

Oxid dusnatý v hypotalamo-hypofyzární regulaci – I. Fyziologie

Maruna P.

Ústav patologické fyziologie 1. LF UK Praha

SOUHRN

Cíl: Vysvětlit úlohu oxidu dusnatého v regulaci hypotalamo-hypofyzární hormonální osy za fyziologických podmínek.

Typ studie: Souhrnný článek.

Název a sídlo pracoviště: Ústav patologické fyziologie 1. LF UK v Praze.

Závěr: V hypotalamických jádrech, zejména v *nucleus supraopticus* a *nucleus paraventricularis*, stejně tak jako v adenohipofýze, je hojně zastoupena syntéza oxidu dusnatého v indukovatelné i konstitutivní formě. Její produkt, oxid dusnatý, je zapojen do kontroly exprese a uvolnění peptidových působků kortikoliberinu, gonadoliberinu, vazopresinu a oxytocinu. Méně zřejmá je úloha NO v regulaci tvorby prolaktinu, luteinizačního hormonu a růstového hormonu. NO rovněž mediuje některé cílové efekty hormonů, především orgánově specifický vazodilatační efekt vazopresinu, nebo naopak antagonizuje efekty hypofyzárních působků.

Klíčová slova: cyklický guanosinmonofosfát, hypofýza, hypotalamus, oxid dusnatý, syntéza oxidu dusnatého.

SUMMARY

Maruna P. Nitric oxide in hypothalamic-pituitary regulation I. Physiology

Objective: To explain a role of nitric oxide synthesis in physiological regulation of hypothalamic-pituitary hormonal axis.

Design: Review article.

Settings: Department of Pathological Physiology, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague.

Conclusion: Both inducible and constitutive nitric oxide synthase is expressed in hypothalamic nuclei (mainly in nucleus supraopticus and paraventricularis) and in adenohipophysis, too. Its product, nitric oxide, is involved in both expression and release control of hormones as corticotropin-releasing hormone, gonadotropin-releasing hormone, vasopressin, and oxytocin. The role of NO in prolactin, luteinizing and growth hormone regulation is less clear. On a peripheral level, NO can both mediate or antagonize some hormonal effects, e. g. organ specific vasodilatory effect of vasopressin.

Key words: cyclic guanosine monophosphate, hypothalamus, nitric oxide, nitric oxide synthase, pituitary gland.

Úvod

Účinky oxidu dusnatého (NO), mediátoru, který je tvořen trojicí izoenzymů v řadě buněčných typů, ovlivňují fyziologické děje různých tělních systémů. NO zasahuje do protinfekční a protinádorové imunity, reguluje apoptózu, uplatňuje se jako silný vazodilatátor i jako neurotransmiter centrálního i periferního nervového systému. Poněkud stranou zájmu zůstává jeho role v endokrinním systému. Postavení NO je zde za fyziologických podmínek méně nápadné; NO není pro jeho funkci esenciální, spíše moduluje, umožňuje jemné nastavení a vyvážení systému zpětných vazeb a buněčných interakcí [14]. Složitost těchto jevů lze dobře ilustrovat na příkladu hypotalamo-hypofyzární osy. Zatím je předčasné hledat praktické uplatnění těchto poznatků. Experimentální výsledky si navíc často protičeří, efekty vysokých a nízkých dávek NO mohou být opačné a do účinků NO zasahují další autokrinní a parakrinní faktory.

Tvorba a mechanismus účinku NO

Mechanismus syntézy NO byl již podrobně popsán na jiných místech. V článku jsou proto pouze údaje, které mají přímý vztah k endokrinologické problematice. NO je produktem syntéz NO (NOS) – hemoproteinů typu cytochromu P450, katalyzujících oxidaci L-argininu na NO a L-citrullin. Jsou známy 3 izoformy NOS, lišící se tkáňovou distribucí a regulací aktivity. Některé

buněčné typy včetně buněk adenohipofýzy exprimují současně různé izoenzymy NOS.

