

# **Wpływ niedoborowego żywienia owiec na regulacje hormonalne związane ze wzrostem i rozrodem; pośrednicząca rola neuropeptydu Y<sup>1</sup>**

*Jolanta Polkowska, Anna Wójcik-Gładysz, Marta Wańkowska*  
*Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. Jana Kielanowskiego PAN,*  
*ul. Instytucka 3, 05-110 Jabłonna*  
*e-mail: j.polkowska@ifzz.pan.pl*

**Słowa kluczowe:** niedożywienie, oś somatotropowa, oś gonadotropowa, neuropeptyd Y, owca

## **Wstęp**

Środowisko, a szczególnie dostępność pokarmu, wywiera niezwykle istotny wpływ na procesy rozwoju i rozrodu zwierząt. Jednocześnie, te dwa procesy są warunkowane genetycznie, a zatem charakterystyczne dla danego gatunku. Czynniki genetyczne i środowiskowe współdziałają ze sobą i jakiegokolwiek zmiany jednego z nich powodują zaburzenia wzrostu i rozwoju zwierząt. Charakter relacji pomiędzy poziomem żywienia a wzrostem i reprodukcją jest bardzo złożony, często niejasny i nie do końca poznany, jednakże wydaje się, że wiele z tych procesów działa poprzez mechanizmy hormonalne. Generalnie endokrynną odpowiedź na czynniki środowiskowe rozpoczyna się na poziomie ośrodkowego systemu nerwowego. Istnieją mocne dowody na obecność szlaków podwzgórzowych dla tych mechanizmów. Na pierwszym miejscu aktywowane są podwzgórzowe neuropeptydy odpowiedzialne za wzrost i reprodukcję. Następnie zmiany te modulują sekrecję odpowiednich

---

<sup>1</sup> Zespół: prof. dr hab. Jolanta POLKOWSKA, dr Anna WÓJCIK-GŁADYSZ, dr Marta WAŃKOWSKA otrzymał nagrodę naukową Wydziału Nauk Rolniczych, Leśnych i Weterynaryjnych w roku 2003 za pracę badawczą „Regulacja funkcjonowania układu gonadotropowego i somatotropowego w stanie niedożywienia organizmu u owcy” z rekomendacji Komitetu Nauk Zootechnicznych PAN na wniosek złożony przez Radę Naukową Instytutu Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. J. Kielanowskiego PAN. Wręczenie nagrody odbyło się 2 grudnia 2003 r.

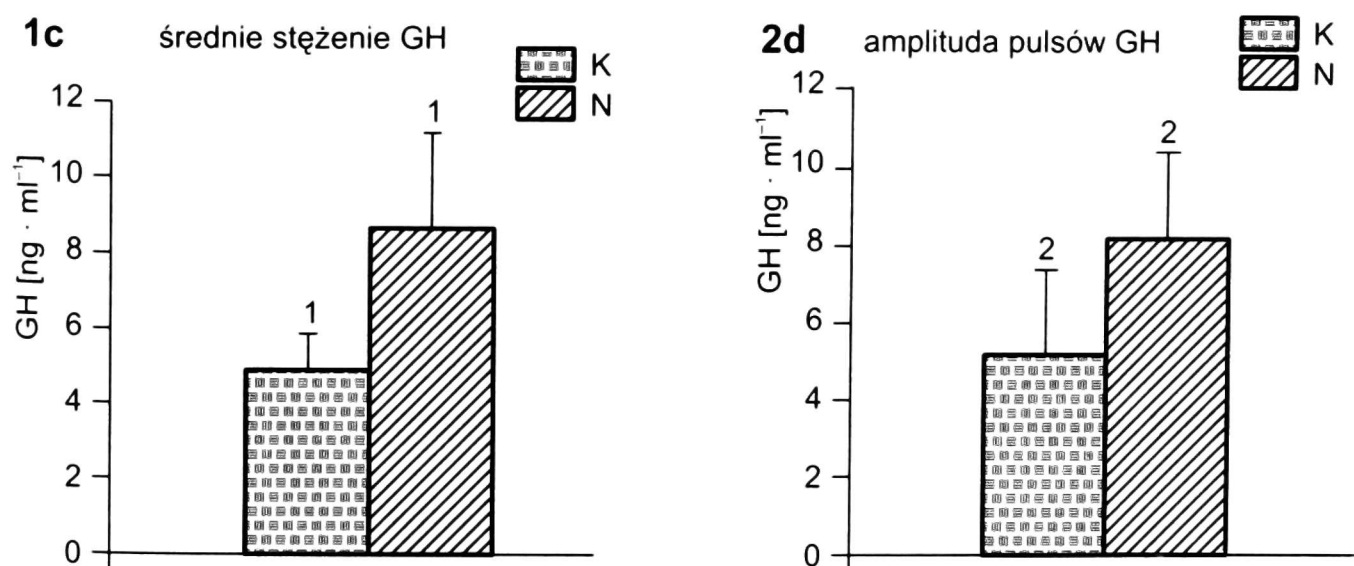
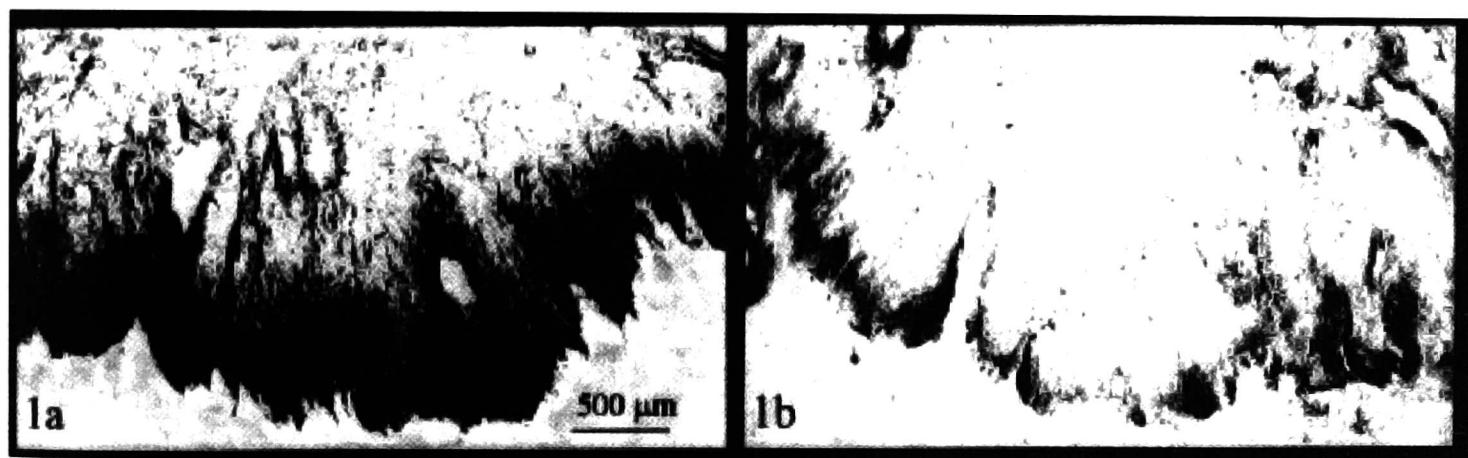
hormonów przysadkowych i ostatecznie prowokowane są odpowiedzi fizjologiczne, takie jak ograniczenie masy ciała, opóźnienie dojrzewania płciowego, czy zaburzenia cykli płciowych i owulacji. Nieprawidłowe żywienie, które może polegać na kilkudniowym głodzeniu zwierząt lub chronicznym niedożywieniu, może mieć istotny wpływ na wzrost poprzez rozregulowanie układu podwzgórzowo-przysadkowo-somatotropowego i na rozród poprzez zahamowanie aktywności sekrecyjnej układu podwzgórze-przysadka-gonady.

