



6 - 7 maja 2010 roku odbyła się:

**V Międzynarodowa  
i XLIX Międzywydziałowa  
Konferencja Naukowa  
Studentów Uczelni Medycznych  
w Katowicach - Ligocie**

**Wzięliśmy udział w Sesji Nauk Podstawowych:**

1. Immunodetekcja aromatazy w jajnikach szczurów podczas długoterminowego podawania analogów gonadoliberyny

*Aromatase immunodetection in the rat ovaries during the long-term treatment with GnRH analogs*

Karolina Smorzyk, Rafał Skowronek, Danuta Kozłowska-Rup

2. Wpływ długotrwałego podawania analogów gonadoliberyny na ekspresję receptora LH w jajniku szczura

*Influence of long-term administration of gonadoliberin's analogs on LH receptor expression in the rat ovary*

Wojciech Maruszczyk, Rafał Skowronek, Danuta Kozłowska-Rup

**oraz w Sesji Ginekologii, Położnictwa i Seksuologii:**

3. Zmiany ekspresji receptora dla gonadoliberyny w przysadce mózgowej i jajniku szczura pod wpływem długotrwałego podawania analogów GnRH

*Changes in the expression of GnRH receptor in the rat pituitary gland and ovary under the influence of a long-term GnRH analogs administration*

Karolina Kociszewska, Danuta Kozłowska-Rup

4. Zmiany stężenia hormonów przysadkowych i jajnikowych u szczurów wywołane długotrwałym podawaniem agonisty i antagonisty receptora GnRH

*Changes in the concentration of pituitary and ovarian hormones in rats caused by long-term administration of GnRH receptor' agonist and antagonist*

Rafał Skowronek, Wojciech Maruszczyk, Maria Pytlik

## Oto streszczenia naszych prac:

### Immunotekcja aromatazy w jajnikach szczurów podczas długoterminowego podawania analogów gonadoliberyny

Zakład Histologii  
Katedry Morfologii  
Wydziału Lekarskiego  
w Katowicach  
SUM w Katowicach

*Aromatase immunodetection in the rat ovaries during the long-term treatment with GnRH analogs*

Karolina K. Smorzyk, Rafał Skowronek, Danuta Kozłowska-Rup

Kierownik Jednostki: dr hab. n. med. Ryszard Wiaderkiewicz, prof. nadzw. SUM

Opiekun Koła: dr hab. n. med. Piotr Czekaj

Opiekun Pracy: dr hab. n. med. Piotr Czekaj

**Aromataza** Aromataza reprezentuje nadrodzinę cytochromów P450. Jest enzymem przekształcającym testosteron do 17- $\beta$ -estradiolu i androstenedionu do estronu. Analogi GnRH są stosowane m.in. w zapłodnieniu *in vitro* oraz leczeniu nowotworów hormonozależnych. Powodują one desensytyzację przysadki mózgowej, co może mieć wpływ na stężenie hormonów płciowych we krwi. Celem badania było zaobserwowanie zmian ekspresji aromatazy w jajniku oraz stężeń estrogenów i testosteronu w surowicy krwi, wywołanych długoterminowym podawaniem analogów GnRH oraz ocena stopnia odwracalności tych zmian. Dorosłym samicom szczurów podawano podskórnie 6  $\mu$ g/kg m.c./d dalareliny (agonista receptora GnRH) lub cetroreliksu (antagonista). Jajniki pobierano po 1, 2, 3 miesiącach podawania analogów i w różnym czasie po odstawieniu leków. Ekspresję aromatazy oznaczano immunohistochemicznie. Dodatkowo wykonano barwienie skrawków jajnikowych hematoksylina i eozyna. Stężenie 17- $\beta$ -estradiolu i testosteronu w surowicy krwi oznaczano metodą radioimmunologiczną RIA. Po długotrwałym podawaniu dalareliny, ekspresja aromatazy obniżyła się zarówno w komórkach ciałek żółtych, których liczba jednak znacznie wzrosła, jak i w warstwie ziarnistej pęcherzyków wzrastających i dojrzewających - wykazujących zahamowanie wzrostu. Po podaniu cetroreliksu ekspresja aromatazy nie wykazywała wyraźnych zmian w komórkach ziarnistych licznych pęcherzyków wzrastających i dojrzewających, natomiast uległa nasileniu w gruczole śródmiąższowym jajnika. Zmiany te były odwracalne po odstawieniu analogów. Obserwowanym zmianom ekspresji jajnikowej aromatazy nie towarzyszyły istotne wahania poziomu estrogenów i testosteronu we krwi. Analogi GnRH w różnicowany sposób modyfikują ekspresję aromatazy jajnikowej, co pośrednio wiąże się z odmiennym kierunkiem zmian strukturalnych w jajniku, jednak - przy zastosowanej dawce analogów - nie powoduje to istotnych zmian stężeń hormonów płciowych.

