

PRACA POGLĄDOWA

Wpływ tyreoliberyny na ośrodkową regulację układu krążenia

Influence of thyroliberin on central cardiovascular regulation

Karolina Walas, Jerzy Jochem

STRESZCZENIE

Tyreoliberyna (*thyrotropin releasing hormone* – TRH) to tripeptyd syntetyzowany głównie w jądrze przykomorowym podwzgórza. Jest składową osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, w której nasila procesy syntezy i wydzielania hormonu tyreotropowego. Wpływa także na uwalnianie innych hormonów (prolaktyna, wazopresyna) i neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym (noradrenalina i adrenalina). Działając jako neuromodulator, TRH wpływa na wiele funkcji ośrodkowego układu nerwowego. W pracy przedstawiono współzależności między układem tyreoliberynergicznym a innymi układami neuronalnymi, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia THR w ośrodkowej regulacji układu krążenia. Zwrócono uwagę na różnice w działaniu TRH w stanach normotensji, hipertensji oraz hipotensji.

SŁOWA KLUCZOWE

tyreoliberyna, układ krążenia, ośrodkowy układ nerwowy

ABSTRACT

Thyroliberin (*thyrotropin releasing hormone* – TRH) is a tripeptide synthesized mainly in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. It is a component of the hypothalamic–pituitary–thyroid axis, in which it intensifies the synthesis and secretion of the thyroid stimulating hormone. It also regulates the release of other hormones (prolactin, vasopressin) and neurotransmitters in the central nervous system (noradrenaline and adrenaline). Acting as a neuromodulator, TRH affects many functions of the central nervous system. In the present review, we demonstrate interactions between the thyroliberinergic system and other neuronal systems, especially the role of TRH in the central cardiovascular regulation. The differences between TRH-induced effects in normotension, hypertension and hypotension have been presented.

KEY WORDS

thyroliberin, cardiovascular system, central nervous system

Katedra i Zakład
Podstawowych Nauk Medycznych
Wydziału Zdrowia Publicznego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Jochem
Katedra i Zakład
Podstawowych Nauk Medycznych
Wydziału Zdrowia Publicznego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
ul. Piekarska 18
41-902 Bytom
tel. +48 32 397 65 42
fax +48 32 397 65 37
e-mail: jjochem@poczta.onet.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2012, 66, 5, 87–92
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

Tabela I. Funkcje TRH w ośrodkowym układzie nerwowym

Table I. TRH functions in central nervous system

Ośrodkowy efekt działania TRH	Piśmiennictwo
Hamowanie ośrodka głodu i pragnienia	[1]
Wywoływanie hipertermii	[6]
Regulacja rytmów okołodobowych	[6]
Działanie analeptyczne	[7]
Wpływ na regulację nastroju	[8]
Ośrodkowy efekt działania TRH	Piśmiennictwo
Ułatwienie uczenia się i zapamiętywania	[9]
Wpływ na ośrodkową regulację czynności układu pokarmowego (stymulacja wydzielania soku żołądkowego, regulacja metabolizmu glukozy)	[6]
Pobudzenie aktywności kompleksu sercowo-naczynioruchowego w pniu mózgu	[6]
Pobudzenie aktywności ośrodka oddechowego	[6]
Wpływ na czynność układu piramidowego i pozapiramidowego	[10]

podobnie związany z pobudzeniem ośrodków układu współczulnego, czego następstwem jest aktywacja odpowiednio receptorów β_1 -adrenergicznych w sercu oraz α_1 -adrenergicznych w naczyniach oporowych [14]. Według Nurminen i wsp. [15], wpływ pobudzający TRH na układ współczulny odbywa się za pośrednictwem ośrodkowego układu noradrenergicznego i serotonergicznego. W innych pracach wykazano natomiast, że wzrost ciśnienia tętniczego krwi u normotensyjnych szczurów po podaniu TRH jest następstwem pobudzenia neuronów cholinergicznym w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [16].

Badania przeprowadzone u szczurów z samodzielnym nadciśnieniem tętniczym (SHR) potwierdziły, że w ośrodkowej regulacji ciśnienia tętniczego krwi uczestniczy TRH [17,18, 19]. Po zablokowaniu ekspresji genu dla TRH w wyniku wykorzystania fragmentów komplementarnych do regionu określonego genu wykazano, iż zahamowanie wytwarzania TRH skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi u szczurów SHR, pozostając bez wpływu na ten parametr u normotensyjnych szczurów szczepu Wistar-Kyoto. Oligonukleotydową sekwencję (M23643) odpowiadającą kodonowi inicjacji translacji genu *pre-TRH* zaprojektowano, opierając się na bazie danych NCBI (National Center for Biological Information). Opisany wpływ TRH na regulację ciśnienia krwi wydaje się niezależny od klasycznej, endokrynnej funkcji peptydu w osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, a raczej

związany z działaniem układu renina–angiotensyna. Wykazano mianowicie, że po zablokowaniu ekspresji genu *pre-TRH* dochodzi do obniżenia stężenia angiotensyny II w osoczu u SHR, natomiast w grupie kontrolnej parametr ten nie ulega zmianom [17,18]. Po zastosowaniu innej metody wyciszenia genu prekursorowego TRH poprzez ośrodkowe podanie SiRNA (*small interfering RNA*) wykazano, iż zahamowanie syntezy TRH prowadzi do normalizacji ciśnienia tętniczego krwi u myszy [19].