## **Niedożywienie a wzrost**

---

Zakłócenia w procesach somatycznego wzrostu są wywoływane najczęściej przez niedożywienie o charakterze niedoboru energii [4, 25]. Wynikają one z zaburzeń endokrynnych osi podwzgórzowo-przysadkowo-somatotropowej, która koordynuje wzrost [34, 46]. Jednym z najważniejszych hormonów wpływających na wzrost organizmu jest hormon wzrostu (GH – growth hormone), który w sposób bezpośredni lub pośredni, poprzez mediatory zwane somatomedinami (IGF – insulin growth factors), kontroluje metabolizm białek, tłuszczu i węglowodanów. GH jest wytwarzany w komórkach somatotropowych przysadki mózgowej, a jego synteza i uwalnianie są regulowane przez dwa hormony podwzgórzowe: hamujący – somatostatynę i stymulujący – czynnik uwalniający hormon wzrostu (GHRH – growth hormone – releasing hormone). Wpływ restrykcji pokarmowych na GH jest niewątpliwy, jednakże zależny od gatunku. U gryzoni obserwowano obniżenie koncentracji tego hormonu we krwi obwodowej [41, 44], natomiast u przeżuwaczy wyraźne jego podwyższenie, mimo zahamowania przyrostu masy ciała [10, 25]. To kontrowersyjne wzmocnienie sekrecji GH podczas okresu ograniczonego dostępu do pokarmu, ma na celu utrzymanie metabolicznej homeostazy, poprzez ochronę białek strukturalnych ciała lub mobilizowanie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej [48].

U owiec ograniczenia pokarmowe o charakterze niedoboru energii także wpływają na zaburzenia funkcjonowania osi somatotropowej. Długotrwałe stosowanie diety niskoenergetycznej powoduje podwyższenie poziomu GH we krwi obwodowej wraz z podwyższeniem amplitudy pulsów tego hormonu, zarówno u rosnących, jak i dorosłych owarietomizowanych owiec [10, 14, 47]. W tych warunkach żywieniowych stwierdzono również zmniejszenie zawartości GH w przysadce mózgowej oraz wzrost koncentracji mRNA dla GH [47]. W ostatnich latach stwierdzono, że sekrecja GH może być zależna od dostępności poszczególnych składników pokarmowych takich jak: glukoza, kwasy tłuszczowe i aminokwasy [18, 43]. Większość badań skupiła się na roli białka jako składnika niedoborowego w diecie. W doświadczeniach na dorosłych trykach karmionych dietą o podwyższonej ilości białka, stwierdzono obniżenie koncentracji GH we krwi obwodowej i spadek koncentracji mRNA dla GH w przysadce [8]. W badaniach przeprowadzonych w naszym laboratorium, obniżenie



**Rysunek 1.** a, b – immunoreaktywna somatostatyna zmagazynowana w zewnętrznej warstwie wyniosłości pośrodkowej podwzgórza u reprezentatywnych owiec z grup żywionych dietą kontrolną – K (a) i niedoborową białkowo – N (b) przez okres 4 miesiące. Wyraźnie zmniejszona ilość immunoreaktywnego materiału w grupie N może świadczyć o zahamowaniu sekrecji podwzgórzowej somatostatyny;

c, d – średnie stężenie hormonu wzrostu (GH) w osoczu krwi (c) oraz średnia amplituda pulsów GH (d) u owiec żywionych dietą K ( $n = 6$ ) i N ( $n = 6$ ) ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ); 1, 2  $P < 0,05$

zawartości białka w diecie rosnących jagniąt do 8% powodowało wzmocnienie aktywności sekrecyjnej komórek GH w przysadce oraz podwyższenie koncentracji GH we krwi obwodowej, spowodowane wzrostem amplitudy GH (rys. 1 c,d) [13, 34]. Okazało się również, że odpowiedź somatyczna na obniżenie białka w diecie zależy od wieku jagniąt. Istotne różnice w masie ciała i przyrostach dziennych między owcami doświadczalnymi i kontrolnymi uzyskano jedynie w doświadczeniu rozpoczętym na jagniętach 3-miesięcznych, natomiast w wypadku jagniąt 6-miesięcznych różnice te były niewielkie [13, 34]. Odpowiedź GH na restrykcje białka w diecie zależy również od rasy owcy, a więc jej genotypu. Spowodowane jest to znacznymi różnicami w ilości GH uwalnianego do krwi obwodowej u różnych typów krzyżówek hodowlanych [12]. Zmiany w sekrecji GH mogą być spowodowane zmianami w poziomie syntezy tego hormonu. Świadczą o tym wyniki doświadczeń przeprowadzonych na rosnących jagniętach żywionych dietą niedoborową pod względem energetycznym lub zawartości białka. W komórkach somatotropowych przysadki mózgowej obserwowano wzrost



