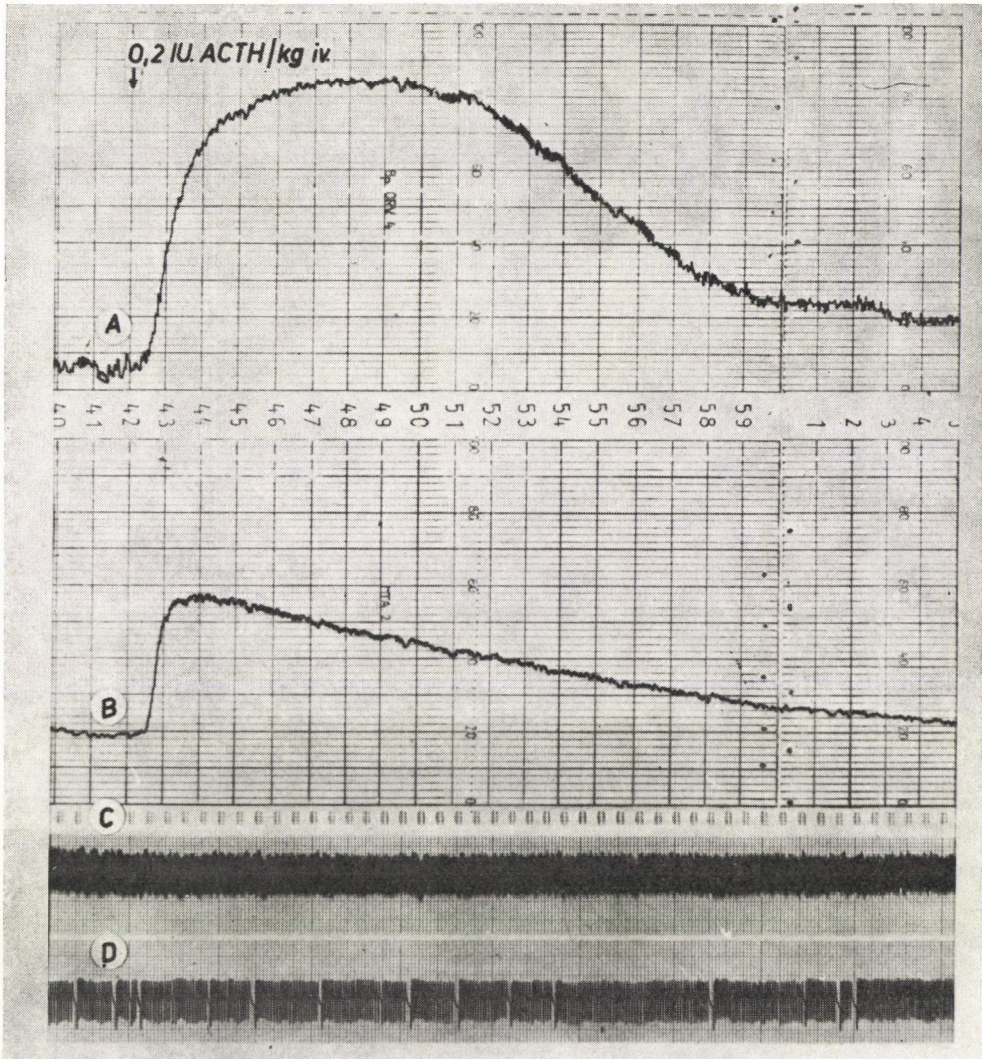
*Bioassay*: Infantilis nőtény egereket (CFLP) három napon át HCG és ACTH különböző arányú dózisaival kezeltük. A 4. napon mértük az uterusok nedves és száraz súlyát.

Statisztikai értékeléshez „t” próbát vagy variancia analízist alkalmaztunk.

