

ZNACZENIE HORMONÓW TARCZYCOWYCH W LAKTACJI U OWIEC*

Edyta Molik, Zuzanna Flis, Monika Staroń, Klaudia Hell

Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, Katedra Biotechnologii Zwierząt, Al. Mickiewicza 24/28,
30-059 Kraków,
e-mail: rzmolik@cyf-kr.edu.pl

Laktacja jest ważnym procesem fizjologicznym, podczas którego młode wraz z mlekiem otrzymują niezbędne składniki odżywcze. Proces laktacji wymaga prawidłowego funkcjonowania układu endokrynnego, a do jej zainicjowania i utrzymania kluczowe jest oddziaływanie wielu czynników. Należą do nich między innymi prolaktyna (PRL), wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), hormon wzrostu (GH), tyreoliberyna (TRH) czy hormon tyreotropowy (TSH). Hormony tarczycy, trijodotyronina (T3) i tyroksyna (T4), wpływają na rozwój gruczołu mlekowego. Kontrola sekrecji tych hormonów działa na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego poprzez oś podwzgórze–przysadka–tarczyca (PPT). Owce rozmnażają się podczas jesieni, kiedy dzień świetlny się skraca. Przekaz bodźców świetlnych odbywa się poprzez narząd wzroku. W odpowiedzi na krótsze dni szyszynka zwiększa wydzielanie melatoniny. Pod wpływem tych przemian następuje zapoczątkowanie okresu rozmnażania.

Słowa kluczowe: hormony tarczycy, laktacja, owce

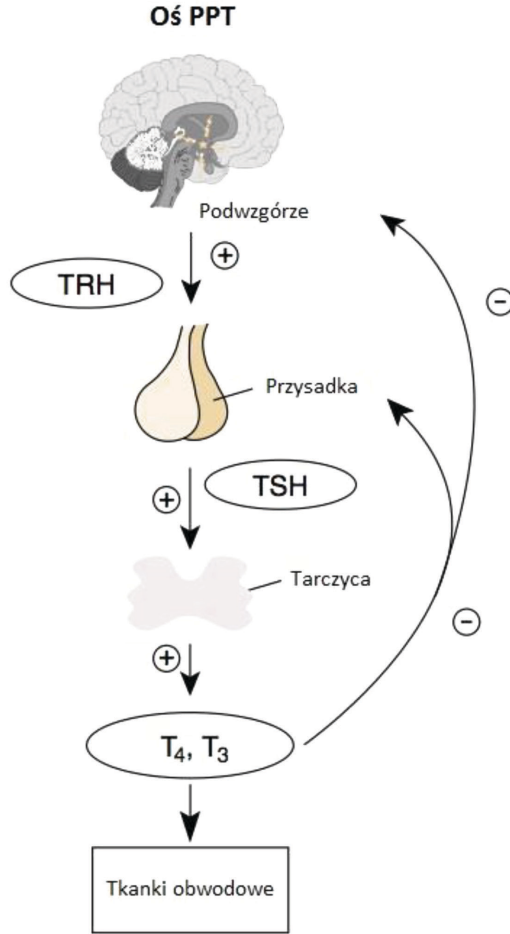
Spis skrótów:

3-T1AM – 3-jodotronamina, **BMR** – podstawowy wskaźnik przemiany materii, **D1** – receptory dopaminy typu 1, **D2** – receptory dopaminy typu 2, **Dio2** – dejodynaza typu 2, **Dio3** – dejodynaza typu 3, **Dios** – dejodynaza, **DIT** – diiodotyrozyna, **DUOX2** – podwójna oksydaza 2, **EGF** – epidermalny czynnik wzrostu, **FGF-2** – czynnik wzrostu fibroblastów 2, **GH** – hormon wzrostu, **H₂O₂** – nadtlenek wodoru, **HyperT** – nadczynność tarczycy, **HypoT** – niedoczynność tarczycy, **IGF** – insulinopodobny czynnik wzrostu, **IL-1a** – interleukina 1a, **IL-1b** – interleukina 1b, **IL-6** – interleukina 6, **MIT** – monoiodotyrozyna, **NIS** – symporter sodu/jodku, **OB** – leptyna, **PIH** – dopomina, **PPT** – oś podwzgórze–przysad-