aktywności sekrecyjnej, przejawiający się kilkakrotnie zwiększoną hyperplazją tych komórek [34] oraz podwyższeniem ilości mRNA dla GH [25, 46]. Mechanizm kontrolujący sekrecję GH w warunkach niedożywienia nie jest do końca poznany. Przyпуска się, że najważniejszym czynnikiem regulującym jest podwzgórzowa somatostatyna. W warunkach ograniczenia energii w pożywieniu koncentracja somatostatyny we krwi układu wrotnego przysadki u owarietomizowanych owiec była dwukrotnie niższa niż u owiec kontrolnych [46]. W warunkach długotrwałych restrykcji białkowych w diecie obserwowano zahamowanie aktywności sekrecyjnej neuronów produkujących somatostatynę w podwzgórzach, wskazujące na możliwość zahamowania jej aksoplazmatycznego przepływu, co w konsekwencji obniżało jej uwalnianie z zakończeń nerwowych wyniosłości pośredkowej (rys. 1 a, b) [13, 34]. Udział drugiego czynnika podwzgórzowego o charakterze stymulującym (GHRH) w regulacji sekrecji GH w warunkach restrykcji pokarmowych ma mniejsze znaczenie. Nie stwierdzono, aby niedożywienie energetyczne miało wpływ na uwalnianie GHRH u dorosłych owiec mimo wzrostu amplitudy pulsów GH [46]. Także egzogenny GHRH nie wpływa na sekrecję GH w tych warunkach żywieniowych [14]. Wyniki badań *in vitro* wskazują na możliwość podwyższenia wrażliwości komórek GH na działanie GHRH w warunkach obniżonego poziomu somatostatyny [32].

## **Niedożywienie a rozród**

---

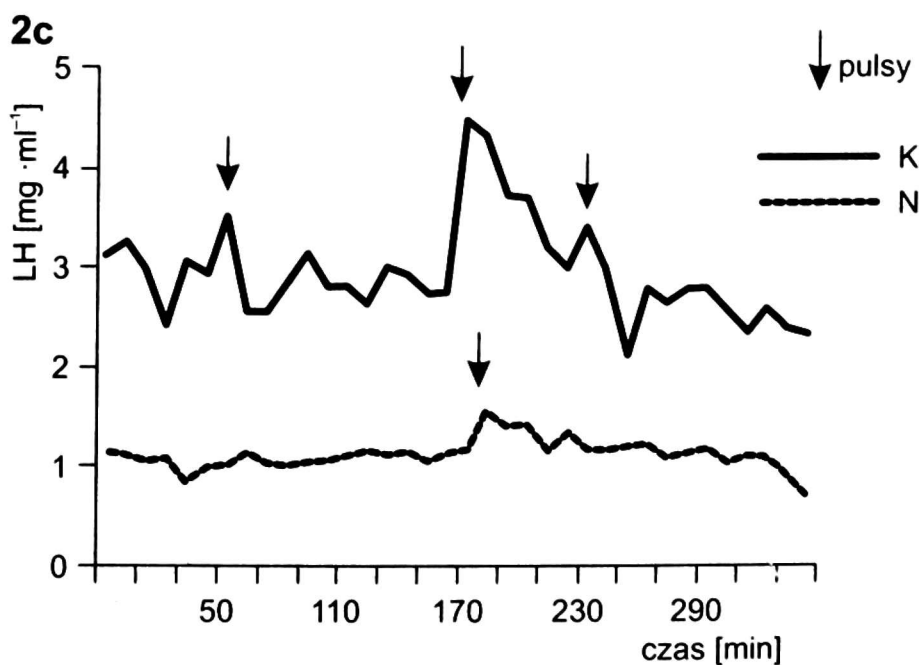
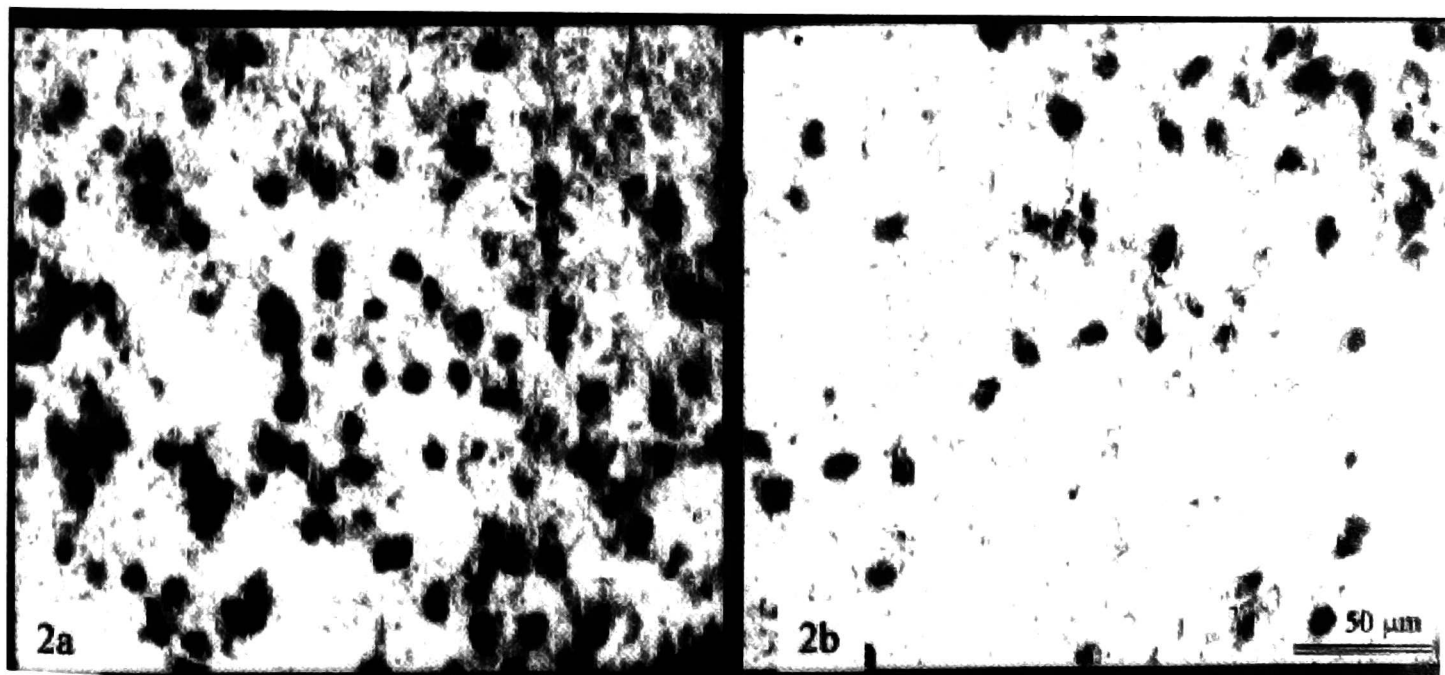
Z obserwacji prowadzonych na dzikich zwierzętach, jak również z badań na zwierzętach gospodarskich i laboratoryjnych wynika, że skutkiem niskiego poziomu odżywienia samic może być okresowa niepłodność lub wydanie mniej płodnego potomstwa. Stosowanie diet nieprawidłowych pod względem zapotrzebowania organizmu na energię, jak i na poszczególne składniki pokarmowe, prowadzi do uszkodzenia funkcji osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej, a to powoduje opóźnienie, a także zatrzymanie procesu osiągania dojrzałości płciowej w okresie wzrostu u wielu gatunków zwierząt laboratoryjnych, domowych, a także i u człowieka [2]. U dojrzałych organizmów niedożywienie lub głodzenie odbija się niekorzystnie na fizjologii samic, zwłaszcza w okresach cyklu płciowego, ciąży i laktacji [39].