Konstitutivní formy (NOS I. typu), tj. neuronální (nNOS) a endoteliální (eNOS), převažují např. v mozku, endotelu a v ledvinách. Jsou aktivovány kalmodulinem, jehož reverzibilní vazba na NOS závisí na koncentraci kalcia.

Indukovatelná forma (NOS II. typu, iNOS) je přítomna v makrofázích, hepatocytech a v řadě dalších tkání včetně adenohipofýzy. iNOS váže kalmodulin pevně a je exprimována po stimulaci zánětlivými agens a cytokiny.

NO je mediátor s biologickým poločasem několika sekund. Tato vlastnost ho předurčuje do úlohy parakrinního a autokrinního regulátoru. NO interaguje s hemovými skupinami různých hemoproteinů, především enzymů, které zodpovídají za výsledné intracelulární děje. Hem slouží jako receptor NO a současně jako převodní mechanismus signálu:

1. **Cytosolová guanylátcykláza** indukuje syntézu cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) a zprostředkovává většinu orgánově specifických účinků NO. V hypotalamu a hypofýze se ale uplatňuje méně. Molekula enzymu vytváří heterodimér, obě její podjednotky mají katalytickou doménu obsahující hem.
2. **Prostaglandin G/H syntéza** (cyklooxygenáza) se uplatní pouze při vysokých koncentracích NO. Její produkt prostaglandin E₂ (PGE₂) (kromě dalších funkcí) stimuluje aktivaci adenylátcyklázy tvorbu cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) jako druhého posla NO.

3. **Lipooxygenáza** a tvorba leukotrienů.
4. **Cytochromy P₄₅₀** – vazbou na jejich hemové skupiny NO přímo inhibuje jak jaterní formy, tak i enzymy steroidogeneze.
5. **NOS** – ultrakrátkou zpětnou vazbou je inhibována novotvořený NO.

NO v hypotalamo-hypofyzární regulaci

V hypotalamu i adenohipofýze je exprimována jak indukovatelná, tak i konstitutivní forma NOS. NO zde hraje roli modulačního faktoru zasahujícího do syntézy většiny zde tvořených působků, a to jak za fyziologických podmínek, tak i v některých patologických situacích. Následující text shrnuje současné experimentální poznatky o postavení NO v hypotalamo-hypofyzárních regulacích. Jejich stručný přehled nabízí tabulka 1.

Table 1. NO hormone interactions on both hypothalamic and pituitary levels

Hormone	NO influence on hormone synthesis	Hormone influence on NOS
CRH	+	
ACTH	+	-
LHRH	+	
oxytocin	-	+
vasopressin	+	+
prolactin	-	
LH	- ?	+ ?
FSH	?	
GHRH	+	+
GH	+/-*	

+ ... stimulation, - ... inhibition

*)Dose dependent effect.

Luteinizační hormon uvolňující hormon (LHRH)

Nitroergní neurony (neurony tvořící NO) jsou lokalizovány v *eminentia mediana* v těsné blízkosti zakončení LHRH neuronů.

Jestliže první poznatky z experimentů *in vitro* ukázaly na inhibiční úlohu NO v produkci LHRH, pak novější práce ve vzájemné shodě prokazují stimulační efekt. NO zprostředkovává pulzní preovulační vzestup LHRH indukovaný noradrenalinem [28], tj. α_1 -adrenergními receptory, a oxytocinem [16]. Efekt NO je podobně jako u CRH zprostředkován především cyklooxygenázovou cestou. Podobně NO mediuje i stimulační efekt dalších působků na tvorbu LHRH včetně estrogenů [15, 17] a melatoninu [12].

Dříve se soudilo, že bazální sekrece LHRH není NO ovlivňována. Až roku 2002 prokázali Barnes et al. [2], že při dlouhodobém vyrazení tvorby NO (Barnes použil inhibitor NOS N-nitro-L-arginin na myším modelu) dochází k útlumu tvorby LHRH, LH i FSH. Ukazuje se tedy, že NO má jednak tonický stimulační efekt na tvorbu

bu LHRH za klidových podmínek, jednak zprostředkovává stimulační působení jiných mediátorů na LHRH neurony.

