

RENATA KRAWCZYKIEWICZ, LECH ZWIERZCHOWSKI
Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN w Jastrzębcu

WIESŁAW MICHALAK
*Zakład Doświadczalny
Instytutu Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN w Popielnie*

WPLYW HORMONÓW NA ROZWÓJ GRUCZOŁU MLEKOWEGO W ŚWIETLE OSTATNICH BADAŃ

Badania nad wpływem hormonów na wzrost i rozwój gruczołu mlekowego zostały zapoczątkowane w naszym stuleciu. Pierwsze ważne obserwacje w tej dziedzinie przeprowadzili Bouin i Ancel w 1909 r., którzy stwierdzili, że u królika hormon ciała żółtego poprzez stymulację wzrostu zrazikowo-pęcherzykowego przygotowuje gruczoł mlekowy do laktacji. Po tym odkryciu przez blisko 20 lat nie zdołano zbadać innych czynników hormonalnych biorących udział w tych procesach. Dopiero w r. 1927—28 Stricker i Greuter (za Falconer I.R. 1971) zaobserwowali, że u królików z objawami ciąży rzekomej wyciąg z przedniego płata przysadki mózgowej wykazuje działanie laktogenne. Ogólny pogląd na regulację mammoogenezy ukształtowano w latach trzydziestych (mammogenezą nazywamy rozwój gruczołu mlekowego w okresie od życia płodowego do zapoczątkowania laktacji). Zakłada on, że estrogenne hormony jajnika, jak też estrogeny syntetyczne wywołują wzrost przewodów mlekowych gruczołu oraz powstawanie w nich pączków końcowych i bocznych. Drugi hormon jajnika progesteron pobudza w gruczole odpowiednio przygotowanym estrogenami rozwój zrazików i pęcherzyków mlekowych. Jednakże oba wymienione hormony mogą działać tylko w obecności swoistego hormonu lub hormonów gruczołowego płata przysadki mózgowej. Według tej koncepcji, związki wytwarzane przez łożysko mogą zastępować działanie hormonów jajnika i przysadki, lecz dotąd nie wyjaśniono czy są one identyczne z przysadkowymi. Przypuszczano również, że pewną rolę w tych procesach pełnią: tarczyca i kora nadnerczy. Pogląd ten, w ogólnym zarysie jest aktualny do dzisiaj, z tym że udoskonalenie metod badawczych i ich większa ilość pozwoliła na rozszerzenie wiadomości i uzupełnienie niektórych luk.

Rozwój gruczołu mlekowego w okresie płodowym

Wczesne stadia różnicowania się tkanki gruczołu mlekowego u myszy mogą pojawiać się w warunkach *in vitro* bez stymulacji hormonami. Dowodem jest fakt, że w hodowli zaczątków gruczołu mlekowego pochodzących z 10—14-dniowych płodów mysich osiągnięto różnicowanie się głównych przewodów z pączków mlekowych na pożywce składającej się tylko z surowicy dorosłych kogutów i ekstraktu embrionów kurcząt. Balinsky (1) i Hardy (11) na podstawie swoich badań doszli do podobnych wniosków. Według nich, zapoczątkowanie rozwoju tkanki gruczołu mlekowego u płodów zależy nie tylko od specyficznej stymulacji hormonalnej, lecz także od swoistego mechanizmu różnicowania się gruczołu mlekowego. Lasfarques i Murray (16) zaobserwowali, że w tkance gruczołu mlekowego 10—15-dniowych płodów myszy, hodowanej tylko na agarze i syntetycznej pożywce „199”, wystąpił rozwój przewodów i pączków mlekowych. W hodowli tkankowej zaczątki gruczołu mlekowego 12—14-dniowych płodów mysich rozwinęły się typowo tworząc sutki i otoczki oraz rozgałęziony system przewodów mlekowych i tkankę tłuszczową. Jednakże hodowla prowadzona w tych samych warunkach, lecz z wycinkami pochodzącymi od płodów 16-dniowych zakończyła się niepowodzeniem (14). W powyższych badaniach nie określano płci płodów, gdyż na tym etapie rozwoju nie widać różnicy w reakcji gruczołu żeńskiego i męskiego. Wyniki doświadczeń „*in vivo*” wykazały, że androgeny z jąder płodów wzbudzają męski typ rozwoju gruczołu. Przy zniszczonych jądrach u zarodka następuje rozwój raczej typu żeńskiego (10).