### Wpływ długotrwałego podawania analogów gonadoliberyny na ekspresję receptora LH w jajniku szczura

Zakład Histologii  
Katedry Morfologii  
Wydziału Lekarskiego  
w Katowicach  
SUM w Katowicach

*Influence of long-term administration of gonadoliberin's analogs on LH receptor expression in the rat ovary*

Wojciech Maruszczyk, Rafał Skowronek, Danuta Kozłowska - Rup

Kierownik Jednostki: hab. n. med. Ryszard Wiaderkiewicz, prof. nadzw. SUM

Opiekun Koła: dr hab. n. med. Piotr Czekaj

Opiekun Pracy: dr hab. n. med. Piotr Czekaj

**Analogi GnRH** Syntetyczne analogi GnRH znalazły zastosowanie w terapii takich schorzeń, jak przedwczesne pokwitanie u dzieci, nowotwory hormonozależne, endometrioza, mięśniaki macicy, czy niepłodność. Wywołują one desensytyzację przysadki mózgowej i represję osi podwzgórze-przysadka-jajnik. Jednak mechanizm działania agonistów i antagonistów receptora dla gonadoliberyny wydaje się być odmienny. Celem pracy była ocena wpływu długotrwałego podawania analogów GnRH - agonisty (dalarelina) i antagonisty (cetroreliks) receptora GnRH - na ekspresję receptora dla hormonu luteinizującego (LHR) w jajniku oraz poziom LH we krwi szczura. Badania wykonano na dorosłych samicach szczurów szczepu SPD o masie 200-220g. Zwierzęta z grup badanych otrzymywały codziennie podskórnie dalarelinę lub cetroreliks w dawce 6  $\mu$ g/kg m.c. Grupy kontrolne otrzymywały placebo. Zwierzętom pobierano jajniki po 1, 2, 3 miesiącach podawania leków oraz po 1, 2 i 4 tygodniach od ich odstawienia. Jajniki utrwalono, zatopiono w parafinie i wykonano z nich skrawki, które barwiono hematoksylina i eozyna (ocena morfologiczna) oraz immunohistochemicznie - na obecność receptora LH (ocena ekspresji). W surowicy krwi oznaczono stężenie LH metodą RIA. Przy zastosowanej dawce leków nie nastąpiły istotne zmiany stężeń LH w surowicy krwi, jednak była ona wystarczająca do wywołania w jajnikach zmian strukturalnych (przewaga ciałek żółtych - po dalarelinie oraz pęcherzyków - po cetroreliksie), a także zmian ekspresji LHR. Dalarelina spowodowała niewielki spadek ekspresji LHR w ciałkach żółtych oraz pozostała bez wyraźnego wpływu na pęcherzyki. Cetroreliks spowodował głównie wzrost ekspresji LHR w pęcherzykach dojrzających, malejący z czasem podawania leku oraz wykazał niewielki wpływ na ciałka żółte. Zmiany te częściowo ustępowały po odstawieniu leków. Zarówno agonista jak i antagonist receptoru GnRH modyfikują ekspresję receptora LH w jajniku, a kierunek tych zmian jest powiązany ze zmianami strukturalnymi wywołanymi przez analogi

## Zmiany ekspresji receptora dla gonadoliberyny w przysadce mózgowej i jajniku szczura pod wpływem długotrwałego podawania analogów GnRH

Zakład Histologii  
Katedry Morfologii  
Wydziału Lekarskiego  
w Katowicach  
SUM w Katowicach

*Changes in the expression of GnRH receptor in the rat pituitary gland and ovary under the influence of a long-term GnRH analogs administration*

Karolina Kociszewska, Danuta Kozłowska-Rup

Kierownik Jednostki: dr hab. n. med. Ryszard Wiaderkiewicz, prof.nadzw. SUM  
Opiekun Kola: dr hab. n. med. Piotr Czekaj  
Opiekun Pracy: dr hab. n. med. Piotr Czekaj