Uzyskane wyniki pozwoliły na postawienie hipotezy dotyczącej współzależności leptyna–TRH, jako mechanizmu uczestniczącego w rozwoju nadciśnienia tętniczego [19]. Zgodnie z tą teorią, leptyna indukuje wzrost ciśnienia tętniczego poprzez pobudzenie syntezy i wydzielania TRH, która z kolei aktywuje układ współczulny [14,20].

García i wsp. [21] dokonali analizy molekularnej ludzkiego genu TRHR (*thyrotropin releasing hormone receptor*). Przeprowadzone badania pozwoliły autorom udokumentować zależność między mutacją punktową w genie TRHR a występowaniem nadciśnienia tętniczego. Doniesienie to wskazuje, iż wysokie ciśnienie krwi jest konsekwencją transwersji (G → C) w ściśle określonej pozycji regionu promotorowego receptora TRH (-221bp).

Według najnowszych badań doświadczalnych, u szczurów z uwarunkowanym genetycznie nadciśnieniem (szczep T2D Goto-Kakizaki) ośrodkowo działająca TRH wywołuje silniejszą reakcję presyjną niż u szczurów normo-

tensyjnych [22]. Ponadto towarzyszy temu zwiększenie wskaźnika występowania nagłej śmierci sercowej. Mechanizm obserwowanych zjawisk wynika z silnego pobudzenia układu współczulnego i układu renina–angiotensyna, co prowadzi do nasilenia stresu oksydacyjnego w tkankach obwodowych, w tym w mięśniu sercowym [22].

WPLYW TRH NA OŚRODKOWĄ REGULACJĘ CIŚNIENIA W STANIE HIPOTENSJI

Tyreoliberyna wywołuje efekt presyjny z poprawą współczynników przeżycia w wielu doświadczalnych modelach wstrząsu endotoksycznego, anafilaktycznego, rdzeniowego i krwotocznego. Efekty działania TRH we wstrząsie krwotocznym zebrano w tabeli II.

do zapoczątkowania II fazy reakcji hemodynamicznej układu krążenia na narastającą hipowolemię (faza hamowania aktywności układu współczulnego) [28].

Za początek fazy dekompensacji układu krążenia przyjmuje się moment zmniejszenia pojemności minutowej serca do wartości krytycznej 50–60%, co występuje po utracie około 30–40% całkowitej objętości krwi. Podczas fazy tej dochodzi do gwałtownego spadku ciśnienia tętniczego oraz częstości rytmu serca [29]. Nie stwierdzono natomiast wpływu TRH na gęstość i działanie receptorów opioidowych κ [29,30]. W reakcji presyjnej wywoływanej przez TRH we wstrząsie krwotocznym ważną rolę odgrywają również ośrodkowe receptory muskarynowe. Zablokowanie receptorów M_1 , M_2 , M_3

Tabela II. Efekty działania TRH w stanie wstrząsu krwotocznego
Table II. TRH-induced effects in haemorrhagic shock

Działanie	Piśmiennictwo
Wzrost ciśnienia tętniczego krwi, tętna i funkcji oddechowych	[23]
Wzrost objętości krwi krążącej	[23]
Zwiększenie p_{O_2} , p_{CO_2} , S_{O_2} krwi żyłnej	[13]
Normalizacja pH krwi żyłnej i tętnicznej	[13]
Wzrost wrażliwości receptorów dopaminowych na działanie endogennych amin katecholowych	[24]
Wzrost wrażliwości receptorów β -adrenergicznych na działanie endogennych amin katecholowych	[25]
Zmniejszenie gęstości receptorów opioidowych δ w tylnej pośrodkowej części rdzenia przedłużonego	[26]

We wstrząsie krwotocznym po podaniu TRH dochodzi do mobilizacji krwi ze zbiorników w części żyłnej układu krążenia, co w konsekwencji prowadzi do odwracalności pierwotnie nieodwracalnego wstrząsu [13,23]. Tyreoliberyna, jako czynnik skuteczny w resuscytacji we wstrząsie krwotocznym, może być więc istotna w początkowej fazie leczenia, tj. do czasu uzyskania dostępu do substytutów krwi bądź osocza [23]. Badania Liu i wsp. [26,27] dowodzą, że TRH podawana dożylnie wywołuje wzrost średniego ciśnienia tętniczego krwi oraz spadek maksymalnej zdolności wiązania receptorów opioidowych typu δ w obszarze depresyjnym CMM (*caudal midline medulla*). Ma to istotne znaczenie, ponieważ pobudzenie receptorów opioidowych typu δ_1 w pniu mózgu prowadzi

po dootrzewnowym podaniu siarczanu atropiny hamuje efekt resuscytacyjny TRH we wstrząsie krwotocznym [31].