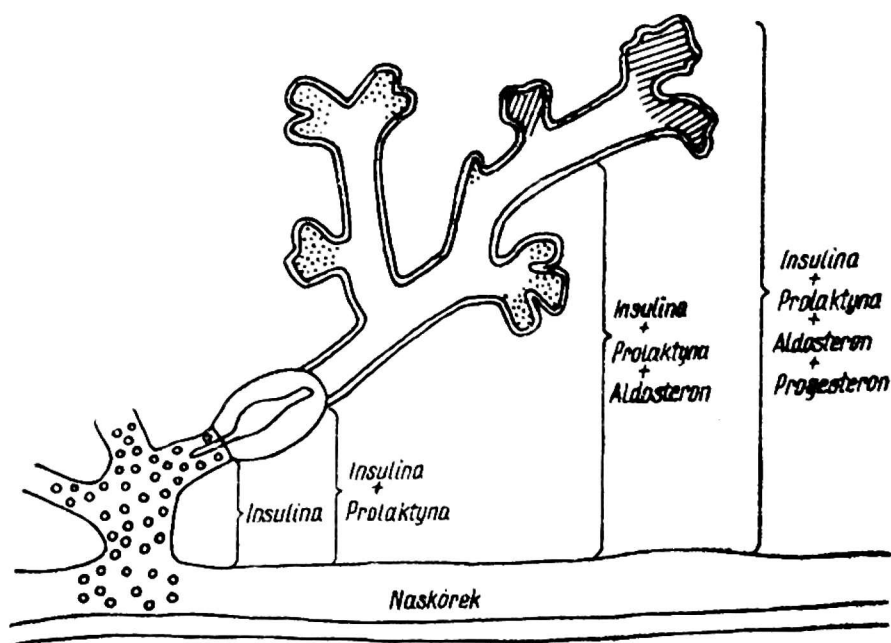
W warunkach *in vitro*, na pożywce z dodatkiem androgenów hodowano zaczątki gruczołu mlekowego pochodzące z 13-dniowych płodów męskich. Uzyskano rozwój typu żeńskiego (15). Natomiast tkanka gruczołu mlekowego pochodząca z 12—14-dniowych płodów żeńskich, hodowana w obecności jąder 13-dniowych embrionów lub testosteronu w małych dawkach, uwsteczniła się i wykazała męski typ rozwoju gruczołu. Skrawki gruczołowe pochodzące ze starszych embrionów żeńskich — 15-dniowych — już nie ulegają wpływowi androgenów i rozwijają się normalnie. Z przytoczonych danych wynika, że androgeny mogą działać kierunkowo bardzo krótko i że w tym okresie nie jest istotna dla badań płeć płodu, od którego pobiera się skrawki.

W roku 1959 Lasfarques i Murray prowadząc badania nad wpływem hormonów na rozwój gruczołu mlekowego u myszy w warunkach *in vitro* wykazali, że najlepsze rezultaty daje kombinacja hormonów: estrogen + progesteron + owcza prolaktyna + bydlęcy hormon wzrostowy. Sam estrogen hamował rozwój gruczołu. Podobnie a nawet silniej działał pro-