#### *Eredmények*

##### *Az ACTH hatása a petefészek véráramlására*

Az iv. adott ACTH altatott kutyában a mellékvese véráramlásának megnövelésével egy időben fokozza a petefészek szöveti véráramlását (1. ábra). A hatás egy akut kísérleten belül többször is kiváltható (*Stark és mtsai*

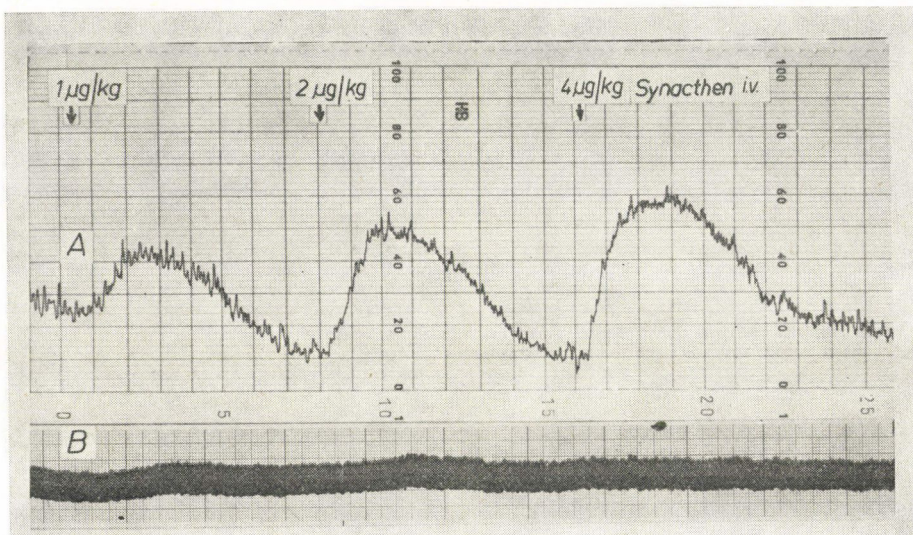


1. ábra. Az ACTH hatása a petefészek (A) és a mellékvese (B) véráramlására, az artériás vérnyomásra (C) és a légzésre (D) chloralose-urethannal altatott kutyában. Az ábra felső részén a függőleges beosztás 2 percet jelent

1967; Stark és Varga 1968). Éber állatban a termoelem beültetését követő 3. napon az ACTH iránt fokozott érzékenység figyelhető meg (Varga 1972). A szintetikus ACTH készítmények, az ACTH<sup>1-14</sup> és az ACTH 14 aminosavnál nagyobb fragmensei fokozzák a petefészek véráramlását, noha az ACTH<sup>1-14</sup>-nak szteroidogenetikus hatása a mellékvesében jelentéktelen (Stark és mtsai 1970). Az LH, FSH, prolaktin, somatotropin és TSH az ACTH-hoz hasonló hatást nem fejt ki a petefészkekre (Stark és Varga 1968; Varga 1972; Varga és Greenwald 1979).

Az ACTH a petefészek véráramlását hipofizectomizált vagy adrenalectomizált kutyában is megnövelte (Stark és mtsai 1967; Varga 1972). Kutyában a petefészek vénás (teljes) véráramlását mérve és regisztrálva szintén kimutatható az ACTH serkentő hatása (Stark és mtsai 1967), a here vérkeringésére azonban hatástalannak bizonyult (Varga 1972).