Ważną rolę w działaniu TRH w stanie hipotensji odgrywać również mogą współzależności z ośrodkowym układem histaminergicznym. Neurony histaminergiczne skupione są w obrębie jąder guzowo-suteczkwatych (TNM) podwzgórza, skąd wysyłają liczne włókna drogami wstępującymi i zstępującymi do szeregu obszarów ośrodkowego układu nerwowego [32]. W wielu wcześniejszych badaniach wykazano jednoznacznie, że pobudzenie ośrodkowego układu histaminergicznego prowadzi do długotrwałej reakcji presyjnej, ze zwiększeniem częstości rytmu serca i obwodowego oporu naczyniowego oraz wzrostu wskaźnika

- pressor effect. *Hypertension* 2002; 39: 491–495.
21. García S.I., Porto P.I., Dieuzeide G. i wsp. Thyrotropin-releasing hormone receptor (TRHR) gene is associated with essential hypertension. *Hypertension* 2001; 38: 683–687.
22. Yang H., Nyby M.D., Ao Y. i wsp. Role of brainstem thyrotropin-releasing hormone-triggered sympathetic overactivation in cardiovascular mortality in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Hypertens. Res.* 2012; 35: 157–165.
23. Tagliavini S., Bazzani C., Bertolini E., Bertolini A., Guarini S. TRH reverses the ECG and EEG ischemic changes induced by massive hemorrhage in rats. *Life Sci.* 1991; 49: 1815–1821.
24. Zheng D., Chen H.S., Hu D.Y. Action of thyrotropin-releasing hormone in experimental hemorrhagic shock-cardiovascular mechanism. *J. Tongji Med. Univ.* 1990; 10: 187–192.
25. Zheng D., Chen H.S., Hu D.Y. Cardiovascular mechanisms of thyrotropin-releasing hormone against experimental hemorrhagic shock. *Circ. Shock* 1992; 36: 169–173.
26. Liu L.M., Hu D.Y., Chen H.S., Lu R.Q., Yan W. The importance of delta and kappa opioid receptors in the property of thyrotropin-releasing hormone against hemorrhagic shock. *Shock* 1997; 7: 60–64.
27. Liu L., Chen H., Hu D., Lu R., Chen Y., Dan F. Opioid receptors associated with cardiovascular depressing following traumatic hemorrhagic shock in rats. *Chin. J. Traumatol.* 1999; 2: 48–52.
28. Frithiof R., Eriksson S., Rundgren M. Central inhibition of opioid receptor subtypes and its effect on haemorrhagic hypotension in conscious sheep. *Acta Physiol.* 2007; 191: 25–34.
29. Evans R.G., Ventura S., Dampney R.A., Ludbrook J. Neural mechanisms in the cardiovascular responses to acute central hypovolaemia. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001; 28: 479–487.
30. Jochem J., Joško J., Gwóźdź B. Endogenous opioid peptides in haemorrhagic shock – central cardiovascular regulation. *Med. Sci. Monit.* 2001; 7: 545–549.
31. Vergoni A.V., Marrama D., Guarini S. i wsp. Afferent vagal fibres and central cholinergic mechanisms are involved in the TRH-induced reversal of haemorrhagic shock. *Pharmacol. Res.* 1991; 23: 271–278.
32. Jochem J. Endogenous central histamine-induced reversal of critical hemorrhagic hypotension in rats – studies with L-histidine. *Shock* 2003; 20: 332–337.
33. Jochem J. Endogenous central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats – studies with N-methyltransferase inhibitor SKF 91488. *Inflamm. Res.* 2002; 51: 551–556.
34. Jochem J. Involvement of the sympathetic nervous system in the reversal of critical haemorrhagic hypotension by endogenous central histamine in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2004; 369: 418–427.
35. Jochem J. Involvement of the renin-angiotensin system in central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2004; 55: 39–55.
36. Jochem J. Involvement of arginine vasopressin in endogenous central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *Inflamm. Res.* 2004; 53: 269–276.
37. Jochem J. Involvement of proopiomelanocortin-derived peptides in endogenous central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2004; 55: 57–71.
38. Yalcin M., Savci V., Jochem J. Involvement of the cholinergic system in the central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 60: 133–137.
39. Jochem J., Żwirska-Korczała K. Interactions between the histaminergic and opioidergic systems in the central cardiovascular regulation – haemodynamic studies. *Inflamm. Res.* 2004; 53: S63–S64.
40. Jochem J. Central histamine-induced reversal of haemorrhagic shock in rats – a comparison with the pressor effect of peripheral adrenergic receptor stimulation. *Inflamm. Res.* 2003; 52: S41–S42.
41. Jochem J., Żak A., Rybczyk R., Irman-Florjanc T. Interactions between the serotonergic and histaminergic systems in the central cardiovascular regulation in haemorrhage-shocked rats: involvement of 5-HT(1A) receptors. *Inflamm. Res.* 2009; 58: 38–40.
42. Parmentier R., Kolbaev S., Klyuch B.P. i wsp. Excitation of histaminergic tubero-mammillary neurons by thyrotropin-releasing hormone. *J. Neurosci.* 2009; 29: 4471–4483.