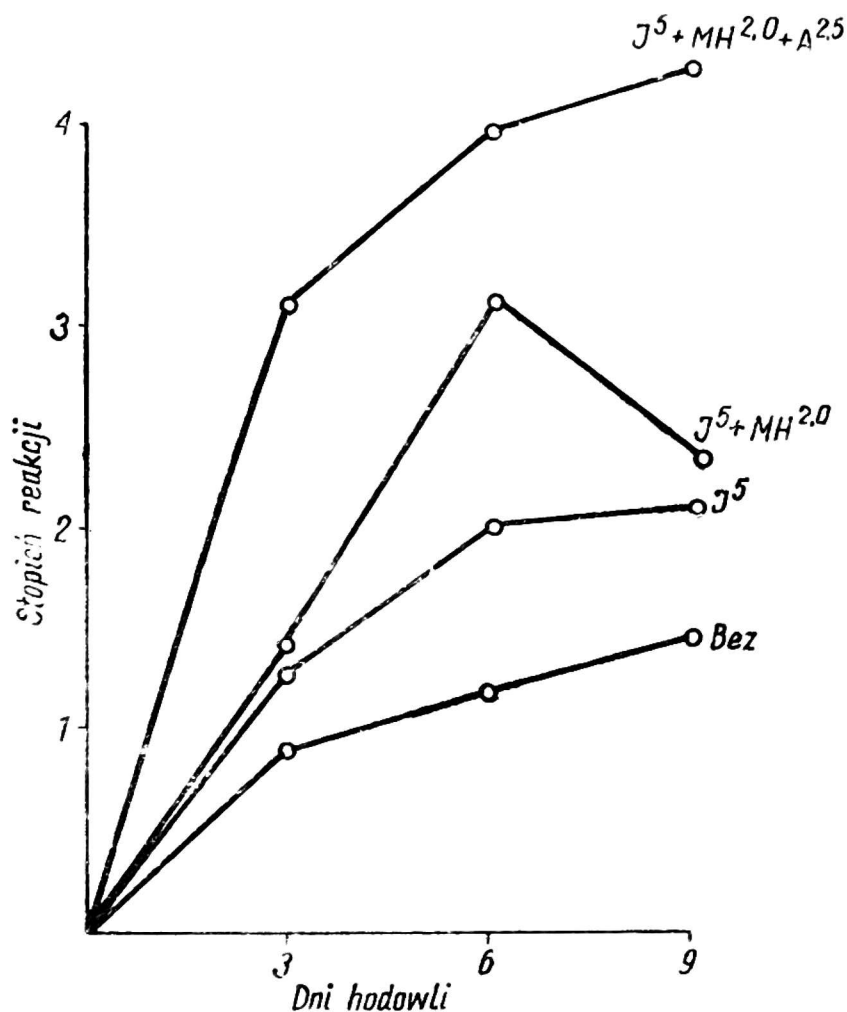
gesteron. Jednak kombinacja estrogenu i progesteronu podana w stosunku 1:1000 nie hamowała rozwoju gruczołu. Inne hormony zastosowane w doświadczeniu miały działanie następujące: 1) hormon wzrostowy wpłynął dodatnio na wzrost nabłonka wydzielniczego, 2) prolaktyna stymulowała różnicowanie się gruczołu, 3) kortyzol zwiększył rozszerzanie się przewodów i umożliwił sekrecję, pojawiającą się w odpowiedzi na działanie prolaktyny.

Podobne badania lecz na 17-dniowych płodach szczurzych przeprowadził Ceriani (3, 4). Stwierdził on, że prolaktyna, insulina i kortykoidy stymulują wzrost i zdolność syntetyzowania produktów wydzielniczych gruczołu mlekowego u płodu. Pewne znaczenie przypisywał również hormonom matczynym i łożyskowym. Działanie poszczególnych hormonów było następujące: 1) insulina stymulowała wzrost i przenikanie zaczątków gruczołu do mezenchymy, 2) prolaktyna zwiększyła dalsze ich różnicowanie się, 3) aldosteron wpływał dodatnio na formowanie się przewodów, ich rozgałęzianie się, produkcję materiału kazeino-podobnego i jego sekrecję, 4) progesteron zwiększał rozmnażanie się komórek oraz ich aktywność wydzielniczą, 5) testosteron hamował efekty działania wymienionych hormonów. Przedstawione wyniki Ceriani zilustrował graficznie (rys. 1 i 2).

Jak wynika z przytoczonych przykładów, większość badaczy zgodna jest w swoich opiniach dotyczących działania hormonów w okresie płodowym. Wynika z nich, że: 1) hormony jajnikowe działają stymulująco na rozwój gruczołu, 2) najkorzystniejsze jest, gdy hormony jajnikowe współdziałają ze sobą, gdyż estrogeny dodatnio wpływają na wzrost przewodów, a progesteron na rozwój zrazików i pęcherzyków, 3) rozwój gru-



Rys. 1. Schemat rozwoju zaczątków gruczołu mlekowego w warunkach *in vitro* pod wpływem stymulacji hormonami (3, 4)



Rys. 2. Reakcja zczałków gruczołu mlekowego na stymulację hormonami w hodowli tkankowej. Na wykresie podano stężenia w ml w jakich zostały użyte: I — insulina, MH — prolaktyna, A — aldosteron (3, 4)

czołu jest o wiele efektywniejszy, gdy z hormonami jajnikowymi współdziałają hormony przysadki, 4) daje się zaobserwować bardzo krótkotrwałe, kierunkowe działanie androgenów, 5) insulina ma raczej znaczenie mitogenne. Ponadto niektórzy z autorów (1, 11, 16) zaznaczają, że w tym okresie gruczoł mlekowy może również częściowo rozwijać się samoistnie wskutek swoistego mechanizmu różnicowania.