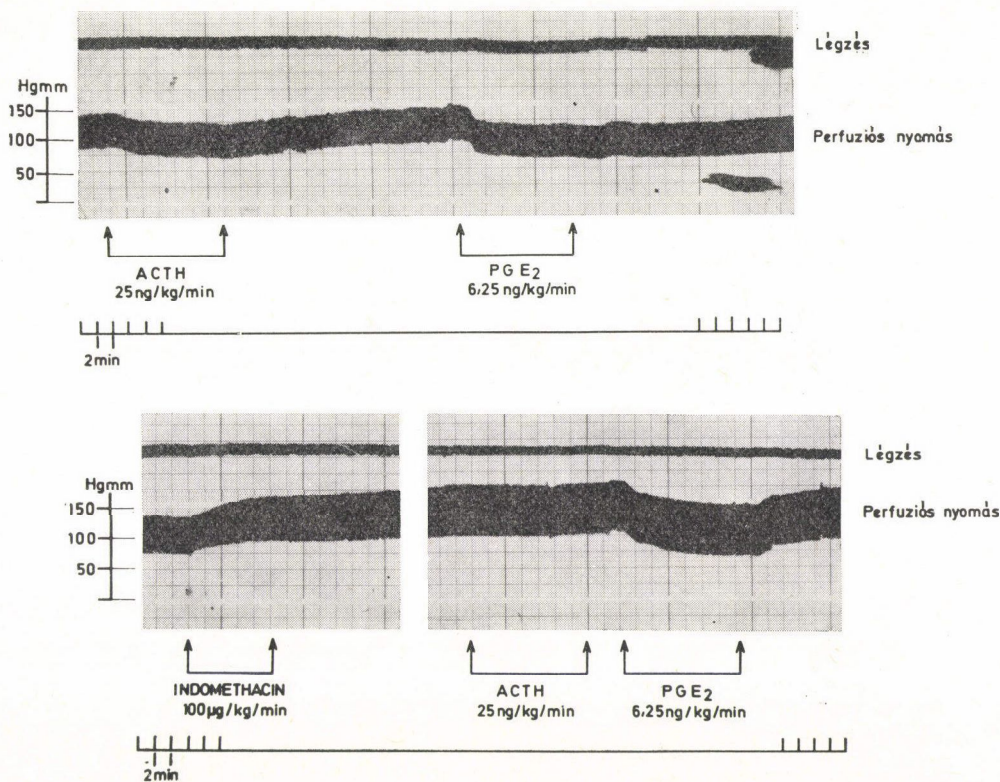
Az ACTH petefészek véráramlást serkentő hatását termoelemmel macskában (2. ábra), (Stark és mtsai 1967),  $^{86}\text{Rb}$ -vel tengerimalacban (Varga



2. ábra. A szintetikus ACTH különböző dózisainak hatása a petefészek véráramlására (A) és az artériás vérnyomásra (B) chloralose-urethannal altatott macskában. Az ábra felső részén a függőleges beosztás 2 perces jelent

1972) és aranyhörcsögben mutattuk ki. Az aranyhörcsöghöz viszonyítva patkány petefészekben az ACTH nem fokozza jelentősen a véráramlást (Varga és mtsai 1969). A 14 napos ACTH kezelés az aranyhörcsög petefészkének vérkeringését és az iv. ACTH iránti érzékenységet nem befolyásolja, ugyanakkor a mellékvese vérkeringése és az ACTH iránti érzékenysége megváltozik (Varga és Bukulya 1974).

A hatásmechanizmust tanulmányozva megállapítottuk, hogy anti-hisztamin (difenilhidramin), vagy  $\beta$ -adrenerg gátló (propranolol) nem befolyásolja az ACTH véráramlást fokozó hatását (Varga 1972). In situ izolált kutya petefészekben a  $\text{PGE}_2$  az ACTH-hoz hasonlóan tágítja a petefészek ereit. Az ACTH hatását az indomethacin gátolja, míg a  $\text{PGE}_2$  indomethacin után is hatásos marad (3. ábra, Stark és Varga 1975).