*Źródło finansowania badań: DS/KBZ/2018.

ka-tarczyca, PRF – wskaźniki uwalniania prolaktyny, PRL – prolaktyna, PT – *pars tuberalis*, PTU – propylotiouracyl, PVN – jądro trzykomorowe, rT3 – rewers trijodotyroniny, SCN – jądro nadskrzyżowaniowe, SCN – tiocyjanian, STAT5a – transduktor sygnału i aktywator transkrypcji 5a, T3 – trójiodotyronina, T4 – tyroksyna, TG – tyreoglobulina, TGF- β 1 – transformujący czynnik wzrostu β 1, TH – hormony tarczycy, THDA – komórki jądra przykomorowego oraz ogo-niastego, THR – receptory hormonów tarczycy, TIDA – neurony podwzgór-za, TNF – czynniki martwicy nowotworów, TPO – peroksydaza tarczycowa, TPO – peroksydaza tarczycy, TRH – tyreoliberyna, TRHR – receptory tyreolibe-ryny, TSH – tyreotropina, VIP – wazoaktywny peptyd jelitowy.

Laktacja jest niezwykle istotnym procesem polegającym na wydzielaniu mleka przez gruczoł mleczny samic ssaków (Lakhani i in., 2017). Duże znaczenie w proce-sie utrzymania laktacji ma odruch ssania, który jest silnym bodźcem fizjologicznym stymulującym sekrecję oksytocyny oraz prolaktyny (Ben-Jonathan i LaPensee, 2009). Prolaktyna (PRL, laktotropina, hormon laktotropowy, hormon laktogeny, mammo-trofina) jest hormonem produkowanym przez laktotrofy znajdujące się w przednim płacie przysadki mózgowej, stanowiące około 20–40% całej przysadki mózgowej (Ben-Jonathan i LaPensee, 2009). U owiec kontrola sekrecji hormonu laktogenego ma głównie charakter dopaminergiczny. Prolaktyna poprzez mechanizm sprzężenia zwrotnego jest pierwotnym regulatorem układów dopaminergicznych (Ben-Jonathan, 1985; Ben-Jonathan i LaPensee, 2009). W przysadce mózgowej dopamina działa na specyficzne receptory typu drugiego (D2) i prowadzi do obniżenia syntezy i wydzie-lania prolaktyny. Podczas związania dopaminy z receptorem D1 obserwuje się stymu-lację wydzielania prolaktyny (Mezey i Palkovitz, 1982; Ben-Jonathan, 1985). Istotną funkcję w procesie uwalniania prolaktyny pełnią również estrogeny, oksytocyna, ty-reoliberyna oraz czynniki wzrostu (m.in. EGF – epidermalny czynnik wzrostu, FGF-2 – czynnik wzrostu fibroblastów 2) (Bredow i in., 1994; Porter i in., 1994; Forsyth i in., 1999). Tyreoliberyna (TRH, hormon uwalniający tyreotropinę) stymuluje wy-dzielanie prolaktyny. Jest to tripeptyd o masie cząsteczkowej wynoszącej 359,5 Da. Czynnik ten, wydzielany przez podwzgórze, pobudza przysadkę mózgową do sekrecji tyreotropiny (TSH – hormon tyreotropowy), która wpływa na sekrecję hormonów w tarczycy (Ben-Jonathan i LaPensee, 2009). Tarczyca jako gruczoł wydzielania we-wnętrznego produkuje trójiodotyroninę (T3), tyroksynę (T4) oraz kalcytoninę. Za-nim te dwa pierwsze hormony zostaną uwolnione do krwi, tarczyca przechowuje je w postaci jodowanej tyreoglobuliny (TG) w żelu wewnątrzpęcherzykowym (Braun i Schweizer, 2018; Carvalho i Dupuy, 2017). Aktywność osi PPT działa na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Poziom TRH, a tym samym TSH, obniża się w wa-runkach nadmiaru hormonów tarczycy (nadczynność tarczycy), a wzrasta natomiast w warunkach niedoboru tych hormonów (niedoczynność tarczycy) (Carvalho i Du-puy, 2017).