Okres od urodzenia do osiągnięcia dojrzałości płciowej

W okresie od urodzenia prawie do osiągnięcia dojrzałości płciowej wzrost gruczołu mlekowego jest minimalny. Niektórzy nawet uważają ten okres za fazę spoczynkową. Tylko u pewnych gatunków, zaraz po urodzeniu może wystąpić jakby „wybuch” aktywności gruczołu, wywołujący proliferację przewodów i niewielką sekrecję. Powstała wydzielina nazywana jest „mlekiem czarownic”. Zjawisko to prawdopodobnie jest spo-

wodowane hormonalnymi zmianami zachodzącymi u płodu pod koniec ciąży i rzadko kiedy trwa dłużej niż kilka tygodni (9).

W omawianym okresie rozwoju gruczołu mlekowego można zaobserwować różnice gatunkowe. Tak więc, w okresie spoczynkowym przewody mlekowe mogą być bardzo krótkie i przedłużać się zaledwie poza podstawę sutka (królik, kot) albo też system przewodów może się bardziej rozrastać (mysz, szczur, przeżuwacze). Jeśli chodzi o różnice między płciami, u królików gruczoł mlekowy w tym okresie nie jest rozwinięty, u szczurów zaś pojawia się znaczny wzrost gruczołu ale jest niejednakowy u obu płci. U myszy tylko u samic rozrastają się przewody.

Badania nad wpływem hormonów na rozwój gruczołu mlekowego w omawianym okresie, przeprowadzane były *in vivo* przez sprawdzanie efektów egzogenego działania hormonów po usunięciu zwierzętom produkujących je narządów lub w warunkach *in vitro* przez dodawanie hormonów do pożywek.

Mechanizm działania hormonów jajnikowych nie jest dokładnie wyjaśniony. Zaks (1971) uważa, że analogicznie jak w innych narządach, hormony te przez zwiększenie dopływu krwi i przepuszczalności tkanek ułatwiają dostęp innym hormonom. Początkowo sądzono, że wpływ hormonów jajnikowych na rozwój gruczołu mlekowego jest zależny od wzajemnego stosunku stężeń. Obecnie na podstawie nowszych badań wysuwa się wniosek (22), że stosunek progesteronu do estrogeny jest ważny tylko w pewnym zakresie ich absolutnych dawek i że ważniejszym czynnikiem jest absolutna ilość powyższych hormonów. Usunięcie jajników niedojrzałym myszom i szczurom zmniejsza tempo wzrostu gruczołu, ale kontynuuje on wzrost izometrycznie, czyli z tą samą szybkością co i powierzchnia ciała (9). Normalny wzrost jest możliwy po wstrzyknięciu estrogeny, który u tych zwierząt stymuluje wzrost przewodów mlekowych.

Banarjee i Rogers (2) przeprowadzili następujące doświadczenie. 3—4-tygodniowym, zdrowym, z usuniętymi jajnikami myszom, podawano hormony jajnikowe w postaci zastrzyków. Wynikiem kilkudniowych iniekcji był wzrost ilości RNA pochodzącego z tkanki gruczołu mlekowego oraz wzrost syntezy białek i ilości DNA. Zwiększenie ilości DNA było według autorów oznaką wzrostu aktywności mitotycznej komórek w pęcherzykach i komórkach przewodów mlekowych.

Działanie hormonów jajnikowych było również badane przez Shoneima (21) na pozbawionych jajników szczurach. Stwierdził on, że po egzogenym podaniu hormonów estrogen powodował zmiany w nabłonku wydzielniczym, rozbudowę przewodów i produkcję mleka oraz minimalny rozwój komórek pęcherzykowych. Natomiast progesteron wywoływał proliferację i różnicowanie się komórek w przewodach i pęcherzykach oraz

znacznie poprawiał rozwój mitochondriów. Zastosowany w przytoczonym doświadczeniu tzw. „Envid” (syntetyczny preparat zawierający estrogen i progesteron) zwiększył wzrost i różnicowanie się przewodów i komórek pęcherzykowych ale nie wywołał produkcji mleka.

U większości gatunków laboratoryjnych wzrost zrazikowo-pęcherzykowy gruczołu może być osiągnięty po usunięciu jajników przez podanie kombinacji estrogenów i progesteronu. Jednak u niektórych gatunków np. u świnki morskiej i u przeżuwaczy wystarczy do tego celu tylko estrogen podany w odpowiedniej dawce (9), np. 1-tygodniowym cielętom pozbawionym jajników można przywrócić zahamowany operacją wzrost przewodów mlekowych przez podawanie estrogenu. U nowo urodzonych jagniąt natomiast operacja taka nie wpływa na wzrost przewodów. U 1—4-tygodniowych świnek morskich, którym usunięto jajniki, zastosowanie zastrzyków z 10—100 μg estriolu wywołało wzrost gruczołu mlekowego zależny od wielkości dawki hormonu oraz zwiększyło pigmentację otoczki. Podany podobnie zoperowanym szczurom estriol lub 17β -estradiol spowodował rozwój przewodów mlekowych, z tym że aktywność tego ostatniego była większa (18).