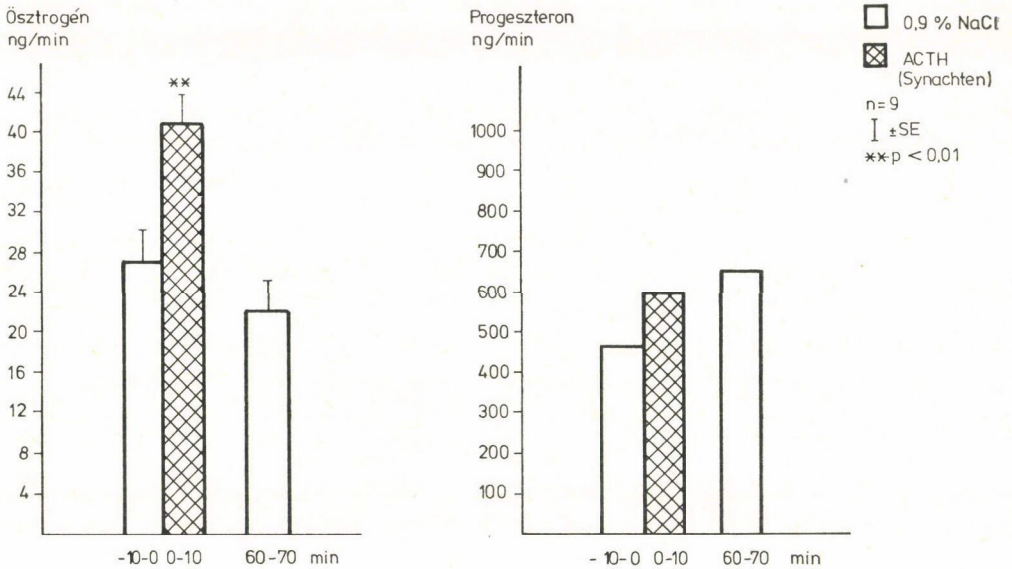


3. ábra. Az ACTH és PGE<sub>2</sub> hatása az in situ izolált petefészek keringési ellenállására indomethacin előtt és után. Az ábra alsó része a felső rész folytatása

*Az ACTH hatása a petefészek hormonszekréciójára*

Az ACTH anösztruszos kutyában nem, de HCG-vel előkezelt anösztruszos kutyákban fokozza a petefészek ösztrogén szekrécióját. A hatás mellékveseirtás után is kiváltható (Varga és mtsai 1972; Varga és mtsai 1973) (4. ábra). Az ösztrogének közül elsősorban a 17β-ösztradiol szintézise fokozódik. Lokálisan, a petefészek bursájába adott PGE<sub>2</sub> az ACTH-hoz hasonlóan nemcsak a petefészek véráramlását fokozza, hanem megnöveli a 17β-ösztradiol szekréciót is (5. ábra). A PGF<sub>2α</sub> a PGE<sub>2</sub>-höz hasonló hatást nem fejt ki (Horváth és mtsai 1981).

A kis dóziséjú ACTH infantilis egerekben potenciózza a HCG uterus-súlyt növelő hatását, nagyobb dózisok esetében gátlás figyelhető meg (6. ábra). Az ACTH önmagában hatástalan és a corticoid kezelés a HCG hatását nem befolyásolja (Varga és mtsai 1975).