Účast NO byla prokázána i v komplexním mechanismu, kterým endogenní opioidy inhibují tvorbu LHRH v hypotalamu.

Úloha NO se předpokládala i ve zprostředkování inhibičního vlivu alkoholu na osu LHRH-LH-pohlavní hormony. Výsledky studií z konce 90. let byly ale negativní – alkohol neovlivňuje hypofyzární NOS, NO aktivitu. NO se zřejmě ve vztahu mezi alkoholem a pohlavními hormony uplatňuje, ale pouze na periferní úrovni.

Oxytocin

Neurosekreční buňky *nucleus supraopticus* exprimují geny klasických hormonů – oxytocinu a vazopresinu – ale také geny řady dalších fyziologicky aktivních substancí, např. neuropeptidů, jejich receptorů a rovněž nNOS [33]. NOS aktivitu vykazuje u potkana asi 40 % neuronů *nucleus supraopticus*; jejich největší zastoupení je v centrální a dorzální části jádra. Zhruba polovina z těchto neuronů vedle NOS současně exprimuje vazopresin a druhá polovina oxytocin [19]. U člověka je přítomná aktivita NOS v *nucleus supraopticus* jen minimální a NOS je soustředěna především do *nucleus paraventricularis*. Imunochemicky byla NOS v paraventriculárních a supraoptických jádrech lokalizována především do neuronů tvořících oxytocin a méně do neuronů produkujících vazopresin. Někteří autoři proto předpokládají, že NO je autoregulátorem produkce oxytocinu a parakrinním regulátorem sekrece vazopresinu.

Hlavním regulátorem exprese NOS v supraoptickém jádře jsou osmotické stimuly [29], ale uplatňují se i nociceptivní a další podněty. Bylo potvrzeno kolísání aktivity NOS v závislosti na reprodukčním cyklu [23] i dramatický pokles NOS v závěrečné fázi těhotenství [30]. U samců potkana bylo potvrzeno, že produkce NO v jádrech hypotalamu stoupá s věkem [8].

NO nemá vliv na bazální sekreci oxytocinu, inhibuje ale osmoticky stimulovanou sekreci oxytocinu při dehydrataci nebo chronické solné zátěži [31]. NO rovněž inhibuje vzestup hladiny oxytocinu vyvolaný hypoglykemií.

Potvrzuje se, že i řada periferních účinků oxytocinu je zprostředkována NO. Platí to např. pro vazodilatační efekt oxytocinu v nitrolební cirkulaci, pro erektilní aktivitu oxytocinu nebo pro jeho negativně inotropní a negativně chronotropní efekt v převodním systému srdečním. Naopak kontrakce děložní svaloviny navozená oxytocinem je NO účinně inhibována [4]. Zajímavé je, že tento efekt NO na děložní svalovinu není závislý na cGMP, ale zřejmě na Ca^{2+} zprostředkované aktivaci K^+ kanálů.

Antidiuretický hormon (vazopresin, ADH)

Podobně jako v případě oxytocinu, inhibuje NO vzestup ADH navozený zánětlivými nebo jinými stimulačními podněty (endotoxin, dehydratace, endothelin) [9, 31]. Starší práce, které ukázaly na stimulační efekt NO v produkci ADH [24], jsou nyní zpochybňovány. Bazální sekrece ADH přitom není NO ovlivněna [11].

Na periférii je NO mediátorem orgánově specifického vazodilatačního působení ADH, které je zprostředkováno V_2 -receptory. V ledvinách a dalších tkáních je ale vazodilatační účinek V_2 -receptorů převážen výraznějším vazokonstrikčním efektem, který závisí na aktivaci V_1 -receptorů.