Normalny rozwój gruczołu w odpowiedzi na hormony jajnikowe pojawia się jednak tylko wtedy, gdy zwierzęta mają nie naruszoną przysadkę. Tak np. u szczurów, myszy i świnek morskich z usuniętą przysadką nie obserwowano wyników aktywności hormonów jajnikowych.

Ponieważ usunięcie przysadki wywołuje ogromne zaburzenia ogólne, zastanawiano się w jakim stopniu mogą one wpływać na zdolność gruczołu mlekowego do reakcji na hormony. Jacobson (12) zauważyła, że u szczurów bez przysadek pojawiał się wzrost gruczołu mlekowego po regularnych iniekcjach insuliny i podaniu hormonów jajnikowych. Był on jednak mniejszy niż u szczurów nie operowanych. Talwalker i Meites (24) badali wpływ hormonów na rozwój gruczołu mlekowego u szczurów z usuniętymi jajnikami i nadnerczami oraz u szczurów z usuniętymi jajnikami, nadnerczami i przysadką. Autorzy ci stwierdzili, że hormony przedniego płata przysadki same mogą wywoływać pełny rozwój gruczołu mlekowego (tzn. wzrost przewodów i zrazikowo-pęcherzykowy) przy braku jajników i nadnerczy. Natomiast hormony jajnikowe i kortykosterydy dają bardzo słaby efekt jeśli brakuje przysadki. U królików bez przysadek, estrogen albo estrogen z progesteronem wywoływały wzrost przewodów mlekowych. Tworzenie się pęcherzyków następowało jednak dopiero po dodaniu do pożywki oprócz hormonów jajnikowych, tyroksyny. Podobne badania przeprowadzono na kozłętach, którym usunięto jajniki i przysadkę. Stwierdzono, że u kozłąt estrogen z progesteronem nie wykazały działa-

nia mammogenego. Wzrost zrazikowo-pęcherzykowy został wzbudzony dopiero po zastosowaniu mieszaniny hormonów, składającej się z estroge-
nu, progesteronu, hormonu wzrostowego i hormonu adrenokortykotro-
powego.

Sud (23) w badaniach nad działaniem hormonów na rozwój gruczołu mlekowego u dojrzałych, normalnych i pozbawionych jajników oraz nad-
nerczy szczurów, zwrócił uwagę na insulinę. Stwierdził on, że ani sama
ani w obecności prolaktyny i hormonu wzrostowego nie działa na rozwój
zrazikowo-pęcherzykowy. Natomiast prolaktyna i hormon wzrostowy bez
insuliny zwiększają wzrost gruczołu mlekowego. Wcześniej zresztą Kozi-
rowska (13) na podstawie obserwacji kultur tkankowych z gruczołu mle-
kowego myszy stwierdziła, że insulina nie ma swoistego działania mam-
mogennego. Wpływa jedynie na niespecyficzne procesy związane z odży-
wianiem gruczołu mlekowego i w ten sposób wzmacnia działanie hormonów
mammogennych.

Podobne wnioski wyciągnął ze swych doświadczeń Dilley (6). Ba-
dał on w warunkach „*in vitro*” wpływ hormonów na gruczoł mlekowy
3—4-tygodniowych szczurów i stwierdził, że sama insulina nie posiada
ani aktywności mitogennej ani morfogennej. W zestawieniu z prolaktyną
i sterydami stymulowała jednak maksymalną aktywność mitogenną i roz-
wój gruczołu. W przypadku braku prolaktyny, stymulacja ulegała obni-
żeniu. Prop (19) zaobserwował w hodowlach tkankowych, że gruczoł mle-
kowy myszy utrzymywany w pożywce zawierającej insulinę i prolaktynę
jest dobrze zachowywany ale nie wykazuje dalszego rozwoju. Natomiast
w badaniach nad reakcją na prolaktynę gruczołu mlekowego 8-tygodnio-
wych myszy, hodowanego w pożywce zawierającej krystaliczną insulinę,
progesteron i hydrokortyzon, ten sam autor (20) stwierdził, że dodatek
prolaktyny zwiększa i przyspiesza rozwój zrazików i pęcherzyków.