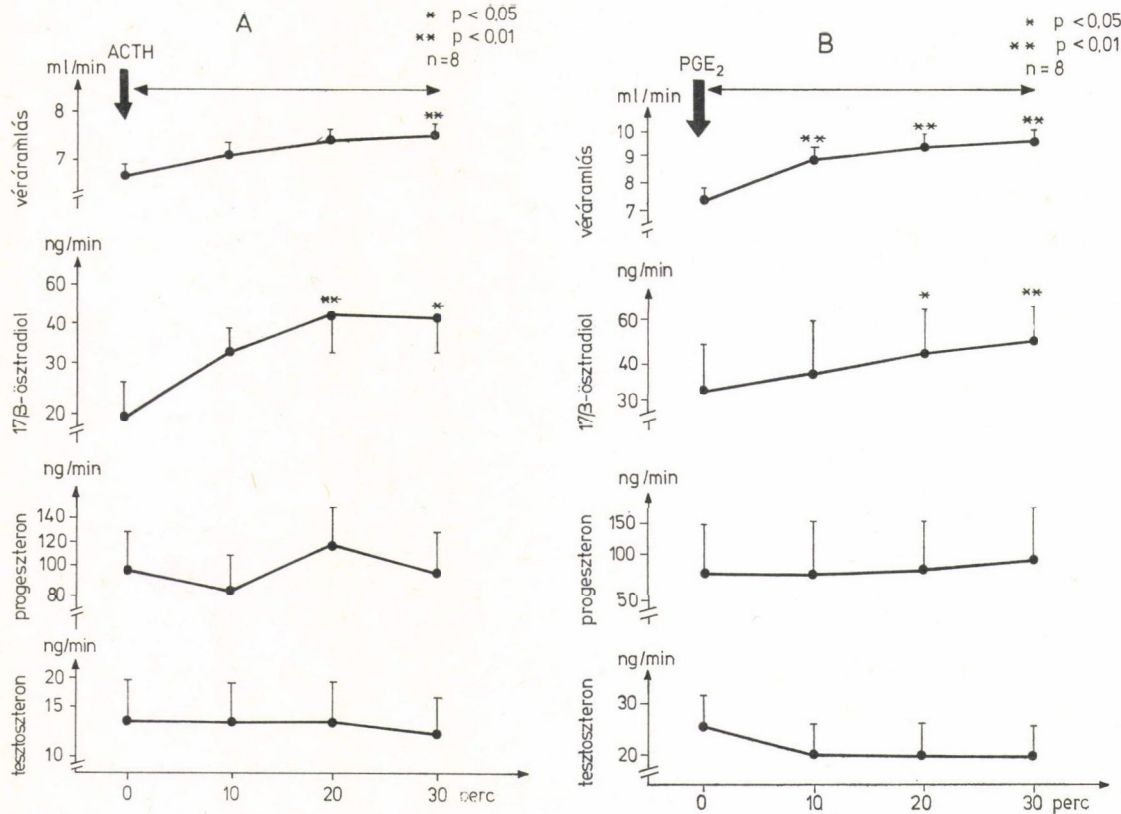
4. ábra. Az 500 ng/min/kg ACTH hatása a petefészek ösztrogén és progeszteron szekréciójára HCG-vel előkezelt, mellékveseitott kutyákban

Aranyhürcsögben az iv. ACTH a ciklus minden egyes napján fokozza a petefészek véráramlását. A petefészek hormonszekréciójában ACTH beadását követően változás csak proösztrozban és ösztrozban figyelhető meg. Proösztrozban a progeszteron kiáramlás előtt a  $17\beta$ -ösztradiol, ezt követően pedig a progeszteron szekréció fokozódik. Ösztroz napján szintén a progeszteron szekréció emelkedik meg. Az iv. LH és FSH hürcsögben nem fokozza a petefészek vénás véráramlását, de a ciklus minden egyes napján megnövelik a progeszteron,  $17\beta$ -ösztradiol és tesztoszteron szekréciót. A gonadotrop hormonok szekréciót serkentő hatásának latencia ideje hosszabb, mint az ACTH-é, de hatásuk lényegesen tartósabb. Az ACTH adrenalectomizált ösztrozban hürcsögben ugyancsak fokozza a petefészek véráramlását és progeszteron szekrécióját (7. ábra; Varga és Greenwald 1979).