In vivo i *in vitro* byl prokázán natriuretický a diuretický efekt NO v ledvině. NO antagonizuje antidiuretický efekt ADH ve sběrných kanálcích ledviny. NO inhibuje ADH stimulovanou vodní reabsorpci, ale také absorpci sodíku [20], zatímco (alespoň *in vitro*) ADH přes vzestup intracelulárního kalcia stimuluje produkci NO ve sběracích kanálcích [18]. Předpokládá se – dosavadní výsledky jsou však značně rozporné – že diuretický a natriuretický účinek NO je podporován i jeho účinkem v proximálním a distálním tubulu nefronu.

Kortikotropin uvolňující hormon (CRH) a adrenokortikotropní hormon (ACTH)

Úloha NO v modulaci stresové kortikoidní osy bude blíže popsána v samostatné části.

Prolaktin

V buňkách adenohypofýzy tvořících prolaktin nebyla prokázána přítomnost NOS. Nicméně podle Thease [32] i dalších autorů NO tvorbu prolaktinu inhibuje. Tento efekt se např. uplatňuje v průběhu zánětlivé odpovědi v působení faktoru nekrotizujícího tumory (TNF) na hypofýzu. Estrogeny, které syntézu NO v hypofýze inhibují, využívají tento mechanismus k navození odpovídajícího vzestupu prolaktinu. Rovněž vazoaktivní intestinální polypeptid (VIP) inhibuje sekreci prolaktinu prostřednictvím NO [11].

V opozici k těmto zjištěním stojí výsledky Gonzalez a Aguilara [10]. Podle nich NO přímým působením na buňky hypofýzy částečně blokuje inhibiční efekt dopaminu (prolaktin inhibujícího faktoru) na tvorbu prolaktinu.

Prolaktin stimuluje aktivitu NOS v plicních fibroblastech [6], epitelu prsní žlázy a v dalších buňkách prostřednictvím vzestupu intracelulární koncentrace kalcia.

Luteinizační hormon (LH)

V hypofýze je aktivita NOS soustředěna především do zadního laloku, kde se nNOS ve vyšší koncentraci vyskytuje v axonech vybíhajících z hypotalamu. V adenohypofýze byla vyšší aktivita NOS prokázána jen ve dvou buněčných typech, v gonadotropech a nesekrečních buňkách folikulární výstelky.

Jak je pro problematiku NO typické, výsledky studií *in vitro* a *in vivo* jsou ve vzájemném rozporu. Autoři na různých modelech prokazují jak stimulační, tak i inhibiční úlohu NO v modulaci syntézy LH. Luteotropní vystavené působení NO zvyšují expresi genu pro LH [10]. Bonavera zjistil, že *in vitro* je NO mediátorem stimulačního efektu estrogenů na tvorbu LH, může se však jednat o nepřímý efekt estrogenů a NO, který je zprostředkovaný LHRH. Podobně Watanobe a Schioth [35] dokazují, že NO zprostředkovává preovulační vzestup LH navozený leptinem. Pinilla et al. [22] naopak dosáhli

u potkanů zvýšení sekrece LH inhibicí syntézy NOS systémovým podáním NAME (N- ω -nitro-arginine methyl ester). V tomto případě nemusí jít o přímý efekt blokady NOS v hypofýze, ale o zásah do zpětnovazebné kontroly tvorby LH na jiné úrovni.

Ceccatelli [5] dokládá účast NO v autoregulaci pulzní sekrece LH v gonadotropech; NO podle Ceccatelliho inhibuje stimulovanou produkci LH, zatímco bazální tvorba LH není NO ovlivněna. Produkce NO gonadotropu může být podle autorů signálem k ukončení LH sekrece.