Rysunek 1. Schematyczne przedstawienie osi PPT (podwzgórze–przysadka–tarczyca). Podwzgórze powoduje uwalnianie hormonu TRH (hormon uwalniający tyreotropinę), który działa na przysadkę mózgową. W odpowiedzi na ten bodziec przysadka mózgową uwalnia TSH (hormon pobudzający tarczycę). TSH stymuluje tarczycę do produkcji hormonów tarczycy T₃ (trijodotyronina) i T₄ (tyroksyna), które wpływają na tkanki obwodowe. Plus oznacza działanie stymulujące, natomiast minus działanie hamujące.

Źródło: Hiller-Sturmhöfel i Bartke, 1998

Figure 1. Schematic representation of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. The hypothalamus releases thyrotropin-releasing hormone (TRH), which triggers the pituitary to release thyroid-stimulating hormone (TSH). TSH stimulates the thyroid to produce thyroid hormones T₃ (triiodothyronine) and T₄ (thyroxine), which affect peripheral tissues. Plus stands for stimulatory action, minus for inhibitory action. Source: Hiller-Sturmhöfel and Bartke, 1998

Rola hormonów tarczycy w rozrodzie i laktacji

Zwierzęta pochodzące ze strefy umiarkowanej żyją w warunkach zmieniającego się klimatu, tj. temperatury, opadów atmosferycznych i fotoperiodu. Przystosowanie tych zwierząt do różnych czynników klimatycznych polegało na ewolucji ich fizjologii oraz behawioru. Zmianom uległy takie aspekty życia jak wzrost, hibernacja, zmia-

na okrywy włosowej, migracja czy reprodukcja. Wśród wielu istniejących sygnałów informujących o zmianie sezonu zwierzęta najczęściej kierują się fotoperiodem (długością dnia). Mechanizm ten jest ściśle związany z działaniem zegara biologicznego. Uleganie wpływowi fotoperiodu wydaje się być jak najbardziej słuszne, ponieważ inne sygnały, takie jak temperatura czy opady są bardzo niestałymi wskaźnikami. Oznacza to, że wspomniane procesy adaptacyjne mogą ulec rozregulowaniu w przypadku nietypowych warunków pogodowych, np. ciepłe zimy, chłodne lata czy brak opadów jesienią. Jedynym stałym elementem wydaje się być długość dnia świetlnego, który pojawia się cyklicznie w ciągu roku (Ikegami i Yoshimura, 2017).

U ssaków fotorecepcja zachodzi jedynie za pomocą narządu wzroku. Siatkówka pochłania impuls światła, następnie szlakiem siatkówkowo-podwzgórzowym przekazuje informacje do szyszynki, w której zachodzi synteza melatoniny. Faza ciemności powoduje wzrost sekrecji tego hormonu, natomiast faza światła zmniejsza sekrecję. Zatem szyszynka jest gruczołem endokrynnym, który informuje organizm o zmianach zachodzących w środowisku zewnętrznym dotyczącym zmiany długości dnia. Owce jako zwierzęta sezonalne wykazują aktywność płciową w czasie skracającego się dnia (w okresie jesieni), wówczas układ rozrodczy ulega aktywacji pod wpływem zwiększonego wydzielania melatoniny (Misztal i in., 1996; Wilsterman i in., 2018).