analogi GnRH

receptor GnRH

jajnik

*GnRH analogs*

*GnRH receptor*

*ovary*

Analogi gonadoliberyny są stosowane w ginekologii i onkologii. Efektem ich działania jest desensytyzacja przysadki w mechanizmie koncentracji i internalizacji receptorów. Receptor gonadoliberyny (GnRHR) występuje w przysadce mózgowej, ale może tworzyć lokalne osie hormonalne, np. w jajniku. Sugeruje się, że odmiany lokalne GnRHR biorą udział w dojrzewaniu płciowym oraz przemianach zachodzących w trakcie cyklu. Zatem zarówno oś główna, jak i osie narządowe stanowiąby punkt uchwytu działania analogów GnRH. Celem pracy była ocena ekspresji GnRHR w przysadce mózgowej i w jajniku, w warunkach długoterminowego stosowania agonisty GnRHR - dalareliny i antagonisty - cetroreliksu. Badania przeprowadzono na dorosłych samicach szczurów szczepu SPD w trakcie trzymiesięcznego stosowania analogów oraz po ich odstawieniu. Ekspresję GnRHR uwidoczniono metodami immunohistochemicznymi, natomiast zmiany morfologiczne - stosując barwienie HE. Odczyn immunohistochemiczne poddano ocenie densytometrycznej. W trakcie podawania obu analogów ekspresja GnRHR uległa obniżeniu w komórkach części gruczołowej i pośredniej przysadki. W jajniku, w trakcie stosowania dalareliny zwiększyła się liczba ciałek żółtych wykazujących ekspresję GnRHR. Po podaniu cetroreliksu wzrosła liczba pęcherzyków dojrzałych i atrezyjnych, jednakże ekspresja receptora uległa obniżeniu. Desensytyzacja przysadki w trakcie podawania cetroreliksu następowała szybciej aniżeli w przypadku dalareliny. Zmiany indukowane analogami miały charakter odwracalny. Czas powrotu do wartości kontrolnych był krótszy po odstawieniu cetroreliksu (2 tyg.), niż dalareliny (4 tyg.). Wyniki wskazują, że działanie agonisty GnRHR może prowadzić do częściowej blokady osi nadrzędnej na poziomie receptora, natomiast lokalna oś jajnikowa mogłaby dalej funkcjonować dzięki zwiększonej liczbie komórek z ekspresją GnRHR. Podczas stosowania antagonisty wyłączeniu może ulegać nie tylko oś główna, ale także narządowa oś jajnikowa.

## Zmiany stężenia hormonów przysadkowych i jajnikowych u szczurów wywołane długotrwałym podawaniem agonisty i antagonisty receptora GnRH

Zakład Histologii  
Katedry Morfologii  
Wydziału Lekarskiego  
w Katowicach  
SUM w Katowicach

*Changes in the concentration of pituitary and ovarian hormones in rats caused by long-term administration of GnRH receptor' agonist and antagonis*

Rafał Skowronek, Wojciech Maruszczyk, Maria Pytlik

Kierownik Jednostki: dr hab. med. Ryszard Wiaderkiewicz, prof. nadzw. SUM  
Opiekun Kola: dr hab. med. Piotr Czekaj  
Opiekun Pracy: dr hab. med. Piotr Czekaj

hormony gonadotropowe

hormony płciowe

analogi GnRH

*gonadotropins*

*sex hormones*

*GnRH analogs*

Analogi gonadoliberyny - powodujące desensytyzację przysadki mózgowej i zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-gonady - znajdują zastosowanie w endokrynologii ginekologicznej, medycynie reprodukcyjnej i onkologii. W praktyce klinicznej wykorzystuje się zarówno agonistów, jak i antagonistów receptora GnRH, jednak mechanizm ich działania nie jest ostatecznie wyjaśniony. Celem pracy była ocena wpływu długotrwałego podawania nowego agonisty receptora GnRH - dalareliny - i antagonisty - cetroreliksu - na stężenie hormonów gonadotropowych (FSH i LH), płciowych i hormonu wzrostu (GH) we krwi, na tle zmian strukturalnych zachodzących w jajnikach. Badanie przeprowadzono na dojrzałych samicach szczurów Sprague-Dawley, którym przez 3 miesiące podawano codziennie octan dalareliny lub octan cetroreliksu w dawce 6 µg/kg m. c. Stężenia hormonów oznaczano po 1, 2 i 3 miesiącach podawania leków oraz 7, 14 i 30 dniach po ich odstawieniu. W surowicy krwi pobranej śródsekcyjnie oznaczano metodami radioimmunologicznymi stężenie 17-β-estradolu, testosteronu, progesteronu i LH (metoda RIA) oraz FSH (metoda IRMA). Stężenie GH oznaczano metodą ELISA w osoczu krwi pobranej z naczyń ogonowych. Dodatkowo pobierano wycinki jajników, barwiono H-E i poddawano ocenie histologicznej. Zastosowane analogi wywarły odmiennie efekty morfologiczne w jajnikach. Stwierdzono istotny, przeciwny i odwracalny wpływ analogów na stężenie FSH i GH, natomiast nie zaobserwowano istotnych zmian poziomu LH i hormonów jajnikowych. Cetroreliks powodował wzrost całkowitego poziomu GH, który znalazł odzwierciedlenie we wzroście jego dobowego wydzielania. Agonista i antagonist receptora GnRH, powodując częściową desensytyzację przysadki mózgowej, odmiennie ukierunkowują zmiany morfologiczne w jajnikach oraz hormonalne w wydzielaniu przysadkowego FSH i GH, przy czym zmiany strukturalne w jajnikach nie odzwierciedlają wprost zmian stężeń hormonów przysadkowych.