NOS – NO systém moduluje i některé účinky gonadotropinů na periférii, především v ovariích a v testes. V ovariu zřejmě převažuje konstitutivní NOS (především eNOS), jsou ale důkazy i o přítomnosti iNOS. NO je tvořen hlavně vaječníky v luteinální fázi. Ovariální NOS je aktivována cytokiny (IL-1 β) a jejich účinek je potencionován gonadotropiny. Ovulaci navozenou gonadotropními hormony lze u krysy zablockovat podáním inhibitorů iNOS. Přesná úloha NO v ovariu ale není známa. V Leydigových buňkách krysích samců blokuje exogenně podaný NO steroidogenezi navozenou LH [7]. Produkce NO v buňkách granulózy kontrolovaná gonadotropiny může parakrinní cestou ovlivňovat cyklus folikulu a žlutého tělíska a může hrát roli v luteální regresi. NO se může uplatnit vazodilatací a zvýšením krevního průtoku v rozvíjejícím se folikulu a *corpus luteum* a možná též autokrinní inhibicí estrogenů v granulóz-luteinálních buňkách.

Folikuly stimulující hormon (FSH)

Vztah NO k FSH je méně zřejmý než v případě LH a je zprostředkovaný především modulací LHRH.

Dlouhodobá inhibice NOS (N-nitro-L-arginin po dobu 8 týdnů) u samic potkana vedla k významně nižší expresi LHRH v neuronech hypotalamu a ke snížené tvorbě LH a FSH v adenohypofýze ve srovnání s kontrolními zvířaty. Následná aplikace donoru NO (nitroso-L-acetyl penicillamin, NAP) vedla u těchto krys s dlouhodobým deficitem NO podle očekávání k vzestupu produkce LH. Paradoxně u kontrolních zvířat došlo k poklesu tvorby LH a FSH [1].

Estradiol prostřednictvím nNOS údajně stimuluje uvolňování FSH v adenohypofýze. Progesteron nemá na nNOS žádný vliv.

Růstový hormon (GH)

NO se za fyziologických podmínek neuplatňuje v bazální sekreci GH. Experimentální aplikace NO do hypotalamu a/nebo hypofýzy vede ke stimulaci tvorby GH. Tento efekt je z malé části zprostředkovaný stimulační syntézou somatoliberinu (hormon uvolňující růstový hormon, GHRH) v neuronech hypotalamu, především je však dán přímým účinkem NO na hypofýzu [13]. Blokádou působení NO v buňkách hypofýzy aplikací NAME kompletně inhibuje stimulační vliv GHRH na tvorbu GH [34]. NO rovněž mediuje stimulační efekt dalších působků, např. leptinu na tvorbu GH.

V samotných somatotropech, buňkách tvořících GH, přítomnost NOS prokázána nebyla. NOS je přítomna v nesekrečních folikulárních buňkách adenohypofýzy,

kteře vysílají výběžky do těsného kontaktu se somatotropy. Předpokládá se, že NO z folikulárních buněk parakrinní cestou moduluje stimulovanou produkci GH v somatotropech.

Pro úplnost dodejme, že NO se uplatňuje i v činnosti GH na periférii – pravděpodobně zprostředkovává jeho vazodilatační, diuretický a natriuretický efekt [21].

Přestože stimulační úloha NO v sekreci GH je nyní obecně uznávána [27], nelze ignorovat výsledky řady studií prokazujících inhibiční působení NO na tvorbu GH. Podobný rozpor provází výsledky výzkumu NO již celé desetiletí a neplatí pouze pro vztah NO k hypofýze. Bocca et al. v roce 2000 prokázali, že efekt NO na tvorbu GH je bifázický: v nízkých fyziologických koncentracích NO expresi GH stimuluje, ve vysokých koncentracích naopak inhibuje [3]. Tento fenomén je znám z některých dalších efektů NO, jako je modulace aktivity osteoklastů, pohyblivosti spermií nebo sekrece testosteronu. Bifázický efekt souvisí s paralelní aktivací různých intracelulárních mechanismů navozených NO – v případě hypofýzy především cyklooxygenázy a guanylátcyklázy.