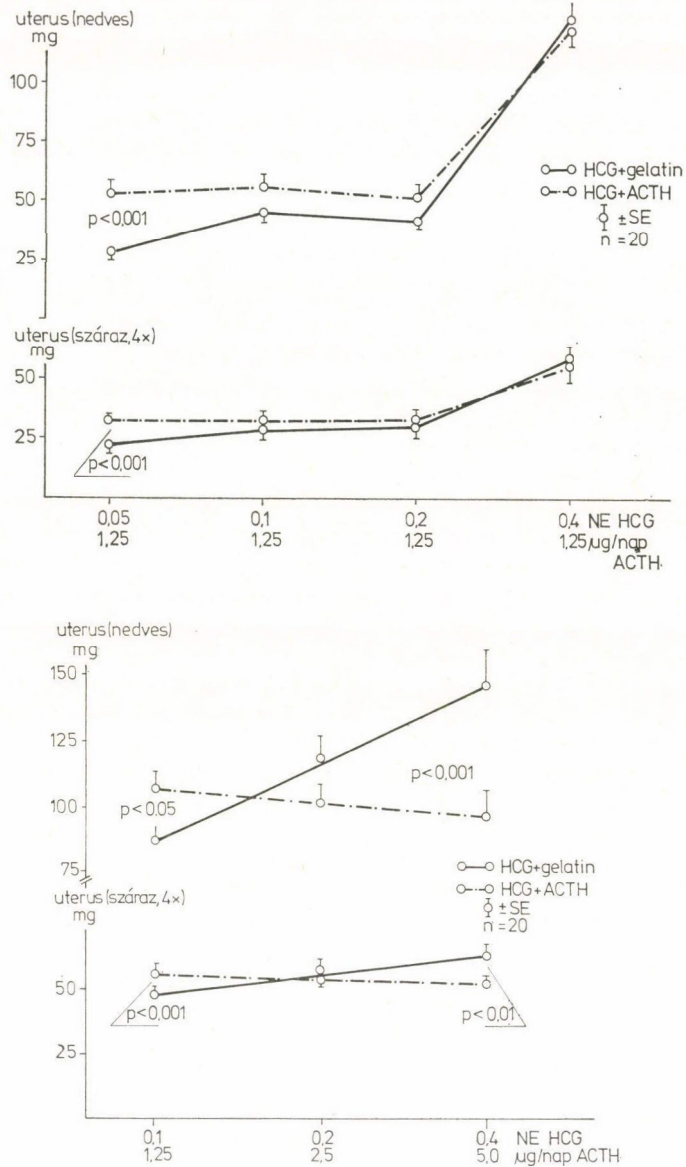
### Megbeszélés

Adataink azt mutatják, hogy az ACTH közvetlen is hat a petefészekre. E hatásnak két megnyilvánulását, a petefészek véráramlásának megnövekedését és a petefészek hormonszekréciójának fokozódását vizsgáltuk.

A véráramlás megnövekedése nem mutat szoros összefüggést a hormonszekrécióval. Az ACTH aranyhürcsögben az ovarialis ciklus bármely napján



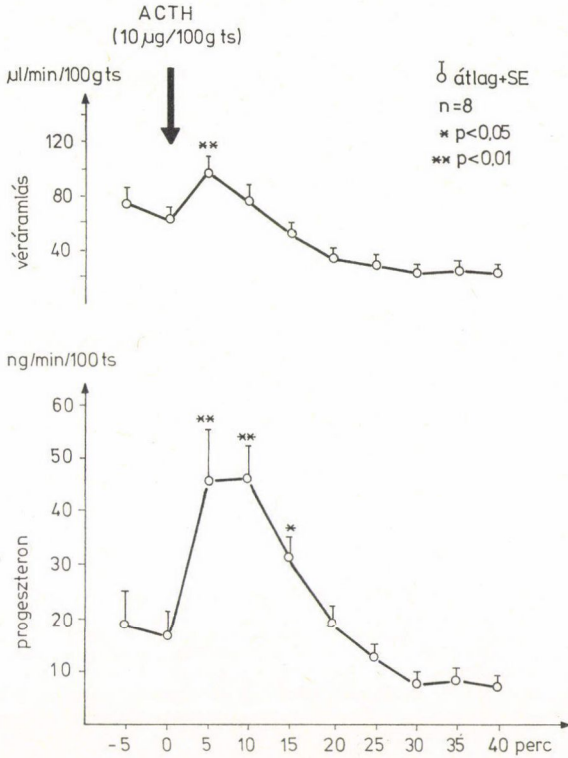
5. ábra. A petefészek felületére (bursa ovaricaba) adott 500 ng/min ACTH (A) és 50 ng/min PGE<sub>2</sub> (B) hatása a petefészek véráramlására, 17 β-ösztadiol, progesztéron és tesztoszteron szekréciójára HCG-vel előkezelt kutyákban