Elias (7) badał rozwój gruczołu mlekowego myszy w pożywce synte-
tycznej po dodaniu do niej estronu, progesteronu, kortyzolu, hormonu
wzrostowego i prolaktyny w różnych kombinacjach. W hodowlach kon-
trolnych (tylko pożywka „199”) pęcherzyki mlekowe i małe przewodniki
mlekowe ulegały degeneracji. Podobnie zaobserwowano zamieranie tkanki
przy pojedynczym stosowaniu hormonów. Przy niskim stężeniu hormonów
pęcherzyki i końcowe przewodniki mlekowe zachowywały swoją struk-
turę, jednak nabłonek komórek mlekowych nie był aktywny wydzielni-
czo. Okazało się, że z zastosowanych kombinacji: kortyzol + hormon
wzrostowy; kortyzol + prolaktyna i hormon wzrostowy + prolaktyna;
tylko zestaw kortyzolu z prolaktyną wykazał pełną aktywność. Wyniki
te wskazują, że przeżywalność pęcherzyków i końcowych przewodników

mlekowych w warunkach *in vitro* zależna jest od pewnych hormonów, podczas gdy większe przewody mlekowe są pod tym względem niezależne. Obserwacja ta jest zgodna z faktem, że u samic myszy szczepu C3H/He CRGL po usunięciu przysadki, nadnerczy i jajników, degeneracji uległy tylko pęcherzyki, podczas gdy duże przewody pozostały niezmienione. Forsyth (10) przytacza badania Singa i Berna nad wpływem tyroksyny na rozwój gruczołu mlekowego 3—4-tygodniowych myszy. Tkanka gruczołu hodowana na syntetycznej pożywce z dodatkiem estrogenu, progesteronu, insuliny, aldosteronu oraz owczej prolaktyny, wykazała różnicowanie się zrazikowo-pęcherzykowe. Przy optymalnym stężeniu prolaktyny (5 $\mu\text{g/ml}$) zastosowana w doświadczeniu tyroksyna działała hamująco na omawiane procesy. Przy mniejszym poziomie prolaktyny (3 $\mu\text{g/ml}$ i mniej) była ich stymulatorem.

Przytoczone przykłady pozwalają zauważyć, że w omawianym okresie wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* są zgodne z wynikami badań przeprowadzonymi *in vivo*. Chociaż mechanizm działania hormonów jajnikowych nie jest jeszcze dokładnie wyjaśniony, obserwacje badaczy są zgodne co do tego, że hormony te (estrogen i progesteron) u większości gatunków działają stymulująco przede wszystkim na rozwój przewodów mlekowych i w nieco mniejszym stopniu na rozwój zrazikowo-pęcherzykowy. U niektórych gatunków, jak np. u świnki morskiej i przeżuwaczy może wystarczyć w tym celu tylko estrogen. Pełny rozwój gruczołu jest jednak osiągany przy współdziałaniu z hormonami jajnikowymi hormonów przysadki mózgowej, które czasem (np. u szczura) same wystarczają do pobudzenia tego rozwoju. Informacje dotyczące sytuacji przeciwnej, tj. działania hormonów jajnikowych nie wspomaganymi przysadkowymi są sprzeczne. Jacobson (12) np. mówi o dodatnim wpływie hormonów jajnikowych na rozwój gruczołu mlekowego przy braku hormonów przysadki, podczas gdy Talwalker i Meites (24) określają go jako nikły. Ważną rolę odgrywa prolaktyna, która powoduje zwiększenie i przyspieszenie rozwoju zrazików i pęcherzyków, zwłaszcza, jak to zauważył Prop (19) po dodaniu insuliny. Insulina natomiast ma raczej znaczenie ogólnie stymulujące i sama nie wywołuje rozrostu gruczołu. Poglądy badaczy na działanie insuliny w kombinacji z innymi hormonami nie są zgodne i tak np. Jacobson (12) i Dilley (6) zaobserwowali rozwój gruczołu mlekowego pod wpływem mieszaniny różnych hormonów z insuliną, a badania Suda (23) nie potwierdziły tej obserwacji. Należy również podkreślić, że tyroksyna przy odpowiednio niskim poziomie prolaktyny jest stymulatorem rozwoju gruczołu mlekowego i że w hodowlach tkankowych do uzyskania pełnych efektów w rozwoju tkanki gruczołu, wymagana jest obecność kortykosteroidów.