Bocca také ukázal, že zcela rozdílných výsledků ve vztahu NO–GH lze dosáhnout nejen odlišným dávkováním donorů NO, ale i volbou různých preparátů se zdánlivě stejným efektem. Sodium nitroprusid tvorbu GH v somatotropech stimuloval, zatímco ostatní donory syntézu GH inhibovaly. Pokud se výsledný efekt vztáhl k akumulovanému množství nitritů/nitrátů jako ukazateli skutečné NO aktivity, pak se potvrdil bifázický efekt NO. Nízké a střední dávky donorů NO, které lépe odpovídají fyziologické situaci, stimuluji produkci GH. K inhibici tvorby GH dochází až při aktivitě NO, která nemůže za normálních podmínek v organismu nastat.

Přestože v rámci neuroendokrinních regulací byl tento bifázický efekt NO zatím prokázán pouze pro GH, lze na základě podobně rozporupných nálezů u jiných hormonů tušit jeho obecnější platnost.

Závěr

První experimenty na zvířecích modelech, které probíhaly na počátku 90. let, se zabývaly otázkou přímého stimulačního nebo inhibičního vlivu NO na hypotalamické a hypofyzární hormony. V posledních letech se výzkum přesunul dále. Soustřeďuje se na interakce nitrenečních mechanismů s dalšími modulačními faktory v klidových a zátěžových situacích. Až tyto studie ukáží, nakolik jsou zjištěné efekty NO fyziologicky významné. Měly by také potvrdit, zda je fenomén bifázického účinku NO obecným jevem nebo specifickým somatotropních buněk.

Tento přehled shrnuje známé pleiotropní efekty NO ve fyziologii hypotalamo-hypofyzárního systému. Přibývá ale také poznatků o úloze NO v patogenezi hypotalamo-hypofyzárních poruch, v regulaci stresové osy, odpovědi hypofýzy na zánětlivé cytokiny nebo v apoptóze hypofyzárních buněk. Překvapivé jsou také výsledky získané na geneticky pozměněných myších s vyřazenou syntézou jednotlivých forem NOS. Tyto a další kapitoly si však zaslouží samostatný přehled.

Použité zkratky:

ACTH	– adrenokortikotropní hormon
ADH	– antidiuretický hormon, vazopresin
α -MSH	– α -melanocyty stimulující hormon
cAMP	– cyklický adenosinmonofosfát
cGMP	– cyklický guanosinmonofosfát
CRH	– kortikotropin uvolňující hormon, kortikoliberin
eNOS	– endoteliální syntáza oxidu dusnatého
FSH	– folikuly stimulující hormon
GABA	– γ -aminomáselná kyselina
GH	– růstový hormon, somatotropní hormon
GHRH	– hormon uvolňující růstový hormon, somatoliberin
GM-CSF	– granulocyto-makrofágový kolonie stimulující faktor
IL	– interleukin
iNOS	– indukovatelná syntáza oxidu dusnatého
LH	– luteinizační hormon
LHRH	– luteinizační hormon uvolňující hormon
NAME	– N-omega-nitro-arginin methyl ester
nNOS	– neuronální syntáza oxidu dusnatého
NOS	– syntáza oxidu dusnatého
PGE ₂	– prostaglandin E ₂
POMC	– proopiomelanokortin
TNF	– faktor nekrotizující tumory
VIP	– vazoaktivní intestinální polypeptid