6. ábra. A HCG uterus-súlyt növelő hatásának befolyásolása ACTH-val infantilis egérben

fokozza a petefészek véráramlását, de a hormonszekréciót csak proösztrozban vagy ösztrozban (Varga és Greenwald 1979). Anösztrozban az ACTH ugyancsak fokozza a petefészek véráramlását, de a hormonszekrécióban változás csak HCG előkezelés után figyelhető meg (Varga és mtsai 1972; 1973).





7. ábra. Az ACTH hatása az utero-ovariális véráramlásra és a progesteron szekrécióra pento-barbitállal altatott, adrenalectomizált, ösztrozos aranyhőrsőgben

Az ACTH önmagában hatástalan az érfalak simaizomzatára. Fel kell tételeznünk, hogy hatását vasoaktív anyagok felszabadítása által fejti ki. Antihisztamin,  $\beta$ -adrenerg gátlás nem védi ki az ACTH véráramlást növelő hatását (Varga 1972). Indomethacin mind közvetlenül a petefészkekbe (Stark és Varga 1975), mind iv. adva gátolja az ACTH hatását (Varga és mtsai 1979). Mivel a  $PGE_2$  az ACTH-hoz hasonló értágulatot vált ki, feltételezzük, hogy az ACTH véráramlást serkentő hatásában a  $PGE_2$ -nek vagy a  $PGE$  csoportnak mediátor szerepe lehet (Stark és Varga 1975; Varga és mtsai 1979). Az ACTH PG-t szabadíthat fel a petefészkekben hasonlóan ahhoz, amint azt a zsírszövetben (Bowery és Lewis 1973) és a mellékvesében (Laychock és Rubin 1975) megfigyelték. A PG képződésben a koleszterin-észter arachidonsav oldallánca lehet a szubsztrát, feltételezve, hogy az ACTH a petefészkekben is képes az oldallánc lehasítására. Ez a feltételezés egyben magyarázatot adhat a species különbségekre is; a hatás kiválthatósága és annak mértéke a speciesenként változó zsírsavkonponenseken múlik.

Anösztruszos kutyában az ACTH a petefészek hormonszekrécióját nem befolyásolja, HCG-vel előkezelt állatokban azonban serkenti a  $17\beta$ -ösztadiol szekréciót. A szekréció fokozódása cycloheximid adagolás után elmarad, ami arra utal, hogy az ACTH nem a vérkeringés megjavítása vagy „hormonraktárak” kiürítése révén fokozza az ösztadiol szekréciót, hanem a szintézis serkentése által (Varga és mtsai 1972, 1973). Hörsögökben végzett kísérleteink szintén azt mutatják, hogy proösztuszban és ösztuszban fokozza csak az ACTH a petefészek hormon szekrécióját. Úgy tűnik, az ACTH önmagában nem képes a hormontermelés fokozására, csak a gonadotrop hormonokkal együtt, illetve a gonadotrop hormonokkal stimulált petefészekben. A hormonszintézis fokozása nem korlátozódik a  $17\beta$ -ösztadiolra, ösztuszban, amikor a petefészek főként progeszteront termel, akkor az ACTH a progeszteron szekréciót serkenti (Varga és Greenwald 1979). Ez is azt látszik alátámasztani, hogy az ACTH a prekursor kínálat javítása által befolyásolhatja a hormonszekréciót. Az ACTH nem növeli meg a hormonszekréciót akkor, ha az állatokat előzőleg indomethacinnal kezeltük (Horváth és mtsai 1981).