Rozwój gruczołu mlekowego w okresie dojrzałości płciowej

Po osiągnięciu dojrzałości płciowej wzrost gruczołu mlekowego uzależniony jest od cykli płciowych i ma również cykliczny charakter. W tym okresie każdy nowy cykl płciowy przyczynia się do narastania masy gruczołu, głównie przez wzrost przewodów mlekowych wywołany działaniem estrogenów. Rozrost zrazikowo-pęcherzykowy jest dużo słabszy i zależny od czasu trwania fazy lutealnej cyklu płciowego, w której hormon ciała żółtego — progesteron — doprowadza pęcherzyki do całkowitego rozwoju.

Rozwój gruczołu mlekowego w czasie ciąży

Najintensywniejszy rozwój gruczołu mlekowego zachodzi w czasie ciąży. Charakter zmian w tym okresie zależny jest od już osiągniętego stopnia rozwoju w czasie cykli płciowych. U wielu gatunków następuje dalsze wydłużanie się przewodów, ich rozgałęzianie oraz wzrost zrazikowo-pęcherzykowy. Rosnący miąższ gruczołu stopniowo zajmuje coraz większe przestrzenie aż do momentu utworzenia tak gęstej ilości zrazików, że są one przedzielone od siebie jedynie przegrodą z tkanki łącznej.

Początkowo przeważał pogląd, że wzrost miąższu gruczołu w wyniku podziału komórek jest zakończony w pierwszych 2/3 ciąży i dalsze powiększanie się gruczołu jest rezultatem przerostu już istniejących komórek pęcherzykowych. Obecnie wiadomo, że podział komórek występuje nie tylko w czasie ciąży lecz jest jeszcze kontynuowany we wczesnych okresach laktacji (Falconer 9). U myszy np. aktywność mitotyczna zanika do 7 dni po porodzie, u królika również we wczesnej laktacji. U kóz wzrost gruczołu, zmniejszanie się zatok i wypełnianie przestrzeni miąższem występuje dopiero w drugiej połowie ciąży.

Gruczoł mlekowy myszy w okresie 14—18 dnia ciąży zawiera dobrze rozwinięte zraziki i pęcherzyki z pewną ilością wydzieliny. Komórki pęcherzykowe posiadają duże wakuole. Tkanka z takiego gruczołu hodowana w warunkach *in vitro* tylko na pożywce „199” lub z dodatkiem kortyzolu wykazywała intensywną degenerację pęcherzyków. Dodanie insuliny sprawiało, że pęcherzyki przeżywały, były nieco rozszerzone i niektóre zawierały ziarnistości ale komórki wydzielnicze nie posiadały wakuoli. Najlepiej przeżywały skrawki przy jednoczesnej obecności insuliny i kortyzolu w pożywce (Elias 8).

Lasfarques (17) badał rolę insuliny w rozwoju tkanki gruczołu mlekowego myszy we wczesnym okresie ciąży (do 10 dni). W skrawkach kontrolnych, hodowanych tylko na pożywce (roztwór agaru i pożywka „199”)

stwierdził ich degenerację. Nie było komórek nabłonkowych ani przewodów mlekowych (nawet głównych), trudno było zaobserwować tkankę łączną i tłuszczową. Dodatek insuliny nieznacznie tylko poprawił wygląd hodowli dając obraz tkanki tłuszczowej zbliżony do normalnego. Mało efektywna była również kombinacja insuliny i progesteronu. Dopiero współdziałanie insuliny, progesteronu, estrogenu i prolaktyny wywołało wzrost pęcherzyków. Pęcherzyki miały niewielkie światło i były wypełnione ziarnistościami. Udało się zaobserwować nieliczne mitozy. Usunięcie insuliny z tego zestawu wywoływało pewne zmiany degeneracyjne w tkance tłuszczowej i nabłonku wydzielniczym (występowanie jąder pyknotycznych). Fakt ten może przemawiać za działaniem insuliny jako stymulatora aktywności specyficznych hormonów.