Podstawowym czynnikiem regulującym funkcje rozrodcze u zwierząt jest decapeptyd gonadoliberyna (GnRH, gonadotropin hormone – releasing hormone). Hormon ten jest syntetyzowany w stosunkowo nielicznej grupie komórek neuroendokrynych, usytuowanych głównie w okolicy przedwzrostkowej przodomózgowia i uwalniany z zakończeń nerwowych wyniosłości pośredkowej w sposób pulsacyjny do krwi układu wrotnego przysadki mózgowej. GnRH stymuluje syntezę i pulsacyjne uwalnianie hormonu luteinizującego (LH) oraz w mniejszym stopniu hormonu dopęcherzykowego (FSH). Te obydwie gonadotropiny przysadkowe są włączone w regulację i produkcję hormonów gonadowych. Sieć neuronów kontrolujących sekrecję GnRH nie jest jeszcze



definitywnie określona, jednakże uważa się, że jest to tzw. końcowa wspólna droga, poprzez którą liczne czynniki wewnętrzne (np. steroidy jajnikowe) i zewnętrzne (np. fotoperiod lub stan odżywienia organizmu) wpływają na aktywność gonad [3, 6].

Niedożywienie jagniąt opóźnia termin osiągnięcia dojrzałości płciowej [10, 11], a u dojrzałych owiec przerywa lub zakłóca cykle płciowe [39]. Bezpośrednią przyczyną tego negatywnego działania jest redukcja częstotliwości pulsów LH niezbędnych do rozwoju pęcherzyków jajnikowych [11]. Najnowsze badania pokazują, że



**Rysunek 2.** a, b – reakcja hybrydyzacji z sondą mRNA dla LH $\beta$  w komórkach gonadotropowych przysadki mózgowej u dwóch reprezentatywnych owiec z grup żywionych dietą kontrolną – K (a) i niedoborową białkowo – N (b), przez okres 6 miesięcy. Wyraźnie zmniejszona ilość hybrydujących komórek i słabszy sygnał hybrydyzacyjny świadczą o zahamowaniu syntezy mRNA podjednostki  $\beta$  dla LH; c – wzór pulsacyjnego uwalniania LH w okresie 6 h u reprezentatywnych owiec żywionych dietą K i N

przyczyną obniżonej sekrecji LH jest zmniejszenie częstotliwości i amplitudy pulsów GnRH [17]. Bardziej precyzyjne badania określające rodzaj niedożywienia i czas jego trwania, a mianowicie długotrwała redukcja energii w diecie wykazały, że u dorosłych owariotomizowanych owiec obniżał się poziom mRNA dla podjednostki LH $\beta$  oraz ilość przysadkowego LH, co świadczy o zahamowaniu syntezy tego hormonu [23, 42]. Hamujący wpływ niedoboru energii w diecie na aktywność rozrodczą przeżuwaczy został dość dobrze udokumentowany [39], ze szczególnym podkreśleniem roli glukozy jako metabolicznego regulatora funkcji reprodukcyjnych [5]. Mniej wiadomo na temat roli ograniczenia w diecie innego czynnika żywieniowego, jakim jest białko. Opisano i udowodniono bezpośredni wpływ pasz bogatych w białko, takich jak łubin, na zwiększoną liczbę owulujących pęcherzyków jajnikowych i liczbę jagniąt w miocie [9, 24]. W naszych badaniach – przeprowadzonych na rosnących owcach żywionych przez okres 4 miesięcy dietą o ograniczonym poziomie białka w diecie (8%), ale o optymalnej energii – wykazaliśmy, że poziom białka w diecie jest czynnikiem wpływającym na syntezę i uwalnianie LH z komórek gonadotropowych przysadki mózgowej w okresie przed uzyskaniem dojrzałości płciowej. Jego niedobór obniżał poziom mRNA dla podjednostki  $\beta$ LH oraz zmniejszał częstotliwość i amplitudę pulsacyjnego uwalniania LH (rys. 2 a, b, c). Te zakłócenia mogą być bezpośrednią przyczyną zahamowania procesów prowadzących do pierwszego przedowulacyjnego wyrzutu LH, a więc opóźnienia wystąpienia pierwszego cyklu płciowego [35].