Literatura

1. Barnes, M. J., Lapanowski, K., Rafols, J. A. et al. GnRH and gonadotropin release is decreased in chronic nitric oxide deficiency. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2001, 226, p. 701–706.
2. Barnes, M. J., Lapanowski, K., Rafols, J. A. et al. Chronic nitric oxide deficiency is associated with altered luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release in ovariectomized rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2002, 227, p. 817–822.
3. Bocca, L., Valenti, S., Cuttica, C. M. et al. Nitric oxide biphasically modulates GH secretion in cultured cells of GH-secreting human pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol.*, 2000, 25, p. 55–59.
4. Buxton, I. L., Kaiser, R. A., Malmquist, N. A. et al. NO-induced relaxation of labouring and non-labouring human myometrium is not mediated by cyclic GMP. *Br. J. Pharmacol.*, 2001, 134, p. 206–214.
5. Ceccatelli, S., Hulting, A. L., Zhang, X. et al. Nitric oxide synthase in the rat anterior pituitary gland and the role of nitric oxide in regulation of luteinizing hormone secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90, p. 11292–11296.
6. Corbacho, A. M., Nava, G., Eiserich, J. P. et al. Proteolytic cleavage confers nitric oxide synthase inducing activity upon prolactin. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, p. 13183–13186.
7. Dobashi, M., Fujisawa, M., Yamazaki, T. et al. Inhibition of steroidogenesis in Leydig cells by exogenous nitric oxide occurs independently of steroidogenic acute regulatory protein (star) mRNA. *Arch. Androl.*, 2001, 47, p. 203–209.
8. Ferrini, M., Wang, C., Swerdloff, R. S. et al. Aging-related increased expression of inducible nitric oxide synthase and cytotoxicity markers in rat hypothalamic regions associated with male reproductive function. *Neuroendocrinology*, 2001, 74, p. 1–11.