Hormony tarczycy u zwierząt wpływają na procesy termoregulacji organizmu, modulują tempo przemiany materii. Odgrywają również ważną funkcję w regulacji sekrecji melatoniny, a zatem modulują procesy rozrodu i laktacji (Wilsterman i in., 2018). Badania wykazują, że TSH oraz hormony tarczycy odgrywają znaczącą rolę w kontroli sezonowości u zwierząt. Zwierzęta sezonalne potrzebują bodźca, który po okresie rozmnażania płciowego spowoduje u tych zwierząt powrót do anestrus. Taką rolę przypisuje się także m.in. hormonom tarczycy (Peeters i in., 1989). Sekrecja TSH zachodzi w *pars tuberalis* (PT) przedniego płata przysadki mózgowej. Rytm dobowe sekrecji hormonów są kontrolowane poprzez geny zegara biologicznego, a zwłaszcza geny, których aktywacja jest uwarunkowana występowaniem fazy jasnej lub ciemnej (m.in. geny *Cry*, *Bmal1*, *Per* oraz *Lock*). Aktywowanie wydzielania TSH w okresie skracania się dnia i wzrostu sekrecji melatoniny powoduje zapoczątkowanie okresu aktywności płciowej u owiec. Natomiast wzrost sekrecji hormonów tarczycowych w okresie wydłużania się dnia powoduje inaktywację gonad, czyli anestrus. Zmiany długości dnia i zarazem sezonowy rytm melatoniny modulują sekrecję TSH oraz hormonów tarczycowych, przyczyniając do funkcjonowania organizmu (Ikegami i Yoshimura, 2017). U owiec podczas zaawansowanej ciąży, czyli powyżej czwartego miesiąca, stężenie T3 i T4 było podobne jak u maciorek niepokrytych (jałowych) (Kandiel i in., 2016). Podczas fazy lutealnej występuje wzrost stężenia TSH i obserwuje się również zwiększenie stężenia T3. W przypadku T4 stężenie tego hormonu w czasie rui wzrasta, natomiast ulega obniżeniu w fazie ciała żółtego. Okazuje się, iż hormony tarczycy wpływają na owulację komórki jajowej, jak również stymulują zdolność oocytów do zapłodnienia (Błaszczuk i in., 2004).

Hormony tarczycy pełnią istotną rolę w funkcjonowaniu i rozwoju gruczołu mlekowego. Utrzymanie odpowiedniego poziomu hormonów tarczycy jest konieczne do zainicjowania i przebiegu laktacji. Zaburzenia sekrecji hormonów tarczycowych, czyli występowanie nadczynności (HyperT), jak i niedoczynności tarczycy (HypoT),

wpływają na rozwój gruczołu mlekowego oraz sekrecję i skład chemiczny mleka. Niedobór hormonów tarczycy negatywnie działa na metabolizm lipidowy zachodzący w wymieniu czy wątrobie zwierząt. W wyniku tego obserwowano mniejsze przyrosty masy ciała i zwiększoną śmiertelność potomstwa (Campo Verde Arboccó i in., 2015). Niedoczynność tarczycy powoduje zmniejszenie ilości triglicerydów w mleku, co wynika ze spowolnienia syntezy triglicerydów w wątrobie. Karmienie potomstwa ubogim w triglicerydy mlekiem powodowało mniejsze przyrosty masy ciała (Hapon i in., 2003, 2007). Samice szczurów, u których eksperymentalnie powodowano nadczynność tarczycy (HyperT), wykazywały spadek poziomu prolaktyny w 7. i 14. dniu laktacji. Zmniejszeniu uległo również stężenie progesteronu i insulinopodobnego czynnika wzrostu. Wzrost kortykosteronu i hormonu wzrostu odnotowano w 7. dniu laktacji. U potomstwa zwiększenie stężenia T4 nastąpiło w 7. i 14. dniu, a wzrost T3 dopiero w 14. dniu laktacji. Poziom oksytocyny u matek z HyperT był znacznie zmniejszony niż u szczurzyk kontrolnych. Ponadto samice z HyperT produkowały mniej mleka od matek z grupy kontrolnej (Varas i in., 2002). Według Rosato i in. (1992) podawanie szczurom egzogennej T4 przyspiesza laktogenezę oraz poród. Przeprowadzone badania wykazały, że trijodotyronina ma antagonistyczny wpływ na sekrecję prolaktyny. Dzieje się to na skutek blokowania transduktora sygnału i aktywatora transkrypcji 5a (STAT5a), który jest pośrednikiem w szlaku sygnalizacji prolaktyny w gruczole mlekowym (Campo Verde Arboccó i in., 2015).