## **Łączniki pomiędzy żywieniem a układami hormonalnymi**

---

Pomimo generalnie dobrej znajomości zależności pomiędzy żywieniem a wzrostem i reprodukcją brak jest szczegółowej wiedzy na temat mechanizmów, poprzez które ośrodkowy układ nerwowy integruje stan odżywienia organizmu z wydzielaniem odpowiednich hormonów. Odpowiedź na podstawowe pytanie – jak pożywienie wpływa na rozwój i rozród? – zależy od znalezienia nerwowych czynników chemicznych pośredniczących w przekazie informacji pomiędzy ośrodkami odpowiedzialnymi za kondycję żywieniową organizmu, a ośrodkami kierującymi wzrostem i rozrodem. Obecne badania skupiają się przede wszystkim na związkach chemicznych pełniących funkcje neurotransmisyjne lub modulacyjne w kontroli pobierania pokarmu. Są to niektóre monoaminy i aminokwasy, ale przede wszystkim peptydy regulacyjne wytwarzane zarówno w komórkach układu pokarmowego, jak i w mózgu [26]. Wiele z nich ma swoje receptory nie tylko w mózgu czy tkankach układu pokarmowego, ale i w narządach rozrodczych m.in. w jajniku.

Jednym z kandydatów na „łącznika” pomiędzy stanem odżywienia organizmu a hormonami regulacyjnymi procesów zarówno wzrostu, jak i rozrodu jest neuropeptyd Y (NPY), 36 aminokwasowy peptyd odkryty w mózgu w 1982 r. [45]. Związek ten jest syntetyzowany w komórkach nerwowych jądra łukowatego podwzgórza i przenoszony

przez włókna nerwowe do ośrodków podwzgórza, włączonych w regulację pobierania pokarmu, takich jak jądro przykomorowe i grzbietowo-przyśrodkowe (ośrodki łaknienia) [15]. Wykazano, że NPY jest silnym endogennym związkiem włączonym w regulację pobierania pokarmu [31]. Egzogenny NPY stymuluje pobieranie pokarmu u wielu gatunków zwierząt, również gospodarczych, takich jak świnia owca czy kura [29]. NPY jako przekaźnik nerwowy tworzy z leptyną, przekaźnikiem obwodowym produkowanym przez komórki tłuszczowe, neurohormonalną pętlę zwrotną pełniącą kluczową rolę w regulacji pobierania pokarmu na poziomie ośrodkowego układu nerwowego. Leptyna informuje ośrodkowy układ nerwowy o zasobach energetycznych organizmu poprzez swoje receptory zlokalizowane na neuronach NPY [16], powodując hamowanie ekspresji NPY w jądrze łukowatym podwzgórza [40]. U owarietomizowanych owiec długotrwałe niedożywienie energetyczne wywołuje wzrost ekspresji mRNA dla NPY w jądrze łukowatym [1, 30]. Nasze ostatnie badania przeprowadzone na owcach w okresie reprodukcyjnym wykazały, że również zaniżony poziom białka w diecie powoduje zwiększenie aktywności wydzielniczej neuronów NPY w jądrach łukowatym i przykomorowym [33].

### **Rola NPY w regulacji osi somatotropowej i gonadotropowej u owcy**

---

Wpływ NPY na hormony układu podwzgórzowo-przysadkowo-somatotropowego został jak dotąd wykazany głównie w doświadczeniach wykonanych na szczurach. Dośrodkowe podanie NPY powodowało zależne od dawki obniżenie przysadkowej sekrecji GH, czemu towarzyszył spadek stężenia poziomu GH i somatomedyny C we krwi obwodowej [7]. Wydaje się, że u tego gatunku NPY działa stymulująco na uwalnianie somatostatyny z wyniosłości pośredniej, co hamuje uwalnianie GH z przysadki [38].

W jedynych jak dotąd doświadczeniach na owcach – przeprowadzonych w naszym laboratorium – wykazano, że egzogenny NPY infundowany do trzeciej komory mózgu ma stymulujący wpływ na uwalnianie GH z przysadki owcy, powodując zwiększenie koncentracji tego hormonu we krwi obwodowej, poprzez podwyższenie amplitudy pulsów. Efekt ten był silniejszy przy wyższych dawkach NPY oraz u owiec niedożywionych białkowo. Jednocześnie obserwowano zahamowanie aktywności neuronów somatostatyny w podwzgórzu, co w efekcie zmniejszało jej uwalnianie z zakończeń nerwowych w wyniosłości pośredniej [13]. Porównanie wyników tego doświadczenia z wynikami omawianymi wcześniej, dotyczącymi owiec niedożywionych białkowo wykazuje, że zarówno restrykcje białkowe, jak i egzogenny NPY mają podobny wpływ na aktywację sekrecji GH poprzez zahamowanie uwalniania podwzgórzowej somatostatyny. Pozwoliło to na sformułowanie hipotezy, że u owcy NPY mógłby być neuromodulacyjnym łącznikiem pomiędzy czynnikami żywieniowymi a osią somatotropową [13].