Az ACTH petefészekre gyakorolt közvetlen hatásának fiziológiai jelentősége nem ismert. Kísérleteinkben az ACTH-t farmakológiai dózisban alkalmaztuk. Tapasztalataink szerint éber állatban lényegesen kisebb dózisok hatásosak voltak (Varga 1972). Stressz állapotokban, amikor az ACTH szint emelkedett, közvetlen hatást gyakorolhat a petefészekre. Magas ACTH szintet mértek proösztuszos patkányban (Buckingham és mtsai 1978), emberben pedig az ovuláció körüli időszakban (Burns 1975). Lehetséges, hogy ez utóbbi esetekben az ACTH szinergista módon együtt hat a gonadotrop hormonokkal.

#### IRODALOM

- Baranczuk, R. és Greenwald, G. S.: *Endocrinology* **92**, 805 (1973).  
 Bowers, B. és Lewis, G. P.: *Br. J. Pharmac.* **47**, 305 (1973).  
 Brown, G. P., Courtney, G. A. és Marotta, S. F.: *Steroids* **28**, 275 (1976).  
 Buckingham, J. C., Döhler, K. D. és Wilson, C. A.: *J. Endocr.* **78**, 359 (1978).  
 Burns, J. K.: *J. Physiol.* **249**, 36P (1975).  
 Cowan, J. S., Kinson, G. A. és Poznanski, W. J.: *J. Endocrinology* **72**, 247 (1977).  
 Egashira, K.: *Tohoku J. exp. Med.* **105**, 35 (1971).  
 Farese, R. F.: *Endocrinology* **89**, 958 (1971).  
 Hensel, H. és Ruef, J.: *Pflügers Arch.* **259**, 267 (1954).  
 Horváth E., Stark E. és Varga B.: *Orvostudomány* **20**, 241 (1969).  
 Horváth E., Varga, B. és Stark, E.: *Kísérletes Orvostud.* **33**, 402 (1981).  
 Horváth, E., Varga, B. és Stark, E.: *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **58**, 201 (1981).  
 Itrich, G.: *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **320**, 103 (1960).  
 Laychock, S. G. és Rubin, R. P.: *Prostaglandins* **10**, 529 (1975).  
 Piva, E., Gagliano, P., Motta, M. és Martini, L.: *Endocrinology* **93**, 1178 (1973).  
 Resko, J. A.: *Science* **164**, 70 (1969).  
 Sapirstein, L. A.: *Am. J. Physiol.* **193**, 161 (1959).  
 Stark, E., Varga, B. és Ács, Zs.: *J. Endocrinol.* **37**, 245 (1967).  
 Stark, E. és Varga, B.: *Acta med. Acad. Sci. hung.* **25**, 367 (1968).  
 Stark, E., Varga, B., Medzihradsky, K., Bajusz, S. és Hajtman, B.: *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **38**, 193 (1970).

- Stark, E. és Varga, B.*: Acta med. Acad. Sci. hung. **32**, 329 (1975).  
*Thornycroft, I. H. és Stone, S. C.*: Contraception **5**, 129 (1972).  
*Varga, B., Stark, E., Csáki, L. és Marton, J.*: Gen. Comp. Endocrinol. **13**, 468 (1969).  
*Varga B., Stark E. és Horváth E.*: Orvostudomány **23**, 3 (1972).  
*Varga B.*: Kandidátusi Értekezés tézisei (1972).  
*Varga, B., Horváth, E. és Stark, E.*: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **44**, 29 (1973).  
*Varga, B. és Bukulya, B.*: Endokrinologie **63**, 17 (1974).  
*Varga, B., Hraschek, Á. és Folly, G.*: J. Reprod. Fertil. **42**, 213 (1975).  
*Varga, B. és Greenwald, G. S.*: Endocrinology **104**, 1525 (1979).  
*Varga, B., Stark, E. és Folly, G.*: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **54**, 123 (1979).