Cowie i in. (5) przytacza doświadczenie nad kozłętami, którym po usunięciu jajników przez okres równy ciąży podawano estrogen i progesteron, a po porodzie przerwano ich podawanie i tylko regularnie dojono. Tkanka zrazikowo-pęcherzykowa gruczołu rozwinęła się normalnie, a wydajność całkowita stanowiła $\frac{2}{3}$ wydajności kontrolnej. Gdy po serii zastrzyków z hormonów jajnikowych gruczoł usunięto i zbadano, okazało się, że jest on umiarkowanie rozwinięty, zawiera sporo tkanki łącznej i małe ilości mięszu, z niedojrzałymi pęcherzykami w zrazikach. Pozwoliło to na wysnucie pośredniego wniosku, że znaczna część gruczołu mlekowego rozwija się w czasie laktacji i że bodziec dojenia musi być odpowiedzialny za proliferację tkanki przez wywoływanie wydzielania hormonów laktogennych z przysadki. Wniosek ten potwierdziło doświadczenie nad kozłętami pozbawionymi jajników i dojonymi dwa razy dziennie bez uprzedniego podania estrogenu i progesteronu. Zwierzęta te stopniowo zaczęły dawać mleko. U podobnie dojonych kozłąt lecz z przeciętą szypułą przysadki nie nastąpił ani rozwój gruczołu ani sekrecja. Ograniczony rozwój zrazikowo-pęcherzykowy zapoczątkowany przez hormony jajnikowe przy braku bodźca dojenia wskazuje, że w drugiej połowie ciąży hormony przysadki (lub też hormony łożyska) muszą odgrywać ważną rolę w mamogenezie.

W tym okresie, podobnie jak w poprzednich wyraźnie uwidacznia się rola hormonów jajnikowych, które w dalszym ciągu wpływają na rozwój gruczołu, zwłaszcza wzrost zrazikowo-pęcherzykowy i działanie których jest nadal ściśle związane z obecnością hormonów przedniego płata przysadki. Jednocześnie pewien wpływ na omawiane procesy mają hormony łożyskowe. Insulina, podobnie jak w ciągu poprzednich okresów działa ogólnie, zwiększając intensywność procesów zachodzących w gruczole, a obecność kortyzolu jest nadal wymagana dla pomyślnego przebiegu hodowli tkankowych.

LITERATURA

1. Balinsky B.J.: *Trans. R. Soc. Edinb.*, 62 (1), 1950.
2. Banarjee M.R., Rogers F.H.: *J. Endocr.*, 49 (1), 39, 1971.
3. Ceriani R.L.: *Devl. Biol.*, 21 506, 1970a.
4. Ceriani R.L.: *Devl. Biol.* 21 530, 1970b.
5. Cowie A.T., Kon S.K.: „Milk”: The mammary gland and its secretion. Tom 1, Academic Press, 1961.
6. Dilley W.G.: *Diss. Abstr. Int. Sect. B*, 31 (10) 5808, 1971.
7. Elias J.J.: *Science*, 126 842, 1957.
8. Elias J.J.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 101 500, 1959.
9. Falconer I.R.: *Lactation*, London, Butterworths, 1971.
10. Forsyth J.A.: *J. Dairy Res.*, 3 419, 1971.
11. Hardy M.H.: *Journal of Anatomy*, 84 (4) 388, 1950.
12. Jacobson D.: W „Milk”: The mammary gland and its secretion, Tom. 1, 127, Academic Press, 1961.
13. Koziorowska J.: *Acta Med. Polona.*, 3 237, 1962.
14. Kratochwil K.: *Devl. Biol.*, 20 46, 1969.
15. Kratochwil K.: *J. Embryol. Exp. Morph.*, 25 (1) 141, 1971.
16. Lasfarques E.Y. i Murray M.R.: *Devl. Biol.* 1 413, 1959.
17. Lasfarques E.Y.: *Exp. Cell Res.* 28 531, 1962.
18. Ohlenroth G., Kaush W., Pardon F., Mönkemeier D.: *Z. Geburtsh. Gynäk.*, 174 (2) 139, 1972.
19. Prop F.J.A.: *Exp. Cell Res.* 20 256, 1960.
20. Prop F.J.A.: *Exp. Cell Res.*, 24 629, 1961.
21. Shoneim S.E.M.: *Diss. Abstr. Int., Sect. B*, 32 (9) 5276 — wg *Dairy Sci. Abstr.* 34, 10, 1972.
22. Sud S.C., Tucker H.A. i Meites J.: *J. Dairy Sci.* 51 (2) 210, 1968.
23. Sud S.C.: *Indian J. Exp. Biol.*, 9 (3) 307, 1971.
24. Talwalker P.K. i Meites J.: *Proc. of Soc. for Exp. Biol. and Med.* 107 (4) 880, 1961.
25. Zaks M.: *Gruczoł mleczny zwierząt i człowieka*, PWRiL, Warszawa, 1969.