NPY wywiera również modulacyjny wpływ na funkcje rozrodcze organizmu, a ściślej bierze udział w ośrodkowej regulacji sekrecji przysadkowych gonadotropin, zwłaszcza u gryzoni i małp [30]. Jego udział w tych procesach nie jest jednak jednoznaczny i wydaje się zależeć od gatunku i stanu endokrynnego zwierzęcia. Dokomorowe infuzje NPY u owarietomizowanych szczurów [28], królików [22] i małp [21] powodują zahamowanie tonicznego uwalniania LH prawdopodobnie poprzez zahamowanie sekrecji GnRH. Jednakże u zwierząt, którym podawano steroidy jajnikowe, efekt był odwrotny, tzn. obserwowano stymulację uwalniania LH lub GnRH [20, 22]. Udowodniono, że u szczura NPY jest włączony w stymulację sekrecji LH, ale tylko w okresie wyrzutu przedowulacyjnego LH [13]. Wyniki badań na owcach są jeszcze bardziej kontrowersyjne i w dużym stopniu zależą od użytego modelu fizjologicznego. U samic owarietomizowanych i niedojrzałych płciowo egzogenny NPY działa hamująco na uwalnianie LH [27, 30]. Przeciwnie, u samic w okresie cyklu płciowego, iniekcje surowicy przeciwko NPY powodowały opóźnienie wystąpienia wyrzutu przedowulacyjnego LH [36]. Jednakże ta sama grupa badaczy nie obserwowała żadnych efektów infuzji NPY na uwalnianie LH, zarówno u owiec w okresie cyklu płciowego, jak i owarietomizowanych [37]. Trzeba tu zaznaczyć, że powyższe wyniki oparte są jedynie na pomiarach stężenia LH we krwi obwodowej. W doświadczeniu wykonanym w naszym laboratorium na jagniętach w okresie bliskim uzyskania dojrzałości płciowej, również nie obserwowano odpowiedzi LH we krwi obwodowej na dokomorowe infuzje NPY. Jednakże analizy immunohistochemiczne i hybrydyzacji *in situ* w przysadce tych owiec wykazały wzrost sekrecyjnej aktywności komórek-LH, polegający na podwyższeniu syntezy podjednostki  $\beta$ LH i zwiększonym magazynowaniu granul sekrecyjnych LH w komórkach. Zmiany te mogą sugerować, że u samicy owcy w okresie przedpubertalnym NPY może być włączony w mechanizm stymulujący syntezę i magazynowanie, ale nie uwalnianie LH z komórek gonadotropowych przysadki mózgowej [49]. W innym doświadczeniu, wykonanym na owcach w dwóch okresach wczesnego anestrus, obserwowano zmniejszenie aktywności immunoreaktywnego GnRH w podwzgórzu i LH w przysadce owiec w szóstym tygodniu w porównaniu z pierwszym tygodniem po zakończeniu cykli estralnych. Infuzje NPY u tych dwóch grup owiec wywierały stymulujący wpływ na uwalnianie GnRH z zakończeń nerwowych wyniosłości pośrodkowej i uwalnianie LH z przysadki do krwi obwodowej tylko u owiec w pierwszym tygodniu po zakończeniu aktywności cyklicznej jajników. Objawów tych nie obserwowano 6 tygodni później. Na podstawie tych danych przypuszcza się, że wrażliwość układu GnRH/LH na modulacyjny wpływ NPY spada w warunkach wygaszania aktywności płciowej, a więc przy obniżaniu poziomu steroidów jajnikowych [50]. Biorąc pod uwagę wcześniej omawiane wyniki, dotyczące hamującego wpływu niedoborowego żywienia na aktywność układu gonadotropowego, wydaje się, że aczkolwiek rola NPY w reprodukcji u owcy jest niewątpliwa, to trudno zaklasyfikować NPY jako łącznik między żywieniem a rozrodem, ponieważ charakter jego działania na układ rozrodczy zależy od wielu czynników.

## Podsumowanie

Zależności pomiędzy poziomem żywienia a procesami wzrostu i rozrodu u zwierząt w dużej mierze są regulowane poprzez układy endokrynne: podwzgórzowo-przysadkowo-somatotropowy i gonadotropowy. Dieta niedoborowa, zarówno pod względem energetycznym, jak i zawartości białka, powoduje u rosnących oraz u dorosłych owiec zaburzenia w uwalnianiu GH. Paradoksalne podwyższenie wydzielania tego hormonu spowodowane jest hamowaniem sekrecji podwzgórzowej somatostatyny, a efektem fizjologicznym jest zmniejszenie przyrostów dziennych i końcowej masy ciała zwierząt. Energetyczne i białkowe ograniczenia w żywieniu owiec powodują również zaburzenia w wydzielaniu hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej, zarówno u zwierząt rosnących, jak i dorosłych. Na skutek obniżenia parametrów pulsacyjnego uwalniania GnRH z podwzgórza zostaje zmniejszona synteza LH w komórkach gonadotropowych przysadki mózgowej i jego pulsacyjne uwalnianie. Odpowiedzią fizjologiczną jest zahamowanie procesów prowadzących do osiągnięcia dojrzałości płciowej u młodych zwierząt oraz zakłócenia przebiegu cykli płciowych u dojrzałych owiec. Badania na owcach podtrzymują hipotezę, że funkcję neuromodulacyjnego łącznika pomiędzy stanem odżywienia organizmu i układem somatotropowym może pełnić neuropeptyd Y, natomiast rola NPY jako łącznika między żywieniem a rozrodem wymaga dalszych badań.

## Literatura

- [1] Adam C.L., Findlay P.A., Kyle C.E., Young P., Mercer J.G. 1997. Effect of chronic food restriction on pulsatile luteinizing hormone secretion and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in castrate male sheep. *J. Endocrinol.* 152: 329–337.
- [2] Bergendahl M., Veldhuis J.D. 1995. Altered pulsatile gonadotropin signalling in nutritional deficiency. *Trends Endocrinol. Metab.* 6: 145–159.
- [3] Blache D., Tellam R., Chagas L.M., Blackberry M.A., Vercoe P.V., Martin G.B. 2000. Level of nutrition affects leptin concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in sheep. *J. Endocrinol.* 165: 625–637.
- [4] Breier B.H., Bass J.J., Butler J.H., Gluckman P.D. 1986. The somatotrophic axis in young steers: Influence of nutritional status on pulsatile release of growth hormone and circulating concentrations of insulin-like growth factor I. *J. Endocrinol.* 111: 209–215.
- [5] Bucholtz D.C., Vidwans N.M., Herbosa C.G., Schillo K.K., Foster D.L. 1996. Metabolic interfaces between growth and reproduction. V. Pulsatile luteinizing hormone secretion is dependent on glucose availability. *Endocrinology* 137: 601–607.
- [6] Cameron J.L., Helmreich D.L., Schreihof D.A. 1993. Modulation of reproductive hormone secretion by nutritional intake: stress signals versus metabolic signals. *Human Reprod.* 8 Suppl. 2: 162–167.