9. **Giusti-Paiva, A., Elias, L. L., Antunes-Rodrigues, J.** Inhibitory effect of gaseous neuromodulators in vasopressin and oxytocin release induced by endotoxin in rats. *Neurosci. Lett.*, 2005, 381, p. 320–324.
10. **Gonzalez, D., Aguilar, E.** In vitro, nitric oxide (NO) stimulates LH secretion and partially prevents the inhibitory effect of dopamine on PRL release. *J. Endocrinol. Invest.*, 1999, 22, p. 772–780.
11. **Chiodera, P., Volpi, R., Coiro, V.** Involvement of nitric oxide in vasoactive intestinal peptide-stimulated prolactin secretion in normal men. *Metabolism*, 1998, 47, p. 897–899.
12. **Karanth, S., Yu, W. H., Mastronardi, C. A. et al.** Inhibition of melatonin-induced ascorbic acid and LHRH release by a nitric oxide synthase and cyclic GMP inhibitor. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2004, 229, p. 650–656.
13. **Luque, R. M., Rodriguez-Pacheco, F., Tena-Sempere, M. et al.** Differential contribution of nitric oxide and cGMP to the stimulatory effects of growth hormone-releasing hormone and low-concentration somatostatin on growth hormone release from somatotrophs. *J. Neuroendocrinol.*, 2005, 17, p. 577–582.
14. **Maruna, P., Krijt, J.** Oxid dusnatý v endokrinním systému. *Klin. Biochem. Metab.*, 1995, 3, s. 243–248.
15. **Matagne, V., Lebrethon, M. C., Gerard, A. et al.** Kainate/estrogen receptor involvement in rapid estradiol effects in vitro and intracellular signaling pathways. *Endocrinology*, 2005, 146, p. 2313–2323.
16. **McCann, S. M., Haens, G., Mastronardi, C. et al.** The role of nitric oxide (NO) in control of LHRH release that mediates gonadotropin release and sexual behavior. *Curr. Pharm. Des.*, 2003, 9, p. 381–390.
17. **Morales, A., Diaz, M., Guelmes, P. et al.** Rapid modulatory effect of estradiol on acetylcholine-induced Ca²⁺ signal is mediated through cyclic-GMP cascade in LHRH-releasing GT1-7 cells. *Eur. J. Neurosci.*, 2005, 22, p. 2207–2215.
18. **Mori, T., Dickhout, J. G., Cowley, A. W. Jr.** Vasopressin increases intracellular NO concentration via Ca(2+) signaling in inner medullary collecting duct. *Hypertension*, 2002, 39, p. 465–469.
19. **Nylen, A., Skagerberg, G., Alm, P. et al.** Detailed organization of nitric oxide synthase, vasopressin and oxytocin immunoreactive cell bodies in the supraoptic nucleus of the female rat. *Anat. Embryol. (Berl)*, 2001, 203, p. 309–321.
20. **Ortiz, P. A., Garvin, J. L.** Role of nitric oxide in the regulation of nephron transport. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2002, 282, F777–F784.
21. **Pagel, I., Langenickel, T., Hohnel, K. et al.** Cardiac and renal effects of growth hormone in volume overload-induced heart failure: role of NO. *Hypertension*, 2002, 39, p. 57–62.
22. **Pinilla, L., Gonzalez, L. C., Tena-Sempere, M. et al.** Effects of systemic blockade of nitric oxide synthases on pulsatile LH, prolactin, and GH secretion in adult male rats. *Horm. Res.*, 2001, 55, p. 229–235.
23. **Popeski, N., Woodside, B.** Effect of nitric oxide synthase inhibition on fos expression in the hypothalamus of female rats following central oxytocin and systemic urethane administration. *J. Neuroendocrinol.*, 2001, 13, p. 596–607.
24. **Rettori, V., Belova, N., Dees, W. L. et al.** Role of nitric oxide in the control of luteinizing hormone-releasing hormone release in vivo and in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90, p. 10130–10134.
25. **Rossi, N. F., Beierwaltes, W. H.** Nitric oxide modulation of ETB receptor-induced vasopressin release by rat and mouse hypothalamo-neurohypophysial explants. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2006, 290, p. R1208–R1215.
26. **Rossi, N. F., Black, S. M., Telemaque-Potts, S. et al.** Neuronal Nitric Oxide Synthase Activity in the Paraventricular Nucleus Buffers Central Endothelin-1-induced Pressor Response and Vasopressin Secretion. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2004, 44, S283–S288.
27. **Rubinek, T., Rubinfeld, H., Hadani, M. et al.** Nitric oxide stimulates growth hormone secretion from human fetal pituitaries and cultured pituitary adenoma. *Endocrine*, 2005, 28, p. 209–216.
28. **Selvage, D. J., Johnston, C. A.** Interaction between norepinephrine, oxytocin, and nitric oxide in the stimulation of gonadotropin-releasing hormone release from proestrous rat basal hypothalamus explants. *J. Neuroendocrinol.*, 2004, 16, p. 819–824.
29. **Serino, R., Ueta, Y., Hanamiya, M., et al.** Increased levels of hypothalamic neuronal nitric oxide synthase and vasopressin in salt-loaded Dahl rat. *Auton. Neurosci.*, 2001, 87, p. 225–235.
30. **Srisawat, R., Ludwig, M., Bull, P. M. et al.** Nitric oxide and the oxytocin system in pregnancy. *J. Neurosci.*, 2000, 20, p. 6721–6727.
31. **Stern, J. E., Ludwig, M.** NO inhibits supraoptic oxytocin and vasopressin neurons via activation of GABAergic synaptic inputs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2001, 280, R1815–R1822.
32. **Theas, S., De Laurentiis, A., Candolfi, M. et al.** Nitric oxide mediates the inhibitory effect of tumor necrosis factor-alpha on prolactin release. *Neuroendocrinology*, 2001, 74, p. 82–86.
33. **Ueta, Y., Levy, A., Lightman, S. L.** Gene expression in the supraoptic nucleus. *Microsc. Res. Tech.*, 2002, 56, p. 158–163.
34. **Valverde, I., Penalva, A., Ghigo, E. et al.** Involvement of nitric oxide in the regulation of growth hormone secretion in dogs. *Neuroendocrinology*, 2001, 74, p. 213–219.
35. **Watanobe, H., Schioth, H. B.** Nitric oxide mediates leptin-induced preovulatory luteinizing hormone and prolactin surges in rats. *Brain Res.*, 2001, 923, p. 193–197.

Práce vznikla s podporou výzkumného záměru MSM 0021620806.

Do redakce došlo 10. 3. 2006.

Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Pavel Maruna, CSc.

Ústav patologické fyziologie 1. LF UK

U Nemocnice 5

120 00 Praha 2

e-mail: maruna@lf1.cuni.cz