Przeprowadzone badania wykazały, że potomstwo pozbawione tarczycy charakteryzowało się znacznym upośledzeniem oraz spowolnionym wzrostem. Ich szkielet oraz narządy rozrodcze nie były w pełni wykształcone (Vonderhaar i Greco, 1979; Morrissey i in., 2008). Wykazano, że u małych przeżuwaczy cyklicznie zachodzące zmiany w aktywności tarczycy spowodowane są stresem cieplnym otoczenia, dostępnością energii oraz sygnałem sezonowym. Badania przeprowadzone w warunkach *in vitro* wykazały, że sekrecja trijodotyroniny i tyroksyny jest zależna od długości dnia. W okresie skracania się dnia sekrecja T3, T4 była intensywniejsza niż w okresie dnia długiego. Wyniki te są dowodem, że regulacja rozmnażania u owiec jest zależna od współdziałania tych hormonów oraz procesów, na które wpływają (Kłoczek-Gorka i in., 2010).

Podsumowując, należy stwierdzić, że proces laktacji u owiec sezonalnych wymaga obecności wielu hormonów, zwłaszcza prolaktyny. Jest procesem złożonym i zależnym od warunków długości dnia, co jest związane z rocznym profilem melatoniny. Przeprowadzone dotychczas badania na owcach laktujących wykazały istotny wpływ długości dnia na sekrecję mleka i jego skład chemiczny (Molik i in., 2013). Rozpoznanie mechanizmów zapoczątkowania i utrzymania laktacji u owiec sezonalnych, a zwłaszcza poznanie roli hormonów metabolicznych w tym procesie może przyczynić się do lepszego wykorzystania potencjału ras owiec użytkowanych mlecznie w naszym kraju.