- [7] Catzeflis C., Pierroz D.D., Rohner-Jeanrenaud F., Rivier J.E., Sizonienko P.C., Aubert M.L. 1993. Neuropeptide Y administered chronically into the lateral ventricle profoundly inhibits both the gonadotropic and the somatotropic axis in the intact adult female rats. *Endocrinology* 132: 224–234.
- [8] Clarke I.J., Fletcher T.P., Pomares C.C., Holmes J.H.G., Dunshea F., Thomas G.B., Tilbrook A.J., Walton P.E., Galloway D.B. 1993. Effect of high-protein feed supplements on concentrations of growth hormone (GH), insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in plasma and on the amounts of GH and messenger RNA for GH in the pituitary glands of adult rams. *J. Endocrinol.* 138: 421–427.
- [9] Fletcher I.C. 1981. Effects of energy and protein intake on ovulation rate associated with the feeding of lupine grain to Merino ewes. *Austr. J. Agr. Res.* 32: 79–87.
- [10] Foster D.L., Ebling F.J.P., Micka A.F., Vannerson L.A., Bucholtz D.C., Wood R.I., Suttie J.M., Fenner D.E. 1989. Metabolic interfaces between growth and reproduction. I. Nutritional modulation of gonadotropin, prolactin and growth hormone secretion in the growth-limited female lamb. *Endocrinology* 125: 342–350.
- [11] Foster D.L., Olster D.H. 1985. Effect of restricted nutrition on puberty in the lamb: patterns of tonic luteinizing hormone (LH) secretion and competency of the LH surge system. *Endocrinology* 116: 375–381.
- [12] Gładysz A., Krejčí P., Polkowska J. 2002. Differences in the secretion pattern of growth hormone and insulin-like growth factor-I in sheep of two crossbreeds after dietary protein restriction. *J. Anim. Feed Sci.* 11: 601–610.
- [13] Gładysz A., Krejčí P., Šimunek J., Polkowska J. 2001. Effects of central infusions of neuropeptide Y on the somatotropic axis in sheep fed on two levels of protein. *Acta Neurobiol. Exp.* 61: 255–266.
- [14] Hart I.C., Chadwick P.M.E., Coert A., James S., Simmons A.D. 1985. Effect of different growth hormone-releasing factors on the concentrations of growth hormone, insulin and metabolites in the plasma of sheep maintained in positive and negative energy balance. *J. Endocrinol.* 105: 113–119.
- [15] Hazelwood R.L. 1993. From avian pancreatic polypeptide to mammalian neuropeptides: carbohydrate metabolism implications. W: Avian Endocrinology P.J.Sharp (red.). J. Endocrinol. Ltd. Bristol.: 189–199.
- [16] Houseknecht K.L., Portocarrero C.P. 1998. Leptin and its receptors. Regulators of whole-body energy homeostasis. *Endocrinology* 15: 457–475.
- [17] I'Anson H., Manning J.M., Herbosa C.G., Pelt J., Friedman C.R., Wood R.I., Bucholtz D.C., Foster D.L. 2000. Central inhibition of gonadotropin-releasing hormone secretion in the growth-restricted hypogonadotropic female sheep. *Endocrinology* 141: 520–527.
- [18] Imaki T., Shibasaki T., Masuda A., Hotta M., Ymauchi N., Demura H., Shizume K., Wakabayashi I., Ling N. 1986. The effect of glucose and free fatty acids on growth hormone (GH)-releasing factor-mediated GH secretion in rats. *Endocrinology* 118: 2390–2394.
- [19] Kalra S.P. 1993. Mandatory neuropeptide-steroid signaling for the preovulatory luteinizing hormone releasing hormone discharge. *Endocr. Rev.* 14: 507–538.
- [20] Kalra S.P., Crowley W. 1984. Norepinephrine-like effects of neuropeptide Y on the LH release in the rat. *Life Sci.* 35: 1173–1176.
- [21] Kaynard A.H., Pau K.Y.F., Hess D.L., Spies H.G. 1990. Third ventricular infusion of neuropeptide Y suppresses luteinizing hormone secretion in ovariectomized rhesus monkeys. *Endocrinology* 127: 2437–2444.



- [22] Khorram O., Pau K.Y.F., Spies H.G. 1987. Bimodal effects of neuropeptide Y on hypothalamic release of gonadotrophin-releasing hormone in conscious rabbits. *Neuroendocrinology* 45: 290–297.
- [23] Kile J.P., Alexander B.M., Moss G.E., Hallford D.M., Nett T.M. 1991. Gonadotropin-releasing hormone overrides the negative effect of reduced dietary energy on gonadotropin synthesis and secretion in ewes. *Endocrinology* 128: 843–849.
- [24] Knight T.W., Oldham C.M., Lindsay D.R. 1975. Studies in ovine infertility in agricultural regions in Western Australia: the influence of a supplement of lupins (*Lupinus augustifolius* cv. Uniwhite) at joining on the reproductive performance of ewes. *Austr. J. Agr. Res.* 26: 567–575.
- [25] Landefeld T.D., Suttie J.M. 1989. Changes in messenger ribonucleic acid concentration and plasma levels of growth hormone during the ovine estrous cycle in response to exogenous estradiol. *Endocrinology* 125: 1474.
- [26] Levine A.S., Morley J.E., Gosnell B.A., Billington C.J., Krahn D.D. 1986. Neuropeptides as regulators of consummatory behaviors. *J. Nutr.* 116: 2067–2077.
- [27] Malven P.V., Haglof S.A., Degroot H. 1992. Effects of intracerebral administration of neuropeptide Y on secretion of luteinizing hormone in ovariectomized sheep. *Brain Res. Bull.* 28: 871–875.
- [28] McDonald J.K., Lumpkin M.D., DePaolo L.V. 1989. Neuropeptide Y suppresses pulsatile secretion of luteinizing hormone in ovariectomized rats: Possible site of action. *Endocrinology* 125: 186–191.
- [29] McShane T.M., May T., Miner J.L., Keisler D.H. 1992. Central actions of neuropeptide Y may provide a neuromodulatory link between nutrition and reproduction. *Biol. Reprod.* 46: 1151–1157.
- [30] McShane T.M., Petersen S.I., McCrone S., Keisler D.H. 1993. Influence of food restriction on neuropeptide Y, proopiomelanocortin and luteinizing hormone-releasing hormone gene expression in sheep hypothalamus. *Biol. Reprod.* 49: 831–839.
- [31] Morley J.E. 1987. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr. Rev.* 8: 256–287.
- [32] Möseley W.M., Alaniz G.H.R.H., Clafin W.H., Krabill L.F. 1988. Food intake alters the serum growth hormone response to bovine growth hormone-releasing factor in meal-fed Holstein steers. *J. Endocrinol.* 117: 253–259.
- [33] Polkowska J., Gładysz A. 2001. Effect of food manipulation on the neuropeptide Y neuronal system in the diencephalon of ewes. *J. Chem. Neuroanat.* 21: 149–159.
- [34] Polkowska J., Krejčí P., Snochowski M. 1996. The long-term effect of low protein diet on the somatostatin hypothalamic neuronal system and the pituitary growth hormone cells in growing ewe. *Exp. Clin. Endocrinol. & Diabet.* 104: 59–66.
- [35] Polkowska J., Lerrant Y., Wańkowska M., Wójcik-Gładysz A., Starzec A., Counis R. 2003. The effect of dietary protein restriction on the secretion of LH and FSH in pre-pubertal female lambs. *Anim. Reprod. Sci.* 76: 53–66.
- [36] Porter D.W.F., Naylor A.M., McNeilly A.S., Lincoln D.W. 1991. Passive central administration with ant-NPY antibodies delays onset of pre-ovulatory LH surge in ewes. *J. Reprod. Fert. Abst. Ser.* 7: 61.
- [37] Porter D.W.F., Naylor A.M., McNeilly A.S., Lincoln D.W. 1993. Endocrine actions of central neuropeptide Y in the ewe: activation of the hypothalamo-pituitary adrenal axis by