Piśmiennictwo

- Błaszczyc B., Udała J., Gaczarzewicz D. (2004). Changes in estradiol, progesterone, melatonin, prolactin and thyroxine concentrations in blood plasma of goats following induced estrus in and outside the natural breeding season. *Small Rum. Res.*, 51: 209–219.
- Ben-Jonathan N., LaPensee C.R. (2009). Prolactin and its Neuroendocrine Control. *Encyclopedia of Neuroscience*, pp. 1125–1131.
- Braun D., Schweizer U. (2018). Thyroid hormone transport and transporters. *Vitam. Horm.*, 106: 19–44.
- Bredow S., Kacsoh B., Obal F. Jr., Fang J., Krueger J.M. (1994). Increase in prolactin mRNA in the rat hypothalamus after intracerebroventricular injection of VIP or PACAP. *Brain Res.*, 660: 301–308.
- Campo Verde Arboccó F., Sasso C.V., Nasif D.L., Hapon M.B., Jahn G.A. (2015). Effect of hypothyroidism on the expression of nuclear receptors and their co-regulators in mammary gland during lactation in the rat. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 412: 26–35.
- Carvalho D.P., Dupuy C. (2017). Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 458: 6–15.
- Forsyth I.A., Gabai G., Morgan G. (1999). Spatial and temporal expression of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II and the insulin-like growth factor-I receptor in the sheep fetal mammary gland. *J. Dairy Res.*, 66: 35–44.
- Hapon M.B., Simoncini M., Via G., Jahn G.A. (2003). Effect of hypothyroidism on hormone profiles in virgin, pregnant and lactating rats, and on lactation. *Reproduction*, 126: 371–382.
- Hapon M.B., Varas S.M., Gimenez M.S., Jahn G.A. (2007). Reduction of mammary and liver lipogenesis and alteration of milk composition during lactation in rats by hypothyroidism. *Thyroid*, 17: 11–18.
- Hiller-Sturmhöfel S., Bartke A. (1998). The endocrine system: an overview. *Alcohol Health Res. World.*, 22 (3): 153–164.
- Ikegami K., Yoshimura T. (2017). The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and biological rhythms: the discovery of TSH's unexpected role using animal models. *Best Pract. Res. Clin. Endoc. Metab.*, 31: 475–485.
- Kandiel M.M.M., El-Khaiat H.M., Mahmoud K.G.M. (2016). Changes in some hematobiochemical and hormonal profile in Barki sheep with various reproductive statuses. *Small Rum. Res.*, 136: 87–95.
- Klocek-Gorka B., Szczesna M., Molik E., Zięba D.A. (2010). The interactions of season, leptin and melatonin levels with thyroid hormone secretion, using an *in vitro* approach. *Small Rum. Res.*, 91: 231–235.
- Lakhani P., Thakur A., Kumar S., Singh P. (2017). Artificial induction of lactation in bovines – scope and limitations. *Int. J. Livest. Res.*, 7: 102–112.
- Mezey E., Palkovitz M. (1982). Two-way transport in the hypothalamo-hypophyseal system. *Front. Neuroendocrinol.*, 7: 1–29.
- Misztal T., Romanowicz K., Barcikowski B. (1996). Seasonal changes of melatonin secretion in relation to the reproductive cycle in sheep. *J. Anim. Feed Sci.*, 5: 35–48.
- Molik E., Misztal T., Romanowicz K., Zięba D. (2013). Short-day and melatonin effects on milking parameters, prolactin profiles and growth-hormone secretion in lactating sheep. *Small Rum. Res.* 109:182–187.
- Morrissey A.D., Cameron A.W.N., Tilbrook A.J. (2008). Artificial lighting during winter increases milk yield in dairy ewes. *J. Dairy Sci.*, 91: 4238–4243.
- Peeters R., Buys N., Pauwels I., Kühn E.R., Decuyper E., Siau O., Van Isterdael J. (1989). Relationship between the thyroidal and gonadal axes during the estrous cycle of ewes of different breeds and ages. *Reprod. Nutr. Dev.* 29: 237–245.
- Porter T.E., Wiles C.D., Frawley L. S. (1994). Stimulation of lactotrope differentiation *in vitro* by fibroblast growth factor. *Endocrinology*, 134: 164–168.
- Rosato R.R., Gimenez M.S., Jahn G.A. (1992). Effects of chronic thyroid hormone administration on pregnancy, lactogenesis and lactation in the rat. *Acta. Endocrinol.*, 127: 547–554.
- Varas S.M., Muñoz E.M., Hapon M.B., Aguilera Merlo C.I., Gimenez M.S., Jahn G.A. (2002). Hyperthyroidism and production of precocious involution in the mammary glands of lactating rats. *Reproduction*, 124: 691–702.

- Vonderhaar B.K., Greco A.E. (1979). Lobulo-alveolar development of mouse mammary glands is regulated by thyroid hormones. *Endocrinology*, 104: 409–418.
- Wilsterman K., McGuire N.L., Calisi R.M., Bentley G.E. (2018). Seasonality: Hormones and Behavior. Reference Module in Life Sciences; cyt. za: McGuire N.L., Calisi R.M., Bentley G.E. (2010). Seasonality: Hormones and Behavior. *Encyclopedia of Animal Behavior*, pp. 108–118.

Zatwierdzono do druku 9 VII 2019

EDYTA MOLIK, ZUZANNA FLIS, MONIKA STAROŃ, KLAUDIA HELL

The role of thyroid hormones in sheep lactation

SUMMARY

Lactation, during which the young receive the necessary nutrients from milk, is extremely important in the rearing of healthy offspring. The lactation process requires proper functioning of the endocrine system, and the impact of many factors is crucial to its initiation and maintenance. The group of these compounds includes prolactin (PRL), vasoactive intestinal peptide (VIP), growth hormone (GH), thyrotropin-releasing hormone (TRH), or thyrotropin hormone (TSH). Thyroid hormones: triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4), affect the development of the mammary gland. The control of the secretion of these hormones works on the principle of negative feedback through the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. Sheep reproduce during autumn when the daylight is shortened. The transmission of light stimuli takes place through the eyes of the sheep. In response to shorter days, the pineal gland increases melatonin secretion. Under the influence of these transformations, the breeding period begins.

Key words: thyroid hormones, lactation, sheep