- exogenous neuropeptide Y and role of endogenous neuropeptide Y in the secretion of luteinizing hormone during the oestrus cycle. *J. Neuroendocrinol.* 5: 163–174.
- [38] Rettori V., Milenkovic L., Aguila M.C., McCann S.M. 1990. Physiologically significant effect of neuropeptide Y to suppress growth hormone release by stimulating somatostatin discharge. *Endocrinology* 126: 2296–2301.
- [39] Schillo K.K. 1992. Effects of dietary energy on control of luteinizing hormone secretion in cattle and sheep. *J. Anim. Sci.* 70: 1271–1282.
- [40] Schwartz M.W., Seeley R.J., Campfield L.A., Burn P., Baskin D.G. 1996. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J. Clin. Invest.* 98: 1101–1106.
- [41] Sisk C.L., Bronson F.H. 1986. Effects of food restriction and restoration on gonadotropin and growth hormone secretion in immature male rats. *Biol. Reprod.* 35: 554.
- [42] Snyder J.L., Clapper J.A., Roberts A.J., Sanson D.W., Hamernik D.L., Moss G.E. 1999. Insulin-like growth factor-I, Insulin-Like growth factor-binding proteins, and gonadotropins in the hypothalamic-pituitary axis and serum of nutrient-restricted ewes. *Biol. Reprod.* 61: 219–224.
- [43] Tannenbaum G.S., Martin J.B., Colle E. 1976. Ultradian growth hormone rhythm in the rat: Effects of feeding hyperglycemia and insulin-induced hypoglycemia. *Endocrinology* 99: 720–727.
- [44] Tannenbaum G.S., Rorstad O., Brazeau P. 1979. Effects of prolonged food deprivation on the ultradian growth hormone rhythm and immunoreactive somatostatin tissue levels in the rat. *Endocrinology* 104: 1733–1738.
- [45] Tatemoto K., Carlquist M., Mutt V. 1982. Neuropeptide Y— a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 296: 659–660.
- [46] Thomas G.B., Cummins J.T., Francis H., Sudbury A.W., McCloud P.I., Clarke I.J. 1991. Effect of restricted feeding on the relationship between hypophysial portal concentrations of growth hormone (GH)-releasing factor and somatostatin, and jugular concentrations of GH in ovariectomized ewes. *Endocrinology* 128: 1151–1158.
- [47] Thomas G.B., Mercer J.E., Karalis T., Rao A., Cummins J.T., Clarke I.J. 1990. Effect of restricted feeding on the concentrations of growth hormone (GH), gonadotropins, and prolactin (PRL) in plasma, and on the amounts of messenger ribonucleic acid for GH, gonadotropins subunits, and PRL in the pituitary glands of adults ovariectomized ewes. *Endocrinology* 126: 1361–1367.
- [48] Vance M.L., Hartman H.L., Thorner M.O. 1992. Growth hormone and nutrition. *Hor. Res.* 38: Suppl. 1: 85–88.
- [49] Wańkowska M., Lerrant Y., Wójcik-Gładysz A., Starzec A., Counis R., Polkowska J. 2002. Intracerebroventricular infusion of neuropeptide Y up-regulates synthesis and accumulation of luteinizing hormone but not follicle stimulating hormone in the pituitary cells of prepubertal female lambs. *J. Chem. Neuroanat.* 23: 133–142.
- [50] Wójcik-Gładysz A., Misztal T., Wańkowska M., Romanowicz K., Polkowska J. 2003. Effect of central infusions of neuropeptide Y on GnRH/LH axis in ewes during the early anoestrous period. *Reprod. Biol.* 3: 29–46.

## **Effects of malnutrition on regulation of the hypothalamo-pituitary-somatotrophic and -gonadotrophic axes in sheep**

---

**Key words:** undernutrition, somatotrophic axis, gonadotrophic axis, neuropeptide Y, sheep

### Summary

The relationship between nutrition level and processes of growth and reproduction in animals are generally regulated by two endocrine systems: hypothalamo-pituitary somatotrophic and/or gonadotrophic axes. Diets deficient in energy and protein, elicit disturbances in the growth hormone secretion both in growing and mature sheep. Paradoxical enhancing the concentration of this hormone and parameters of its pulsatile release are due to suppression of the hypothalamic somatostatin and result in diminishing of the daily body gains and final body weight. The energetic and protein restrictions in sheep nutrition elicit also the disturbances in hypothalamo-pituitary-gonadotrophic axis in adult and growing sheep. The LH synthesis in pituitary cells and its pulsatile release to circulating blood are being reduced due to lowering of the parameters of pulsatile GnRH release of from the hypothalamus. In physiological response, the suppression of processes leading to the puberty in lambs and disturbances in course of the oestrus cycle in mature sheep, are observed. The study performed on sheep confirm the hypothesis that the neuropeptide Y could be a neuromodulatory link between animal nutrition and growth. However, the role of neuropeptide Y as a neuromodulatory interface between nutrition and reproduction needs the further elucidation.